ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

TOMSK NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

NATIONAL RESEARCH TOMSK STATE UNIVERSITY

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ XII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ-ОНКОЛОГОВ, ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАМН Н.В. ВАСИЛЬЕВА

PROCEEDINGS OF THE ALL-RUSSIAN XII CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS-ONCOLOGISTS IN MEMORY OF ACADEMICIAN N.V. VASILYEV

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

CURRENT ISSUES OF FUNDAMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

27-28 апреля 2017 г.

April 27-28, 2017

ТОМСК
2017

УДК 616-006
ББК 57

Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии», 27–28 апреля 2017 г., г. Томск / под ред. Е.Л. Чойнзонова, Э.В. Галажинского, Н.В. Чердынцевой. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2017. – 150 с.

Proceedings of the All-Russian XII Conference of young scientists on Current Issues in Fundamental and Clinical Oncology dedicated to the memory of the outstanding Russian scientist N.V. Vasilyev, April 27–28, 2017, Tomsk / edited by E.L. Choynzonov, E.V. Galazhinskiy, N.V. Cherdyntseva. Tomsk: Tomsk University press, 2017. – 150 p.

ISBN 978-5-7511-2483-0

Сборник содержит материалы XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» и отражает основные достижения исследований молодых специалистов разных уровней, от студентов, практических врачей до докторов наук. Конференцию отличает междисциплинарный характер. В сборнике представлены научные статьи молекулярных биологов, химиков, физиков, клиницистов, радиологов, хирургов и специалистов смежных областей. Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов предназначен для исследователей в области фундаментальной и клинической онкологии.

The conference proceedings contain the papers of young scientists: molecular biologists, chemists, physicists, clinicians, radiologists and surgeons.
The Conference proceedings of the All-Russian XII Conference of young scientists are intended for researches in the field of fundamental and clinical oncology.

УДК 616-006
ББК 57

Рецензенты:
проф. В.И. Чернов, проф. В.Е.Гольдберг, проф. Л.А. Коломиец,
проф. Е.М. Слонимская, проф. С. А. Тузиков

The reviewers:
Prof. V.I. Chernov, Prof. V.E. Goldberg, Prof. L.A. Kolomiets,
Prof. E.M. Slonimskaya, Prof. S.A. Tuzikov

ISBN 978-5-7511-2483-0

© Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 2017
© Tomsk national research medical center of the Russian academy of sciences, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Пирмамедова С.С. IL-10 у больных раком яичников с различным ответом опухоли на неоадъювантную химиотерапию 9
Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Анализ клинического применения препаратов на растительной основе в лечении некротических поражений орофарингеальной зоны у больных ФГБУ РНЦРР 11
Аксёненко А.Э. Реакция гемостатического потенциала в ответ на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 12
Александров О.А., Пикин О.В., Амиралиев А.М., Вурсол Д.А. Циркулярная резекция верхней полой вены без протезирования у больных с опухолью средостения 14
Багдасарова Д.В., Старкова М.В., Усов Ф.Н., Зикиряходжаев А.Д. Собственный опыт использования осмотического экспандера при реконструкции молочной железы 15
Бежанова И.В., Берлев Е.Г. Возможности лапароскопического стадирования в лечении местнораспространенного рака шейки матки 16
Безгодова Н.В., Крахмаль Н.В., Телегина Н.С. Оценка экспрессии белков ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы 18
Белевич Ю.В., Гольдберг А.В. Комбинированное лечение рака гортани и гортаноглотки с использованием противоопухолевой химиотерапии 19
Близнюк А.С., Авдалян А.Ф., Лазарев А.М. Взаимосвязь амплификации гена *HER2/Neu* и реаранжировки *EML4-ALK* с некоторыми клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого 1–2-й стадии 21
Богатенков К.А., Афанасьева Н.Г., Важенин А.В. Возможности гибридного метода ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике рецидивов рака органов головы и шеи 23
Васильев Р.В. Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении синоназальных карцином 24
Васильев С.А., Агаб А.В., Фишман В.С., Климова В.С., Сухих Л.Г., Сухих Е.С. Ответ на радиационно-индуцированное повреждение ДНК в нокаутных модельных системах 26
Гаврилова А.В., Федянина А.А., Козлов О.В., Романова Е.А. Современная тактика проведения внутриполостной лучевой терапии при раке шейки матки (методология, результаты) 27
Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Балтрукова А.Н. Морфологические особенности рака эндометрия у пациенток старше 70 лет 29
Гатьятов Р.Р., Кулаев К.И., Гнатюк Я.А., Тимофеев С.Н., Колосова Е.С., Печерица Е.Д. Фотодинамическая терапия при стенозирующем центральном раке легкого 31
Геворгян Г.С., Мурадян А.Г. Анализ эффективности применения водоструйного диссектора при выполнении нервосберегающей простатэктомии 33
Геворкян А.Р., Сидоров Д.Ю. Опыт применения суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных раком шейки матки IB1-IIIb стадии 34
Гнатюк Я.А., Печерица Е.Д., Тимофеев С.Н., Гатьятов Р.Р., Колосова Е.С. Имплантируемые венозные порт-системы в лечении онкологических пациентов: собственный опыт 35
Горбунова Е.А. Оценка влияния нутритивной поддержки в послеоперационном периоде на развитие ранних послеоперационных осложнений у больных раком желудка 37
Григорьева А.А., Милойчикова И.А., Стучебров С.Г., Гоголев А.С. Разработка томографического устройства высокого разрешения для ранней диагностики злокачественных новообразований 39
Данилова Н.В., Корниенко И.А., Гурьева С.С., Акасов Р.А., Олейникова Н.А., Харлова О.А. 3D клеточные культуры в сочетании с децеллюляризованными матриксами как модель для разработки противоопухолевых препаратов 41
Дерюшева И.В., Цыганов М.М., Казанцева П.В., Ибрагимова М.К. Исследование связи потери гетерозиготности с безметастатической выживаемостью в опухолевой ткани молочной железы 43
Должикова Ю.И., Петкевич А.А. Перспективы применения сверхсшитых полистиролов для элиминации триггеров и медиаторов воспаления 45
Дронова Т.А., Паталяк С.В. Оценка прогностической значимости рецепторов факторов роста EGFR, TGF-BR1 и VEGFR2 у больных люминальным подтипом рака молочной железы 47
Дубровская Н.С., Васильев В.С., Чернов О.Н., Важенин А.В. Роль магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастированием до и после липографтинга. Анализ 3-летнего опыта 49
Епифанов Н.Ю., Амиралиев А.М., Халимон А.И., Бармин В.В. Сегментэктомия по поводу новообразований лёгких с применением 3D-КТ как новой методики предоперационного планирования 50
Ермошина А.Д., Уткина А.Б. Результаты коррекции нутритивной недостаточности у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка 51
Зайцева О.С., Струна В.С. Молекулярные факторы развития рака щитовидной железы 53

Зинченко Д.С., Зинченко С.В. Диагностика больных с метастазами без первичного очага 55
Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Казанцева П.В. Метастатические клоны опухоли молочной железы возникают в процессе клональной эволюции при проведении предоперационной химиотерапии 56
Иванов А.А. Возможность стратификации пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на группы прогноза в зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E и индекса экспрессии KI-67 58
Кишкина А.Ю., Очиров М.О. Клинико-морфологические особенности эндометриоидного рака тела матки у больных I стадии в зависимости от состояния лимфатических коллекторов 60
Кобылецкая Т.М., Зайцев А.М., Кирсанова О.Н., Кисарьев С.А. Применение интраоперационной флюоресцентной диагностики в лечении метастатического поражения головного мозга 62
Кобякова М.И., Евстратова Я.В., Фадеев Р.С., Акатов В.С. Исследование пролиферативной активности клеток острого миелоидного лейкоза в многоклеточных структурах 63
Колегова Е.С., Костромицкий Д.Н. Аденилилциклаза-ассоциированный протеин 1 у больных немелкоклеточным раком легкого 65
Коновалов А.И., Симонов К.А. Терморадиотерапия в лечении первичных и рецидивных сарком мягких тканей 67
Котив А.Б. Экспериментально-клиническое обоснование венозной пластики при расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции 68
Котив Х.Б., Иванцов А.О., Соколенко А.П. Использование комбинации цисплатина и митомицина для неоадъювантной терапии пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника 70
Красных А.А., Милойчикова И.А., Огребо А.В., Стучебров С.Г. Разработка способа экспериментальной верификации дозиметрического планирования лучевой терапии 71
Крахмаль Н.В., Васильченко Д.В., Степанов И.В., Христенко К.Ю., Исаева А.В. Экспрессионные особенности факторов транскрипции при раке молочной железы, ассоциированные с параметрами опухолевой прогрессии 73
Кужанов А.А., Беспалов В.Г., Муразов Я.Г. Химиопрофилактика рака и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы с помощью природного биоактивного комплекса из хвои сосны и ели 74
Куценко И.И., Ребрикова И.В., Никифорович П.А., Сугаипов А.Л., Мордовский А.В. Способ восстановления пищепроводной и голосовой функции у онкологических больных после расширенной ларингэктомии 76
Ляпунов А.Ю. Применение 99mTc гамма-оксида алюминия и 99mTc-фитатного коллоида для визуализации сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки 77
Масри А.А., Сухотько А.С., Старкова М.В., Евтягина Н.В. Современные представления о липофилинге при реконструктивно-пластических операциях. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена 79
Милойчикова И.А., Красных А.А., Стучебров С.Г., Журавлев Д.В., Берчук Д.Ю., Шевченко М.В. Применение пластиковых формирующих элементов для проведения лучевой терапии пучками электронов 81
Митрофанова И.В., Крахмаль Н.В., Дронова Т.А., Булдаков М.А. Связь хитиназоподобного белка YKL-39 с процессами ангиогенеза при злокачественном росте 83
Мордовский А.В., Ребрикова И.В., Куценко И.И., Никифорович П.А., Сугаипов А.Л. Микрохирургическая реконструкция языка свободным реваскуляризированным реиннервированным кожно-мышечным химерным аутотрансплантатом в лечении местно-распространенных опухолей полости рта 85
Моторов В.Р. Эпидемиологические особенности распространенности злокачественных новообразований в Республике Бурятия 86
Мурадян А.Г. Хирургическое лечение больных первичными опухолями надпочечников 88
Мяснянкин М.Ю. Опыт применения неоадъювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении больных меланомой кожи 90
Никифорович П.А., Ребрикова И.В., Куценко И.И., Сугаипов А.Л., Мордовский А.В. Особенности клинической картины папиллярного рака щитовидной железы с мутацией BRAF V600E 91
Орлов Д.С., Носарева О.Л., Шахристова Е.В., Егорова М.Ю., Егорова Д.Ю. Влияние N-этилмалеимида и 1,4-дитиоэритритола на регуляцию апоптоза опухолевых клеток линии P19 при гипоксии 93
Очиров М.О., Кишкина А.Ю. Факторы прогноза лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I стадии (T_1) 94
Патышева М.Р., Андреева А.А. Фенотипические и экспрессионные особенности воспалительного статуса моноцитов периферической крови у больных РМЖ 96
Певзнер А.М., Бычков В.А., Бондарь Л.Н. Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли 98
Пименова М.М., Важенин И.А., Мозерова Е.Я., Ложков А.А., Пелевина А.П., Чибук Д.В. Вклад стереотаксической лучевой терапии в лечение менингиом головного мозга 100

Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Анализ роли сочетаний генов-кандидатов в формировании гиперпластических процессов эндометрия 101
Путеев И.П., Авдеев С.В., Добродеев А.Ю.,Фальтин В.В. Высокочастотная искусственная вентиляции лёгких с использованием бронхолитика тиотропия бромид при проведении торакальных операций у больных раком лёгкого с хронической обструктивной болезнью легких 103
Ребрикова И.В., Поляков А.П., Решетов И.В., Ратушный М.В., Маторин О.В., Филюшин М.М. Комплексная реабилитация пациентов с использованием висцеральных аутотрансплантатов и голосового протезирования в лечении местнораспространенных опухолей верхних пищеварительных и дыхательных путей 104
Решетова Т.А. Первый опыт применения метода эндоскопической ультрасонографии в диагностике опухолевого тромбоза почечной вены и нижней полой вены при раке почки 106
Роговская Т.Т. Лимфатические кисты после лапароскопической и лапаротомной тазовой лимфодиссекциу больных раком эндометрия 108
Родионов Е.О., Цыганов М.М., Ефтеев Л.А., Дерюшева И.В. Персонализированное назначение адъювантной химиотерапии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого III стадии 110
Рябов А.Б., Черемисов В.В., Хомяков В.М., Костырыгин А.К., Пугаев Д.М., Стецюк А.Н. Резекции нижней полой вены у пациентов с местнораспространенными забрюшинными опухолями 111
Семёнов Э.В. Определение маркеров рецидива поверхностного рака мочевого пузыря на основании данных проточной цитофлуориметрии 113
Сердюкова О.С., Веряскина Ю.А. Молекулярно-генетический анализ в диагностике материала пункционной биопсии узловых образований щитовидной железы 114
Слепцова Е.В., Колегова Е.С.Протеинфосфатаза 1В в патогенезе плоскоклеточного рака головы и шеи 116
Спивакова И.О. Эпидемиология колоректального рака в Сибирском федеральном округе 118
Старкова М.В., Багдасарова Д.В., Усов Ф.Н., Зикиряходжаев А.Д. Реконструкция сосково-ареолярного комплекса у больных раком молочной железы: возможности и перспективы .. 119
Стародубцева Д.А. Терморадиотерапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки 121
Степанов И.В., Крахмаль Н.В., Алтыбаев С.Р., Рачковский К.В., Христенко К.Ю. Взаимосвязь экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) с параметрами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки 122
Стецюк А.Н., Черемисов В.В., Колобаев И.В. Малоинвазивные технологии в хирургическом лечении пациентов с GIST пищевода 124
Струна В.С., Зайцева О.С. Влияние таргетной терапии на молекулярные маркеры опухоли почки ...125
Сугаипов А.Л., Ребрикова И.В., Куценко И.И., Никифорович П.А., Мордовский А.В. Эндоларингеальная резекция гортани при ранних стадиях рака (T1-2N0M0) с предоперационной фотодинамической диагностикой 127
Сухотько А.С., Масри А.А. Необходимость выполнения профилактической мастэктомии у больных с генетически обусловленным раком молочной железы 128
Тотиков З.В. Тактика лечения рака толстой кишки, осложненного острой обтурационной непроходимостью 130
Трусов А.А., Костромицкий Д.Н. Протеасомная протеолитическая система у больных немелкоклеточным раком легкого 131
Тукмаков А.Ю. Онкопластические резекции при раке молочной железы 133
Уткина А.Б., Колобаев И.В., Чайка А.В., Ермошина А.Д. Малоинвазивные вмешательства при опухолях нижнегрудного отдела пищевода 135
Фальтин В.В., Авдеев С.В., Шалыгина К.В., Путеев И.П. Комбинированная анестезия ксеноном и дексмедетомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка 136
Федорова М.Д., Миннегалиева А.Э., Говердовская Н.В., Абрамов П.М., Елкин Д.С. Энхансер-ассоциированная РНК вируса папиллом человека регулирует экспрессию вирусных онкогенов 138
Цыденова А.А., Фролова А.Е. Связь экспрессии инсулиноподобного фактора роста 6 с экспрессией тирозинкиназного рецептора IGF-IR и рецепторами адипонектина в ткани колоректального рака 140
Широких И.М., Тукмаков А.Ю.Использование аутологичных, биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы 142
Юдин А.А.КТ-волюметрия печени и метастатических очагов в планировании лечебной тактики у больных с билобарным метастатическим поражением печени при колоректальном раке – непосредственные результаты хирургического лечения 144
Южаков А.Д. Дозиметрия терапевтического пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120 145
Юрин Р.И., Левченко Н.Е., Хандогин Н.В., Мамонтов О.Ю. Влияние видеоторакоскопических технологий на проявления операционного стресса при хирургическом лечении рака легкого 147

CONTENT

Abakumova T.V., Dolgova D.R., Gening S.O., Pirmamedova S.S. IL-10 of patients with ovarian cancer with different tumor response to neoadjuvant chemotherapy 9
Avanesov A.M., Gvozdikova E.N. Nalysis of the clinical use of herbal medicinal products in the treatment of necrotic lesions of the oropharyngeal area. Patients 11
Aksenenko A.E. Reaction of hemostatic potential in response to tissue hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease 12
Alexandrov O.A., Pikin O.V., Amiraliev A.M., Vursol D.A. Circumferential superior vena cava resection without prosthesis in patients with mediastinal tumor 14
Bagdasarova D.V., Starkova M.V., Usov F.N., Zikiryahodzhaev A.D. Own experience of using tissue osmotic expander in breast reconstruction 15
Bezhanova E.G., Berlev I.V. Laparoscopic staging in treatment of locally-advanced cervical cancer 16
Bezgodova N.V., Krakhmal N.V., Telegina N.S. Evaluation of expression ERG and PBOV1 proteins in acinar prostatic adenocarcinoma 18
Belevich Yu.V., Goldberg A.V. Combined treatment of cancer of the larynx and hypopharynx with the use of anticancer chemotherapy 19
Bliznuk A.S., Avdalyan A.M., Lazarev A.F. The relationship between the amplification of her2/neu gene and rearrangements of eml4-alk with some clinical and morphological parameters and survival in patients with adenocarcinoma stage 1-2 21
Bogatenkov K.A., Afanaseva N.G., Vazhenin A.V. Capabilities of the hybrid method PET/CT pet with 18F-FDG in the diagnosis of recurrent cancer of the head and neck organs 23
Vasilev R.V. Local hyperthermia in treatment of sinonasal carcinoma 24
Vasilyev S.A., Agab A.V., Fishman V.S., Klimova V.S., Sukhikh L.G., Sukhikh E.S. Radiation-induced DNA damage response in knockout model systems 26
Gavrilova A.V., Fedyanina A.A., Kozlov O.V., Romanova E.A. Modern tactics of intracavitary brachytherapy for cervical cancer (methodology, results) 27
Gavrish Yu.E., Artemyeva A.S., Baltrukova A.N. Morphological features of endometrial cancer in patients older than 70 years old 29
Gatyatov R.R., Kulaev K.I., Gnatjuk J.A., Timofeev S.N., Kolosova E.S., Pecherica E.D. Photodynamic therapy in stenotic central lung cancer 31
Gevorgyan G.S., Muradyan A.G.First experience hydrodissection of neurovascular bundles during open nerve-sparing prostatectomy 33
Gevorkyan A.R., Sidorov D.Y. Experience with superselective intra-arterial chemotherapy in patients with cervical cancer stage IB1-IIIb 34
Gnatyuk Y.A., Pecheritsa E.D., Timofeev S.N., Gatyatov R.R., Kolosova E.S. Implanted venous port of system in treatment of oncological patients: own experience 35
Gorbunova E.A. Evaluation of the effect of nutritional support in the postoperative period on the development of early postoperative complications in patients with gastric cancer 37
Grigoryeva A.A., Miloichikova I. A., Stuchebrov S.G., Gogolev A.S. Development of the high-resolution tomographic device for the early diagnosis of malignant neoplasms 39
Danilova N.V., Kornienko I.A., Guryeva S.S., Akasov R.A., Oleynikova N.A., Kharlova O.A. 3D cell cultures combined with decellularized tissue matrix as a model of cancer drug development 41
Deryusheva I.V., Tsyganov M.M., Kazantseva P.V., Ibragimova M.K. Association study of loss of heterozygosity and metastasis-free survival in breast cancer tissue 43
Dolzhikova Yu., Petcevich A. Hypercrosslinked polystyrene are promising hemosorbes for the elimination of triggers and mediators of inflammation 45
Dronova T.A., Patalyak S.V. Prognostic significance of the growth factor receptors EGFR, TGF-BR1 and VEGFR2 in the luminal breast cancer patients..... 47
Dubrovskaya N.S., Vasilev V.S., Chernova O.N., Vazhenin A.V. Role of magnetic resonance mammography with dynamic contrast enhancement before and after fat grafting. The analysis of 3 years of experiments 49
Epifanov N.U., Amiraliev A.M., Khalimon A.I., Barmin V.V. Segmentectomy for lung tumors using 3D-CT as a new technique in preoperative planning 50
Ermoshina A.D., Utkina A.B. Results of malnutrition correction in patients with malignant tumors of the esophagus and stomach 51
Zaitseva O.S., Struna V.S. Molecular factors involved in the development of thyroid cancer 53

Zinchenko D.S., Zinchenko S.V. Diagnostics of patients with cup-syndrom 55
Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Kazantseva P.V. Metastatic breast tumor clonal evolution during neoadjuvant chemotherapy 56
Ivanov A.A. The possibility of stratification of patients with papillary thyroid cancer into groups of survival depending on the status of the mutation *BRAF* V600E and expression of KI-67 58
Kishkina A.Yu., Ochirov M.O. Clinical and morphological peculiarities of endometrioid cancer of the uterine bone in patients with stage I, depending on the state of lymphatic collectors 60
Kobyletskaya T.M., Zaitsev A.M., Kirsanova O.N., Kisaryev S.A. Fluorescent diagnostics in the treatment of brain metastasis 62
Kobyakova M.I., Evstratova Y.V., Fadeev R.S., Akatov V.S. The study of proliferative activity of acute myeloid leukemia cells in multicellular structures 63
Kolegova E.S., Kostromitsky D.N. Adenylyl cyclase-associated protein 1 in patients with non-small cell lung cancer 65
Konovalov A.I., Simonov K.A. Thermoradiotherapy in the treatment of primary and recurrent soft tissue sarcoma 67
Kotiv A.B. Experimental and clinical substantiation of extended gastropancreatoduodenal resection with vessel reconstruction 68
Kotiv K.B., Ivantsov A.O., Sokolenko A.P. Combination of cisplatin and mitomycin c in neoadjuvany therapy for BRCA1-associated ovarian cancer 70
Krasnykh A.A., Miloichikova I.A., Ogrebo A.V., Stuchebrov S.G. Development of the method for experimental verification of radiotherapy dosimetry planning 71
Krakhmal N.V., Vasilchenko D.V., Stepanov I.V., Khristenko K.Y., Isaeva A.V. Expression features of transcription factors in breast cancer associated with tumor progression 73
Kuzhanov A.A., Bespalov V.G., Murazov Y.G. Chemoprevention of prostate cancer and treatment of benign prostatic hyperplasia by natural bioactive complex from the needles of pine and spruce 74
Kutsenko I.I., Rebrikova I.V., Nikiforovich P.A., Sugaipov A.L., Mordovskiy A.V. Method of recovery of the digestive and voice function in oncological patients after the expanded laringectomy 76
Lyapunov A.Yu. The Using of ^{99m}Tc-Al_2O_3 and ^{99m}Tc-phytate colloid for sentinel lymph node imaging in invasive cervical cancer sparing surgery 77
Masri A.A., Sukhotko A.S., Starkova M.V., Evtyagina N.V. Modern concepts of lipofilling with reconstructive plastic surgery. Experience of P. Herzen mori 79
Miloichikova I.A., Krasnykh A.A., Stuchebrov S.G., Zhuravlev D.V., Berchuk D.Yu., Shevchenko M.V. The application of plastic forming elements for electron beam radiation therapy 81
Mitrofanova I.V., Krakhmal N.V., Dronova T.A., Buldakov M.A. The relations of chitinase-like protein YKL-39 with angiogenesis in malignant tumors 83
Mordovskiy A.V., Rebrikova I.V., Kutsenko I.I., Nikiforovich P.A., Sugaipov A.L. Microsurgical reconstruction of the tongue revascularized, reinnervated skin-muscle chimeric autograft in the treatment of oral cavity cancer 85
Motorov V.R. Epidemiological features of prevalence malignant neoplasms in the Republic of Buryatia 86
Muradyan A.G. Surgical treatment of patients with primary adrenal tumors 88
Myasnyankin M.J. Experience of neoadjuvant photodynamic therapy in surgical management of patients melanoma 90
Nikiforovich P.A., Rebrikova I.V., Kutsenko I.I., Sugaipov A.L., Mordovskiy A.V. Clinical picture of papillary thyroid carcinoma with BRAF V600E mutation 91
Orlov D.S., Nosareva O.L., Shakhristova E.V., Egorova M.Y., Egorova D.Y. The effects of N-ethylmaleimide and 1,4-dithioerythritol on apoptosis of P19 tumor cells under hypoxia 93
Ochirov M.O., Kishkina A.Yu. Factors of predicting lymphogenous metastasis in patients with stage I endometrial cancer (T1) 94
Patysheva M.R., Andreeva A.A. Phenotypic and expression features by inflammatory status of peripheral blood monocytes in patient with brest cancer 96
Pevzner A.M., Bychkov V.A., Bondar L.N. Clinical course of head and neck squamous cell carcinoma depending on the morphological characteristics of the primary tumor 98
Pimenova M.M., Vazhenin J.A., Mozerova E.Ya., Lozhkov A.A., Pelevina A.P., Chibuk D.V. The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of cerebral meningiomas 100
Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Analysis on the role combination of genes candidates in the formation of endometrial hyperplastic processes 101

Puteev I.P., Avdeev S.V., Dobrodeev A.Y., Faltin V.V. Higfrequency lung ventilation and usig bronchodilators tiotropium during thoracic surgery in patients with lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease 103
Rebrikova I.V., Polyakov A.P., Reshetov I.V., Ratyshnyy M.V., Matorin O.V., Filushin M.M. Complex rehabilitation for patient with using visceral flap and voice prosthesis in treatment of locally advanced tumors of upper digestive and respiratory tract 104
Reshetova T.A. The first experience of using endoscopic ultrsound in renal vein and inferior vena cava thrombus in case of renal cell carcinoma 106
Rogovskaya T.T. Lymphocysts after laparoscopic and open pelvic lymphadenectomy for patienswith endometrial cancer 108
Rodionov E.O., Tsyganov M.M., Efteev L.A., Deryusheva I.V. Personalized adjuvant chemotherapy in the combined treatment of iii stage non-small cell lung cancer 110
Ryabov A.B., Cheremisov V.V., Khomyakov V.M., Kostrygin A.K., Pugaev D.M., Stetsyuk A.N. Resection of the vena cava inferior in patients with locally advanced retroperitoneal tumors 111
Semenov E.V. The determination of markers of recurrence of superficial bladder cancer based on the data flow-cytometry 113
Serdyukova O.S., Veryaskina Y.A. Molecular genetic analysis in the diagnosis of the material needle biopsy of thyroid nodyles 114
Slepcova E.V., Kolegova E.S. Protein phosphatase 1B in the pathogenesis of squamous cell carcinoma of head and neck 116
Spivakova I.O. Epidemiology of colorectal cancer in Siberian federal district 118
Starkova M.V., Usov F.N., Zikiryakhozhaev A.D. The nipple-areola complex reconstruction in patients after breast cancer: possibilities and prospects 119
Starodubtseva D.A. Termoradoitherapy in the combined treatment of patients with rectal cancer 121
Stepanov I.V., Krakhmal N.V., Altybaev S.R., Rachkovsky K.V., Khristenko K.U. Correlation between epidermal growth factor (EGFR) expression and parameters of lymphogenous etastasis in rectal cancer 122
Stetsyuk A.N., Cheremisov V.V., Kolobaev I.V. Minimally invasive surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the esophagus 124
Struna V.S., Zaitseva O.S. Effect of targeted therapy on molecular markers of kidney cancer 125
Sugaipov A.L., Rebrikova I.V., Kutsenko I.I., Nikiforovich P.A., Mordovskiy A.V. Endoscopic resection of early laryngeal cancers (T1-2N0M0) with pre-operative photodynamic diagnosis 127
Sukhotko A.S., Masri A.A. Profhylactic nipple-sparing mastectomy in BRCA mutation breast cancer 128
Totikov Z.V. Surgical tactics in patients with colorectal cancer complicated by acute intestinal obstruction 130
Trusov A.A., Kostromitsky D.N. Proteasome proteolytic system in patients with non-small cell lung cancer 131
Tukmakov A.Y. Oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer patients 133
Utkina A.B., Kolobaev V.I., Chaika A.V., Ermoshina D.A. Minimally invasive intervention for tumors of the lower esophagus 135
Faltin V.V., Avdeev S.V., Shalygina K.V., Puteev I.P. Combined anesthesia xenon and dexmedetomidine in radical surgery for gastric cancer 136
Fedorova M.D., Minnegalieva A.E., Goverdovskaya N.V., Abramov P.M., Elkin D.S. Enhancer-associated RNAS of human papillomavirus 16 regulate viral oncogenes expression in cervical carcinoma 138
Tsydenova A.A., Frolova A.E. Relation between expressing insulin-like growth factor binding protein 6 (IGFBP-6) with IGF-IR expression and adiponectin receptors in colorectal cancer tissue 140
Shirokikh I.M., Tukmakov A.Y. Mesh, acellular dermal matrix, autologous flap for implant-based breast reconstruction 142
Yudin A.A. CT-volumetry of liver and metastatic lesions in planning of treatment strategy in patients with colorectal cancer liver metastasis - direct results of surgical treatment 144
Yuzhakov A.D. The treat beam's dosimetry of fast neutrons of the U-120 cyclotron 145
Jurin R.I., Levchenko N.E., Khandogin N.V., Mamontov O.J. Effect of vats technology for presentation operative stress of surgical treatment of lung cancer 147

IL-10 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

Т.В. Абакумова[1], Д.Р. Долгова[1], С.О. Генинг[2], С.С. Пирмамедова[2]

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия[1]
ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия[2]

Цель исследования – определить уровень IL-10 в сыворотке крови и полиморфизм в промоторе его гена G-1082A (rs 1800896) больных раком яичников (РЯ) с различным ответом опухоли на неоадъювантную химиотерапию (НАХТ). В сыворотке крови 97 первичных больных РЯ и 64 практически здоровых женщин методом ИФА определяли уровень IL-10. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов цитокинов проводили с использованием аллель-специфической ПЦР. Был выбран полиморфный вариант в промоторе генов IL-10 G-1082A (rs 1800896). Больные РЯ в неоадъювантном режиме получали 2 курса химиотерапии по схеме АР. Эффективность НАХТ оценивали по результатам клинических исследований и по степени лечебного патоморфоза опухоли. Установлено, что уровень IL-10 повышен у больных РЯ в группе прогрессирования опухоли по сравнению с остальными группами. Показано, что группа с полным ответом опухоли на НАХТ ассоциируется с генотипом GG IL-10. Группа стабилизации опухоли ассоциируется с генотипом GA IL-10. Группа с прогрессированием опухоли ассоциируется с генотипом AA IL-10. Полученные результаты предполагают возможность рассмотрения полиморфизма и уровня продукции IL-10 в качестве прогностического критерия эффективности химиотерапии при РЯ.
Ключевые слова: рак яичников, IL-10, полиморфизм гена.

IL-10 OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER WITH DIFFERENT TUMOR RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

T.V. Abakumova[1], D.R. Dolgova[1], S.O. Gening[2], S.S. Pirmamedova[2]

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia[1]
Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia[2]

The purpose of the study was to evaluate IL-10 levels in serum and its polymorphism in the promoter of the gene G-1082A (rs 1800896) of ovarian cancer (OC) patients with different tumor neoadjuvant chemotherapy (NACT) response. We determined the levels of IL-10 by enzyme-linked immunosorbent assay in the blood serum of 97 patients with primary ovarian cancer and 64 healthy women. Analysis of polymorphic variants of specific sections of cytokine genes was performed using allele-specific PCR. Polymorphic variant was selected within the promoters of IL-10 G-1082A (rs 1800896). Patients with ovarian cancer received 2 courses of chemotherapy according to the AP scheme in neoadjuvant regime. The NACT efficacy was assessed by the results of clinical examinations and on the degree of tumor therapeutic pathomorphism. The interrelation between cytokine production and the therapy efficacy indicators was assessed using non-parametric Kruskal-Wallis analysis ($p \leq 0,05$). The level of IL-10 was elevated in patients with ovarian cancer in the tumor progression group compared to the other groups. We showed that the group with complete tumor NACT response is associated with the GA IL-10 genotype. The tumor stabilization group is associated with GA IL-10 genotype. The tumor progression group is associated with AA IL-10 genotype. These results suggest the possibility of considering the polymorphisms of the studied cytokines and IL-10 production level as prognostic criteria of chemotherapy effectiveness in OC patients.
Key words: ovarian cancer, IL-10, gene polymorphism.

Показано, что уровень отдельных цитокинов, а также их баланс в значительной степени формируются в соответствии с генетическим полиморфизмом. Многие из известных аллельных вариантов различаются по уровню экспрессии соответствующего гена. Этим определяется уровень продукции и выраженность эффектов данного цитокина [1]. Существует мнение, что таким образом формируется механизм, связывающий генетические варианты цитокинов с особенностями их продукции в норме и при патологии [2]. НАХТ при РЯ является вторым основным компонентом лечения [3, 4]. Однако лечение цитостатиками прекращают в 25% случаев из-за развития выраженных побочных эффектов. Цель исследования – оценить уровень IL-10 в сыворотке крови и полиморфизм в промоторе его гена G-1082A (rs 1800896) больных РЯ с различным ответом опухоли на НАХТ.

В исследование включены 97 первичных больных РЯ III-IV стадии по FIGO и 64 практически здоровых женщин сопоставимого возраста (группа контроля). Пациентки в неоадъювантном режиме получали 2 курса ПХТ по схеме АР (цисплатин 75 мг/м^2, доксорубицин 50 мг/м^2). Эффективность

Таблица

Распределение частоты генотипа IL-10 (G-1082A) и аллелей полиморфизма гена IL-10 у больных РЯ в зависимости от эффективности НАХТ

Частота генотипа	Контроль n=64,%	Больные РЯ				OR (95% CI)	df=1 χ^2 (p)
		Полный ответ n=30,%	Частичный ответ n=19,%	Стабилизация n=24,%	Прогрес-сирование n=22,%		
GG	31,8	70,0	62,5	0	50,0	5,00 (1,12-22,27) a 3,57 (0,75-17,09) b 0,23 (0.01-4,64) c 2,14 (0,27-16,81) d	5,76 (0,06) a
GA	61,4	20,0	37,5	100	25,0	0,16 (0,03-0,83) a 0,38 (0,08-1,79) b 5,73 (0,29-113,05) c 0,21 (0,02-2,19) d	2,96 (0,23) b 2,39 (0,3) c
AA	6,8	10,0	0	0	25,0	1,52 (0,14-16,33) a 0,70 (0,03-14,78) b 1,32 (0,06-29,80) c 4,56 (0,36-58,27) d	2,65 (0,27) d

Примечание: n - размер выборки; OR – отношение шансов; 95% CI 95% доверительный интервал для отношения шансов; χ^2 - значение теста хи-квадрат для различий по частотам генотипов и аллелей между контрольной и выборкой больных с раком яичников; a – различия между контрольной группой и больными РЯ с полным ответом после НАХТ; b – различия между контрольной группой и больными РЯ с частичным ответом после НАХТ; c - различия между контрольной группой и больными РЯ со стабилизацией процесса после НАХТ; d - различия между контрольной группой и больными РЯ с прогрессированием опухоли после НАХТ.

НАХТ оценивалась по результатам клинических, инструментальных исследований, уровню маркера СА-125 и по степени лечебного патоморфоза опухоли.

Уровень IL-10 в сыворотке крови определяли твердофазным ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест-Волга» (Россия). Для оценки связи полиморфизма гена цитокина с эффективностью НАХТ проводили анализ полиморфных вариантов специфических участков гена с использованием аллель-специфической ПЦР. Для молекулярно-генетического исследования был выбран полиморфный вариант в промоторе гена IL-10 G-1082A (rs 1800896). Связь продукции цитокинов с показателями эффективности терапии оценивали, применяя непараметрический анализ Краскела – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня значимости $p \leq 0,05$.

В результате проведенных исследований было установлено возрастание уровня IL-10 в сыворотке крови больных РЯ (9,31±1,12 пг/мл - при полном ответе, 8,67±0,98 пг/мл - при частичном ответе, 10,49±1,34 пг/мл – при стабилизации, 12,33±1,25 пг/мл – при прогрессировании против 2,62±1,03 пг/мл в контрольной группе). Анализ частот встречаемости исследованных генотипов в группах больных РЯ с различным ответом опухоли на химиотерапию показал вариативность ответа в зависимости от генотипа пациентов РЯ.

Согласно данным таблицы, полный и частичный ответ опухоли на НАХТ ассоциирован с генотипом GG, стабилизация - с генотипом GA, а минорный генотип AA связан с прогрессированием опухолевого процесса.

Таким образом, полиморфизм гена IL-10 у больных РЯ ассоциирован с уровнем этого цитокина и с ответом опухоли на НАХТ. Это позволяет предполагать возможность рассмотрения полиморфизмов, ассоциированных с изменением уровня IL-10, в качестве прогностических критериев эффективности НАХТ при РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bidwell J., Keen L., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., D'Alfonso S.* Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 1. Genes. Immun. 2001; 2(2): 61-70. doi: 10.1038/sj.gene.6363733.

2. *Горева Е.П., Силков А.Н., Максимов В.Н., Пономарева А.П., Малиновская Е.А., Сенников С.В.* Аллельный полиморфизм генов IL-2 и IL-18 и риск развития рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2010; Приложение 1: 36-37.

3. *Покатаев И.А., Стенина М.Б., Читая Л.В., Жорданиа К.И., Тюляндин С.А.* Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20(2): 34-40.

4. *Mehta D.A., Hay J.W.* Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2014; 132(3): 677-683. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.021.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ ФГБУ РНЦРР

А.М. Аванесов[1,2], Е.Н. Гвоздикова[1,2]

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии», г. Москва, Россия[1]
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия[2]

Лечение онкологических заболеваний - сложная полидисциплинарная проблема, требующая решения. Мукозиты - одно из самых распространенных и тяжелых осложнений проводимого противоопухолевого лечения. Применение препаратов на растительной основе у больных со злокачественными новообразованиями слизистой оболочки рта и челюстно-лицевой области показывает хорошие результаты и может рассматриваться как один из перспективных методов профилактики и лечения мукозитов.
Ключевые слова: мукозит, растительные препараты, лучевая терапия.

ANALYSIS OF THE CLINICAL USE OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF NECROTIC LESIONS OF THE OROPHARYNGEAL AREA. PATIENTS

A.M. Avanesov[1,2], E.N. Gvozdikova[1,2]

Federal state budgetary institution Russian scientific center of roentgenology and radiology, Moscow, Russia
Federal state Autonomous educational institution of higher professional education Russian University of peoples friendship, Moscow, Russia

Treatment of cancer is a complex multi-disciplinary problem requiring a solution. Mucosities are one of the most common and serious complications from ongoing cancer treatment. The use of herbal medicinal products in patients with malignant tumors of the oral mucosa and maxillofacial region shows good results and can be considered as one of the promising methods for the prevention and treatment of mucositis.
Key words: mucositis, herbal preparations, and radiation therapy.

Онкологическая заболеваемость, несмотря на заметный прогресс в понимании патогенеза, разработке методов диагностики и лечения, продолжает неуклонно возрастать [1-6]. Лечение онкологических заболеваний проводится хирургическими, химиотерапевтическими и лучевыми методами в зависимости от множества факторов и часто сопровождается развитием осложнений. Частота их возникновения неодинакова, наиболее часто встречаются энтеропатии (до 90%), развитие которых начинается с язвенно-некротического поражения полости рта в виде мукозита [1, 2, 6].

Мукозит - тяжелое осложнение, которое увеличивает продолжительность госпитализации, потребность в нутритивной поддержке и медикаментах, может привести к летальному исходу: косвенно - в результате тяжелой нутритивной недостаточности и ее осложнений, либо непосредственно – вследствие сепсиса [3-5]. В настоящее время не существует 100% эффективных методов лечения мукозитов, в связи с чем поиск новых препаратов и разработка подходов для профилактики и лечения мукозита по-прежнему остаются актуальными.

С 2013 года на базе Российского научного центра рентгенорадиологии мы изучаем вопросы профилактики и лечения мукозитов у больных, получающих комбинированное лечение по поводу злокачественных новообразований СОПР и ЧЛО. У данной категории больных используются следующие принципы лечения мукозитов:

Этиопатогенетическая направленность проводимого местного лечения. По данным S. Sonis, первым этапом развития мукозита является фаза инициирования (в которой высвобождаются кислородные радикалы).

Индивидуальная работа в отношении средств и методов индивидуальной гигиены полости рта и средств профилактики язвенно-некротических поражений полости рта, индивидуальный подбор средств гигиены полости рта, объективная динамическая оценка уровня индивидуальной гигиены полости рта с помощью индексов гигиены.

Применение нетоксичных препаратов, не оказывающих подавляющего действия на регенерационную способность слизистой оболочки полости рта, а также позволяющих не нагружать больного, без того получающего большие дозы цитотоксических нагрузок. Это в настоящее время международная тенденция.

Малоинвазивность, применение препаратов локальной доставки веществ пролонгированного действия.

Основываясь на данных принципах при лечении мукозитов у больных ФГБУ РНЦРР, мы применяли препараты Тонзинал и пластины ЦМ-1. Это современные препараты из лиофилизированных экстрактов растений. В этой группе препаратов существуют такие препараты, как детоксикал и меглизал, которые воздействуют не только местно, но и могут быть использованы для снятия интоксикации. После орошения полости рта раствором Тонзинала накладываются пластины, которые рассасываются 3-4 ч, после чего удаляются, при этом на поверхности слизистой оболочки образуется защитная пленка, которая продолжает свое воздействие на полость рта. Такая процедура повторяется 3-4 раза в день на протяжении всего этапа лечения: химиотерапии, лучевой терапии или их сочетания.

Получение корректных и сопоставимых данных об истинной частоте и распространенности мукозита, а также эффективности методики лечения является непростой исследовательской задачей. Это обусловлено существующим разнообразием групп пациентов (вид опухоли, ее локализация, стадия) и методов лечения (трансплантация, химиотерапия, лучевая терапия, комбинированные режимы). Тем не менее у всех больных той небольшой группы, которую мы наблюдали в ФГБУ РНЦРР, мы отмечали улучшение гигиенического статуса полости рта в 100% случаев, снижение болевых ощущений – в 67%, снижение сухости – в 56%, снижение жжения – в 45%. 10% больных не отмечали положительного эффекта от назначенной терапии.

Таким образом, применение данных препаратов в сочетании с коррекцией навыков индивидуальной гигиены полости рта, безусловно, эффективно в отношении лечения мукозитов. Но по-прежнему актуальным является поиск новых средств, новых препаратов, новых методик лечения и диагностики эффективности лечения, которые позволят более оперативно помогать при мукозитах абсолютно всем категориям больных и при этом не оказывать токсического действия на организм больного в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е.* Клиническая онкология. М., 2008; 263.

2. *Гершанович М.Л.* Коррекция желудочно-кишечных осложнений химиотерапии. Материалы Ежегодной Российской онкологической конференции; 1999 ноябрь – декабрь 29-12. С.-Петербург: НИИ онкологии, 1999.

3. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20(3).

4. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.* Онкология. Национальное руководство. 2008.

5. *Patrick J., Stiff M.D.* The Challenges of Oral Mucositis and Its Therapy. The J Support Oncol 2004; 2: Suppl 2: 70-72.

6. *Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н.* Современные методы коррекции побочного действия цитостатиков. Онкология на рубеже 21 века. Возможности и перспективы. Международный научный форум: Материалы. М.: 1999; 68-69.

РЕАКЦИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА В ОТВЕТ НА ТКАНЕВУЮ ГИПОКСИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.Э. Аксёненко

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия

Исследование гемостатического потенциала у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в режиме реального времени выполнено с помощью низкочастотной пьезотромбоэластографии цельной крови. Для оценки функционального состояния системы гемостаза использована проба со стандартизированным тест-раздражителем, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, что дает возможность стратифицировать пациентов с ХОБЛ по типам реакции для выбора оптимальных методов коррекции повышенного риска тромбоза или кровоточивости в периоперационном периоде.

Ключевые слова: ХОБЛ, пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, периоперационный период.

REACTION OF HEMOSTATIC POTENTIAL IN RESPONSE TO TISSUE HYPOXIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.E. Aksenenko

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

A study of the haemostatic potential in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in real time was performed using low-frequency piezotromboelastography of whole blood. To assess the functional state of the hemostasis system, a sample with a standardized test stimulus is used, which is tissue hypoxia, which makes it possible to stratify patients with COPD by the type of reaction for choosing the optimal methods for correcting the increased risk of thrombosis or bleeding in the perioperative period.
Key words: COPD, piezotromboelastography, perioperative risk, haemostatic potential.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - социально значимое заболевание, которое напрямую или косвенно связано с табакокурением. Ее прогрессирование приводит не только к выраженным нарушениям дыхательной функции, но и к ряду критических изменений других гомеостатических систем [1, 2]. В частности, нарушение легочного кровообращения негативно сказывается и на системе регуляции агрегатного состояния крови. Риск тромбогеморрагических осложнений при этом заболевании чрезвычайно велик. Тем не менее вопросам оценки гемостатического потенциала уделяется недостаточное внимание [3].

Большая распространенность табакокурения продолжает оставаться одной из причин высокой заболеваемости и преждевременной смертности населения планеты [4]. Одним из наиболее часто встречающихся осложнением табакокурения является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в результате прогрессирования которой нарушаются не только дыхательные, но и недыхательные функции легких, в частности, участие легких в регуляции реологических и гемостатических функций крови [1, 2]. Актуальность проблемы тромбозов и кровотечений у пациентов с ХОБЛ в периоперационном периоде не вызывает сомнения. Однако в доступной литературе данных об изменении гемостатического потенциала у больных ХОБЛ весьма мало [3]. Это во многом обусловлено отсутствием стандартизованных методов исследования гемостатического потенциала у пациентов с данной патологией.

Целью исследования явилась оценка гомеостатического потенциала цельной крови у пациентов с ХОБЛ.

В исследовании приняло участие 20 добровольцев, из которых 10 пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 55 лет, и 10 здоровых людей в возрасте от 25 до 67 лет (контрольная группа). Все пациенты с ХОБЛ отнесены к группе С по классификации GOLD 2016 [5]. На данном этапе все добровольцы были мужского пола. В качестве неспецифической тестирующей нагрузки использовали вариант гипоксической пробы, заключающейся в однократной, 7-минутной ингаляции стандартной сигареты (Смола 10 мг/сиг; СО 10мг/сиг; Никотин 0,7 мг/сиг).

Гемостатический потенциал крови оценивали с помощью низкочастотного пьезотромбоэластографа (АРП-01М фирмы «Меднорд», Россия), в режиме «point-of-care test» с анализом полного цикла фибриногенеза [6, 7]. В качестве основного критерия для стратификации пациентов выбран показатель константы тромбиновой активности (КТА).

Степень тканевой гипоксии оценивали при помощи газоанализатора крови фирмы Techno Medica GASTAT-navi (Япония) с оценкой PO_2, PCO_2, pH, $CHCO_3$, SO_2 венозной крови.

Результаты

При анализе проведенной функциональной пробы после воздействия тест-раздражителя было выявлено изменение на всех этапах фибриногенеза как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХОБЛ. Исходя из изменений константы тромбиновой активности, все реакции были разделены на 2 типа.

Первый тип, «гиперкоагуляционный», наблюдали у 9 пациентов с ХОБЛ и у 8 здоровых добровольцев после воздействия тест-раздражителя. Было выявлено снижение суспензионной стабильности и повышение агрегационной активности форменных элементов крови на всех этапах фибриногенеза с усилением коагуляционной активности на 25–30% от исходного значения.

Второй тип, «гипокоагуляционный», наблюдали у 1 пациента с ХОБЛ и у 2 здоровых добровольцев после воздействия тест-раздражителя. Было выявлено формирование хронометрической и структурной гипокоагуляции со снижением коагуляционной активности на 25-30%. Однако реакция гемостатического потенциала у пациентов с ХОБЛ была на 20-30% выше, чем у здоровых лиц.

Заключение

Предлагаемая функциональная проба позволяет стратифицировать больных с ХОБЛ по типам реакции для выбора оптимальных методов коррекции повышенного риска тромбоза или кровоточивости в периоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R., Morjaria J.B.* Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. Intern Emerg Med. 2013; 8(7): 567-74. doi: 10.1007/s11739-011-0636-1.

2. *Yang Q., Underwood M.J., Hsin M.K., Liu X.C., He G.W.* Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development. Curr Drug Metab. 2008; 9(7): 661-7.

3. *Цеймах И.Я., Момот А.П., Костюченко Г.И., Мамаев А.Н., Строзенко Л.А., Филипенко М.Л., Карбышев И.А.* Роль патологии системы гемостаза и генетических факторов тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Проблемы клинической медицины. 2013; 1: 66-72.

4. *Хроническая* обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2011; 567.

5. *Global* strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. [cited 20 feb 2016]. URL:

http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016.

6. *Удут В.В., Соловьев М.А., Тютрин И.И., Бородулина Е.В., Дыгай А.М.* Технология персонифицированной антитромботической терапии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(S): 59-60.

7. *Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А., Клименкова В.Ф., Малюгин Е.Ф., Карчагина О.С., Бородулина Е.В., Туренко А.В.* Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159(2): 162-165.

ЦИРКУЛЯРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ БЕЗ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЬЮ СРЕДОСТЕНИЯ

О.А. Александров, О.В. Пикин, А.М. Амиралиев, Д.А. Вурсол

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия

Синдром верхней полой вены (ВПВ) часто сопровождает различные опухоли внутригрудной локализации, характеризующиеся непосредственным врастанием или компрессией стенки верхней полой вены. После проведенного консервативного противоопухолевого лечения во время хирургического вмешательства могут возникнуть показания к ее циркулярной резекции. При длительно существующем синдроме сдавления верхней полой вены и развитой сети коллатералей протезирование вены противопоказано из-за крайне высокого риска тромбоза протеза. В данной работе изложен опыт циркулярной резекции верхней полой вены и ее притоков без протезирования, выполненной 4 больным в условиях отделения торакальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена.

Ключевые слова: опухоль средостения, медиастинальная компрессия, синдром верхней полой вены, резекция верхней полой вены.

CIRCUMFERENTIAL SUPERIOR VENA CAVA RESECTION WITHOUT PROSTHESIS IN PATIENTS WITH MEDIASTINAL TUMOR

O.A. Alexandrov, O.V. Pikin, A.M. Amiraliev, D.A. Vursol

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Syndrome of superior vena cava (SVC) often accompanies various intrathoracic tumours with direct invasion or compression of SVC. After non-surgical treatment, indications for circumferential resection of SVC may arise during the operation. For continuous SVC compression syndrome and well-developed collaterals, the prosthesis is contraindicated due to extremely high risk of prosthetic thrombosis. In this situation, circumferential resection of SVC and its branches is feasible. This paper presents 4 cases of circumferential resection of SVC and its branches, performed in thoracic surgery unit of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Key words: mediastinal tumour, mediastinal compression, superior vena cava syndrome, superior vena cava resection.

Актуальность

У больных с опухолью средостения, проявляющейся синдромом сдавления верхней полой вены, после проведенного консервативного противоопухолевого лечения во время хирургического вмешательства могут возникнуть показания к ее циркулярной резекции [1, 2]. При длительно существующем синдроме сдавления верхней полой вены и развитой сети коллатералей протезирование вены противопоказано из-за крайне высокого риска тромбоза протеза. В этой ситуации возможна циркулярная резекция верхней полой вены и ее притоков без протезирования [3].

Материал и методы

В торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена циркулярная резекция верхней полой вены без ее протезирования выполнена у 4 больных с опухолью средостения, осложненной длительным синдромом сдавления ВПВ. У всех больных диагноз был верифицирован гистологически после парастернальной медиастинотомии. Внегонадная герминогенная опухоль средостения диагностирована у 1, тимома тип В3 – у 1, рак вилочковой железы – у 1 и В-клеточная крупноклеточная лимфома – у 1 больного. Показанием к операции у больного с лимфомой средостения явилась резистентность к проводимой высокодозной химиотерапии. У 3 больных просвет верхней полой вены был выполнен опухолевым тромбом. Всем больным на первом этапе проведена полихимиотерапия согласно гистогенезу опухоли. Во всех наблюдениях использована полная продольная стернотомия. Удаление опухоли средостения выполнено с циркулярной резекцией верхней полой и плечеголовных вен, перикарда, легкого и в одном наблюдении с верхней билобэктомией справа. Решение о циркулярной резекции ВПВ принимали после предварительного пережатия ее притоков и при отсутствии развития острого синдрома ВПВ во время операции, что свидетельствовало о компенсации коллатерального кровообращения. У двух больных верхняя полая вена удалена тотально, у двух – сохранено место впадения дуги непарной вены.

Результаты

Серьезных послеоперационных осложнений и летальности не отмечено. Больной после удаления герминогенной опухоли умер через 18 мес от прогрессирования опухолевого процесса, другие живы 28, 49 и 58 мес без признаков рецидива болезни.

Выводы

Циркулярная резекция ВПВ без протезирования при длительном синдроме сдавления относительно безопасна в случае компенсации коллатерального кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тарасов В.А., Ставровиецкий В.В., Побегалов Е.С., Шаров Ю.К., Львов И.В., Виноградова М.В., Блюм М.Б., Адуева С.А.* Техника резекции и реконструкции магистральных вен в хирургии внутригрудных злокачественных опухолей. Сердечно-сосудистая хирургия и ангиология. Сборник докладов II Международной дистанционной научно-практической конференции. СПб.: 2004; 15-30.

2. *Dartevelle P., Macchiarini P., Chapelier A.* Technique of superior vena cava resection and reconstruction. Chest Surg Clin N Am. 1995; 5: 345-58.

3. *Venuta F., Rendina E.A.* Superior vena cava resection and reconstruction. Eur J Cardiothorac Surg. 2012; 41(5): 1177-8. doi: 10.1093/ejcts/ezr266.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОСМОТИЧЕСКОГО ЭКСПАНДЕРА ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Багдасарова, М.В. Старкова, Ф.Н. Усов, А.Д. Зикиряходжаев

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва, Россия

В реконструктивной хирургии молочной железы есть два принципиально разных подхода – использование собственных тканей (аутопластика) и аллопластика с использованием тканевых экспандеров и имплантатов. Целью данного исследования является изучение возможности применения осмотического гидрогелевого тканевого экспандера при отсроченных и одномоментных реконструкциях у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: гидрогелевый осмотический тканевой экспандер, отсроченная реконструкция, одномоментная реконструкция, рак молочной железы.

OWN EXPERIENCE OF USING TISSUE OSMOTIC EXPANDER IN BREAST RECONSTRUCTION

D.V. Bagdasarova, M.V. Starkova, F.N. Usov, A.D. Zikiryahodzhaev

MORI P.A. Herzen – branch of the national medical research radiological centre of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

There are two main essentially important approaches in reconstructive breast surgery – autoplasty, using own tissues, and alloplasty, using expanders and implants. The aim of our research is to investigate the possibilities of delayed and one step breast reconstructions in patients with breast cancer, using the osmotic tissue expander.

Key words: osmotic tissue expander, delayed reconstruction, one step reconstruction, breast cancer.

Актуальность

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными образованиями у женщин. Операции по поводу рака молочной железы носят инвалидизирующий характер, поэтому в лечении и реабилитации рака молочной железы играет важную роль восстановление и реконструкция утраченного органа в ходе радикального лечения [1, 2]. В истоках реконструктивной хирургии стоит Neumann, который в 1957 году впервые использовал баллон-расширитель для растяжения кожи в височно-затылочной области для реконструкции уха [3]. Концепция последовательного расширения кожи была предложена и использована многими авторами [4, 5, 6]. Позже, в 1983 году, методика растяжения тканей была усовершенствована Argenta, который стал размещать экспандер субпекторально [6]. В конце 1980-х Maxwell предложил экспандер с текстурировнной поверхностью [7]. Austad and Rose в 1982 году описали устройство, содержащее гипертонический раствор, которое втягивало жидкости организма в экспандер посредством осмотической силы [8]. В 1998 году Wiese предложил осмотически активный экспандер, который с успехом был протестирован на животных и в настоящее время реализован компанией Osmed (Германия) [9].

Материал и методы

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена с октября 2016 по февраль 2017 г. было проведено 10 операций с использованием гидрогелевого осмотического тканевого экспандера. Отсроченная реконструкция была выполнена у 7 пациенток (70%), в то время как одно-

моментная реконструкция была выполнена у трех пациенток (30%). Сроки наблюдения составили от 1 до 5 мес. Возраст пациенток варьировал от 28 до 60 лет, средний возраст составил 46,6 года.

Результаты и выводы

Основным преимуществом явилось отсутствие необходимости многократного посещения пациентами врача амбулаторно, для введения физиологического раствора с целью растяжения экспандера, а также сокращение длительности операции. При одномоментной реконструкции среднее время проведения операции составляло 91 мин, что в 1,9 раза быстрее, чем при использовании обычного тканевого экспандера с металлическим портом, а при отсроченной реконструкции временные затраты на операцию в среднем составляли 56 мин, что в 1,6 раза быстрее. Выявлены и другие преимущества использования гидрогелевого экспандера - уменьшение объемов и сроков лимфореи, сокращение койко-дней в стационаре и меньший размер послеоперационного рубца. Осложнения, наблюдавшиеся в раннем послеоперационном периоде: протрузия у 1 пациентки (10%), инфицирование послеоперационной раны у 1 пациентки (10%). Удалили экспандер вследствие послеоперационных осложнений 2 (20%) пациенткам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные заболевания в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России». 2014; 250.

2. *Каприн А.Д., Рожкова Н.И.* Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 496.

Neumann C.G. The expansion of an area of skin by progressive distension of a subcutaneous balloon; use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear. Plastic and reconstructive surgery. 1957; 19(2): 124-130.

3. *Radovan C.* Breast reconstruction after mastectomy using a temporary expander. Plastic and Reconstructive Surgery. 1982; 69(2): 195-206.

4. *Lapin R., Daniel D., Hutchins H., Justice G.L.* Primary breast reconstruction following mastectomy using a skin expander prosthesis. Breast. 1980; 6(2): 20.

5. *Argenta L.C., Marks M.W., Grabb W.C.* Selective use of serial expansion in breast reconstruction. Ann Plast Surg 1983; 11: 188-95.

6. *Габка К.Дж., Бомерт Х.* Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2010; 360.

7. *Austad E.D., Rose G.L.* Self-inflating implant for donor tissue augmentation. Presented at Annual Meeting of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons. 1979; 588.

8. *Wiese K.* Gewebedehnung mit osmotisch-aktiven Hydrogel- systemen. Berlin: Quintessenz Verlags, 1998.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО СТАДИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.Г. Бежанова[1], И.В. Берлев[1,2]

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[1]
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт- Петербург, Россия[2]

Несмотря на клиническое стадирование рака шейки матки, хирургический метод является наиболее точным для определения стадии заболевания и золотым стандартом для определения распространенности опухолевого процесса и состояния регионарных лимфатических узлов. **Цель –** определить результаты лечения больных, которым было выполнено хирургическое стадирование перед проведением специализированного лечения. **Материал и методы.** В исследование были включены 59 больных местнораспространенным раком шейки матки, которым в период с 2012 по 2016 г. было выполнено хирургическое стадирование, включавшее оценку распространенности опухолевого процесса и тазовую лимфодиссекцию. **Результаты.** Средний возраст больных и индекс массы тела составили 45,9 (26-18) и 27,9 (16,9-46,8) соответственно. Морфологически большинство опухолей было представлено плоскоклеточным раком шейки матки (n=56), в зависимости от клинической стадии заболевания – в 23 случаях $T_{2b}N_0M_0$, в 20 – $T_{2b}N_1M_0$. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 140,7 мин, а число удаленных лимфатических узлов – 13,7. Существенных интраоперационных осложнений выявлено не было. При морфологическом исследовании удаленных лимфатических узлов изменение стадии заболевания произошло в 33 (67,3%) случаях: с IIB на IIIB – в 15 (30,6%) случаях; с IIIB на IIB – в 14 (32,6%); и в двух – с IIB на IVB стадию заболевания. **Выводы.** Хирургическое стадирование позволяет с высокой точностью и минимальными осложнениями определить распространенность опухолевого процесса и состояние регионарных лимфатических узлов, что дает возможность индивидуализировать лечение больных с местнораспространенными формами рака шейки матки.
Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, рак шейки матки, хирургическое стадирование, лапароскопия.

LAPAROSCOPIC STAGING IN TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED CERVICAL CANCER

E.G. Bezhanova[1], I.V. Berlev[1,2]

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russsia[1]
Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russsia[2]

Objective. Although cervical cancer is clinically staged, surgery has been considered the best means to assess extrapelvic disease and remains the gold standard for the detection of both intraperitoneal spread and small volume nodal metastases. The objective of this study was to determine outcomes for patients with locally advanced cervical cancer who underwent pretherapeutic laparoscopic staging. **Methods.** The study assesses and compares clinical staging versus surgical staging in patients with cervical cancer IB2-IIIB. Between 2012 and 2016, 59 consecutively selected women with locally-advanced cervical cancer underwent pretreatment laparoscopic surgical staging, including pelvic lymph node dissection.**Results.** The median age of patients was 45,9 (26-81) years old and BMI was 27,9 (16,9-46,8) kg/m². Most lessions were squamous (n=56), and clinical stage was T2bN0M0 (n=23), T2bN1M0 (n=20). Median operative time was 140,7 min with average of 13,7 lymph nodes removed. There were no major intraoperative complications. The stage changed occured in 33 (67,3%) cases: from IIB to IIIB in 15(30,6%) patients, from IIIB to IIB in 14 (32,6%) patients, and in two cases (4,1%) from IIB to IVB. **Conclusions.** Pretherapeutic laparoscopic staging of patients with locally-advanced cervical cancer offers valuable information for individualized treatment planning with minimal morbidity
Key words: locally-advanced cervical cancer, surgical staging, laparoscopy.

Актуальность

Основными методами лечения больных местнораспространенным РШМ является химиолучевая терапия и комбинированное лечение [1]. Однако выбор тактики лечения больных данной категории до сих пор является предметом дискуссий.

К сожалению, в настоящее время методы лучевой диагностики не дают 100% оценку распространенности опухолевого процесса, в частности состояния регионарных лимфатических узлов. Специфичность современных методов лучевой диагностики в выявлении лимфогенных метастазов составляет не более 80% [2,3].

Известно, что 5-летняя выживаемость больных с местнораспространенными формами рака шейки матки не превышает 70%, а при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет 40-43% [4]. Проведение хирургического стадирования позволяет точно определить распространенность опухолевого процесса и выбрать оптимальную стратегию лечения.

Цель исследования – определить возможности лапароскопического стадирования в планировании лечения больных местнораспространенным раком шейки матки.

Материал и методы

В исследование было включено 59 больных местнораспространенным раком шейки матки T_{1b2}-$_{3b}N_{0-1}M_0$, которым в период с 2012 по 2016 г. было выполнено хирургическое стадирование в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Общая характеристика больных представлена в таблице .

Хирургическое вмешательство выполнялось по стандартной методике проведения вмешательств с использованием лапароскопического доступа и включало визуальную оценку распространенности опухолевого процесса и системную тазовую лимфаденэктомию. Границами лимфодиссекции являлись: медиально-пупочная артерия (a. umbilicalis), латерально-поясничная мышца (m. psoas), проксимально – мочеточник и бифуркация общей подвздошной артерии, дистально – узел Пирогова – Розенмюллера – Клоке.

Результаты

В результате хирургического стадирования с последующей морфологической оценкой состояния регионарных лимфатических узлов изменение стадии заболевания произошло в 33 случаях (67,3%): с IIB стадии на IIIB – в 15 случаях (30,6%), с IIIB на IIB – в 14 случаях (32,6%) и в двух случаях (4,1%) произошло изменение стадии с IIB на IVB при выявлении метастазов низкодифференцированного плоскоклеточного рака шейки матки в яичнике, маточной трубе, а также в парааортальных лимфатических узлах.

При выявлении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов больным назначался

Таблица

Общая характеристика больных местнораспространенным РШМ, которым было выполнено хирургическое стадирование в период с 2012 по 2016гг. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

Средний возраст в годах 45,9 (26-81)

ИМТ 27,9 (16,9-46,8)

Стадия заболевания по (FIGO, TNM) Число больных (n=59)IB2 - $T_{1b2}N_0M_0$ 4IIA - $T_2aN_0M_0$ 2

IIB - $T_{2b}N_0M_0$ 23

IIIA - $T_{3a}N_0M_0$ 2

IIIB - $T_{3b}N_0M_0$ 1

$T_{3b}N_1M_0$ 3

$T_{2b}N_1M_0$ 20

$T_{2a}N_1M0_1$

$T_{1b2}N_1M_0$ 3

Число удаленных лимфатических узлов 13,7 (4-42)

Гистологический тип опухоли, степень дифференцировки

- плоскоклеточный рак шейки матки 56

- аденокарцинома 3

Длительность хирургического вмешательства (мин) 140,7 (45-300)

Объем кровопотери (мл) 50 (30-70)

радикальный курс химиолучевой терапии. При негативных лимфатических узлах – комбинированное лечение.

Выводы

Методика хурургического стадирования позволяет достоверно диагностировать состояние регионарных лимфатических узлов, а также степень местного распространения опухоли, что в последующем обеспечивает индивидуализацию комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. Медицина; 2002; 544.
2. *Zhang W., Zhang J., Yang J., Xue H., Cao D., Huang H., Shen K.* The role of magnetic resonance imaging in pretreatment evaluation of early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24:1292–1298.
3. *Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н.* Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 64-70.
4. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin; 2016; 66: 7-30.

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ERG И PBOV1 В АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Безгодова[1], Н.В. Крахмаль[1,2], Н.С. Телегина[1]

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[2]

Исследование посвящено изучению молекулярно-биологических прогностических факторов при раке предстательной железы. Осуществляли морфологическое исследование ткани опухоли и всех удаленных во время операции лимфатических узлов. Проводилось иммуногистохимическое исследование ткани новообразования с оценкой экспрессии маркеров в разных структурах ацинарной аденокарциномы предстательной железы. Исследование показало, что экспрессия изучаемых факторов сопряжена со степенью дифференцировки опухоли и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах.
Ключевые слова: рак предстательной железы, белки PBOV1, ERG, лимфогенное метастазирование.

EVALUATION OF EXPRESSION ERG AND PBOV1 PROTEINS IN ACINAR PROSTATIC ADENOCARCINOMA

N.V. Bezgodova[1], N.V. Krakhmal[1,2], N.S. Telegina[1]

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]

Research is devoted to the study of molecular biological prognostic factors for prostate cancer. Morphological study was performed of the tumor and all lymph nodes removed during surgery. Further was conducted immunohistochemistry of tumor tissue with the assessment of the expression of the markers in the cells of acinar adenocarcinoma of the prostate. The study showed that the expression of the ERG and PBOV1 in tumor cells associated with the grade of prostate cancer (scale of Gleason) and the presence of metastases in regional lymph nodes.
Key words: prostate cancer, prognostic factors, ERG, PBOV1, lymph node metastases

Актуальность

В настоящее время наиболее используемыми морфологическими факторами прогноза при раке предстательной железы (РПЖ) являются степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона и стадия онкологического процесса. Очень часто индекс по шкале Глисона, оцениваемый по биопсийному материалу, может отличаться после гистологического исследования операционного материала. В связи с этим актуальным является поиск дополнительных морфологических и молекулярно-биологических критериев факторов, позволяющих прогнозировать течение заболевания у больных раком предстательной железы. Имеющиеся в настоящее время данные о прогностической значимости таких белков, как ERG (ETS-Related Gen) и PBOV1 (prostate and breast cancer overexpressed, участвующих в активации транскрипции, являются недостаточно изученными в отношении прогноза и связи с морфологическими характеристиками опухоли [1-6]. В связи с этим представляется интересным изучение особенностей экспрессии указанных белков и их взаимосвязи с параметрами опухолевого прогрессирования и морфологическими характеристиками при раке предстательной железы.

Цель исследования – изучить частоту и особенности экспрессии белков ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы и сопоставить их с параметрами лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

Проведено морфологическое исследование операционного материала от 85 больных раком предстательной железы стадии T_{1}-$_{3}N_{0}$-$_{3}M_{0}$, проходивших лечение в отделении урологии Клиник СИБГМУ с 2010 по 2012 г. В исследование были включены случаи с ацинарной аденокарциномой предстательной железы. Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме радикальной простатэктомии. Изготовление гистологических препаратов осуществлялось по стандартной методике. Оценивались гистологический тип опухоли по классификации ВОЗ 2004, дифференцировки опухоли по шкале Глисона, наличие фоновой патологии (фокусов ПИН). Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Иммуногистохимически в опухоли оценивалась экспрессия ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal). Оценку пролиферативной активности оценивали по уровню ядерного окрашивания Ki67 (Clone, MIB1). Обработка данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0».

Результаты

При изучении белков в ацинарной аденокарциноме было выявлено, что позитивная экспрессия ERG и PBOV1 в опухолевых клетках регистрировалась в 56 и 77% случаев соответственно. Экспрессия белка ERG коррелировала со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона (сумма баллов выше 6) (p=0,005) и значимо чаще регистрировалась при поражении метастазами регионарных лимфатических узлов (p=0,008). При исследовании связи частоты лимфогенной диссеминации с экспрессией протеина PBOV1 было обнаружено, что уровень экспрессии данного белка в опухолевых клетках коррелирует с показателем пролиферативной активности (p=0,006) и значимо сопряжен с инвазией опухоли в семенные пузырьки (p=0,007).

Выводы

Результаты исследования показывают, что изученные белки ERG и PBOV1 ассоциированы с такими параметрами, как степень дифференцировки по шкале Глисона, лимфогенное метастазирование и экстракапсулярная инвазия опухоли. Такие данные представляются интересными по той причине, что в литературе недостаточно сведений относительно изучения экспрессии этих маркеров в отношении изучения лимфогенного метастазирования и прогноза при раке предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W.* Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. Cancer Res. 2000; 60(24): 7014-7020.
2. *Pan T.,Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G.* PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. Onco Targets Ther. 2016; 9: 787–795. doi: 10.2147/OTT.S92682.
3. *Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A.* PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. PLoS One. 2013; 8(2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.
4. *Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M.* Recurrent gene fusions in prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2008 Jul; 8(7): 497-511. doi: 10.1038/nrc2402.
5. *Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G.* Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2010 Mar; 13(1): 47-51. doi: 10.1038/pcan.2009.28.
6. *Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science. 2005; 310(5748): 644-648. doi: 10.1126/science.1117679.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Ю.В. Белевич, А.В. Гольдберг

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

В исследование включено 178 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки II-IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_{0}$) стадии опухолевого процесса. Пациентам основной группы (n=96) проводилось 2 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме РС (паклитаксел/карбоплатин), с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день и хирургическое лечение (по показаниям). Больным, включённым в контрольную группу (n=82), проводилось лечение по стандартной схеме: лучевая терапия РОД=2 Гр и хирургическое лечение (по показаниям). Применение комбинированного метода лечения с неоадъювантной химиотерапией по схеме паклитаксел/карбоплатин и последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы позволяет статистически значимо увеличить общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость до 68,3±5,4% и 65,4±5,3% относительно группы контроля - 33,6±5,7% и 26,4±5,3% соответственно (p<0,05).

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, комбинированное лечение, неоадъювантная химиотерапия, лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы.

COMBINED TREATMENT OF CANCER OF THE LARYNX AND HYPOPHARYNX WITH THE USE OF ANTICANCER CHEMOTHERAPY

Yu.V. Belevich, A.V. Goldberg

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

178 patients with morphologist verification squamous laryngeal and hypopharyngeal cancer in II-IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) stages of the cancer process were included in the research. The patients of the main group had 2 courses of the neoadjuvant chemotherapy by the PC (paclitaxel/carboplatin) scheme, with the following radiation therapy in the mode of multifractionation dose by 1,3 Gy twice a day and the surgical treatment (according to the indications). The patients of the control group had a standart treatment: a radiation therapy 2 Gy / fx and the surgical treatment (according to the indications). The use of the combined method of treatment with neoadjuvant chemotherapy by the PC scheme and the following radiation therapy in the mode of multifractionation dose lets significantly increase the general survival group up to 68,3±5,4% and the 5-years survival group up to 65,4±5,3% to compare to the control group: the general one up to 33,6±5,7% and 5-years survival group up to 26,4±5,3% (p<0,05).

Key words: cancer of the larynx and hypopharynx, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy, multifraction radiation therapy.

В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани составляет 2,4%, рак гортаноглотки - 0,8% [1, 2]. Традиционным методом лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство в объеме комбинированной ларингэктомии [3, 4, 5]. Наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой и нарушение дыхательной функций значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию. Это, в свою очередь, заставляет клиницистов думать о новых подходах к лечению опухолей данной локализации [6, 7, 8].

Цель исследования – повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки путём совершенствования метода комбинированной терапии с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии.

Материал и методы

Материалом для нашего исследования послужили наблюдения за 178 больными с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки II-IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадии опухолевого процесса. Пациентам основной группы (n=96) проводилось 2 курса неоадъювантной химиотерапии с интервалом 3-4 нед по схеме паклитаксел - 175 мг/м^2, карбоплатин – AUC - 6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалами в 4 ч, с оценкой эффекта на СОД=40 Гр по изоэффекту. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжалась лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы до СОД=65 изоГр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое вмешательство.

Больным, включённым в контрольную группу (n=82), проводилось лечение по стандартной схеме: лучевая терапия РОД=2 Гр 5 раз в неделю с оценкой эффекта на СОД=40 Гр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжалась лучевая терапия по прежней схеме до СОД=60 Гр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое лечение.

Дистанционная гамма-терапия проводилась на аппарате гамма-терапевтическом для дистанционного облучения «Theratron» и системы планирования облучения.

Результаты

Общая эффективность проведённого лечения в исследуемой группе составила 81,3±4,0% (полная регрессия – 34,4±4,8%, частичная регрессия – 46,9±5,1%) по сравнению с группой контроля, в которой аналогичный показатель составил 31,7±5,1% (полная регрессия – 8,5±3,1%, частичная регрессия – 23,2±4,6%). Различия статистически значимы (p=0,001). Основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были алопеция в 100% случаев и артралгия/миалгия - в 15,6±3,7%, что связано с фармакологическими особенностями паклитаксела.

После проведения курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалами в 4 ч, в 32,3±4,8% случаев зарегистрированы ранние местные лучевые реакции I степени по RTOG/EORTC, в 21,9±4,2% случаев - II степени выраженности. Частота и выраженность лучевых реакций в контрольной группе статистически значимо не отличалась от показателей основной группы и составила 39±5,4% и 23,2±4,7% соответственно (p>0,05).

Органосохраняющие операции удалось выполнить 20 из 63 больных основной группы, что составило 31,7%. В группе контроля органосохраняющие операции выполнены только 12 из 75

больных, что составило 16%. Органоуносящие операции были выполнены 43 из 63 больных основной группы (68,3%), в контрольной группе - 63 из 75 (84%).

Сравнительный анализ течения послеоперационного периода показал, что послеоперационные осложнения наблюдались в 14,3±4,4% случаев у больных основной группы и в 21,3±4,7% в контрольной группе (p>0,05). При изучении структуры и характера осложнений отмечено, что статистически значимых различий между группами также нет. Таким образом, последовательное применение химио- и лучевой терапии способствовало снижению токсичности проводимого лечения. Выявленные осложнения химиотерапии и лучевые повреждения не превышали I-II степени по критериям CTC-NCIC и шкале RTOG/EORTC, легко купировались и не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения, а также не оказывали существенного воздействия на течение послеоперационного периода.

Применение современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии в 31,7±5,8% случаев позволило выполнить органосохраняющие операции, в 68,3±5,8% – радикальные операции больным основной группы. В группе контроля аналогичные показатели составили 16±4,2% и 84±4,2% соответственно. Различия статистически значимы (p<0,05).

Выводы

Применение комбинированного метода лечения с неоадъювантной химиотерапией по схеме паклитаксел/карбоплатин и последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы позволяет статистически значимо увеличить общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость до 68,3±5,4% и 65,4±5,3% относительно группы контроля - 33,6±5,7% и 26,4±5,3% соответственно (p<0,05).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017; 36–37.

2. *Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карпов А.Б., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30-32.

3. *Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л.* Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2007; 4: 127-132.

4. *Ваккер А.В.* Комбинированное лечение рака гортани. Медицинские новости. 2006; 10: 90–92.

5. *Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Фролова И.Г., Авдеев С.В., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Суркова П.В., Кушнер А.В.* Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 1: 5-9.

6. *Решетов И.В.* Реабилитация онкологических больных. Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2002; 375.

7. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н.* Качество жизни онкологических больных как критерий оценки эффективности лечения и реабилитации. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008; 3: 36–38.

8. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д.* Качество жизни онкологических больных. Томск: Печатная мануфактура, 2011; 152.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АМПЛИФИКАЦИИ ГЕНА *HER2/NEU* И РЕАРАНЖИРОВКИ *EML4-ALK* С НЕКОТОРЫМИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО 1-2-Й СТАДИИ

А.С. Близнюк, А.М. Авдалян, А.Ф. Лазарев

ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

Цель исследования – выявить взаимосвязь статуса гена ALK (мутация) и Her2 (амплификация) с выживаемостью при аденокарциноме легкого 1-2-й стадии. **Материал**. 98 случаев Ак 1-2-й стадии. Амплификацию Her2 выявляли в 20%, мутацию ALK – в 4,5%. Использовали иммуногистохимический способ и гибридизацию in situ. **Результаты.** Выживаемость больных Ак при наличии метастазов в лимфоузлах была ниже, чем при их отсутствии, – 8,3±5,6% и 40,9±9,4% соответственно при 9-летней выживаемости. При наличии мутации ALK до 9 лет не дожил ни один больной в противоположность тем, у кого отсутствовала мутация (38,9±7,6%). При наличии амплификации гена Her2 выживаемость больных Ак была ниже по сравнению со случаями с отсутствием амплификации (p=0,02). Корреляции мутации ALK и амплификации Her2 с показателем N не выявлено. Таким образом, независимым критерием прогноза при Ак легких 1-2-й стадии стал показатель N (χ^2=9,7, p=0,001). Показатели мутации ALK и амплификации Her2 были ниже, но обладали значимым влиянием на прогноз (χ^2=7,7, p=0,005 и χ^2=5,3, p=0,02 соотв.).

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, ALK (мутация), Her2 (амплификация).

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE AMPLIFICATION OF HER2/NEU GENE AND REARRANGEMENTS OF EML4-ALK WITH SOME CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA STAGE 1-2

A.S. Bliznuk, A.M. Avdalyan, A.F. Lazarev

Federal state budgetary institution Altai branch «The Russian oncological scientific center of N. N. Blochin» of the Russian Ministry of Health, Barnaul, Russia

Research objective: interrelation of the status of a gene of ALK (mutation) and Her2 (amplification) with survival at a lung adenocarcinoma 1-2 stages. **Materials.** 98 cases of Ac 1-2 stages. Amplification of Her2 was revealed in 20%, ALK mutation – in 4,5%. Used an immunohistochemical way and hybridization of in situ. **Results.** Survival of patients of Ac in the presence of metastasises in lymphonoduses was lower, than at their absence: 8,3±5,6% and 40,9±9,4% respectively at 9 summer survival. In the presence of ALK mutation up to 9 years any patient contrary to lack of a mutation did not live (38,9±7,6%). In the presence of amplification of a gene of Her2 survival of patients of Ac was lower in comparison with cases with lack of amplification (p=0,02). Correlation of a mutation of ALK and amplification of Her2 with an index of N is not revealed. Thus, 1-2 stages the indicator of N (χ^2=9,7, p=0,001) became independent criterion of the forecast at Ac of lungs. The index of a mutation of ALK and amplification of Her2 were below, but had significant influence on the forecast (χ^2=7,7, p=0,005 and χ^2=5,3, p=0,02 respectively).

Key words: lung adenocarcinoma, ALK mutation, amplification of Her2, survival.

Введение

В настоящее время среди немелкоклеточного рака легкого отмечается увеличение частоты аденокарциномы (Ак) легкого по отношению к плоскоклеточному раку. Также в Ак найдены специфические генетические изменения, определяющие назначение таргетной терапии. Такими факторами являются реаранжировка гена ALK, которая происходит в основном за счет парацентрической инверсии гена *EML4*, что приводит к присоединению 2-20 экзона EML4 к 20 экзону *ALK EML4-ALK*, которая при аденокарциноме выявляется в 1,4 – 1,2% случаев [1]. Кроме того, фактором, влияющим на прогноз и выбор терапии, является онкоген Her2 (erbB2), продуктом которого является трансмембранный белок Her2 (erbB2) – рецептор с тирозинкиназной активностью к эпидермальному фактору роста. Амплификация гена Her2 – частое событие в инвазивном раке молочной железы, в противоположность этому частота амплификации гена Her2 при аденокарциноме легкого оценивается крайне вариабельно – от 2 до 38% [2].

Анализ существующей литературы показал противоречивый характер связи изменений в генах ALK и Her2 с выживаемостью больных аденокарциномой легкого.

Таким образом, целью исследования стало определение статуса гена ALK (мутация) и Her2 (амплификация) во взаимосвязи с выживаемостью при аденокарциноме легкого 1–2-й стадии.

Материал и методы

Исследованы 98 операционных случая аденокарциномы легкого 1–2-й стадии за 2007–2016 гг. (случаи с M_1 и множественными опухолями исключены из исследования). Из них 20 случаев было с мутацией ALK. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра: T_1 – 30 (31%), T_2 – 68 (69%); N_0 – 74 (76%), N_1 – 24 (24%); стадия 1 – 30 (30,6%), стадия 2 – 68 (69,4%).

Методом иммуногистохимии определяли белок мутированного гена ALK (клон D5F3, Ventana), белок Her2 (клон 4B5, Ventana), а также статус гена Her2 методом SISH (Ventana). Просчет полученных результатов вели согласно рекомендациям производителей и действующим руководствам. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 8.0. Выживаемость оценивали методом Каплан – Майера, проводили многофакторный анализ Кокса.

Результаты

В целом при Ак легкого мутация ALK встречалась в 4,5%, преимущественно в Ак ацинарного строения. При Ак положительный Her2 статус определен в 16 (20%) случаях. В нашем исследовании все случаи с амплификацией гена Her2 были 1-й стадии с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах и с преимущественно ацинарным или солидным типом строения. В случаях с мутацией ALK опухоли были 2-й стадии, а метастазы в лимфоузлах выявлялись в 8 случаях из 19. Во всех случаях Ак с положительной экспрессией белка ALK отмечалось отсутствие амплификации гена Her2.

Выживаемость (общая безрецидивная) больных Ак 1–2-й стадии за 3-, 5- и 9-летний период после операции составила соответственно 50,7±5,4%, 39,1±5,3% и 33,6±5,2%.

В зависимости от показателя N 3-, 5- и 9-летняя выживаемость составила: 29,8±6,2%, 16,6±7,4% и 8,3±5,6% соответственно, при наличии метастазов

в лимфоузлах и 67,4±4,5%, 42,7±5,8% и 40,9±9,4% при показателе N_0 (χ^2=9,7, p=0,001).

При наличии мутации ALK 3-летняя выживаемость составила 24,9±9,4%, а до 5 и 9 лет не дожил ни один больной. При отсутствии мутации 3-, 5- и 9-летняя выживаемость была значимо выше и составила соответственно 53,7±6,7%, 40,6±8,3% и 37,4±9,8% (χ^2=7,7, p=0,005).

При наличии амплификации гена Her2 выживаемость больных Ак была ниже по сравнению со случаями с отсутствием амплификации: 42,9±5,7%, 28,6±9,7% и 63,1±4,7%, 45,5±8,4%, 38,9±7,6% для 3-, 5- и 9-летней выживаемости соответственно (χ^2=5,3, p=0,02).

Мутация гена ALK и амплификация Her2 не коррелировали с наличием метастазов в бронхопульмональных лимфоузлах.

При проведении многофакторного регрессионного анализа показатель N стал ведущим критерием прогноза (χ^2=9,7). Мутация гена ALK была также относительно высокая и была вторым критерием с показателем χ^2=7,7. Амплификация Her2 была высокая, но относительно ниже ведущих критериев (χ^2=5,3).

Выводы

Ведущим независимым клинико-морфологическим критерием выживаемости при Ак легкого 1–2-й клинических стадий является показатель N.

Выживаемость больных Ак была значимо ниже при мутации гена ALK и при амплификации гена Her2, хотя эти факторы не являются независимыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Choi Y.L., Takeuchi K., Soda M., Inamura K., Togashi Y., Hatano S., Enomoto M., Hamada T., Haruta H., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Ueno T., Takada S., Yamashita Y., Sugiyama Y., Ishikawa Y., Mano H.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non–small-cell lung cancer. Nature. Cancer Res. 2008 Jul 1; 68(13): 4971-6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6158.

2. *Lee J.K., Park H.S., Kim D.W., Kulig K., Kim T.M., Lee S.H., Jeon Y.K., Chung D.H., Heo D.S., Kim W.H., Bang Y.J.* Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2012 Jul 15; 118(14): 3579-86. doi: 10.1002/cncr.26668.

ВОЗМОЖНОСТИ ГИБРИДНОГО МЕТОДА ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

К.А. Богатенков, Н.Г. Афанасьева, А.В. Важенин

ГБУЗ ЧОКОД (Челябинский областной клинический онкологический диспансер), г. Челябинск, Россия

Диагностика рецидивов рака органов головы и шеи является сложной проблемой, что напрямую зависит от локализации и морфологической структуры новообразования, степени распространенности поражения, а также от состояния тканей и предшествующего лечения. Но, несомненно, раннее выявление рецидива способствует принятию своевременных мер в лечебной тактике. Позитронная эмиссионная томография в комбинации с компьютерной томографией позволяет проводить оценку с позиции как функциональных изменений, т.е. более ранних, так и структурных проявлений в зоне интереса.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F-фтордезоксиглюкоза, рак органов головы и шеи, рецидив.

CAPABILITIES OF THE HYBRID METHOD PET/CT PET WITH 18F-FDG IN THE DIAGNOSIS OF RECURRENT CANCER OF THE HEAD AND NECK ORGANS

K.A. Bogatenkov, N.G. Afanaseva, A.V. Vazhenin

Chelyabinsk regional clinical oncology hospital, Chelyabinsk, Russia

Diagnosis of recurrent cancer of the head and neck organs is a complex problem that depends on the localization and morphological structure of the tumor, the extent of the lesion, and the condition of the tissues and previous treatment. But surely early detection of recurrence promotes the adoption of timely measures in the treatment strategy. Positron emission tomography in combination with computed tomography allows the evaluation with the position as functional changes, that is earlier, and the structural manifestations in the area of interest. From 2011 to 2016 was held 125 PET/CT studies of patients treated for cancer of the organs of the head and neck. According to the study patients, depending on the detected changes were distributed into 3 groups: PET+/CT+, and PET+/CT - and PET-/CT-. Relapse of the underlying disease were found in all studied groups, but the largest number was found in the group of PET+/CT+.

Key words*:* PET/CT, ^{18}F-FDG, head and neck cancer, recurrent cancer.

Цель данного исследования заключалась в определении возможностей позитронно-эмиссионной томографии в комбинации с компьютерной томографией в выявлении рецидивов рака органов головы и шеи.

Материал и методы

В Челябинском окружном клиническом онкологическом диспансере с 2011 по 2016 г. было проведено 125 ПЭТ/КТ исследований пациентам, прошедшим лечение по поводу рака органов головы и шеи. 53 пациентам было проведено комбинированное лечение, 22 – комплексное лечение, 33 – лучевая терапия, 13 – хирургическое лечение, 4 – курсы химиотерапии. По локализации поражения: 13 пациентов были с поражением носоглотки, 20 – ротоглотки, 31 – с поражением полости рта, 37 – гортани, 24 – слюнных желез. По результатам гистологического исследования преобладал плоскоклеточный рак. Методика проведения обследования стандартная – Whole Body [1, 2]. Для позитронно-эмиссионной томографии использовался препарат ^{18}F-фтордезоксиглюкоза, для компьютерной томографии применялось парентеральное контрастное усиление препаратами на основе йода [3–5].

Результаты и обсуждение

Результаты ПЭТ/КТ были разделены на группы: наличие структурных (КТ+) и функциональных (ПЭТ+) изменений; наличие только функциональных изменений (ПЭТ+/КТ–) и отсутствие как функциональных, так и структурных изменений (ПЭТ-/КТ–). Группе пациентов ПЭТ+/КТ+ проводилось гистологическое дообследование. Группа ПЭТ+/КТ– с учетом вероятных воспалительных изменений отправлялась на активное клиническое и диагностическое наблюдение, по показаниям проводилось гистологическое дообследование. Пациенты с результатами ПЭ–/КТ– переносились в группу дальнейшего клинико-инструментального наблюдения.

Группы пациентов распределились следующим образом: ПЭТ+/КТ+ выявлены в 43 случаях (4 – носоглотка, 6 – ротоглотка, 13 – полость рта, 14 – гортань, 6 – слюнные железы); ПЭТ+/КТ – в 27 случаях (3 – носоглотка, 6 – ротоглотка, 7 – полость рта, 10 – гортань, 1 – слюнные железы); ПЭТ–/КТ– в 55 случаях (6 – носоглотка, 8 – ротоглотка, 11 – полость рта, 13 – гортань, 17 – слюнные железы).

У всех пациентов группы ПЭТ+/КТ+ проведено гистологическое дообследование, в 34 случаях были выявлены данные за рецидив, в 9 случаях структурные изменения соответствовали изменениям после проведенного лечения, 23 пациентам группы ПЭТ+/КТ – по результатам наблюдения было проведено гистологическое дообследование, в 16 случаях данные соответствовали рецидиву основного заболевания, в 7 случаях – данные за воспалительный генез. У оставшихся пациентов (n=4) ПЭТ+/КТ – по данным динамического клинико-инструментального наблюдения отмечалась стабилизация. Пациентам группы ПЭТ-/КТ – по результатам динамического и клинико-инструментального наблюдения в 17 случаях проведено гистологическое дообследование, в 1 случае выявлен рецидив основного заболевания.

Заключение

Рецидив основного заболевания встречался во всех исследуемых группах, но наибольшее количество было выявлено в группе ПЭТ+/КТ+.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lowe V.J., Boyd J.H., Dunphy F.R., Kim H., Dunleavy T., Collins B.T., Fletcher J.W.* Surveillance for Recurrent Head and Neck Cancer Using Positron Emission Tomography. Journal of Clinical Oncology. 2000; 18(3): 651– 658.

2. *Benjamin J. Moeller, Vishal Rana, Blake A. Cannon, Michelle D. Williams, Erich M. Sturgis, Lawrence E. Ginsberg, Homer A. Macapinlac, J. Jack Lee, K. Kian Ang, K.S. Clifford Chao, Gregory M. Chronowski, Steven J. Frank, William H. Morrison, David I. Rosenthal, Randal S. Weber, Adam S. Garden, Scott M. Lippman, David L.* Schwartz. Journal of Clinical Oncology.2009; 27(15): 2509 – 2515.

3. *Terhaard C.H., Bongers V., van Rijk P.P., Hordijk G.J.* F-18-fluorodeoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. Head and neck. 2001; 23(11): 933– 94.

4. *Robert Hermans.* Head and neck cancer imaging. Berlin: Springer-Verlag Heideberg. 2006; 367.

5. *John E.* Niederhuber, Abeloff`s clinical oncology, 5th edition. Philadelphia: Elsevier. 2014; 2187.

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ СИНОНАЗАЛЬНЫХ КАРЦИНОМ

Р.В. Васильев

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

Представлены предварительные результаты лечения 4 пациентов с карциномами полости носа и околоносовых пазух. Всем пациентам проведено комбинированное лечение, включающее термолучевую терапию с последующей операцией и интраоперационной лучевой терапией. Положительный эффект достигнут у всех больных без возникновения выраженных осложнений на этапах лечения.

Ключевые слова: синоназальные карциномы, комбинированное лечение, термолучевая терапия, локальная гипертермия.

LOCAL HYPERTHERMIA IN TREATMENT OF SINONASAL CARCINOMA

R.V. Vasilev

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Preliminary treatment outcomes for 4 patients with sinonasal carcinoma have been presented. All the patients received multimodality treatment including thermoradiotherapy followed by operation and intraoperative radiotherapy. Clinical testing of the method of combined treatment of sinonasal carcinomas with local hyperthermia has showed that the positive effect was achieved in all patients without causing pronounced complications during the treatment.
Key words: sinonasal carcinoma, combined treatment, thermoradiotherapy, local hyperthermia.

Актуальность

В структуре онкологической заболеваемости ЗНО полости носа и околоносовых пазух составляют 0,2–0,8% [1]. Распространенные процессы (III–IV ст.) выявляются более чем у 90% больных [2]. Современная стратегия лечения больных местнораспространенными ЗНО синоназальной области основана на междисциплинарном подходе, который включает в различной последовательности лучевую терапию (ЛТ) и радикальное хирургическое вмешательство. Частота рецидивов достигает 60%. Пятилетняя выживаемость не превышает 30–49%. В НИИ онкологии г. Томска с 1983 г. разрабатываются эффективные методики ЛТ, защищенные патентами РФ [3, 4]. Применение нетрадиционных режимов фракционирования ЛТ, а также интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) позволило снизить частоту рецидивов и существенно повлиять на показатель 5-летней безрецидивной выживаемости – 66,2±8,8 % [4]. Ведется поиск дополнительных методов воздействия на опухоль в сочетании с ЛТ. Анализ литературы показал, что исследования по изучению эффективности ЛГ в лечении больных ЗНО полости носа и придаточных пазух не проводились. Получены положительные результаты применения ЛГ при других локализациях ЗНО в области головы и шеи [5-8]. Проблема отбора контингента больных для проведения смешанной ЛТ и выбора оптимального объема облучения в сочетании с ЛГ у больных ЗНО полости носа и придаточных пазух является весьма сложной и не решенной в связи с отсутствием клинического опыта и исследований по применению данной методики у этой категории больных.

Цель – провести клиническую апробацию метода комбинированного лечения карцином полости носа и придаточных пазух, включающего предоперационный курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в условиях ЛГ, хирургическое вмешательство и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли

Материал и методы

В исследование включались пациенты с первичными карциномами полости носа и околоносовых пазух ($T_{3-4}N_0M_0$). Лечение в полном объеме завершили 4 больных. На первом этапе всем пациентам проводилась ДГТ с использованием режима среднего фракционирования дозы – РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, 12 сеансов до суммарной очаговой дозы (СОД) 44 изоГр. ЛТ была дополнена применением ЛГ опухоли 3 раза в неделю (8 сеансов). Облучение опухоли осуществлялось после сеанса ЛГ с интервалами между воздействиями 10–15 мин. Вторым этапом всем пациентам выполнялись хирургические вмешательства в объеме различных модификаций резекции верхней челюсти с ИОЛТ на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э на ложе удаленной опухоли, РОД=10 Гр. Расчет дозы ИОЛТ проводился по формуле ВДФ с учетом толерантности нормальных тканей. Величина общей курсовой дозы при использовании предоперационного курса ДГТ СОД 44 изоГр и ИОЛТ в пределах дозы 10 Гр, с учетом перерыва 10–14 дней до операции, составляет 65–70 изоГр, что соответствует дозе, применяемой в ЛТ по радикальной программе. Всем пациентам выполнялось одномоментное эндопротезирование удаленных костных структур имплантатами из никелида титана.

Результаты

Срок наблюдения составил от 3 до 6 мес. При оценке непосредственной эффективности проведенного лечения по шкале RECIST в основной группе пациентов полная регрессия не была отмечена, частичная регрессия определялась у 4 (100%) больных. Осложнений термолучевой терапии (ТЛТ) не наблюдалось. При оценке ранних лучевых реакций у 4 пациентов (100%) отмечались лучевые эпителииты 1-й степени (по шкале RTOG/EORTC (1995 г). Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений. Негативного влияния ТЛТ на интеграцию имплантатов из никелида титана отмечено не было. Отдаленные результаты изучаются.

Выводы

Клиническая апробация метода комбинированного лечения синоназальных карцином с использованием локальной гипертермии и интраоперационной лучевой терапии показала, что получен положительный эффект у всех больных без возникновения выраженных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Antoni S., Soerjomataram I., Forman D.* Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. Int J Cancer. 2015 Nov 1; 137(9): 2060-71. doi: 10.1002/ijc.29670.

2. *Мерабишвили В.М., Соловьев В.И., Лужецкий В.А., Васильев А.Б., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф.* Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(4): 5–13.

3. *Мусабаева Л.И., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Дубский С.В.* Способ нейтронно-фотонной терапии неоперабельных форм анапластического рака щитовидной железы. Патент на изобретение RUS 2344851 30.07.2007.

4. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Новиков В.А., Бушманова Т.Г.* Способ комбинированного лечения местнораспространенных форм рака верхнечелюстной пазухи. Патент на изобретение RUS 2153906 10.08.2000.

5. *Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Рябова А.И., Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Полежаева И.С.* Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3): 119–125.

6. *Улащик В.С.* Локальная гипертермия в онкологии: использование магнитного поля, лазерного излучения, ультразвука. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014; 91(2): 48–57.

7. *Verhaart R.F., Verduijn G.M., Fortunati V., Rijnen Z., van Walsum T., Veenland J.F., Paulides M.M.* Accurate 3D temperature dosimetry during hyperthermia therapy by combining invasive measurements and patient-specific simulations. Int J Hyperthermia. 2015; 31(6): 686–92. doi: 10.3109/02656736.2015.1052855.

8. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y.* Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2013; 139(4): 625–633.

ОТВЕТ НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК В НОКАУТНЫХ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ

С.А. Васильев[1,2], А.В. Агаб[1], В.С. Фишман[3], В.С. Климова[2], Л.Г. Сухих[4], Е.С. Сухих[4]

НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия[1]
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия[2]
ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия[3]
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия[4]

Гены, дифференциальная экспрессия которых может приводить к изменению уровня повреждений ДНК в клетках человека, остаются во многом неидентифицированными. Целью настоящего исследования являлся анализ влияния генов *THBS1, WHSC1, ADAMTS1* и *RBFOX2* на радиочувствительность в условиях *in vitro*. На основе исходной опухолевой линии HeLa с помощью технологии CRISPR-Cas9 созданы нокаутные клеточные линии по генам *THBS1, WHSC1, ADAMTS1* и *RBFOX2*. Нокаут гена *THBS1* приводил к снижению, а нокаут генов *ADAMTS1, RBFOX2* и *WHSC1* – к повышению радиочувствительности за счет изменения эффективности репарации двунитевых разрывов ДНК. Таким образом, продукты исследованных генов принимают непосредственное участие в радиационно-индуцированном ответе и обеспечении репарации двунитевых разрывов ДНК.
Ключевые слова: радиочувствительность, репарация двунитевых разрывов ДНК, генетический нокаут, CRISPR-Cas9, фокусы γH2AX и 53BP1.

RADIATION-INDUCED DNA DAMAGE RESPONSE IN KNOCKOUT MODEL SYSTEMS

S.A. Vasilyev[1,2], A.V. Agab[1], V.S. Fishman[3], V.S. Klimova[2], L.G. Sukhikh[4], E.S. Sukhikh[4]

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center RAS, Tomsk, Russia[1]
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia[2]
Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia[3]
National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia[4]

Genes, differential expression of which can lead to changes in the level of DNA damage in human cells, remain largely unidentified. The aim of this study was to analyze the effects of *THBS1, WHSC1, ADAMTS1* and *RBFOX2* genes on cell radiosensitivity *in vitro*. On the basis of the HeLa cell line, knockout cell lines of *THBS1, WHSC1, ADAMTS1* and *RBFOX2* genes were generated using CRISPR-Cas9 technology. Knockout of *THBS1* gene leads to decrease, and knockout of *ADAMTS1, RBFOX2* and *WHSC1* genes – to increase of the radiosensitivity due to changes in the efficiency of the DNA double-strand break repair. Thus, the products of studied gene are directly involved in radiation-induced response and providing repair of DNA double-strand breaks.
Key words: radiosensitivity, DNA double-strand break repair, gene knockout, CRISPR-Cas9, γH2AX and 53BP1 foci.

В ходе предварительных исследований в лимфоцитах периферической крови и фибробластах экстраэмбриональной мезодермы человека нами была обнаружена корреляция экспрессии генов *THBS1, WHSC1, ADAMTS1* и *RBFOX2* с эффективностью репарации двунитевых разрывов ДНК. Тем не менее оставалось неясным, может ли нарушение функции этих генов приводить к изменениям радиочувствительности клеток, или, наоборот, их дифференциальная экспрессия является след-

ствием различий в радиочувствительности клеток. В связи с этим **целью** настоящего исследования являлся анализ влияния генов *THBS1, WHSC1, ADAMTS1* и *RBFOX2* на эффективность репарации и сигнальный ответ на повреждение ДНК в нокаутных клеточных линиях в условиях *in vitro*.

На основе исходной опухолевой линии HeLa создано 4 нокаутные клеточные линии по генам THBS1, WHSC1, ADAMTS1 и RBFOX2. В последовательность каждого из генов введена мутация, приводящая к отсутствию нормального продукта транскрипции. Для внесения мутаций в клетки вводились компоненты системы CRISPR/Cas9, а именно генетический вектор, экспрессирующий белок Cas9 и малую некодирующую РНК (гРНК). Для полученных линий проведен анализ временной динамики уровня фокусов γH2AX и 53BP1, являющихся маркерами количества двунитевых разрывов ДНК в клетках, через различные периоды времени после облучения. Спонтанный уровень фокусов γH2AX и 53BP1 был повышен во всех нокаутных линиях (1,05–3,34 и 3,38–8,58 фокусов на клетку соответственно) по сравнению с исходной линией HeLa (0,93±0,83 и 3,14±1,06 фокуса на клетку соответственно) ($p<0,05$). Наибольший уровень спонтанных фокусов γH2AX отмечался в нокаутных линиях по генам *WHSC1* и *THBS1* (3,34±0,46 и 2,80±0,49 фокуса на клетку соответственно), наименьший – по гену *RBFOX2* (1,05±1,01). Пиковый уровень фокусов γH2AX и 53BP1 отмечался через 2 ч после облучения. При этом максимальное количество фокусов γH2AX и 53BP1 наблюдалось в линии, нокаутной по гену THBS1 (48,23±1,92 и 30,10±0,88 фокусов на клетку соответственно), а минимальное – в линии, нокаутной по гену *ADAMTS1* (18,61±0,55 и 14,65±0,38). Это подтверждается имеющимися в литературе данными о снижении радиочувствительности в линиях, нокаутных по гену *THBS1* [1]. Ранее нами было показано, что эффективность формирования и удаления фокусов 53BP1 в опухолевых клеточных линиях коррелирует с клональной выживаемостью [2]. Эффективность исчезновения фокусов 53BP1 к 48 ч после облучения также была самой высокой в линии, нокаутной по гену THBS1 (120%), и самой низкой в линиях, нокаутных по генам *ADAMTS1* и *WHSC1* (87 и 90% соответственно).

Анализ радиочувствительности нокаутных линий с помощью оценки клональной выживаемости показал, что наименьшей радиочувствительностью (в 2,35 раза ниже исходной линии HeLa) обладала линия с нокаутом гена *THBS1*, а наибольшей (в 4,92 раза выше HeLa) – линия, нокаутная по гену *ADAMTS1*. Кроме того, повышенная радиочувствительность отмечалась и для линий, нокаутных по генам *WHSC1* и *RBFOX2* (в 2,39 и 3,04 раза выше HeLa).

Ранее нами выявлено, что высокая радиочувствительность соматических клеток человека ассоциирована с высокой экспрессией гена *THBS1* и низкой экспрессией генов *ADAMTS1, RBFOX2* и *WHSC1*. Поэтому в настоящем исследовании ожидалось, что нокаут генов *ADAMTS1, RBFOX2* и *WHSC1* приведет к повышению радиочувствительности клеточных линий, а нокаут гена *THBS1* – к ее снижению. Действительно, нокаут гена *THBS1* приводил к повышению эффективности возникновения и исчезновения фокусов белков репарации двунитевых разрывов ДНК и повышению клональной выживаемости относительно исходной клеточной линии. Нокаут генов *ADAMTS1, RBFOX2* и *WHSC1*, как и ожидалось, приводил к повышению радиочувствительности опухолевой линии HeLa. Причем в основе этого повышения, по крайней мере для генов *ADAMTS1* и *WHSC1*, лежит снижение эффективности формирования и удаления фокусов белков репарации ДНК и, в частности, 53BP1. Выявленное влияние нокаута исследованных генов на клеточную радиочувствительность указывает на непосредственное участие их продуктов в радиационно-индуцированном ответе и обеспечении репарации двунитевых разрывов ДНК.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 16-34-50178

ЛИТЕРАТУРА

1. *Isenberg J.S., Maxhimer J.B., Hyodo F., Pendrak M.L., Ridnour L.A., DeGraff W.G., Tsokos M., Wink D.A., Roberts D.D.* Thrombospondin-1 and CD47 limit cell and tissue survival of radiation injury. Am J Pathol. 2008; 173(4): 110–1112.

2. *Markova E., Vasilyev S., Belyaev I.* 53BP1 foci as a marker of tumor cell radiosensitivity. Neoplasma. 2015; 62(5): 770–776.

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ (МЕТОДОЛОГИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ)

А.В. Гаврилова, А.А. Федянина, О.В. Козлов, Е.А. Романова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

Внутриполостная лучевая терапия больных раком шейки матки является важной составляющей всего курса лечения. Целью данного исследования является оценка эффективности двух режимов фракционирования при внутриполостной лучевой терапии.

Ключевые слова*:* Внутриполостная лучевая терапия, рак шейки матки, фракционирование.

MODERN TACTICS OF INTRACAVITARY BRACHYTHERAPY FOR CERVICAL CANCER (METHODOLOGY, RESULTS)

A.V. Gavrilova, A.A. Fedyanina, O.V. Kozlov, E.A. Romanova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Brachytherapy in cervix cancer treatment is important. The aim of this study was to estimate the effectiveness of two different fractionation regimens the treatment of cervical cancer patients using adaptive image-guided brachytherapy.

Key words*:* cervix cancer, brachytherapy, fractionation.

Актуальность

Эффективное лечение местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) остается одной из важнейших медико-социальных задач современной онкологии. Средний возраст заболевших РШМ в 2003 году составил 53,9 года, в 2013 году – 51,9 года. Средний возраст умерших от этого заболевания − 59,6 года против 57,7 года соответственно [1]. В настоящее время сочетание дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с сопутствующей химиотерапией (ХТ) и последующей внутриполостной лучевой терапией (ВПЛТ) является общепризнанным методом лечения МРРШМ.

Усовершенствование компьютерных технологий и средств визуализации, которые коренным образом изменили стратегию как ДЛТ, так и ВПЛТ, что дает возможность подвести с высокой точностью предписанную дозу к объему мишени, не превышая при этом толерантность критических органов. С появлением возможности планирования ВПЛТ по 3D изображениям для клинициста появляются новые задачи и возможности, которые должны быть решены и реализованы с помощью мультидисциплинарного подхода с вовлечением в процесс лечения специалистов смежных областей.

Возможность визуального контроля объема мишени, формирование дозового распределения с учетом нагрузки на критические органы (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку) позволяют пересмотреть стратегию фракционирования при переходе от двухмерного к трехмерному планированию при ВПЛТ.

Материал и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина впервые в России принята методика последовательного проведения курса сочетанной ЛТ МРРШМ, которая включает в себя два этапа. На первом этапе лечения всем пациентам проводится ДЛТ с использованием 3D конформных методик облучения на фоне использования Цисплатина РД − 40 мг/м^2 в еженедельном режиме до 5−6 введений. Суммарная доза на область малого таза и зон регионарного метастазирования с включением парааортальных лимфатических узлов при их поражении составляет 50 Гр в режиме стандартного фракционирования 2 Гр/сут, 5 дней в неделю.

По окончании курса ДЛТ на втором этапе лечения проводится курс ВПЛТ на аппарате МикроСелектрон с трехмерным дозиметрическим планированием. Все этапы установки системы аппликатора в полость матки с последующей тугой тампонадой влагалища осуществляются под общей анестезией.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина накоплен большой опыт в лечении РШМ в режиме 4 фракции по 7,5 Гр с интервалом 6 дней между фракциями (изоэффективная доза 43,8 Гр). Данный режим хорошо себя зарекомендовал удовлетворительной переносимостью пациентами, слабо или умеренно выраженными кольпитами. Частота поздних лучевых повреждений (ПЛП) в виде циститов или ректитов зависит также от применяемой методики ДЛТ, а также ХТ, но в целом не превышает 10%.

По данным собственных и зарубежных клинических исследований, общая продолжительность курса сочетанной лучевой терапии МРРШМ с/без одновременной химиотерапией не должна превышать 8 нед. Превышение сроков лечения ухудшает результаты локального контроля на 1% за каждый день свыше этого срока [2]. В то же время сокращение сроков проведения сочетанной ЛТ может улучшить результаты локального контроля и отдаленные результаты лечения за счет уменьшения пролиферации опухоли. Это является предпосылкой проведения ускоренного курса ВПЛТ.

Реализация задачи повышения эффективности лечения может достигаться путем увеличения радиотерапевтического интервала между опухолью и окружающими тканями. Доступным способом модификации этого интервала является изменение схем фракционирования при ВПЛТ.

С мая 2014 года внедрена методика современного лечения РШМ у сложного контингента пациентов молодого возраста с запущенными формами заболевания, которая представляет собой ускоренный режим фракционирования ВПЛТ под визуальным контролем с РД – 7 Гр. Лечение начинается с внедрения метростата в полость матки под общей анестезией, визуализации, оконтуривания мишени и органов риска, расчета плана и последующего облучения. Пациент находится в иммобилизованном состоянии 20 ч под наблюдением медицинского персонала, затем проводится

второй сеанс облучения. Процедура повторяется на 8-е сут. Таким образом, общая продолжительность курса составляет 9 дней.

Результаты и обсуждения

При анализе данных значения дозовых нагрузок ($D_{2cc}/D_{0,1cc}$) на критические органы (мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку) составили соответственно: 4,1 (1,7−7) и 5,3 (2,2−9,4) Гр, 2,7 (1,2−5,0) и 3,9 (1,4−8,3) Гр и 3,8 (2,6−4,7) и 5,4 (4,0−7,1) Гр. За период наблюдений в течение 33 мес не отмечено значимых различий в частоте ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений в сравнении со схемой фракционирования, используемой ранее. Больные перенесли лечение удовлетворительно. Уменьшение количества хирургических вмешательств с 4 до 2 позволяет сократить загруженность медицинского персонала.

Выводы

Основным преимуществом данного метода является подведение радикальной дозы за более короткий период времени, что позволяет добиться лучшего контроля опухоли за счет сокращения времени проведения ВПЛТ до 9 дней. Оценка эффективности лечения показывает хорошую переносимость данного метода лечения с удовлетворительным результатом. На данный момент клиническое исследование продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г.* Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. Онкогинекология. 2015; 10(3): 40–43.

2. *Viswanathan A.N., Thomadsen B., American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee, American Brachytherapy Society.* American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. Brachytherapy 2012; 11: 33–46.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕ 70 ЛЕТ

Ю.Е. Гавриш[1], А.С. Артемьева[2], А.Н. Балтрукова[1]

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[1]
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[2]

В статье представлены некоторые морфологические особенности рака эндометрия у пациенток старше 70 лет, способные влиять на течение и прогноз заболевания данной категории больных.
Ключевые слова*:* рак эндометрия, пожилой возраст.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS OLDER THAN 70 YEARS OLD

Yu.E. Gavrish[1], A.S. Artemyeva[2], A.N. Baltrukova[1]

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, , Saint Petersburg, Russia[1]
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia[2]

This articale presents some morphological features of endometrial cancer in patients older than 70 years old and capable of influencing the course and prognosis of the disease in these patients.
Key words: endometrial cancer, elderly age.

Актуальность

Рак эндометрия относится к ведущей патологии онкогинекологии в экономически развитых странах, ежегодно в мире регистрируется около 290 000 впервые выявленных случаев данного заболевания [1]. В России рак эндометрия занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости женщин, составляя, по данным различных авторов, 7,5–7,7% [2, 3], а число новых случаев заболевания составляет около 20 000 в год [4]. Учитывая демографические тенденции последнего времени, в большей степени характерные для женского населения развитых стран, такие как увеличение средней продолжительности жизни, снижение рождаемости, улучшение здравоохранения, в ближайшие годы можно ожидать увеличение доли больных раком эндометрия старше 70 лет, что обусловливает необходимость изучения морфологических характеристик рака эндометрия данной возрастной группы, выявление факторов, влияющих на прогноз заболевания с целью разработки рекомендаций по совершенствованию методов ведения данной категории больных.

Цель – определить морфологические особенности рака эндометрия у пациенток старше 70 лет.

Материал и методы

Проанализированы данные историй болезней 316 пациенток, проходивших лечение с диагнозом «рак эндометрия» в НИИ онкологии им. И.И. Пе-

трова с 2009 по 2016 г. В исследование включались пациентки, получившие первичное хирургическое лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с последующим назначением адъювантной терапии (лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия, различное сочетание перечисленных методов). Все больные были разделены на 2 группы: I группа – от 50 до 69 лет (n=159), средний возраст пациенток в данной группе составил 59,5 года, II группа – 70 лет и старше (n=157), средний возраст пациенток в данной возрастной группе составил 75,2 года.

Результаты

В таблице 1 представлены результаты распределения больных раком эндометрия в двух сравниваемых группах, из которой видно, что в обеих возрастных группах преобладают I–II стадии заболевания, что соответствует данным ведущих онкологических клиник. При этом IA стадия преобладает в обеих группах, однако больший процент пациенток с данной стадией заболевания наблюдается в группе моложе 70 лет и составляет 64,8% против 39,5% пациенток старшего возраста. В демонстрируемой таблице наглядно видно, что с увеличением возраста прослеживается тенденция к снижению доли IA стадии и возрастанию удельного веса более поздних стадий среди пациенток старшего возраста, так, II стадия заболевания в 2,4 раза чаще регистрируется среди пациенток 70 лет и старше, III и IV стадии рака эндометрия также чаще встречаются во второй исследуемой группе, в 2,5 и 4 раза соответственно. Данная закономерность является одним из неблагоприятных факторов прогноза, влияющих на течение и исход заболевания среди пациенток старшей возрастной группы.

Известно, что подавляющее большинство злокачественных эпителиальных опухолей тела матки относится к эндометриоидной аденокарциноме, удельный вес которых составляет около 80% , 5-летняя выживаемость при данном гистологическом варианте рака эндометрия составляет 75–80% [5]. В нашем исследовании в обеих возрастных группах преобладала наиболее благоприятная гистологическая структура опухоли – эндометриоидная аденокарцинома, однако в

Таблица 1

Распределение больных раком эндометрия по стадиям в двух возрастных группах

Стадия заболевания по FIGO 2009	I группа (50-69 лет)		II группа (70 лет и старше)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
I стадия				
IA	103	64,8	62	39,5
IB	35	22	42	26,8
Всего	138	86,8	104	66,3
II стадия	10	6,3	24	15,3
III стадия				
IIIA	3	1,9	8	5
IIIB	-	-	2	1,3
IIIC1	7	4,4	13	8,3
IIIC2	-	-	2	1,3
Всего	10	6,3	25	15,9
IV стадия				
IVB	1	0,6	4	2,5
Всего	159 человек	100	157 человек	100

Таблица 2

Результаты послеоперационного гистологического исследования больных раком эндометрия в двух возрастных группах

№ п/п	Результат гистологического исследования	I группа (50–69 лет),		II группа (70 лет и старше)	
		Абс.число	%	Абс.число	%
1.	Эндометриоидная аденокарцинома G1	59	37,1	28	17,9
2.	Эндометриоидная аденокарцинома G2	76	47,8	78	49,7
3.	Эндометриоидная аденокарцинома G3	11	6,9	17	10,8
	Всего	146	91,8	123	78,4
4.	Светлоклеточная аденокарцинома	2	1,3	4	2,5
5.	Серозная аденокарцинома	4	2,5	19	12,1
6.	Смешанная аденокарцинома	5	3,1	9	5,7
7.	Муцинозная аденокарцинома	2	1,3	-	-
8.	Аденосквамозный рак	-	-	2	1,3
	Всего	159	100	157	100

I возрастной группе данный показатель оказался несколько больше и составил 91,8% по сравнению со II группой – 78,4%. При этом в группе пациенток 70 лет и старше преобладают умеренно- и низкодифференцированные формы опухоли, а высокодифференцированные встречаются в 2,1 раза реже. Кроме этого, в группе пациенток 70 лет и старше чаще встречаются неэндометриоидные типы рака эндометрия, такие как светлоклеточная аднокарцинома – 2,5%, серозная аденокарцинома – 12,1%, смешанная аденокарцинома (сочетание эндометриоидной и серозной аденокарциномы, эндометриоидной и муцинозной аденокарциномы, эндометриоидной и светлоклеточной аднокарциномы) – 5,7%. Данные гистологические формы характеризуются более агрессивным течением, а их частота сопряжена с увеличением возраста. При этом 5-летняя выживаемость больных не превышает 40% [4].

Выводы

С увеличением возраста отмечается тенденция к снижению доли IA стадии и увеличению удельного веса более поздних стадий, а в гистологической структуре рака эндометрия преобладают умеренно- и низкодифференцированные формы эндометриоидной аденокарциномы. Кроме этого, увеличение возраста сопряжено с увеличением доли неэндометриоидных форм рака эндометрия. Указанные особенности предполагают более агрессивное течение рака эндометрия у пациенток старших возрастных групп, что обусловливает необходимость поиска новых критериев прогноза заболевания у пациенток пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amant F.* Cancer of the corpus uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2015; 131: S96–S104.
2. *Злокачественные* новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2016; 250.
3. *Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). СПб.: Ладога. 2015; 295.
4. *Ульрих Е.А., Халимбекова Д.И., Мацко Д.Е., Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М.* Мезонефроидный (светлоклеточный) рак тела матки. Журнал Акушерства и женских болезней. 2012; 61 (5): 85–91.
5. *Берлев И.В., Трифанов Ю.Н., Некрасова Е.А., Сапаров А.Б., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф.* Опыт лапароскопических операций у больных раком эндометрия старше 70 лет. Вопросы онкологии. 2015; 61 (3): 424–429.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ ЦЕНТРАЛЬНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Р.Р. Гатьятов, К.И. Кулаев, Я.А. Гнатюк, С.Н. Тимофеев, Е.С. Колосова, Е.Д. Печерица

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия

Цель работы – оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении стенозирующего центрального рака легкого. **Материал и методы.** В отделении торакальной онкологии ЧОКОД с 2009 по 2014 г. проведен анализ результатов фотодинамический терапии 122 пациентов с центральным раком легкого. **Результаты.** Более 80% пациентов с центральным раком легкого отметили уменьшение или исчезновение ранее предъявленных жалоб: одышки, кашля, кровохарканья; 16% не отметили каких-либо изменений после ФДТ. При рентгенологическом и эндоскопическом контроле выявлена положительная динамика в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений у 72% больных раком легкого. При спирометрии прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,4%, ОФВ1 – 18,4%. Медиана выживаемости в группе пациентов с центральным плоскоклеточным раком легкого IV стадии, которым проводили ФДТ с химиотерапией, составила 13,31 мес, в другой группе пациентов с центральным плоскоклеточным раком легкого IV стадии (без ФДТ, только химиотерапия) – 8,09 мес (p=0,038). **Выводы.** ФДТ является эффективной при лечении злокачественных стенозирующих опухолей бронхов. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, безопасен.

Ключевые слова*:* центральный рак легкого, фотодинамическая терапия, фотолон, радахлорин.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN STENOTIC CENTRAL LUNG CANCER

R.R. Gatyatov, K.I. Kulaev, J.A. Gnatjuk, S.N. Timofeev, E.S. Kolosova, E.D. Pecherica

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk, Russia

The objective of the research was to investigate the effectiveness photodynamic therapy (PDT) stenotic central lung cancer. **Methods.** The study included 122 patients with central lung cancer. More than 80% of the patients with central lung cancer noted a decrease or disappearance of previously presented complaints: dyspnea, cough, hemoptysis; 16% – did not find any changes after PDT. X-ray and endoscopic control showed positive dynamics in the form of recanalization of the lumen of the bronchi, atelectasis and reduced ventilation abnormalities in 72% of patients with central lung cancer.Vital capacity

(VC) increased by 13,4%, forced expiration volume in 1 second (FEV1) – by 18.4%. Median survival in the group of patients with Central squamous cell lung cancer stage IV who received PDT with chemotherapy made up 13.31 months, in another group of patients with Central squamous cell lung cancer stage IV (without PDT, only chemotherapy) – of 8.09 months (p=0,038). **Conclusions.** Thus, PDT is effective in the treatment of malignant stenosing tumors of bronchi. The method does not involve significant technical difficulties, has expressed palliative efficient, and safe.
Key words: central lung cancer; photodynamic therapy; Photolon; Radachlorin.

Актуальность

Рак легкого – наиболее распространенное в мире злокачественное новообразование [1]. В единичных зарубежных исследованиях показано, что применение эндобронхиальной фотодинамической терапии позволяет получить лечебный эффект как при ранних формах центрального рака легкого, так и при запущенных опухолях [2, 3, 4].

Материал и методы

В отделении торакальной онкологии ЧОКОД с 2009 по 2014 г. проведен анализ результатов терапии 122 пациентов с центральным стенозирующим раком легкого. Также проведена оценка медианы выживаемости 2 групп пациентов с центральным плоскоклеточным раком легкого IV стадии: в 1-ю группу вошли пациенты, получавшие паллиативную химиотерапию+ФДТ, во 2-ю группу – пациенты, получившие только паллиативную химиотерапию.

Результаты

Уменьшение одышки отметили 82 пациента, её исчезновение – 1, отсутствие эффекта – 12, усиление – 4; уменьшение кашля – 81 пациент, у 5 – кашель прекратился, у 16 – без эффекта, у 4 – усилился. Кровохарканье уменьшилось у 12 пациентов, у 1 – без эффекта, у 1 – усиление (p<0,0001). Положительная рентгенологическая и эндоскопическая картина в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 88 (72,1%) пациентов (p<0,0001). У 34 (27,9%) пациентов изменений при рентгенологическом контроле не выявлено либо выявлена отрицательная динамика.

Наибольшей информативностью в отношении непосредственной эффективности ФДТ обладает эндоскопическое исследование, которое выполнялось больным через 4–5 нед после ФДТ. На рис. 1а мы видим полное восстановление просвета бронха после ФДТ; на рис. 1б визуализируется опухоль, обтурирующая просвет главного бронха, к опухоли подведен световод; через 4 нед после ФДТ опухоль уменьшилась в размерах, визуализируется

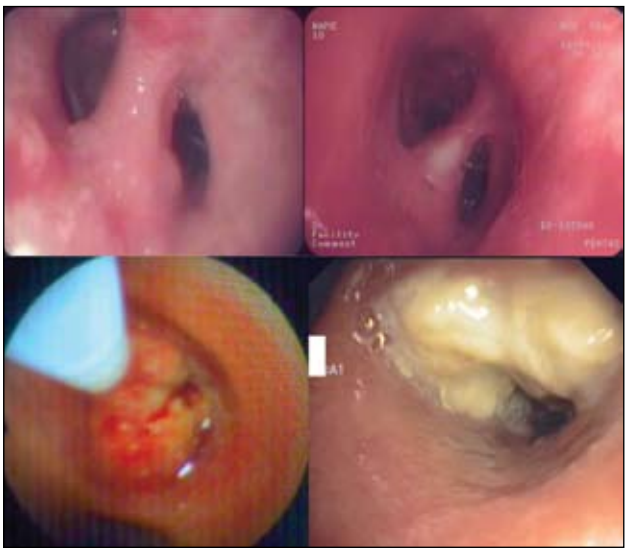

Рис. 1. Эндоскопический контроль до и после ФДТ:
а –эндоскопический контроль до и через 4 нед после ФДТ;
б – эндоскопический контроль до и через 4 нед после ФДТ

реканализированный просвет главного бронха, фиброзные наложения.

Прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,4%, ОФВ1 – 18,4%, при этом уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1, зарегистрированное у 30,3% исследуемых, составило 14% и 12,5% соответственно (p<0,0001).

Медиана выживаемости в группе пациентов с центральным плоскоклеточным раком легкого IV стадии, которым проводили ФДТ с химиотерапией, составила 13,31 мес, в другой группе пациентов с центральным плоскоклеточным раком легкого IV стадии (без ФДТ, только химиотерапия) – 8,09 мес (p=0,038).

Выводы

ФДТ является эффективной при паллиативном лечении злокачественных стенозирующих опухолей бронхов. Применение ФДТ в комплексном лечении пациентов с центральным плоскоклеточным раком легкого IV стадии увеличивает медиану выживаемости данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.* Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 1072.

2. *Cai X.J., Li W.M., Zhang L.Y., Wang X.W., Luo R.C., Li L.B.* Photodynamic therapy for intractable bronhial lung cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013; 672–676.

3. *Ji W., Yoo J.W., Bae E.K., Lee J.H., Choi C.M.* The effect of Radochlorin PDT in advanced NSCLC: a pilot study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 May; 10(2): 120–6. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.01.004.

4. *Ratko T.A., Vats V., Brock J., Ruffner B.W., Aronson N.* Local Nonsurgical Therapies for Stage I and Symptomatic Obstructive Non-Small-Cell Lung Cancer. Rocville (MD): Agency for Healthcare and Quality (US), 2013; Report № 13-EHC071-EF.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДОСТРУЙНОГО ДИССЕКТОРА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Г.С. Геворгян[1,2], А.Г. Мурадян[1,2]

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ,г. Москва, Россия[1]
Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия[2]

Радикальная простатэктомия является одной из сложных операций в урологии, так как задача хирурга состоит не только в удалении опухоли предстательной железы, но и в обеспечении высокого качества жизни пациента, нормальной функции мочеиспускания и сохранении половой функции в послеоперационном периоде. Для решения данной проблемы важно сохранить окружающие предстательную железу сосудисто-нервные пучки (СНП), для чего используется нервосберегающая радикальная простатэктомия (НСРП). Техника водоструйной диссекции при НСРП позволяет хирургу обеспечить более точную, избирательную и быструю диссекцию, лучший контроль пересечения сосудов, исходящих из СНП и питающих предстательную железу, меньшую кровопотерю и потенцию, тем самым обеспечивая высокое качество жизни пациента, лучшее качество мочеиспускания и высокие шансы на восстановление эректильной функции (ЭФ) [1].
Ключевые слова: гидродиссекция, рак предстательной железы, нервосберегающая простатэктомия.

FIRST EXPERIENCE HYDRODISSECTION OF NEUROVASCULAR BUNDLES DURING OPEN NERVE-SPARING PROSTATECTOMY

G.S. Gevorgyan[1,2], A.G. Muradyan[1,2]

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – branch of the National Medical Research Radiological Centre (NMRRC) of Russian Federation Public Health Ministry, Moscow, Russia[1]
Russian University of People's Friendship (RUDN), Moscow, Russia[2]

Nerve-sparing radical prostatectomy is one of the high-tech surgeries in urology. Surgeons are aimed not only at removing a prostate tumor, but also preserving the high quality of life for the patients. After radical prostatectomy, the protection of erectile function is a common problem, which is mainly associated with the quality of neurovascular bundle preservation. Hydrodissection for prostate nutrient vessels makes it possible to perform the surgery in a better controllable, more precise and selective way. This technique minimizes blood loss and the risk of neurovascular bundle injury. It leads to the normal urine continence and erectile function rehabilitation.
Key words: prostate cancer, hydrodissection, nerve-sparing prostatectomy.

Материал и методы

В отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России с 07.2016 по 11.2016 г. выполнено 10 операций в объеме нервосберегающей простатэктомии с использованием водоструйного диссектора (рис. 1, 2), из них у 9 пациентов СНП сохранен с двух сторон, в 1 случае – с одной стороны. У всех пациентов верифицирован локализованный рак предстательной железы (РПЖ) I, II стадии (cT_{1c}-T_{2b}), низкого риска прогрессирования. Во всех случаях сумма баллов по Глисону до операции 6 (3+3)

Рис. 1. Водоструйная диссекция СНП

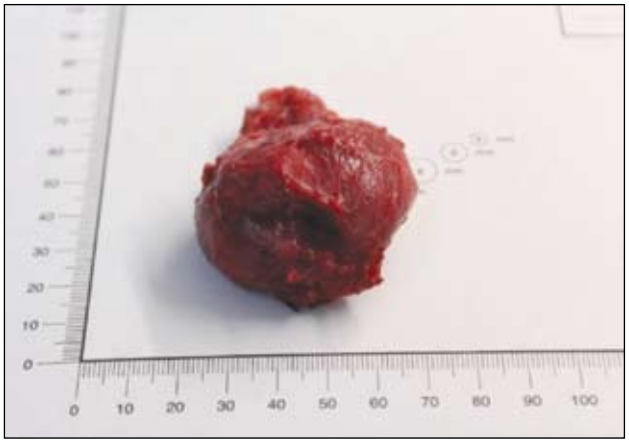

Рис. 2. Удаленный препарат

баллов. Среднее значение ПСА до лечения – 7,3 нг/мл. Возраст пациентов варьировал от 52 до 62 лет. Средний период наблюдения составил 3 мес. ЭФ оценивали с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), средний балл до операции составил 22. При плановом морфологическом исследовании категория Т распределилась следующим образом: в 7 случаях pT2c, в 2 – pT2b, в 1 – pT3a. Сумма баллов по Глисону в 8 случаях составила 6 (3+3) и в 2 случаях 7 (3+4) баллов. Во всех случаях хирургические вмешательства выполнены радикально (R0). Интраоперационная кровопотеря во всех случаях была минимальна (в среднем 300 мл).

Результаты

У всех пациентов проанализирована ЭФ, континенция мочи через 3 мес после операции. ЭФ восстановилась у 7 (70%) пациентов. Средний балл МИЭФ-5 составил 15,5. Полное удержание мочи наблюдалось у 8 (80%) пациентов, недержания мочи не отмечалось.

Выводы

Таким образом, данная хирургическая методика обеспечивает высокое качество жизни пациента, сохраняя ЭФ и удержание мочи в послеоперационном периоде у больных РПЖ. Дальнейшее совершенствование и применение водоструйного диссектора, более длительное наблюдение и оценка полученных результатов могут привести к совершенствованию данного метода и оптимизации возможностей сохранения ЭФ у пациентов после НСРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Patel I., Spernat D., Lopez-corona E.* Hydrodissection of neurovascular bundles during open radical prostatectomy improves postoperative potency. Urol 2011; 186: 233–237.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IB1-IIIB СТАДИИ

А.Р. Геворкян, Д.Ю. Сидоров

МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва, Россия

Основными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, лучевой и комбинированный (операция + лучевая терапия), роль химиотерапии при данной локализации изучена меньше. В последние годы изучаются новые возможности химиотерапии, в том числе неоадъювантной внутриартериальной химиотерапии [1–3]. Теоретической предпосылкой к этому является лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции [4, 5].

Ключевые слова: рак шейки матки, регионарная химиотерапия.

EXPERIENCE WITH SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER STAGE IB1-IIIB

A.R. Gevorkyan, D.Y. Sidorov

P. Hertsen Moscow oncology research institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The main treatment for cervical cancer are surgery, radiation and combined (surgery + radiotherapy), the role of chemotherapy in this localization is investigated less thoroughly. In recent years are studied new possibilities of chemotherapy, including intraarterial neoadjuvant chemotherapy. Theoretical background to this is a better drug delivery to the tumor vessels intact due to radiation therapy and surgery.

Key world: cervical cancer, regional chemotherapy.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность применения комбинированного введения препаратов при неоадъювантной внутриартериальной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки.

Материал и методы

В исследование включена 21 женщина с диагнозом рак шейки матки в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст – 40 лет). По стадиям опухолевого процесса пациентки распределились следующим образом: I стадия ($cT_{1b}N_0M_0$) – 2 (10%) женщины, IIa стадия ($cT_{2a}N_0M_0$) – 6 (29%) пациенток, IIb стадия ($cT_{2b}N_0M_0$) – 10 (47%) больных, IIIb стадия ($cT_{3b}N_0M_0$) – 3 (14%) человека. Морфологически у всех (100%) женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1-3. Основными клиническими симптомами заболевания у всех пациенток являлись боли в нижних отделах живота, кровянистые выделения из половых путей. Средний объем опухоли по данным МРТ при I стадии заболевания составил 56,9 см^3, при IIa стадии – 64,5 см^3, при IIb стадии – 54,6 см^3, при IIIb стадии – 99,5 см^3. Всем пациенткам проведено 2 курса регионарной химиотерапии с использованием цисплатина в дозе 75мг/м^2. На следующий день системно вводился препарат паклитаксел в дозе 175 мг/м^2. Всего проведено 42 курса лечения. Контрольное обследование с оценкой эффективности выполнялось после 2-го курса лечения (МРТ и УЗИ исследование органов малого таза, определение опухолевого маркера SCC).

Результаты

При осмотре у всех пациенток отмечено уменьшение размеров опухоли. Клинический ответ в виде снижения болевого синдрома, отсутствия ранее имевшихся кровянистых выделений из половых путей был отмечен у 21 (100%) пациентки. Опухолевый ответ оценивался по критериям RECIST 1.1. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 5 (24%) пациенток, частичная регрессия – у 14 (66%) больных, стабилизация опухолевого процесса – у 1 (5%) женщины. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 1 (5%) пациентки. Достигнутый объективный ответ позволил в последующем реализовать хирургический этап лечения у 18 (85%) женщин, 2 (10%) больным удалось провести лучевую терапию, у 1 (5%) больной, в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде метастатического поражения легких, была реализована системная химиотерапия.

Осложнений в процессе проведённого регионарного лечения отмечено не было.

Выводы

Предварительный анализ свидетельствует, что суперселективная внутриартериальная химиотерапия у больных раком матки IB1–IIIb стадии позволяет добиться объективного ответа у 95% пациенток. У преобладающего числа больных (85%) удалось реализовать хирургический этап лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kim K.H., Lee B.H., Do Y.S., Chin S.Y., Park S.Y., Kim B.G., Jang J.J.* Stage IIb cervical carcinoma: MR evaluation of effect of intraarterial chemotherapy. Radiology. 1994; 61–5.
2. *Itoh N., Sawairi M., Hanabayashi T., Mori H., Yamawaki Y., Tamaya T.* Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with a combination of mitomycin-C, vincristine, and cisplatin for locally advanced cervical cancer: a preliminary report. Gynecol Oncol. 1992; 47(3): 391–394.
3. *Park S.Y., Kim B.G., Kim J.H., Lee J.H., Lee E.D., Lee K.H., Park K.B., Lee B.H., Kim K.H.* Phase I/II study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage IIb bulky cervical carcinoma. 1995; 76(5): 814–823.
4. *Scarabelli C., Zarrelli A., Gallo A., Visentin M.C.* Multimodal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIIB-IVA cervical cancer. A preliminary study. 1995; 76(6): 1019–1026.
5. *Kigawa J., Minagawa Y., Ishihara H., Itamochi H., Kanamori Y., Terakawa N.* The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. 1996; 19(3): 255–259.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ВЕНОЗНЫЕ ПОРТ- СИСТЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Я.А. Гнатюк, Е.Д. Печерица, С.Н. Тимофеев, Р.Р. Гатьятов, Е.С. Колосова

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия

Дан анализ результатов установки 270 инфузионных порт-систем 264 пациентам за 2009–2016 гг. в ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». Учтены закономерности возникновения ошибок и осложнений, что дает возможность конкретизировать показания к установке инфузионных порт-систем, а также повысить эффективность и безопасность длительного их применения у больных со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: инфузионные порт-системы, катетеризация вен по Сильденгеру, осложнения, дислокация, тромбоз, отрыв катетера, пневмоторакс, pinch–off синдром.

IMPLANTED VENOUS PORT OF SYSTEM IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS: OWN EXPERIENCE

Y.A. Gnatyuk, E.D. Pecheritsa, S.N. Timofeev, R.R. Gatyatov, E.S. Kolosova

GBUZ «Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Center», Chelyabinsk, Russia

In article the analysis of results of installation 270 infusional port of systems is given to 264 patients for 2009–2016. In GBUZ «Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Center». Regularities of emergence of mistakes and complications that gives the chance to concretize indications to installation infusional port of systems, and also to increase efficiency and safety of their prolonged use at patients with malignant new growths are considered.

Key words: infusional port of system, a kateterization of veins on Sildengera, complications, a dislocation, thrombosis, a catheter separation, pheumothorax, pinch-off a syndrome.

Цель работы – провести анализ ошибок и осложнений при постановке и эксплуатации инфузионных внутривенных порт-систем.

Актуальность

За последнее десятилетие противоопухолевая лекарственная терапия заняла ведущее место в лечении больных со злокачественными новообразованиями. Современные противоопухолевые препараты значительно расширили возможности лечения в онкологической клинике, увеличив продолжительность жизни пациентов. Сохранение высокого качества жизни онкологических больных играет все большую роль в клинической практике. Инфузионные порт-системы устраняют необходимость делать повторные, зачастую трудноосуществимые, катетеризации и венепункции. Дают возможность проводить более сложную, комплексную и потенциально более эффективную лекарственную терапию [1–3].

Материал и методы

С 2009 по 2016 г. выполнена установка 270 порт-систем 264 пациентам, 6 порт-систем установлены повторно. Мужчин было 124 (46%), женщин – 146 (54%). Возраст больных от 18 до 76 лет. Средний возраст составил 46 лет. Большая часть больных имела диагноз колоректальный метастатический рак и составила 60%, лимфопролиферативные заболевания – 22%, рак желудка – 10%, другие онкологические заболевания – 8%. Все порт-системы были однокамерными. Катетеризацию верхней полой вены, предпочтительно, проводили через подключичную вену в 257 случаях, при технических трудностях в 8 случаях произведена катетеризация яремным доступом, в 5 случаях – надключичным доступом. В 100% проводилась катетеризация вен по Сильденгеру «слепым методом» под рентгенологическим контролем на аппарате РДК «Stephanix». Кончик катетера устанавливался над входом в правое предсердие в устье верхней полой вены. После завершения имплантации проводилась рентгенография органов грудной клетки для исключения пункционного пневмоторакса и дополнительно положения катетера и инфузионной камеры порта. Нарушений ритма сердца при введении инфузионных растворов не наблюдалось ни у одного пациента.

Результаты

С 2009 по 2011 г. при становлении технологии имплантации было выполнено 36 установок порт-систем через ранее установленные и длительно находящиеся в эксплуатации подключичные катетеры без признаков инфицирования. При этом в раннем послеоперационном периоде назначались антибиотики широкого спектра действия. При этом наблюдалось нагноение послеоперационной раны и ложа порта в 6 случаях (16%), что повлекло удаление порт-системы в 3 случаях. Применение местной антибактериальной и противовоспалительной терапии позволило справиться с нагноением без удаления порта в 3 случаях. Пункционный пневмоторакс за 8 лет был в 4 случаях (1,4%) и потребовал дренирования плевральной полости с активной вакуум-аспирацией, разрешение пневмоторакса происходило в течение суток. Пролежень кожи над инфузионной камерой зафиксирован в 4 случаях у астеничных пациентов (1,4%), что повлекло за собой удаление, и был связан с большим размером инфузионной камеры по отношению к подлежащим тканям. Pinch-off синдром наблюдался в одном случае (0,3%). У некоторых больных промежуток между первым ребром и ключицей анатомически узкий и при постановке катетера возможно его сдавление. В результате такого сдавления возникает сопротивление при введении препаратов в порт, а при длительном использовании возможно «перетирание» катетера и его разрыв [2, 3]. В нашем случае у одного больного через 10 мес после имплантации произошел разрыв катетера с дислокацией в правое предсердие. В последующем катетер был удален. Наиболее опасным осложнением было инфицирование камеры порта вследствие нарушения правил асептики и антисептики во время эксплуатации. Первый случай у ослабленного симптоматического пациента, находящегося в домашних условиях через 9 мес после имплантации. Проявлялось ознобом, с резким повышением температуры тела до 39,0 при проведении инфузии в порт. Порт удален. Второй случай инфицирования

отмечен после 24 мес использования порта и был связан с инфицированием кожи после инъекции. После проведения местной антибактериальной терапии и противовоспалительной терапии порт удалось сохранить.

Выводы

Таким образом, всего из 270 случаев установок порт-систем послеоперационные осложнения составили 6,3% (17 наблюдений) из них в 6 случаях потребовалось удаление порта. В 36 случаях потребовалось назначение антибиотиков широкого спектра действия для предупреждения инфицирования послеоперационной раны с учетом длительного стояния подключичного катера в центральном венозном русле. Подавляющее число осложнений связано с нарушение правил эксплуатации и асептики. Пункционного пневмоторакса можно избежать при пункции подключичной вены под УЗИ контролем. Каждому пациенту необходим индивидуальный подбор инфузионной камеры с учетом анатомических особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Егиев В.Н., Щетинин В.В., Трофименко Ю.Г.* Полностью имплантируемые системы в медицине. М.: Медицина; 2004; 60.

2. *Расулов Р.И., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Сонголов Г.И., Загайнов А.С.* Полностью имплантируемые системы для венозного доступа: анализ осложнений. Сибирский медицинский журнал. 2013; 118(3): 105–108.

3. *Kock H.J., Pietsch M., Krause U., Wilke H., Eigler F.W.* Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central port systems. World journal of surgery. 1998; 22(1): 12–16.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА РАЗВИТИЕ РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Е.А. Горбунова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия
Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, Россия

Представлены исследования критериев оценки нутритивной недостаточности у 66 больных раком желудка в динамике – до и после операции. Произведена оценка влияния нутритивной поддержки в послеоперационном периоде на развитие ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, нутритивный статус, биоимпедансометрия, индекс массы тела, синдром анорексии – кахексии.

EVALUATION OF THE EFFECT OF NUTRITIONAL SUPPORT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD ON THE DEVELOPMENT OF EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

E.A. Gorbunova

Krasnoyarsk state medical university named after prof. V.F. Vojno-Yasenetskij, Krasnoyarsk, Russia
Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia

The article presents research criteria for the assessment of nutritional insufficiency in 66 patients with gastric cancer in the dynamics before and after the operation. Evaluated the effect of nutritional support in the postoperative period on the development of early postoperative complications.

Key words*:* gastric cancer, bioimpedance, body mass index, nutritional status, anorexia-cachexia syndrome.

Актуальность

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре общей онкологической заболеваемости во всем мире [1]. В 2015 году в России диагностировано около 35 тысяч новых случаев заболевания РЖ [2]. Смертность от данного заболевания и его осложнений остается по-прежнему высокой. Большинство пациентов обращаются за медицинской помощью в стадии местного и отдаленного распространения, когда возможности радикального лечения ограничены [3].

По данным Европейской ассоциации специалистов по клиническому питанию (ESPEN), частота нутритивной недостаточности (НН) у пациентов со злокачественными новообразованиями варьируется от 46 до 88% [4, 5]. Наиболее часто НН

Таблица 1

Индекс массы тела до операции

Пол	Медиана	Минимум	Максимум	Процентиль 25	Процентиль 75
Мужчины	26,7	16,4	39,1	22,5	29,1
Женщины	27,7	17,6	52,3	25,3	31,9

Таблица 2

Индекс массы тела на 6-е сут после операции

Пол	Медиана	Минимум	Максимум	Процентиль 25	Процентиль 75
Мужчины	23,9	15,8	38,0	21,0	27,7
Женщины	25,3	17,6	51,1	23,4	30,8

Примечание: Изменения ИМТ до и после операции значимы (p<0,001).

развивается у больных раком желудка – до 80% пациентов. При развитии НН важную роль играет наличие синдрома анорексии – кахексии (САКОБ). Повышается риск развития послеоперационных осложнений, снижается переносимость химиолучевой терапии [6,7].

Из 20 онкологических пациентов каждый 4-й погибает от развития САКОБ.

Цель исследования – оценка влияния нутритивной поддержки у пациентов с нутритивной недостаточностью при РЖ на развитие ранних послеоперационных осложнений.

Материал и методы

Дизайн исследования был основан на анализе медицинской документации 66 пациентов с верифицированным РЖ до и после проведения хирургического вмешательства на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в период с сентября по январь 2016–2017 гг.

Всем пациентам был рассчитан индекс массы тела (ИМТ), проведены лабораторные исследования уровня альбумина, абсолютных лимфоцитов, общего белка, биоимпедансный анализ компонентного состава тела при помощи программного обеспечения АВС-01-036 «Медасс».

Статистическая обработка данных проводилась в программе IBMSPSSv 22. Описательные статистики количественных признаков представлены в виде общего количества измерений, медианы, минимального и максимального значений, 25% и 75%-квартилей. Значимость групповых различий для количественных признаков оценивалась по критерию Манна –Уитни, для номинальных – по критерию хи-квадрат. Значимость различий при повторных измерениях оценивалась по критерию Уилкоксона.

Результаты

В исследование было включено 66 больных РЖ. 32 мужчины и 33 женщины в возрасте от 28 до 78 лет. Средний возраст больных составил 61 год. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: IA – 11 (16,7%), IB – 8 (12,1%), IIA – 6 (9,1%), IIB – 9 (13,6%), IIIA – 6 (9,1%), IIIB – 6 (9,1%), IIIC – 3 (4,5%), IV – 16 (24,2%). Радикальное оперативное лечение было проведено 47 пациентам (71,2%), паллиативные операции – 4 (6,1%) и диагностическая лапаротомия – 15 (22,7%) пациентам соответственно.

Большинство пациентов имели снижение массы тела от 3 до 20 кг в течение 6 мес до момента госпитализации. Синдром анорекии – кахексии был диагностирован у 7 пациентов (10,6%).

Изменения уровня альбумина, жировой массы, тощей массы, скелетно-мышечной массы тела до и после операции значимы (p<0,001).

До операции ни один пациент не получал нутритивную поддержку. В течение первых 6 сут после операции энтеральное питание получали 14 пациентов (21,2%), парентеральное питание – 5 пациентов (7,6%).

В послеоперационном периоде у 8 пациентов были диагностированы послеоперационные осложнения.

Нутритивная поддержка у пациентов с недостаточностью питания в послеоперационном периоде не оказала значимого влияния на развитие послеоперационных осложнений (p=0,480).

Выводы

На догоспитальном этапе пациентам с установленным диагнозом рак желудка необходимо проводить оценку нутритивного статуса и его адекватную коррекцию. Нутритивная поддержка пациентам также должна проводиться в послеоперационном периоде для улучшения общего состояния пациентов, восстановления энергетических потребностей, снижения уровня послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боброва О.П., Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Модестов А.А.* Гастроэзофагиальный рак: клинико-патогенетические подходы к проведению нутритивной поддержи в периоперационном периоде. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 91–95.

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Основные показатели онкологической помощи населению. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016; 279.

3. *Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В.* Синдром анорексии–кахексии. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). М.: Общество онкологов-химиотерапевтов. 2014; 399–402.

4. *Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В, Сельчук В.Ю.* Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных. Практическая онкология. 2009; 10 (1): 49–57.

5. *Наумова Л.А., Осипова О.Н., Шаталов В.Г.* Избыточная масса тела, ожирение и рак желудка. Вестник СурГУ. Медицина. 2013; 3 (17): 29–33.

6. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015; 136(5): E359–E386.

7. *Mariani L., Lo Vullo S., SCRINIO Working Group.* Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. Support. Care Cancer. 2012; 20 (2): 301–30.

РАЗРАБОТКА ТОМОГРАФИЧЕСКОГО УСТРОЙСТВА ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

А.А. Григорьева[1], И.А. Милойчикова[1,2], С. Г. Стучебров[1], А. С. Гоголев[1]

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[2]

В данной работе описан процесс разработки томографической установки, имеющей разрешение менее 50 мкм, предназначенной для исследования биологических тканей. Высокое разрешение установки может позволить выявлять злокачественные новообразования на ранних стадиях, например при маммографических обследованиях. В рамках работы была собрана томографическая установка с разрешением не более 50 мкм, получены и обработаны наборы снимков биологических тканей, из проекционных снимков были реконструированы объемные томографические изображения.

Ключевые слова: томография, радиационная медицина, диагностика, позиционно-чувствительный детектор, рентгеновский источник.

DEVELOPMENT OF THE HIGH-RESOLUTION TOMOGRAPHIC DEVICE FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF MALIGNANT NEOPLASMS

A.A. Grigoryeva[1], I. A. Miloichikova[1,2], S. G. Stuchebrov[1], A. S. Gogolev[1]

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]

This paper describes the development process of the tomographic device with resolution less than 50 microns, designed for biological tissues investigation. The high resolution of the set up allows diagnosing the MALIGNANT NEOPLASMS on the early stages, for example in mammograms. In the frame of the research the tomographic set up with resolution less than 50 microns was produced, the sets of biological tissues images were received and processed, based on projections the three-dimensional tomographic data were reconstructed.

Key words: tomography, nuclear medicine, diagnostics, position-sensitive detector, X-ray source.

В настоящее время методы современной радиационной медицины, направленной на лечение онкологических заболеваний, продолжают развиваться, появляются новые методы диагностики и лечения, но, несмотря на это, заболеваемость и смертность от таких болезней продолжает расти.

Существуют различные способы диагностики новообразований – от эндоскопических методов обследования до рентгенологических исследований. Компьютерная томография, базирующаяся на применении рентгеновского излучения, значительно расширила возможности диагностики новообразований. В основе этого метода лежит реконструкция послойных изображений из проекционных снимков и представление результатов в трехмерном виде [1, 2]. С помощью данного неинвазивного метода можно выявить опухолевую патологию, оценить ее размеры, форму и структуру, определить стадию развития новообразования.

Данная работа направлена на создание томографического устройства высокого разрешения, наличие которого позволит работать над созданием оборудования для диагностики патологических новообразований на ранней стадии развития.

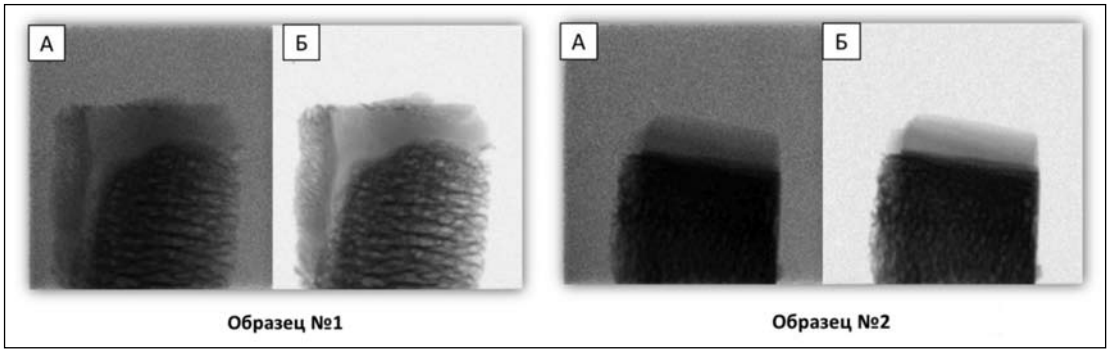

Рис. 1. Проекционные снимки исследуемых образцов 1 и 2 без поправки (А) и с поправкой (Б) на фон

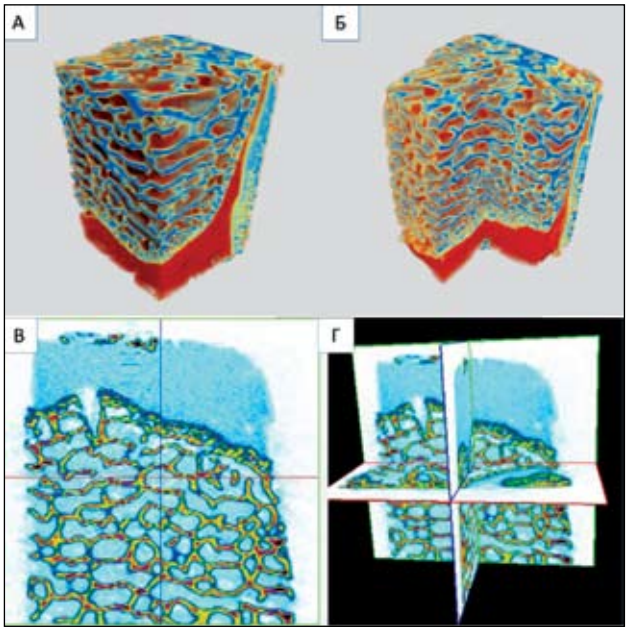

Рис. 2. Трехмерные реконструкции исследуемого образца №1 в полном объеме (А), с отображением внутренней структуры (Б), произвольного сечения (В), с выделением отдельных секторов (Г)

Материал и методы

Макет томографической установки был собран на базе следующих узлов: источник питания Spellman DXM 60*600 [3], рентгеновская трубка БСВ29, специально разработанная для структурного анализа [4], и позиционно-чувствительный детектор ModuPix [5] с размером пикселя 55 мкм. В качестве образцов для исследования структуры биологического материала использовались два фрагмента костной ткани крупнорогатого скота.

Результаты и обсуждение

Первый этап работы заключался в сборке самого макета и в подборе оптимального режима работы узлов установки. В процессе поиска оптимальной геометрии были выбраны следующие расстояния: от детектора до источника – 800 мм, от исследуемых объектов до фокусного пятна трубки – 200 мм. Исходя из этого, пучок рентгеновского излучения можно считать нерасходящимся, т. е. параллельным.

Следующим этапом работы было непосредственное исследование биологических образцов, получение их проекционных снимков (рис. 1). Для получаемых данных был реализован алгоритм учета фона, который предназначен для получения более четких границ объектов. Учет фона уменьшает шумы и отфильтровывает яркие точки, возникающие при прямом попадании рентгеновских фотонов в детектирующий элемент. Как видно на рис. 1, при применении фильтрации на изображениях лучше просматривается структура костной ткани исследуемых объектов.

Заключительным этапом работы стала реконструкция проекционных снимков в трехмерные модели с выделением отдельных секторов и изометрических проекций. Реконструированные модели исследуемых объектов, представленные в цветовом изображении, более наглядно демонстрируют распределение плотности биологической ткани. Примеры цветных объемных моделей представлены на рис. 2.

Заключение

В рамках представленной работы была создана томографическая установка с разрешением менее 50 мкм. Был реализован алгоритм фильтрации получаемых проекционных данных, позволяющий заметно повышать качество реконструкции. Были получены объемные томограммы биологических объектов. Результаты позволяют работать над созданием устройств, помогающих проводить раннюю диагностику злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Черенков В.Г.* Клиническая онкология. М.: Медицинская книга. 2010; 434.

2. *Матиас Х.* Компьютерная томография. Базовое руководство / Под ред. проф. Г.Е. Труфанова. М.: Медицинская литература. 2008; 152–158.

3. *Industrial* X-ray generator Spellman DXM 60*600 [Internet]. [cited 10 Feb 2017]. Available from: http://www.spellmanhv.com/Products/DXM.

4. *The X-ray* tube with a massive anode BSV series. [Internet]. [cited 10 Feb 2017]. Available from: http://catalogue.roselgroup.ru/catalogue/emitters/x-ray/8/default.htm.

5. *Position-sensitive* detectorsModuPix. [Internet]. [cited 10 Feb 2017]. Available from: http://www.azimp.ru/catalogue/Medipix_Timepix/707.

3D КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ В СОЧЕТАНИИ С ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫМИ МАТРИКСАМИ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.В. Данилова[1,2], И.А. Корниенко[3], С.С. Гурьева[3], Р.А. Акасов[3], Н.А. Олейникова[1], О.А. Харлова[1]

ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия[1]
ФГБУН «Институт общей физики им. А.М. Прохорова» РАН, г. Москва, Россия[2]
ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», г. Долгопрудный, Россия[3]

Токсичность разрабатываемых лекарственных средств зачастую не выявляется до стадии клинических испытаний препарата. Широко используемые 2D-культуры клеток и животные модели имеют определенные недостатки. Тканевая инженерия является перспективным методом, который может быть использован для создания моделей злокачественных опухолей человека в экспериментальной онкологии и исследованиях лекарственных препаратов.
На первом этапе создания новой модели рака ex vivo методами тканевой инженерии нами были оптимизированы протоколы для получения органоспецифических бесклеточных матриксов, подобраны и протестированы наиболее подходящие условия создания 3D клеточных агрегатов различных размеров и плотности.
Ключевые слова*:* 3D клеточные культуры, тканевая инженерия, децеллюляризация, злокачественные опухоли, химиотерапия.

3D CELL CULTURES COMBINED WITH DECELLULARIZED TISSUE MATRIX AS A MODEL OF CANCER DRUG DEVELOPMENT

N.V. Danilova[1,2], I.A. Kornienko[3], S.S. Guryeva[3], R.A. Akasov[3], N.A. Oleynikova[1], O.A. Kharlova[1]

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia[1]
Prokhorov General Physics Institute, Moscow, Russia[2]
Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia[3]

Drug toxicity often goes undetected until clinical trials. Both the cultures of human cells and animal studies have some limitations. Tissue engineering is an emerging alternative approach to create models of human malignant tumors for experimental oncology and drug discovery studies.
As an initial step to create a new ex vivo tissue engineered model of cancer, we optimized protocols to obtain organ-specific acellular matrices. Acellular scaffolds have been characterized and compared with morphological methods, tested and selected the most suitable conditions for creating 3D cell cultures of different sizes and densities.
Key words*:* 3D cell culture, tissue engineering, decellularization, cancer, chemotherapy.

Актуальность

При разработке противоопухолевых препаратов, несмотря на большой объем накопленных экспериментальных данных, до сих пор остается нерешенным вопрос тестирования эффективности и токсичности новых лекарственных препаратов. Существующие в настоящий момент тестовые системы – 2D клеточные культуры либо животные модели – не отражают в полной мере физиологические особенности человеческого организма, что приводит к значительной потере достоверности получаемых результатов доклинических стадий [1]. Более перспективным методом считается использование 3D клеточных культур, помещенных во внеклеточный матрикс [2].

Децеллюляризация – процесс получения внеклеточного матрикса ткани (органа) путем детергентного или иного удаления клеток [3], однако существующие методы децеллюляризации неизбежно приводят к потере некоторых структурных элементов матрикса [4]. Необходима разработка системы, которая могла бы сочетать в себе децеллюляризированный внеклеточный матрикс и помещенные в него клетки опухоли конкретного пациента, так появится возможность моделировать условия естественного роста опухоли в матриксе и изучать химиотерапевтические препараты в условиях, максимально приближенных к реальным.

Материал и методы

Для получения децеллюляризованных матриксов были использованы паренхиматозные органы (печень и почка), а также участки кишечника кролика. Проведено исследование двух способов децеллюляризации. При перфузионном методе производили выделение органов на сосудистой ножке, канюлирование артерии и подключение ее к

перфузионному контуру в ORCA биореакторе. Иммерсионный метод предполагал разделение органа или ткани на фрагменты, толщиной не более 3–6 мм, свободное помещение их в раствор детергентов и децеллюляризацию с использованием иммерсионного орбитального шейкера. Были проведены эксперименты для выбора оптимального состава детергентов для децеллюляризации. А именно использование в качестве основного детергента при перфузионном методе раствора додецил сульфата натрия (SDS), а также добавление Triton X100 в возрастающей концентрации к SDS. При этом для иммерсионного метода использовали протокол только с применением SDS. По результатам децеллюляризации проводилось гистологическое исследование полученных матриксов, а также исследование с помощью сканирующей электронной микроскопии для оценки сохранности матриксных структур.

Клеточные сфероиды были получены с использованием нескольких методов: метода висячей капли, культивирования в 3D планшетах, культивирования на неадгезивных чашках Петри. Для получения сфероидов методом «висячей капли» прикрепленные культуры клеток отмывались от среды раствором Версена, обрабатывались 0,25% раствором трипсина, далее добавлялась полная ростовая среда. Суспензия центрифугировалась (7 мин, 1000 об/мин, g=100см^2/с), осадок ресуспендировался до необходимой конечной концентрации клеток. Для получения «висячих капель» на крышку 90-мм чашки Петри наносились капли объемом 25 мкл, в чашку добавляли 5–6 мл смеси DMEM/F12 с гентамицином. Культивация клеток в «висячих каплях» проходила в стандартных условиях в течение разных сроков. Для культивирования клеток в специализированных планшетах и чашках Петри были использованы рекомендованные производителями протоколы.

Результаты

В ходе децеллюляризации отмечалась постепенная утрата цвета органов и повышение их прозрачности, что соответствует данным литературы [5]. Разработан оптимальный протокол децеллюляризации паренхиматозных органов с использованием перфузионного метода и растворов детергентов SDS и Triton X-100 (350 мл, t=37ОС), разделенный на 3 этапа, общей продолжительностью 78 ч. Данный метод быстрее, лучше других обеспечивает наиболее полное удаление клеток, позволяет сохранить матриксные структуры и трехмерную конфигурацию матрикса, менее токсичен для клеток, впоследствии подсаживаемых в матрикс.

Показано, что при культивировании методом «висячей капли» формируются сфероиды контролируемой плотности и диаметра без зон гипоксии внутри, что делает этот метод наиболее оптимальным.

Выводы

В рамках разработки комплексной модельной системы злокачественных опухолей на основе децеллюляризированных матриксов паренхиматозных органов и стромальных структур разработаны оптимальные протоколы децеллюляризации и создания 3D клеточных сфероидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Thoma C.R., Zimmermann M., Agarkova I., Kelm J.M., Krek W.* 3D cell culture systems modeling tumor growth determinants in cancer target discovery. Advanced drug delivery reviews. 2014 Apr; 69: 29–41.

2. *Cheng K., Lai Y., Kisaalita W.S.* Three-dimensional polymer scaffolds for high throughput cell-based assay systems. Biomaterials. 2008 Jun; 29(18): 2802–12.

3. *Badylak S.F., Taylor D., Uygun K.* Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. Annual review of biomedical engineering. 2011 Aug 15; 13: 27–53. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071910-124743.

4. *Faulk D.M., Wildemann J.D., Badylak S.F.* Decellularization and cell seeding of whole liver biologic scaffolds composed of extracellular matrix. Journal of clinical and experimental hepatology. 2015 Mar; 5(1): 69–80. doi: 10.1016/j.jceh.2014.03.043.

5. *Park K.M., Woo H.M.* Systemic Decellularization for Multi-organ Scaffolds in Rats. Transplantation Proceedings. 2012 May; 44(4): 1151–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.017.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОТЕРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ С БЕЗМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Дерюшева[1], М.М. Цыганов[1], П.В. Казанцева[1], М.К. Ибрагимова[1,2]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[1]
Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия[2]

В России, как и в большинстве стран мира, отмечается рост распространенности злокачественных новообразований репродуктивных органов, в первую очередь рака молочной железы (РМЖ), который является наиболее часто встречающейся формой злокачественных опухолей среди женщин [1]. При этом одним из факторов вариабельности злокачественных новообразований, в частности опухоли молочной железы, является генетическая изменчивость, обусловленная генным полиморфизмом, и его частным случаем – явлением потери гетерозиготности (LOH). Было показано, что LOH в некоторых генах могут являться хорошим прогностическим маркером. Таким образом, целью данной работы явилось широкогеномное исследование связи потери гетерозиготности в опухоли молочной железы с безметастатической выживаемостью. **Материал и методы**. В исследование было включено 68 больных раком молочной железы. Для оценки статуса LOH проведен микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix CytoScanTM HD Array. **Результаты и обсуждение.** На предмет потери гетерозиготности было оценено 13 815 генов. Частота LOH колебалась от 0 до 63%. В результате ассоциативного анализа было установлено четыре гена *EDA2R, PGK1*, *TAF9B* и *CYSLTR1*, наличие потери гетерозиготности в которых было сопряжено с безметастатической выживаемостью. Наличие LOH в данных генах ассоциировано с низкими показателями безметастатической выживаемости.
Ключевые слова: рак молочной железы, потеря гетерозиготности, микроматрица, безметастатическая выживаемость, прогноз.

ASSOCIATION STUDY OF LOSS OF HETEROZYGOSITY AND METASTASIS-FREE SURVIVAL IN BREAST CANCER TISSUE

I.V. Deryusheva[1], M.M. Tsyganov[1], P.V. Kazantseva[1], M.K. Ibragimova[1,2]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
Tomsk State University, Tomsk, Russia[2]

One of the variability factors of malignant tumors, particularly breast cancer is a genetic variation due to gene polymorphism, and especially – the phenomenon of loss of heterozygosity (LOH). It has been shown that LOH in some genes could be a good prognostic marker. Thus, the aim of this work was genome-wide association study of loss of heterozygosity and Metastasis-free survival in breast cancer. **Materials and methods**. The study involved 68 patients with breast cancer. To evaluate LOH status that was conducted by microarray analysis on high density DNA-chips made by firm Affymetrix CytoScanTM HD Array. **Results and discussion**. 13 815 genes were evaluated in order to reveal loss of heterozygosity. The frequency of LOH varied from 0% to 63%. As a result of the associative analysis four genes *EDA2R, PGK1, TAF9B* and *CYSLTR1* were determined, the presence of loss of heterozygosity that was associated with Metastasis-free survival. The presence of LOH in these genes is associated with low Metastasis-free survival.
Key words: breast cancer, loss of heterozigosity, microarray, metastasis-free survival, prognosis.

Актуальность

Для однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) в опухолевой ткани характерно так называемое явление аллельного имбаланса (АИ) и его частный случай – потеря гетерозиготности (Loss of heterozygote – LOH), при котором происходит потеря одного из аллелей гетерозиготного генотипа и происходит уменьшение детектируемых частот гетерозиготных генотипов по сравнению с геномной ДНК. В предыдущих исследованиях было показано, что АИ может быть сопряжен с прогнозом больных раком молочной железы [2].

Большинство исследований потери гетерозиготности в опухоли молочной железы сосредоточено на изучении данного феномена в рамках одного или нескольких генов и, как правило, связано с малигнизацией клеток железы [3]. При этом LOH практически не изучалось в широкогеномном формате. Таким образом, **целью данной работы** явилось широкогеномное исследование связи потери гетерозиготности в опухоли молочной железы с безметастатической выживаемостью.

Материал и методы

В исследование были включены 68 больных РМЖ IIA–IIIB стадии, с морфологически верифи-

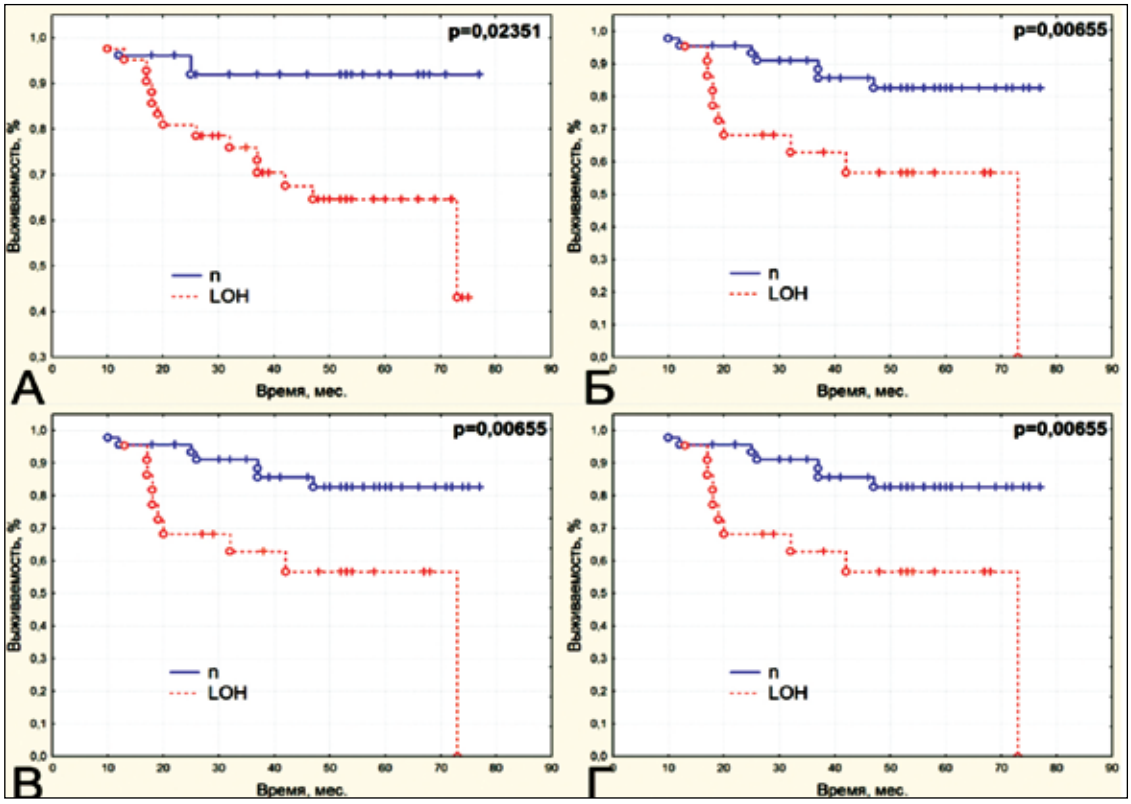

Рис. 1. Безметастатическая выживаемость больных РМЖ в зависимости от наличия потери гетерозиготности LOH:
А – гена *EDA2R*; Б – гена *PGK1*; В – гена *TAF9B*; Г – гена *CYSLTR1*
Примечание: p – уровень статистической значимости по log-rank test

цированным диагнозом, в возрасте 28–68 лет. Все больные получали 2–4 курса неоадъювантной химиотерапии по схемам FAC, CAX или монотерапию таксотером. После пациентам проводилась операция, затем 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC, а лучевая терапия и/или гормональное лечение назначались по показаниям. В качестве исследуемого материала были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм^3), взятые до лечения под контролем УЗИ. ДНК выделяли из 68 образцов с помощью набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Для оценки статуса LOH проведен микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix CytoScan™ HD Array. Для обработки результатов микрочипирования использовали программу «Chromosome Analysis Suite 3.1» (Affymetrix, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0». Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера. Для анализа безметастатической и общей выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплан – Майера.

Результаты и обсуждение

На первом этапе была изучена частота LOH в 13 815 генах OMIM. Частота LOH в отдельных генах изменялась от 0 до 63%. Стоит отметить, что наибольшая частота встречаемости явления потери гетерозиготности характерна для генов 17 и X-хромосом. В 6, 7, 11 и 14 хромосомах есть обширные участки, в которых LOH не наблюдалось ни в одном из 68 обследованных случаев. На следующем этапе была исследована связь отдаленного метастазирования опухоли молочной железы с частотой LOH по всем генам OMIM. В результате проведенного исследования было установлено 7 таких генов: *FGD1, GNL3L, TRO, EDA2R, PGK1, TAF9B* и *CYSLTR1* (разность составила от 25,5 до 35,3%). После этого при помощи критерия Фишера была оценена связь наличия LOH с метастазированием. Она наблюдалась лишь у 4 из 7 генов: *EDA2R, PGK1, TAF9B* и *CYSLTR1*. И по методу Каплан – Майера у пациентов с наличием в опухоли молочной железы LOH данных генов показатели безметастатической выживаемости статистически значимо ниже по сравнению с группой больных, у которых наблюдалась нормальное состояние данных генов (рис. 1).

Вывод

Таким образом, была показана связь наличия потери гетерозиготности в генах *EDA2R, PGK1, TAF9B* и *CYSLTR1* с безметастатической выживаемостью больных раком молочной железы, и это в дальнейшем может быть использовано как маркер прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивитоол А.А., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего востока. Здравоохранение Российской Федерации, 2012; 4: 37–41.

2. *Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В.* Широкогеномное исследование аллельного имбаланса в опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии. Сборник научных трудов XII Международной конференция студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». Национальный исследовательский Томский политехнический университет. 2015; 892–894.

3. *Chen Y., Chen C.* DNA copy number variation and loss of heterozygosity in relation to recurrence of and survival from head and neck squamous cell carcinoma: a review. Head & neck, 2008 Jul; 30(10): 1361–1383.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХСШИТЫХ ПОЛИСТИРОЛОВ ДЛЯ ЭЛИМИНАЦИИ ТРИГГЕРОВ И МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Ю.И. Должикова, А.А. Петкевич

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия

Анализ причин смерти онкологических больных выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной гибели не менее 1/3 онкологических больных. В клинической картине сепсиса ярко выражены симптомы тяжелой интоксикации организма, дистрофии внутренних органов, обусловленные действием на организм микробов, их токсинов и продуктов распада тканей. Поэтому патогенетически оправданным является включение в комплекс лечебных мероприятий при сепсисе экстракорпоральной детоксикации. Сверхсшитые полистиролы обладают высокой сорбционной емкостью и высокой гемосовместимостью и могут рассматриваться в качестве перспективных гемосорбентов.

Ключевые слова: сепсис, сорбенты, экстракорпоральная детоксикация, гемоколонки, гемосовместимость, цитокины, липополисахарид.

HYPERCROSSLINKED POLYSTYRENE ARE PROMISING HEMOSORBES FOR THE ELIMINATION OF TRIGGERS AND MEDIATORS OF INFLAMMATION

Yu. Dolzhikova, A. Petcevich

FSBI «The Russian oncological scientific center named. N.N. Blokhin» Of The Russian Ministry Of Health, Moscow, Russia

Cause analysis of cancer patients` deaths found that infectious complications were the cause of death in at least 1/3 of studied cases. The clinical picture of sepsis include symptoms of severe intoxication, multiple organ failure due to the damage caused by bacterial toxins, their metabolites and products of tissue destruction. In order to eliminate these products it is reasonable to include in the treatment plan of sepsis in oncological patients extra corporal detoxification. This method can be one of the main step of pathogenetically based treatment of sepsis. Promising hemosorbes for this purpose are hypercrosslinked polystyrenes, which possess high sorption capacity and high hemocompatibility.

Key words: sepsis, sorbents, hypercrosslinked polystyrene, extracorporeal detoxification, hemosorbtion column, hemocompatible, cytokines, lipopolysaccharide.

Актуальность

Тяжелый сепсис и септический шок являются главными причинами летальности онкологических больных в отделениях интенсивной терапии [1]. К сожалению, ни ранняя диагностика, ни применение антибиотиков не помогают полноценно в борьбе с сепсисом. При интенсивной терапии для элиминации триггерных факторов и медиаторов воспаления у септических больных применяют различные методы экстракорпоральной детоксикации, наболее перспективным из которых, по мнению многих исследователей, является гемосорбция [2]. Для очистки крови от бактериальных компонентов, прежде всего от липополисахарида (LPS), предложено использовать селективные сорбционные колонки различных производителей. Однако спектр элиминируемых ими молекул лимитирован размерами мембранных пор, обеспечивающих контакт целевых молекул с активной основой [3]. Это обусловливает актуальность расширения спектра гемосорбентов для лечения гнойно-септических состояний за счет разработки новых высокоэффективных биосовместимых наносорбентов, характеризующихся способностью элиминировать из биологических жидкостей факторы, медиаторы и продукты воспаления [4, 5]. Одним из сорбентов, представляющих интерес в этом направлении, является гранулированная форма нового сорбента серии Стиросорб, относящегося к классу нанопористых сверхсшитых полистиролов и являющегося продуктом современных нанотехнологий (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва).

Таблица

Элиминация цитокинов из сыворотки образцами сорбентов

Цитокины	Уровень цитокинов в сыворотке, пг/мл			
	Сорбенты			
	МАУ	Стиросорб 516	ВНИИТУ-1	Интактный контроль
IL-1β	**59**±3,5*	**70**±4,2*	**69**±9,5	**497**±29,8
IL-4	**37**±1,6*	**53**±3,2*	**44**±1,0*	**194**±11,6
IL-10	**100**±7,1*	**227**±13,6*	**231**±13,9*	**398**±23,9
TNFα	**100**±6,0*	**52**±3,1*	**85**±11,1*	**475**±28,5
TNFβ	105±6,3*	76±4,6*	117±14,8*	457±27,4
IL-8	**134**±8,0*	**114**±6,8*	**200**±18,0*	**421**±25,3
IL-6	**358**±21,5	**346**±20,8*	**382**±22,9	**398**±23,9

* Достоверное отличие от интактного контроля (p<0,05).

Материал и методы

Исследование проводилось на 3 образцах сорбентов. Стиросорб 516 – неионогенный макропористый сорбент, представляющий собой гранулы из полистирольной сетки с наноразмерными порами (3–30 нм) и громадной удельной поверхностью (порядка 1000 м^2/г), модифицированный активированный уголь (МАУ), являющийся матрицей для гемоколонки Adsorba 300, и углеродный мезопористый гемосорбент ВНИИТУ-1, производящийся на основе дисперсного углерода, –. на их основе подготовлены макеты миниатюрных гемосорбционных колонок, через которые перфузировали сыворотку с рекомбинантными интерлекинами (TNFα, TNFβ, IL-4, IL-6, IL-1β, IL-10, IL-8) и LPS, моделирующую цитокиновый профиль человека при сепсисе. Концентрацию неэлиминированых цитокинов определяли методом ИФА (Вектор Бест, РФ), а содержание LPS – с помощью LAL-теста (Hykult biotechnology, The Netherlands). Гемосовместимость сорбентов оценивали по степени гемолиза и уровню цитотоксичности к мононуклеарным лейкоцитам (МЛ) крови здорового донора по медиане через 2, 4 и 24 ч коинкубации с тестируемыми сорбентами колориметрическим методом.

Результаты

Полученные данные, характеризующие степень связывания тестируемыми сорбентами широкого спектра рекомбинантных цитокинов человека, показывают наибольшую эффективность МАУ и Стиросорб 516: IL-1β, TNF-α, IL-10 были элиминированы более 90%, относительная концентрация IL-6, TNFβ и IL-8 снизилась на 71–77%, а в отношении ИЛ-4 успехи были не столь значительны – до 54%. Эффективность элиминации цитокинов после перфузии через ВНИИТУ-1 скромнее. Значения концентрации бактериального липополисахарида в результате проведенной процедуры снизились в среднем в 2,5 раза. МАУ и Стиросорб 516 показали наилучший результат (таблица).

Относительно биосовместимости результаты указывают на отсутствие достоверных негативных последствий для крови при довольно длительном контакте с данными сорбентами. Воздействие угольных сорбентов на гибель лейкоцитов крови было сравнимым по степени токсичности – 42%, для полистирольного сорбента этот показатель ниже на 20%. Интенсивность гемолиза не превышала 18% для Стиросорб 516 и 28–33% для МАУ и ВННИТУ-1. Концентрация тромбоцитов сократилась в 2 раза в случае контакта с образцами углеродных сорбентов и менее трети от начального значения при контакте с полистирольным образцом.

Выводы

Среди исследованных образцов сорбент Стиросорб 516 характеризуется наилучшими показателями биосовместимости и высокой сорбционной активностью относительно молекул, инициирующих и опосредующих развитие ССВР, следовательно, может рассматриваться в качестве перспективного гемосорбента для колонок при экстракорпоральной детоксикации в терапии больных с сепсисом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Calandra T.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008; 36: 296–327.

2. *Melillo M., Phillips G.J., Davies J.G., Lloyd A.W., Tennison S.R., Kozynchenko O.P., Mikhalovsky S.V.* The effect of protein binding on ibuprofen adsorption to activated carbons. Carbon. 2004; 42(3): 565–571.

3. *Ronco C., Tetta C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis.*2004; 22(1): 164–174.

4. *Sangster B., Van Heijst A.N.P., Sixma J.J.* The influence of hemoperfusion on hemostasis and cellular-constituents of the blood in the treatment of intoxications – a comparative-study of 3 types of columns (Haemocol, Amberlite XAD-4, Gambro Adsorba 300 C). Arch Toxicol. 1981; 47: 269–278.

5. *Tabei K., Akai Y., Takeda S., Homma S., Kusano E., Asano Y.* Application of plasma perfusion in hepatic-failure. Biomat Art Cells Immob Biotech. 1991; 19: 193–201.

6. *Мухоедова Т.В., Ломиворотов В.Н., Малов А.А.* Патология кровообращения и кардиохирургия. 2001; 3: 29–35.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ РЕЦЕПТОРОВ ФАКТОРОВ РОСТА EGFR, TGF-βR1 И VEGFR2 У БОЛЬНЫХ ЛЮМИНАЛЬНЫМ ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.А. Дронова[1,2], С.В. Паталяк[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия[2]

Поиск новых дополнительных молекулярно-генетических маркеров, характеризующих биологические особенности опухолевых клеток разных подтипов рака молочной железы (РМЖ), которые могут быть использованы для прогноза клинического течения заболевания, является актуальным научным направлением. **Целью** данного исследования явилось изучение взаимосвязи белковой и генной экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), трансформирующего фактора роста бета I типа (TGF-βR1), сосудистого эндотелиального фактора роста II типа (VEGFR2) и полиморфных вариантов их генов с прогнозом и эффективностью адъювантной гормональной терапии при люминальном РМЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень экспрессии белковых продуктов генов *EGFR*, *TGF-βR1* и *VEGFR2,* а также полиморфизм гена *ESR1* (rs2228480) могут рассматриваться в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров, связанных с эффективностью лечения тамоксифеном у пациенток с люминальным типом РМЖ.
Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, гормональная терапия, тамоксифен, полиморфизм генов, рецепторы факторов роста.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE GROWTH FACTOR RECEPTORS EGFR, TGF-βR1 AND VEGFR2 IN THE LUMINAL BREAST CANCER PATIENTS

T.A. Dronova[1,2], S.V. Patalyak[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia[2]

The identification of additional molecular markers that can be used to predict the treatment efficacy and prognosis of different breast cancer subtypes is still needed. The aim of the study was to examine the relationship between the protein and gene expression of receptor epidermal growth factor (EGFR), receptor transforming growth factor β type I (TGF-βRI), receptor vascular endothelial growth factor and their polymorphisms with progression of luminal breast cancer patients treated by adjuvant tamoxifen. Our data suggest that the *TGF-βR1, VEGFR2* and *EGFR* protein expression level and *ESR1* (rs2228480) gene polymorphism can be a potential molecular marker of tamoxifen resistance in the luminal breast cancer patients.
Key words: luminal breast cancer, hormonal therapy, tamoxifen, gene polymorphism, growth factor receptors.

Введение

Люминальные опухоли молочной железы встречаются в 70–80% всех случаев РМЖ, экспрессируют рецепторы к эстрогену и прогестерону и имеют высокий показатель чувствительности к гормональной терапии. Однако у 10–30% больных возникает рецидив или прогрессирование заболевания [1, 2]. В настоящее время в качестве потенциальных механизмов резистентности к гормональной терапии активно исследуется перекрестное взаимодействие эстрогеновых рецепторов с сигнальными каскадами различных факторов роста, в том числе VEGF, TGF–β1, EGF. Целью исследования явилась оценка взаимосвязи белковой и генной экспрессии EGFR, TGF-βR1 и VEGFR2 и полиморфных вариантов их генов с прогнозом и эффективностью адъювантной гормональной терапии у больных люминальным раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены 104 пациентки с люминальным РМЖ, получавшие в адъювантном режиме тамоксифен в стандартной дозировке 20 мг/сут. Отдаленные результаты лечения оценивались по факту наличия прогрессирования заболевания в двух исследуемых группах: тамоксифен-резистентной (пациентки, имевшие прогрессирование заболевания на фоне приема тамоксифена) и тамоксифен-чувствительной группе (больные без признаков прогрессирования). Материалом для исследования служили образцы опухолевой и прилежащей нормальной ткани. Анализ экспрессии генов *EGFR, TGF–βR1*, *VEGFR2* и их полиморфизмов *EGFR* (rs1468727), *TGF–βR1*(rs334354), *VEGFR2* (rs2071559, rs2305948), а также *ESR1* (rs2228480, rs2077647) проведен с помощью ПЦР в режиме реального времени. Уровень

белковой экспрессии EGFR, TGF–βR1, VEGFR2 изучен иммуногистохимическим методом.

Результаты

В общей группе больных люминальным РМЖ установлена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии мРНК гена *TGF–βR1* и мРНК гена *VEGFR2* (r=0,389; p=0,007). Показано, что уровень экспрессии мРНК гена *EGFR* значимо коррелировал с уровнем экспрессии гена *TGF-βR1* (r=0.305; p=0.039) и гена *VEGFR2* (r=0,444; p=0,002). Кроме того, отрицательная корреляционная зависимость выявлена между уровнем экспрессии гена *EGFR* и уровнем экспрессии белкового продукта TGF-βR1 (r= –0,293; p=0,048).

Анализ экспрессии мРНК исследуемых генов показал, что у пациенток с люминальным А подтипом уровень экспрессии гена *EGFR* значимо выше (8,68±4,39) по сравнению с люминальным В раком молочной железы (0,45±0,17; p=0,037). Показано, что с люминальным А подтипом РМЖ ассоциирован минорный аллель А гена *TGF–βR1* (rs334354) по сравнению с люминальным В (26,4% и 8,9% соответственно, p=0,003).

В тамоксифен-резистентной группе больных уровень белковой экспрессии как VEGFR2, так и EGFR был значимо выше по сравнению с тамоксифен-чувствительной группой (p=0,042 и p=0,007). Однако высокий уровень экспрессии белка TGF-βR1 был выявлен в 59,6% наблюдений у тамоксифен-чувствительных пациенток по сравнению с 33,3% больных тамоксифен-резистентной группы (p=0,043). Частота встречаемости как минорного генотипа АА, так и аллеля А гена *ESR1* 2014G>A (rs2228480) была выше в тамоксифен-резистентной группе по сравнению с тамоксифен-чувствительной группой больных (p=0,022 и p=0,018 соответственно).

Выводы

В ходе проведенного исследования установлено, что уровни экспрессии мРНК гена *EGFR* и *TGF–βR1* SNP (rs334354) являются наиболее значимыми маркерами, которые ассоциированы с прогностически благоприятным люминальным А подтипом РМЖ. Полиморфизм гена *ESR1* (rs2228480), а также уровень экспрессии белковых продуктов генов *TGF-βR1, EGFR* и *VEGFR2* могут рассматриваться в качестве потенциальных факторов, связанных с эффективностью лечения тамоксифеном у больных люминальным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивитоол А.А., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации. 2012; 4: 37–41.

2. *Sihto H., Lundin J., Lundin M., Lehtimäki T., Ristimäki A., Holli K., Sailas L., Kataja V., Turpeenniemi-Hujanen T., Isola J., Heikkilä P., Joensuu H.* Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. Breast Cancer Res. 2011 Sep; 13(5): R87. doi: 10.1186/bcr2944.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ МАММОГРАФИИ С ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ДО И ПОСЛЕ ЛИПОГРАФТИНГА. АНАЛИЗ 3-ЛЕТНЕГО ОПЫТА

Н.С. Дубровская, В.С. Васильев, О.Н. Чернов, А.В. Важенин

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия

В последние годы липографтинг молочных желез стал широко применяться в эстетической и реконструктивной хирургии молочной железы. Несмотря на то, что в клинических исследованиях была показана онкологическая безопасность данного метода, вопрос тщательного предоперационного обследования, а также оценки послеоперационных изменений при липографтинге молочных желез остается актуальным и требует отдельного изучения. Определение возможностей магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастированием позволит значительно улучшить качество предоперационной и послеоперационной диагностики. В работе выявлены возможности и ограничения магнитно-резонансной маммографии, вероятные послеоперационные осложнения, разработан диагностический алгоритм диспансерного наблюдения пациенток до и после липографтинг. За период с 2014 по 2016 г. было обследовано 17 пациенток в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст 40 лет). По результатам МРТ все пациентки были разделены на 4 группы.

Ключевые слова: липографтинг, магнитно-резонансная маммография, рак молочной железы, послеоперационные осложнения, контрастирование.

ROLE OF MAGNETIC RESONANCE MAMMOGRAPHY WITH DYNAMIC CONTRAST ENHANCEMENT BEFORE AND AFTER FAT GRAFTING. THE ANALYSIS OF 3 YEARS OF EXPERIMENTS

N.S. Dubrovskaya, V. S. Vasilev, O. N. Chernova, A.V. Vazhenin

Cheljabinsk regional clinical oncologic dispensary, Chelyabinsk, Russia

In recent years fat grafting has become a widely performed surgical procedure in aesthetic and reconstructive surgery of the breast. Even though clinical data shows oncologic safety of fat injections to the breast thorough preoperative examination and postoperative changes analysis remain an important issue and require in-depth study. To improve pre- and postoperative evaluation in this group of patients possibilities of magnetic-resonance mammography has to be determined. The aim of the study was to define the role of magnetic resonance mammography with dynamic contrast enhancement before and after fat grafting. In the survey there had been elicited facilities and limitations of magnetic resonance mammography, possible postoperative complications, also diagnostic algorithm of dispensary supervision had been developed. Since 2014 till 2016 it was executed 17 MR-mammografies for 17 women aged from 22 till 54 years (on average 40 years). By the results of MRT all patients were divided into 4 groups.

Key words: fat grafting, magnetic resonance mammography, breast cancer, postoperative complications, contrast enhancement.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией среди женского населения. Тенденции заболеваемости и смертности от РМЖ в России в целом соответствуют общемировым [1].

Одним из методов противоопухолевого лечения данной локализации является хирургический, радикальная мастэктомия в модификации Пейти и Маддена в России по-прежнему является наиболее часто выполняемым оперативным вмешательством при РМЖ. Данное лечение влечет за собой физические и эмоциональные последствия, важнейшими из которых являются утрата органа, потеря женственности, сексуальности, привлекательности [2], т. е. в целом снижается качество жизни.

В настоящее время существуют различные подходы к хирургическому восстановлению молочной железы (МЖ), чем обусловлено многообразие мягкотканных изменений в послеоперационном периоде. Более того, появляются новые методики реконструкции, которые требуют изучения подобных изменений и разработки диагностических алгоритмов. Одним из перспективных направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии у больных РМЖ, интерес к которому среди хирургов и пациенток в последнее время значительно возрос, является липографтинг – трансплантация собственной (аутологичной) жировой ткани [3].

Цель исследования – определить роль магнитно-резонансной маммографии (МРМ) с динамическим контрастированием до и после липографтинга.

Материал и методы

Исследования проводились в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере на МРТ томографе Signa HDe1.5T (GE) с применением специальной катушки (breast coil) и использованием стандартного протокола.

За период с 2014 по 2016 г. было исследовано 17 пациенток, у 10 из них было комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. У 9 МРТ-маммография была выполнена до липографтинга, у 8 женщин после.

Результаты

По результатам МРТ все пациентки были разделены на 4 группы:

1) пациентки с липонекрозом (n-4);

2) пациентки с несколькими осложнениями (n-8);

3) пациентки с вторичным злокачественным образованием (n-1);

4) норма (n-4).

В 9 случаях МРТ было выполнено непосредственно перед липографтингом, у 1 из них были выявлены признаки вторичного поражения подмышечного лимфатического узла справа, что позже было подтверждено гистологическим исследованием. В связи этим женщине было отказано в липографтинге и вновь назначена химиотерапия. У 4 женщин новообразований в молочных железах не выявлено.

Также перед операцией мы рассчитывали объемы молочных желез, так как приживление липоаспирата осуществляется за счет питания от реципиентных тканей и зависит от объема вводимого жира.

При контрольной МРТ через 7–8 мес после последней сессии липографтинга мы выявили 2 липонекроза, 6 маслянистых кист, линейные тяжи фиброзно-рубцовой ткани, повторяющие траекторию иглы при введении жира.

Выводы

Магнитно-резонансную маммографию необходимо выполнять до принятия решения о липографтинге для достоверного исключения РМЖ.

Правильный расчет объема молочной железы крайне важен для пластических хирургов в определении количества трансплантируемого жира.

МРТ-исследование лучше выполнять непосредственно перед липофилингом и не ранее 6 мес после предварительного или последнего этапа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015; 236.

2. Мусаева Н.Э., Дыхно Ю.А., Слонимская Е.М. Качество жизни больных при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2005; 2(14): 50–55. doi:10.17650/1994-4098-2011-0-4-13-18.

3. Illouz Y.G., Sterodimas A. fat transplantation to the breast: a personal technique with 25 years of experience. Aesthetic Plast Surg. 2009 Sep; 33(5): 706–15. doi: 10.1007/s00266-009-9377-1.

СЕГМЕНТЭКТОМИЯ ПО ПОВОДУ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЁГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ 3D-КТ КАК НОВОЙ МЕТОДИКИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Н.Ю. Епифанов, А.М. Амиралиев, А.И. Халимон, В.В. Бармин

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Увеличение числа сегментэктомий по поводу новообразований легких требует применения более точных методик предоперационного планирования. В данном исследовании рассматривается применение трехмерного компьютерного моделирования с сепарацией бронхососудистых структур в отношении сублобарных анатомических резекций легкого. Нами было ретроспективно проанализировано 108 пациентов, перенесших сегментэктомию по поводу новообразований легких. При планировании операций у 52 больных использовалось 3D-КТ с сепарацией бронхососудистых структур. В послеоперационном периоде летальных исходов не было. Основным осложнением являлась негерметичность легочной ткани длительностью >7 дней. 3D-КТ с сепарацией бронхососудистых структур позволило чаще выполнять атипичные сегментэктомии, а также чаще использовать VATS. Пятилетняя выживаемость составила 86,5% и 21% для НМРЛ и группы легочных метастазов соответственно.
Ключевые слова: сегментэктомия, 3D-КТ с сепарацией бронхососудистых структур, VATS.

SEGMENTECTOMY FOR LUNG TUMORS USING 3D-CT AS A NEW TECHNIQUE IN PREOPERATIVE PLANNING

N.U. Epifanov, A.M. Amiraliev, A.I. Khalimon, V.V. Barmin

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The increase in the number of segmentectomy for lung tumors requires more accurate methods for preoperative planning. This research describes the application of three-dimensional computer modeling with separation of bronchovascular structures in relation to sublobar anatomical lung resection. We retrospectively analyzed 108 patients who underwent segmentectomy for lung tumors. Segmentectomies were divided into typical and atypical. 3D-CT with bronchovascular separation was used preoperatively in 52 patients. There was no mortality in whole group. The most common complication was prolonged air leak >7 days. 3D – CT with separation of bronchovascular structures allowed to perform atypical segmentectomy and use VATS more frequently. 5-year survival was 86,5% and 21% for NSCLC and pulmonary metastases groups, respectively.
Key words: Segmentectomy, 3D-CT reconstruction with bronchovascular separation, VATS.

Актуальность

С развитием лучевой диагностики и оперативной техники в торакальной онкологии растет число пациентов, у которых целесообразно применение органосохраняющих методик хирургического лечения [1–3]. Вариабельность бронхососудистой архитектоники требует специальных инструментов для индивидуального предоперационного планирования [4].

Материал и методы

Нами было ретроспективно проанализировано 108 пациентов, перенесших сегментэктомию в связи с низкими функциональными респираторными показателями, тяжелой сопутствующей патологией или предшествующей резекцией легкого. Показаниями к операции были: периферический немелкоклеточный рак легкого $cT_{1a}N_0M_0$ размерами ≤2 см (n=52), резектабельные легочные метастазы, недоступные для клиновидной резекции из-за глубокого расположения в паренхиме легкого (n=43) и доброкачественные опухоли (n=13). Всем больным немелкоклеточным раком легкого выполняли стандартный объем медиастинальной лимфаденэктомии. Сегментэктомии были разделены на простые (обрабатывались 2 межсегментарные плоскости) и атипичные (более сложные, где обрабатывались 3 межсегментарные плоскости). 36 пациентам была выполнена видеоассистированная торакоскопическая сегментэктомия (VATS). При планировании операций у 52 больных (с октября

2014 по ноябрь 2016 г.) использовали трехмерное компьютерное моделирование (3D-КТ) с сепарацией бронхососудистых структур сегментов легкого. Смертность, заболеваемость, соотношение типичных и атипичных сегментэктомий, VATS и открытых сегментэктомий в двух группах (с и без 3D-КТ бронхососудистой реконструкции) были сопоставлены.

Результаты

Летальных исходов не было. Основным осложнением являлась негерметичность легочной ткани длительностью >7 дней (1,85%). Длительность пребывания в стационаре после операции составила в среднем 7 сут . 3D-КТ с сепарацией бронхососудистых структур позволило чаще выполнять атипичные сегментэктомии (30,8% против 12,5%), а также чаще использовать VATS в качестве хирургического доступа (50% против 10,7%). 7 атипичных сегментэктомий были выполнены с применением VATS благодаря 3D-КТ с сепарацией бронхососудистых структур. Пятилетняя выживаемость составила 86,5% и 21% для НМРЛ и группы легочных метастазов соответственно.

Выводы

Трехмерное компьютерное моделирование с сепарацией бронхососудистых структур обеспечивает точное планирование операции, учитывая индивидуальную анатомию легочных сегментов. Позволяет увеличить долю атипичных сегментэктомий, а также чаще применять VATS.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Martin-Ucar A.E., Delgado Roel M.* Indication for VATS sublobar resections in early lung cancer. J Thorac Dis. 2013 Aug; 5 Suppl 3: S194–9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.41.

2. *Berry M.F.* Role of segmentectomy for pulmonary metastases. Ann Cardiothorac Surg. 2014 Mar; 3(2): 176–82. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.02.08.

3. *Linden D., Linden K., Oparka J.* In patients with resectable non-small-cell lung cancer, is video assisted thoracoscopic segmentectomy a suitable alternative to thoracotomy and segmentectomy in terms of morbidity and equivalence of resection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 Jul; 19(1): 107–10. doi: 10.1093/icvts/ivu080.

4. *Watanabe A., Ohori S., Nakashima S., Mawatari T., Inoue N., Kurimoto Y., Higami T.* Feasibility of video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy for selected peripheral lung carcinomas. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 May; 35(5): 775–80; discussion 780. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.013.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

А.Д. Ермошина, А.Б. Уткина

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Нарушения питания сопровождаются различными структурно-функциональными изменениями и, как следствие, нарушениями метаболизма и адаптационных резервов. Особенно часто нутритивная недостаточность (НН) встречается у онкологических больных и наиболее выражена при опухолях верхних отделов ЖКТ. В тексте приведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов двух групп: группы исторического контроля, в которой нутритивная поддержка не проводилась, и основной группы, в которой нутритивная терапия начиналась на амбулаторном этапе и продолжалась в течение всей госпитализации.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка, нутритивная поддержка при опухолях желудка и пищевода.

RESULTS OF MALNUTRITION CORRECTION IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH

A.D. Ermoshina, A.B. Utkina

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Eating disorders are accompanied by a variety of structural and functional changes, and, as a consequence, impaired metabolism and adaptive reserves. Very often NN is found in cancer patients, and the most pronounced NN in tumors of the upper gastrointestinal tract. The text compare analysis of results of treatment of two groups of patients: group of historical controls in which nutritional support was not carried out, and the main group in wich nutritional support began at the outpatient stage and continue throughout hospitalization.

Key words: malnutrition, nutritional support, nutritional support for gastric and esophageal tumors.

Нутритивная недостаточность является одним из основных осложнений онкологического процесса и достигает 40–80% [1,2]. Недостаточность питания приводит к ухудшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, ухудшению качества жизни больных, невозможности реализации протоколов комбинированного и комплексного лечения [3–5]. Все вышесказанное диктует необходимость нутритивной поддержки в качестве обязательного компонента сопроводительной терапии онкологических больных, что особенно актуально при локализации опухоли в верхних отделах ЖКТ [6].

Материал и методы

В период с 2016 по 2017гг. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ клинических данных 30 пациентов со злокачественными опухолями желудка и пищевода, получавших нутритивную поддержку на всех этапах обследования и лечения. Из них: опухоли желудка зарегистрированы у 25 пациентов; опухоли пищевода – у 5. Объем операций включал дистальные резекции желудка (4), проксимальные резекции желудка (6), комбинированную резекцию кардиоэзофагеального перехода (3), эзофагэктомию (2), гастрэктомию (15). Контрольную группу составили ретроспективные данные 30 пациентов, проходивших лечение в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в период 2010–2012 гг. Структура хирургических вмешательств представлена дистальными резекциями желудка (5), проксимальными резекциями желудка (5), комбинированными резекциями кардиоэзофагеального перехода (4), эзофагэктомиями (3), гастрэктомиями (13).

Результаты

При сравнении результатов клинических данных 30 пациентов выборки с ретроспективными данными пациентов контрольной группы обращает на себя внимание более раннее появление перистальтики (0 сут vs 1 сут, p=0,08), самостоятельного стула (3 сут vs 5 сут, p=0,05). Следует отметить, что при анализе лабораторных данных получены следующие результаты: уровень общего белка (ОБ) в первые и третьи сутки послеоперационного периода был выше в группе пациентов, которые не получали предоперационной нутритивной поддержки (контрольная группа), что обусловлено циркуляцией большого количества острофазовых белков. Однако к 7-м сут в группе контроля наблюдалось его снижение, в то время как в основной группе его значения увеличивались (64,4 vs 56,5 г/л, p=0,07). Уровень альбумина (Алб) также был выше в группе пациентов, которым проводилась нутритивная поддержка на всех этапах обследования и лечения (35,6 vs 30,2, p=0,05).

Длительность госпитализации в основной группе составила в среднем 14 сут против 18 сут в контрольной группе (p=0,04).

Выводы

Назначение нутритивной терапии позволяет улучшить адаптационные возможности пациента, сократить время пребывания пациента в стационаре, а также улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nitenberg G., Raynard B*. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev Oncol Hematol. 2000; 34(3): 137–168. doi: 10.1016/S1040-8428(00)00048-2.

2. *Lees J.* Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. Eur J Cancer Care (Engl) 1999; 8(3): 133–136. doi: 10.1046/j.1365-2354.1999.00156.x.

3. *Луфт В.М., Афончиков В.С., Дмитриев А.В., Ерпулева Ю.В., Лапицкий А.В., Лекманов А.У., Луфт А.В., Назаров В.Е., Попова Т.С., Расновская Н.Ф., Сергеева А.М., Тропская Н.С., Трофимов П.А., Шестопалов А.Е.* Руководство по клиническому питанию. Арт-Экспресс. 2016; 484.

4. *Elwyn D.H., Bryan-Brown C.W., Shoemaker W.C.* Nutritional aspects of body water dislocations in postoperative and depleted patients. Ann Surg 1975; 182: 76. doi: 10.1097/00000658-197507000-00015

5. *Kinney J.M., Weissman C.* Forms of malnutrition in stressed and unstressed patients. Clin Chest Med 1986; 7: 19.

6. *Santos J.I.* Nutrition, infection, and immunocompetence. Infect Dis Clin North Am 1994; 8(1): 243.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Зайцева, В.С. Струна

ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия

Развитие злокачественных новообразований щитовидной железы связано с активацией транскрипционных и ростовых факторов, что влияет на уровень активации ключевых сигнальных каскадов, к которым, в первую очередь, относят AKT/m-TOR сигнальный путь. **Цель** проведенного исследования заключалась в изучении экспрессии транскрипционных факторов NF-κB p65 и p50, HIF-1α, HIF-2α, ростовых факторов VEGF, CAIX в ткани фолликулярной аденомы и папиллярного рака щитовидной железы в связи с уровнем активации AKT/m-TOR сигнального пути. **Материал и методы.** В исследование было включено 40 больных папиллярным раком щитовидной железы $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ и 22 больных с аденомой щитовидной железы. Экспрессия NF-κB p65 и p50, HIF-1α, HIF-2α, VEGF, VEGFR2, CAIX, PDK1, AKT, c-Raf, GSK-3β, m-TOR, 4EBP1, 70-S6 и PTEN была исследована методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Увеличение экспрессии транскрипционных факторов NF-κB, HIF-2α и активация AKT/m-TOR сигнального пути сопровождает процесс малигнизации щитовидной железы. Прогрессирование опухоли сопровождается изменениями экспрессии m-TOR, 70-S6 и 4E-BP1 на фоне низких уровней экспрессии транскрипционных факторов NF-κB и HIF-2α. **Заключение.** В результате проведенного исследования выявлена связь изучаемых показателей с развитием и прогрессированием папиллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: **рак щитовидной железы,** NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, ростовой фактор VEGF, VEGFR2, CAIX, AKT/m-TOR сигнальный путь.

MOLECULAR FACTORS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF THYROID CANCER

O.S. Zaitseva, V.S. Struna

Siberian State Medical University, Tomsk Russia

Introduction. The development of thyroid malignancies is associated with transcription and growth factors activation followed by activation of key signaling pathways as well as AKT/m-TOR cascade. **The purpose** of the study was to investigate the transcription factor NF-κB p65 and p50, HIF-1α, HIF-2α, growth factors VEGF, CAIX expression in follicular adenomas tissue and papillary thyroid cancers with determination of the activation level AKT/m-TOR signaling pathway. **Material and methods.** It was included a group of 40 patients with papillary thyroid cancer $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ and a group of 22 patients with thyroid gland adenoma. The mRNA level of NF-κB p65 and p50, HIF-1α, HIF-2α, VEGF, VEGFR2, CAIX, PDK1, AKT, c-Raf, GSK-3β, m-TOR, 4EBP1, 70-S6 and PTEN was investigated by RT-PCR. **Results.** It was found the increased expression of the transcription factor NF-κB, HIF-2α and activation of AKT/m-TOR signaling pathway in thyroid malignancy development. Tumor progression was accompanied by m-TOR, 70-S6 and 4E-BP1 expression changes with low mRNA levels of the transcription factor NF-κB and HIF-2α. **Conclusion.** It was found molecular markers, associated with cancer papillary thyroid cancer development and tumor spreading.

Key words: thyroid cancer**,** NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, VEGF, VEGFR2, CAIX, AKT/m-TOR signaling pathway.

Актуальность

Развитие злокачественных новообразований щитовидной железы связано с активацией транскрипционных и ростовых факторов [1]. Ключевыми среди них являются транскрипционный фактор NF-κB, играющий основную роль в процессах онкогенеза, регулируя пролиферацию и апоптоз клетки, а также ядерный фактор HIF, который способствует нарастанию ростового фактора VEGF и карбоангидразы IX [2]. Эти события лежат в основе роста опухоли и ее распространения, вызывая активацию AKT/m-TOR сигнального каскада [3–5]. Однако экспрессия изучаемых транскрипционных и ростовых факторов, а также компонентов ключевого сигнального пути практически не изучена при развитии опухолевой патологии щитовидной железы.

Цель проведенного исследования заключалась в изучении экспрессии транскрипционных факторов NF-κB p65 и p50, HIF-1α, HIF-2α, ростовых факторов VEGF, CAIX в ткани фолликулярной аденомы и папиллярного рака щитовидной железы в связи с уровнем активации AKT/m-TOR сигнального пути.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных папиллярным раком щитовидной железы $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ (средний возраст 53,0±4,4года) и 22 больных с аденомой щитовидной железы (средний возраст 52,0±2,6 года), проходивших лечение

в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. В ткани больных определяли уровень мРНК транскрипционных факторов NF-κB p65 и p50, HIF-1α, HIF-2α, ростовых факторов VEGF, CAIX, VEGFR2, а также компонентов AKT/m-TOR сигнального пути: PDK1, AKT, c-Raf, GSK-3β, m-TOR, 4EBP1, 70-S6 и PTEN.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено увеличение экспрессии транскрипционных факторов NF-κB p65 и p50 в 8,8 и 55,5 раза, соответственно, и ядерного фактора HIF-2α в 5,4 раза у больных папиллярным раком щитовидной железы по сравнению с больными с фолликулярной аденомой. Также отмечается активация AKT сигнального пути с увеличением уровня мРНК протеинкиназы AKT в 372,5 раза на фоне роста уровня мРНК PTEN в 203,7 раза. При этом выявлено снижение экспрессии гена c-Raf в 2,1 раза в ткани папиллярного рака щитовидной железы по сравнению с фолликулярной аденомой.

В работе продемонстрирована связь изучаемых показателей с прогрессированием заболевания. Рост опухоли щитовидной железы происходил на фоне падения уровня и мРНК генов NF-κB p65 в 5,7 раза и HIF-2α в 4,4 раза, что сопровождалось уменьшением экспрессии регулятора обмена гликогена GSK-3β в 11,6 раза и увеличением экспрессии PDK1 в 12,3 раза. Несмотря на отсутствие изменения уровня мРНК протеинкиназы m-TOR у больных с размером опухоли $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ и $T_{1-2}N_{0-2}M_0$, в исследовании продемонстрирован рост экспрессии ингибитора транскрипции 4E-BP1 в 3,3 раза с увеличением критерия T.

При этом наиболее выраженные изменения протеинкиназы m-TOR и ее субстратов были получены при распространении опухолевого процесса. Развитие регионарных метастазов у больных папиллярным раком щитовидной железы приводило к увеличению экспрессии m-TOR и 70-S6 киназы в 9,2 и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с пациентами без метастазов. Следовательно, прогрессирование заболевания происходит при активации AKT/m-TOR сигнального пути на фоне низких значений изучаемых транскрипционных факторов, что свидетельствует о нарастании дисбаланса между экспрессией транскрипционных и ростовых факторов и компонентами изучаемого сигнального каскада.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлена связь изучаемых показателей с развитием и прогрессированием папиллярного рака щитовидной железы. Увеличение экспрессии транскрипционных факторов NF-κB, HIF-2α и активация AKT/m-TOR сигнального пути сопровождает процесс малигнизации щитовидной железы. Прогрессирование опухоли сопровождается еще более выраженными изменениями уровня мРНК генов m-TOR, 70-S6 киназы и 4E-BP1 на фоне низких уровней экспрессии транскрипционных факторов NF-κB и HIF-2α.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M.* Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet. 2013 Mar 23; 381(9871): 1058–69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.

2. *Tanaka T.N., Alloju S.K., Oh D.K., Cohen E.E.W.* Thyroid cancer: molecular pathogenesis, tyrosine kinase inhibitors, and other new therapies. The American journal of hematology/oncology. 2015; 11(4): 5–9.

3. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y.* Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors hif-1, nf-kb expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpain activities. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2013; 139(4): 625–633.

4. *Spirina L.V., Usynin Y.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M., Pikalova L.V.* Small renal masses: The molecular markers associated with outcome of patients with kidney tumors 7 cm or less. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760: 020064.

5. *Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M.* Effect of target therapy on the content of transcription and growth factors, protein kinase TOR, and activity of intracellular proteases in patients with metastatic renal cell carcinoma. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016; 160(6): 798–801.

ДИАГНОСТИКА БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ БЕЗ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Д.С. Зинченко[1], С.В. Зинченко[2]

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия[1]
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия[2]

Проблема диагностики и лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (МЗОБПО), на долю которых приходится около 3–15% [1,2,3] больных с впервые зарегистрированным диагнозом злокачественного новообразования, является весьма актуальной. Несмотря на то, что показатели заболеваемости данной категории пациентов входят в первую десятку самых распространенных злокачественных образований [2, 4], отношение к ним большинства онкологов остается неоднозначным. Внедрение в клиническую практику компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [5], методов иммунодиагностики [6,7] значительно улучшило показатели обнаружения первичной опухоли, но проблема остается нерешенной [8, 9]. Не менее важным остается вопрос об экономической эффективности диагностики и лечения больных с МЗОБПО. Не секрет, что затраты на обследование и возможное дальнейшее лечение этих пациентов остаются наиболее высокими, однако их назначение и выполнение зачастую является необоснованным или даже ненужным [10].
Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, хи-корреляция, математическая модель.

DIAGNOSTICS OF PATIENTS WITH CUP-SYNDROM

D.S. Zinchenko[1], S.V. Zinchenko[2]

GBOU VPO Kazan State Medical University, Kazan, Russia[1]
FGAOU VO Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia[2]

The problem of patients with cancer of unknowing primary site (CUPs) is an absence of a primary tumor that does not allow to appoint adequate therapy. Diagnostics at the given category of patients is directed on search of the primary tumor and on an estimation of prevalence of metastatic defeat. Break in search of the primary centre, in our opinion, is possible with introduction in clinical practice of the mathematical modelling allowing with a high share of probability to assume localisation of a primary tumor.
Key words: CUP-syndrom, mathematical modeling, χ^2-correlation.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 581 больного с МЗОБПО, обследованного и получавшего лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 1996 по 2015 г. Из них 324 (55,7%) были мужчины и 257 (44,3%) – женщины. Все пациенты были в возрасте от 17 до 83 лет. Средний возраст пациентов составил 55,78±0,97 года. При жизни первичный очаг был выявлен у 181 пациента (31,1%) на сроках от 2 до 38 мес (в среднем 6,11±0,67 мес).

Таблица

Система расчета значимых факторных признаков при выявленном первичном очаге в легком

	Факторный признак	χ^{2*}	Коэффициент Крамера	R^{2**} %	Максимальное влияние факторов, %
	Значимые факторные признаки при первичном очаге в легком				
1	Метастатический плеврит	7,225	0,093	0,9	
2	Лимфоузлы шеи (4-6 зон)	37,012	0,211	4,5	
3	Подмышечные лимфоузлы	-4,231	0,071	0,5	
4	Лимфоузлы средостения	114,368	0,372	13,8	
5	Легкие	7,732	0,097	0,9	
6	Нейроэндокринный рак	53,104	0,302	9,1	42,4
7	Подозрение на бронхиоло-альвеолярный рак	29,41	0,231	5,3	
8	Плоскоклеточный рак	3,834	0,081	0,7	
9	Возраст до 50 лет	5,019	0,093	0,9	
10	Мужской пол	13,108	0,150	2,3	
11	Группа 2А	20,63	0,188	3,5	

* - критерий корреляции хи-квадрат.
** – коэффициент детерминации

На примере пациентов с выявленным первичным очагом в легком (69 человек) представлены результаты математического моделирования. Единственным результативным признаком был выявленный первичный очаг в легком. После группировки и классификации учетных признаков (результативный, факторный) данные были сведены в таблицы, позволившие установить взаимосвязь между двумя и более переменными с использованием алгоритма таблиц сопряженности [11]. Связь между признаками вычисляли с помощью коэффициента корреляции (Пирсона). В связи с громоздкостью расчетов мы использовали для решения уравнений компьютерную программу Excel и Statistika-6.0. Сила связи оценивалась по величине коэффициента корреляции (в нашем случае коэффициент Крамера (КК). Связь слабая при значении КК от 0 до 0,29; средняя – от 0,3 до 0,69; сильная – 0,7 до 1. При положительных значениях КК – связь прямая, при отрицательных – обратная. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Для удобства расчетов в представленной математической модели был применен коэффициент детерминации (R^2), который вычисляется путем возведения в квадрат коэффициента корреляции R (в нашем исследовании коэффициент Крамера). Эта величина обозначает долевой вклад изучаемого факторного признака в вариабельность результативного, выражается в процентах. Так, если КК=0,3, то R^2=0,09, и, следовательно, данный факторный признак обусловливает 9% вариабельности результативного признака [11].

Результаты

Проведя все указанные расчеты, мы получили следующие данные (таблица).

Согласно предложенной модели с учетом имеющихся факторных признаков с высокой степенью вероятности удалось предположить локализацию первичной опухоли у 32 (84,2%) пациентов. У 6 (15,8%) пациентов предположить вероятный первичный очаг по имеющимся таблицам сопряженности не представлялось возможным.

Выводы

Предлагаемая математическая модель позволила с точностью в 88,9% предположить вероятную локализацию первичного очага (из числа пациентов, к которым она была применена), подтвержденную его последующей идентификацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Комаров И.Г., Комов Д.В.* Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х. 2002; 136.
2. *Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F.A.* Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European Journal Cancer. 2003; 39(14): 1990–2005.
3. *Van de Wouw A.J., Jansen R.L., Speel E.J., Hillen H.F.* The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. Annals of Oncology. 2003; 14(2): 191–96.
4. *Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И.* Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. Современная онкология: опухоли желудочно-кишечного тракта. 2001; 3(4): 42–43.
5. *Mantaka P., Baum R.P., Hertel A., Adams S., Niessen A., Sengupta S., Hor G.* PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients diagnostic and therapeutic management. Cancer Biother Radiopharm. 2003; 18(1): 47–58.
6. *Kaufmann O., Fietze E., Mengs J., Dietel M.* Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. Am J Clin Pathol. 2001; 116(6): 823–30.
7. *Giard R.W.* Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology. Ned Tijdschr Geneeskd. 2002; 146(36): 1681–85.
8. *Bugat R., Bataillard A., Lesimple T., Voigt J.J., Culine S., Lortholary A., Merrouche Y., Ganem G., Kaminsky M.C., Negrier S., Perol M., Laforet C., Bedossa P., Bertrand G., Coindre J.M., Fizazi K.* Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site. Bull Cancer. 2002; 89(10): 869–75.
9. *Pavlidis N.* Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. Annals of oncology. 2003; 14(3): 11–18.
10. *Greco F.A., Burris H.A., Erland J.B., Gray J.R., Kalman L.A., Schreeder M.T., Hainsworth J.D.* Carcinoma of unknown primary site. Cancer. 2000; 89(15): 2655–60.
11. *Бахитов Ш.М.* Анализ связей в социально-гигиенических исследованиях с использованием таблиц сопряженности. 1990; 30.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ КЛОНЫ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВОЗНИКАЮТ В ПРОЦЕССЕ КЛОНАЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

М.К. Ибрагимова[1,2], М.М. Цыганов[1], П.В. Казанцева[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[1]
Национальный исследовательский Томский государственныйуниверситет, Россия, г. Томск[2]

В настоящей работе клональная эволюция опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии исследована при использовании платформы высокой плотности «CytoScan HD Array» (Affymetrix, USA). В результате данного исследования впервые была установлена связь образования у больных новых мутантных клонов в процессе предоперационной химиотерапии РМЖ с возникновением гематогенного метастазирования. Было также показано, что обнаружение новых амплификационных клонов при проведении предоперационной химиотерапии является неблагоприятным прогностическим фактором при раке молочной железы.
Ключевые слова: рак молочной железы, клональная эволюция, метастазирование.

METASTATIC BREAST TUMOR CLONAL EVOLUTION DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

M.K. Ibragimova[1,2], M.M. Tsyganov[1], P.V. Kazantseva[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
National research Tomsk State University, Russia, Tomsk[2]

This research is aimed at studying clonal evolution of breast cancer. High density microarray «CytoScan HD Array» (Affymetrix, USA) was used to survey clonal evolution of mutant cancer clones. This study shows first obtained evidence that conduction of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer metastasis is associated with appearance of new clones. It was also shown, that detection of new amplification clones during preoperative chemotherapy is an unfavorable prognostic factor in breast cancer cases.
Key words: breast cancer, clonal evolution, metastasis.

Актуальность

В России, как и в большинстве стран мира, отмечается рост распространенности злокачественных новообразований репродуктивных органов, в первую очередь рака молочной железы (РМЖ), который является наиболее часто встречающейся формой злокачественных опухолей среди женщин [1]. Предполагается, что движущим фактором клональной эволюции опухолевых клеток является образование драйверных мутаций. Это подтверждают результаты секвенирования геномов 21 опухоли молочной железы, при котором была составлена их генеалогия. Оказалось, что драйверные мутации являются инициирующими в образовании опухоли и предшествуют развитию геномной нестабильности, а значительная часть времени развития рака молочной железы (РМЖ) связана с генерацией внутриопухолевого разнообразия [2]. В результате опухолевые клоны (ОК) могут характеризоваться точковыми мутациями, структурными хромосомными и числовыми аберрациями, присутствием анеуплоидных клеточных популяций, образованных в процессе клональной эволюции [3]. Субклональные и новообразованные мутации развиваются постепенно в течение длительного времени, создавая обширное клональное разнообразие [4]. Дополнительные изменения в клональное разнообразие могут быть внесены при использовании химиотерапевтических средств. Обладая мутагенным эффектом и воздействуя на опухолевые клетки, химиопрепараты могут приводить к возникновению генетических нарушений и, как следствие, новых ОК [5,6].

Материал и методы

Материалом для исследования служили 30 парных образцов биопсийного материала до лечения и операционного материала после проведения НХТ для каждого из пациентов. Была выделена ДНК из исследуемого материала при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Для изучения клональной эволюции мутантных ОК использовали микроматрицу CytoScan HD Array (Affymetrix, USA). Для анализа изменения ОК в процессе НХТ проводили сравнение CNV (Copy Number Variation) (амплификаций, делеций) у

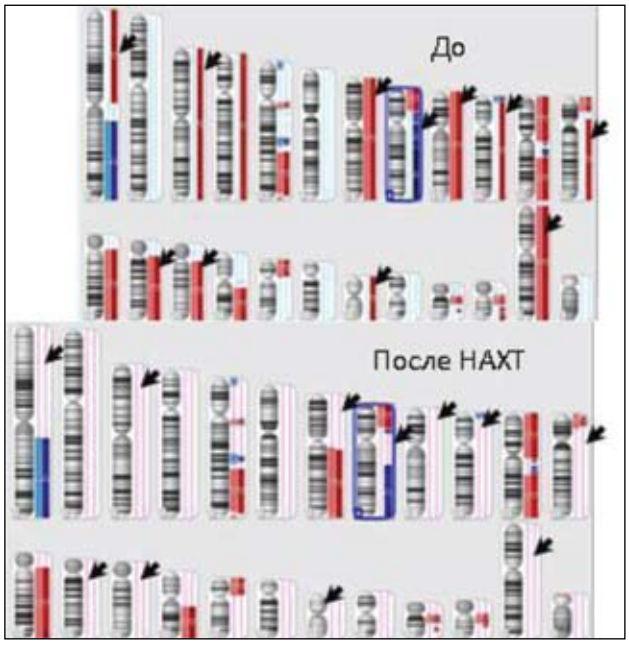

Рис. 1. Хромосомные аномалии в опухоли больной до лечения (А) и после НХТ (Б).
Показано уменьшение количества мутантных клонов

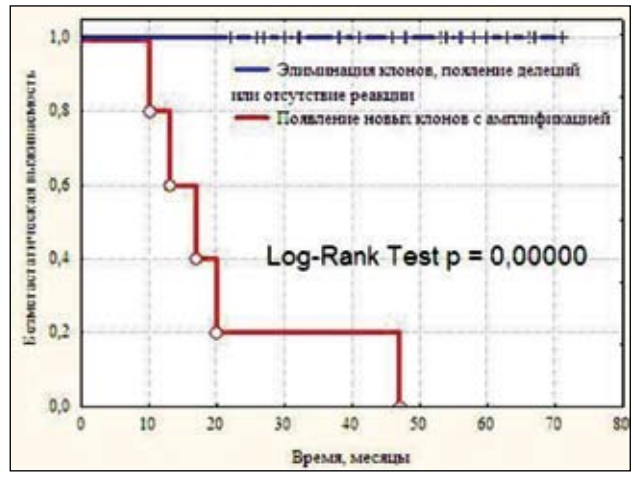

Рис. 2. Безметастатическая выживаемость больных РМЖ в зависимости от появления или элиминации мутантных опухолевых клонов в процессе НХТ

каждого больного до лечения и после НХТ и анализировали число мутантных клонов в каждой опухоли и их изменение в процессе НХТ.

Результаты

Установлено, что в процессе НХТ под влиянием химиопрепаратов происходит клональная эволюция опухоли, при которой происходит изменение опухолевых клонов – полное/частичное исчезновение или появление новых клонов (рис. 1А, рис. 1Б).

Показано, что в процессе НХТ у 43% (13/30) больных уменьшалось количество мутантных клонов (вплоть до полной элиминации: 4 случая полной генетической регрессии опухоли), в 27% (8/30) случаев химиотерапия не оказывала никакого влияния на количество мутантных опухолевых клонов и частоту хромосомных аномалий. У 30% (9/30) больных наблюдались случаи появления в процессе НХТ новых мутантных клонов. При этом у 6 пациентов под действием НХТ происходит образование новых опухолевых клонов, несущих амплификации. Установлено, что новые клоны, образованные под действием НХТ, содержат амплификации в следующих локусах: ***5p, 6p, 7q, 8q, 13q, 9p, 9q, 10p,10q21.1, 16p, 19p, 18chr.*** Анализ генного состава показал, что в каждом из этих локусов находятся гены системы адгезии (*#CDH2/19/20/36/209, ITGBL1, ICAM1, ITGAD*), регуляции клеточного цикла (*#MDH2/4, RB1, CDK5/6, CCNA1, STAG3, RB1CC1*) и иммунной системы (*#TNFSF7/9, LEP, HGF, IL12, RB1, CCL24/26, IFNA1/2/4, IL27/33*).

При этом показано, что в 100% случаев появление новых амплификационных клонов было сопряжено с развитием гематогенных метастазов, у всех остальных больных с элиминацией ОК, отсутствием действия ХТ на клоны или у больных с появлением делеционных клонов не было гематогенных метастазов в 5-летний период наблюдения (по методу Каплана – Майера, p=0,00001 Log-rank test) (рис. 2).

Выводы

Установлено, что селекция или новообразования этих клонов могут происходить в результате воздействия на опухоль неоадъювантной химиотерапии. Детекция новых амплификационных клонов при проведении предоперационной химиотерапии является неблагоприятным прогностическим фактором РМЖ.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-34-00765

ЛИТЕРАТУРА

1. *Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивитоол А.А., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего востока. Здравоохранение Российской Федерации, 2012; 4: 37–41.

2. *Nik-Zainal S., Alexandrov L.B., Wedge D.C., Van Loo P., Greenman C.D., Raine K., Jones D., Hinton J., Marshall J., Stebbings L.A., Menzies A., Martin S., Leung K., Chen L., Leroy C., Ramakrishna M., Rance R., Lau K.W., Mudie L.J., Varela I., McBride D.J., Bignell G.R., Cooke S.L., Shlien A., Gamble J., Whitmore I., Maddison M., Tarpey P.S., Davies H.R., Papaemmanuil E., Stephens P.J., McLaren S., Butler A.P., Teague J.W., Jönsson G., Garber J.E., Silver D., Miron P., Fatima A., Boyault S., Langerød A., Tutt A., Martens J.W., Aparicio S.A., Borg Å., Salomon A.V., Thomas G., Børresen-Dale A.L., Richardson A.L., Neuberger M.S., Futreal P.A., Campbell P.J., Stratton M.R.;* Breast Cancer Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Mutational Processes Molding the Genomes of 21 Breast Cancers. Cell. 2012; 149: 979–993.

3. *Ng C.K., Pemberton H.N., Reis-Filho J.S.* Breast cancer intratumor genetic heterogeneity: causes and implications. Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12(8): 1021–32.

4. *Wang Y., Waters J., Leung M.L., Unruh A., Roh W., Shi X., Chen K., Scheet P., Vattathil S., Liang H., Multani A., Zhang H., Zhao R., Michor F., Meric-Bernstam F., Navin N.E.* Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. Nature. 2014; 512: 155–160.

5. *Greaves M., Maley C.C.* Clonal evolution in cancer. Nature. 2012; 481: 306–313.

6. *Swanton C.* Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time. Cancer Res. 2012; 72(19): 4875–4882.

ВОЗМОЖНОСТЬ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ГРУППЫ ПРОГНОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА МУТАЦИИ *BRAF* V600E И ИНДЕКСА ЭКСПРЕССИИ KI-67

А.А. Иванов

ФГБУ «Алтайский филиал “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”» Минздрава РФ, г. Барнаул, Россия

Цель работы – определение возможности стратификации пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) на группы прогноза в зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E и индекса Ki-67. Исследованы 89 операционных материалов ПРЩЖ. Мутация *BRAF* V600E определялась с помощью аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, «DAKO»). Нами выявлено, что *BRAF* V600E не является независимым прогностическим критерием. Наше исследование позволило выделить биомолекулярные прогностические типы ПРЩЖ, связанные с пролиферативной активностью (ПА) и *BRAF* V600E (по аналогии с раком молочной железы (РМЖ)). Группа пациентов с отсутствием данной мутации и Ki-67<6,3% имеет самый оптимистичный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 100%. Пациентов с ПРЩЖ, имеющих экспрессию Ki-67<6,3%, и наличием мутации можно отнести к промежуточной группе прогноза с 10-летней выживаемостью, составляющего 76%. Напротив, группа пациентов с Ki-67>6,3% вне зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E имеет крайне неблагоприятный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 37%.

Ключевые слова: Ki-67, *BRAF* V600E, папиллярный рак щитовидной железы, выживаемость.

THE POSSIBILITY OF STRATIFICATION OF PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER INTO GROUPS OF SURVIVAL DEPENDING ON THE STATUS OF THE MUTATION *BRAF* V600E AND EXPRESSION OF KI-67

A.A. Ivanov

FGBU Altaysky branch «RCRC N.N. Blokhin» Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

The aim of research was to determine the possibilities to stratify patients with papillary thyroid cancer (PTC) on the group's forecast, depending on the status of the mutation *BRAF* V600E and index of the Ki-67. Studied 89 operating materials PTC. Mutation *BRAF* V600E was determined using allele-specific real-time PCR. Immunohistochemical (IHC) study was carried out with antibodies Ki-67 (clone MIB1, «DAKO»).
We revealed that *BRAF* V600E was not an independent predictor. Our study allowed to identify prognostic biomolecular types of PTC, associated with proliferative activity (PA) and *BRAF* V600E was (by analogy with breast cancer (BC)). The group of patients with absence of this mutation and Ki-67<6.3% are the most optimistic forecast of 10-year survival rate of 100%. Patients with PTC with the expression of Ki-67<6.3% and the presence of mutations can be attributed to the intermediate group prognosis with 10-year survival rate, constituting 76%. In contrast, the group of patients with Ki-67>6.3 percent, regardless of the status of the mutation *BRAF* V600E was has a very poor prognosis 10-year survival rates, amounting to 37%.
Key words: Ki-67, *BRAF* V600E, papillary thyroid cancer, survival.

Актуальность

В литературе нами не найдено работ о взаимосвязи выживаемости больных ПРЩЖ с комбинированной экспрессией маркера пролиферативной активности (ПА) Ki-67 и *BRAF* V600E в различных моделях.

Цель – определение возможности стратификации пациентов с ПРЩЖ на группы прогноза в зависимости от статуса *BRAF* V600E и экспрессии Ki-67.

Материал и методы

Исследованы 89 операционных материалов ПРЩЖ. Мутация p.Val600Glu(V600E) 15 экзона гена *BRAF* определялась набором Real-time–PCR-BRAF–V600E «Биолинк». ИГХ исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, «DAKO»). Анализ выживаемости оценивали актуриальным методом Каплан – Мейера, многофакторный анализ проводили по Коксу с определением ряда статистических предикторов для многофакторных и моновариантных систем просчета с уровнем безошибочного суждения 95% для непараметрических систем анализа. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Нами выявлено, что мутация в гене *BRAF* V600E не является независимым прогностическим критерием. Эти результаты совпадают с мнениями авторов, которые также не выявили зависимости между мутацией *BRAF* V600E и агрессивным течением ПРЩЖ [1]. В связи с отсутствием в нашем исследовании статистически достоверных различий между статусом мутации *BRAF* V600E и 10-летней выживаемостью, а также наличием статистически достоверной разницы выживаемости по Каплан – Мейеру в зависимости от индекса Ki-67, было принято решение исследовать выживаемость в зависимости от коэкспрессии Ki-67 и статусом мутации *BRAF* V600E. Для этого все пациенты были разделены на 4 группы: I группа – с отсутствием мутации и индексом Ki-67 ниже среднего уровня 6,3%, II группа – с отсутствием мутации и Ki-67>6,3%, III группа – с наличием мутации и Ki-67 <6,3%; IV группа – с наличием мутации и Ki-67>6,3%. Ведущим параметром прогноза выживаемости в этих группах оказался высокий уровень ПА (Ki-67>6,3%). Учитывая этот факт, мы решили объединить II и IV группы и сформировать 3 группы прогноза выживаемости в зависимости от молекулярных характеристик (по принципу молекулярных типов при РМЖ). В I группе прогноза с отсутствием мутации и Ki-67<6,3% 10-летняя выживаемость составила 100%. Во II группе прогноза с наличием мутации и Ki-67<6,3% выживаемость

Таблица

Клинико-морфологические и биомолекулярные маркеры в прогнозе ПРЩЖ

Маркер	χ^2	p
Мутация *BRAF* V600E	0,3	0,5
Индекс Ki-67	26,6	0,000003*
Молекулярный тип	11,3	0,0007*
Группа прогноза	35	0,000005*

Примечание: * различия статистически значимы.

составила 76,4%. Результат исследования выживаемости в группе с Ki-67>6,3% вне зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E составил 36,8% (Log-Rank Test для всех 3 групп p=0,001).

Многофакторный анализ выживаемости по Коксу позволил выделить независимый прогностический критерий. Им стал биомолекулярный критерий, объединивший параметр индекса Ki-67 и статус гена *BRAF*. Показатель χ^2 был самым высоким (35, p=0,000005) в группе из индекса Ki-67, наличия мутации (таблица).

Вывод

Наше исследование позволило выделить биомолекулярные прогностические типы ПРЩЖ, связанные с ПА и мутацией *BRAF* V600E (по аналогии с РМЖ). Группа пациентов с отсутствием мутации и Ki-67<6,3% имеет самый оптимистичный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 100%. Пациентов с ПРЩЖ, имеющих экспрессию Ki-67<6,3%, и наличием мутации можно отнести к промежуточной группе прогноза с 10-летней выживаемостью, составляющего 76%. Напротив, группа пациентов с Ki-67>6,3% вне зависимости от статуса мутации *BRAF* V600E имеет крайне неблагоприятный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 37%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Liu R.T., Chen Y.J., Chou F.F., Li C.L., Wu W.L., Tsai P.C., Huang C.C., Cheng J.T.* No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. Clin Endocrinol. 2005; 63: 461–6.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОИДНОГО РАКА ТЕЛА МАТКИ У БОЛЬНЫХ I СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КОЛЛЕКТОРОВ

А.Ю. Кишкина, М.О. Очиров

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

Рак матки (РТМ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью женских половых органов в развитых странах. До 80% случаев рака эндометрия диагностируются на I стадии, с пятилетней выживаемостью более 95%. В то же время пятилетняя выживаемость снижается до 68% с региональным распространением и до 17% с отдаленными метастазами. Рак тела матки с метастазами в лимфатических узлах характеризуется менее благоприятным прогнозом, чем рак тела матки без лимфогенной диссеминации. Цель исследования – определить клинико-морфологические особенности эндометриоидного рака тела матки в зависимости от состояния лимфатических коллекторов. Материал и методы. В исследование были включены результаты ретро и проспективного анализа клинических данных 188 больных раком эндометрия, получивших хирургическое лечение в онкологическом научно-исследовательском институте Томского НИМЦ с 2014 по 2017 год. Результаты. По морфологическому анализу оперативного материала было отмечено, что из 188 больных эндометриоидная аденокарцинома была обнаружена у 140 (74,4%) больных раком тела матки, причем стадия I была установлена у 100 (71,4%) из них. Лимфаденэктомия у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой I стадии была выполнена 60 (42,8%) больным. Морфологически у 5 (8,4%) пациенток были выявлены метастазы в лимфатических узлах. Выводы. Удельный вес эндометриоидной аденокарциномы составил 74,4%, при этом в 71,4% случаев установлена I стадия заболевания. Метастатическое поражение лимфоузлов у больных с эндометриоидным раком тела матки с I клинической стадией выявлено в 8,4%.
Ключевые слова*:* рак тела матки, лимфатические коллекторы, метастазы.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF ENDOMETRIOID CANCER OF THE UTERINE BONE IN PATIENTS WITH STAGE I, DEPENDING ON THE STATE OF LYMPHATIC COLLECTORS

A.Yu. Kishkina, M.O. Ochirov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Uterus cancer is the most common malignant tumor of female genital organs in developed countries. Up to 80% of cases of endometrial cancer are diagnosed at the I stages, with a five-year survival rate of more than 95%. At the same time, five-year survival rates are reduced to 68% with regional spread and up to 17% with distant metastases. Cancer of the uterus body with metastases in the lymph nodes is characterized by a less favorable prognosis than cancer of the uterus without lymphogenous dissemination. **Objective of the study.** Identify the clinical and morphological features of endometrioid cancer

of the uterus body, depending on the state of the lymphatic reservoirs. **Materials and methods.** The study included results of a retrospective and prospective analysis of clinical data of 188 patients with endometrial cancer who received surgical treatment at the Oncology Research Institute of Tomsk NIHC from 2014 to 2017. Results. According to the morphological analysis of operative material, it was noted that endometrioid adenocarcinoma of 188 patients was detected in 140 patients (74.4%) with uterine body cancer, with stage I being established in 100 (71.4%) patients. Lymphadenectomy in patients with stage I endometrioid adenocarcinoma was performed in 60 (42.8%) patients. Morphologically, 5 (8.4%) patients had metastases in the lymph nodes. **Conclusions**. The specific gravity of endometrioid adenocarcinoma was 74.4%, while in 71.4% the first stage of the disease was established. Metastatic lesion of lymph nodes in patients with endometrial carcinoma of the uterus body with the I clinical stage was detected in 8.4%.
Key words: uterine body cancer, lymphatic collectors, metastasis

Актуальность

Рак тела матки (РТМ) – самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после рака шейки матки злокачественная опухоль женских половых органов в мире [1]. В Российской Федерации на долю данной патологии приходится 7,7% случаев рака у женщин [2, 3]. Более 90% случаев рака эндометрия встречаются у женщин старше 50 лет, средний возраст на момент постановки диагноза 63 года [4]. До 80% случаев рака эндометрия диагностируется на I стадии, с пятилетней выживаемостью более чем 95%. В то же время пятилетние показатели выживаемости снижаются до 68% при региональном распространении и до 17% при отдаленных метастазах [5,6].

Основным фактором, определяющим прогноз РТМ, является стадия заболевания. Несмотря на то, что хирургический этап имеет потенциально лечебный эффект у большинства пациенток, у 15–20% без признаков местного распространения или без метастатического поражения регионарных коллекторов развивается рецидив заболевания, плохо поддающийся системной терапии [7], который при I–II стадии встречается в 10–20% случаев, а при III–IV стадии заболевания – до 70% [8]. Эти показатели послужили причиной выявления дополнительных неблагоприятных факторов риска, к которым относятся пожилой возраст (старше 60 лет), неблагоприятный гистологический тип и низкая степень дифференцировки опухоли, глубокая инвазия миометрия, распространение опухоли на перешеек или шейку матки, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, метастазы в яичниках и лимфатических узлах, диссеминация по брюшине, большие размеры опухоли.

Известно, что РТМ с метастазами в лимфатических узлах (IIIC стадия по классификации FIGO) характеризуется менее благоприятным прогнозом, чем РТМ без лимфогенной диссеминации. Показано, что лимфаденэктомия, удаление макроскопически измененных лимфатических узлов и применение химиотерапии улучшают результаты лечения и позволяют повлиять на прогноз больных РТМ с метастазами в лимфатических узлах. Таким образом, исследования факторов риска метастазов РТМ в лимфоузлы представляют практический интерес.

Цель – выявить клинико-морфологические особенности эндометриоидного рака тела матки в зависимости от состояния лимфатических коллекторов.

Материал и методы

В исследование включены результаты ретро и проспективного анализа клинических данных 188 больных раком эндометрия, получивших хирургическое лечение в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2017 г. Стадия рака тела матки определялась в соответствии с международной классификацией FIGO (2009 г.) и TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2010 г.). 100 (71,4%) больным с эндометриоидной аденокарциномой выполнено оперативное лечение в объеме экстирпации матки с/без придатков с I стадией, из них 60 (42,8%) пациенткам с лимфаденэктомией и морфологической оценкой лимфоузлов. В 91,6% лимфоузлы оказались интактными, а в 8,4% выявлены метастазы.

Результаты

По данным морфологического анализа оперативного материала отмечено, что из 188 больных эндометриоидная аденокарцинома выявлена у 140 (74,4%) больных раком тела матки, при этом I стадия установлена у 100 (71,4%) пациенток. Лимфаденэктомия у больных с эндометриоидной аденокарциномой I стадии выполнена 60 (42,8%) пациенткам. Морфологически у 5 (8,4%) больных выявлены метастазы в лимфоузлах.

К клиническим данным, повышающим риск лимфогенного метастазирования эндометриоидного рака тела матки у больных с I стадией, отнесены такие признаки, как избыточная масса тела и ожирение, ГБ, СД II типа, варикозная болезнь нижних конечностей, которые были выявлены у всех больных с метастатическим поражением лимфоузлов, а также лимфаденопатия, отмеченная по данным лучевых методов диагностики на догоспитальном этапе, которая встретилась в 80% случаев.

Риск морфологически подтвержденного поражения лимфоузлов при раке тела матки повышали такие гистологические особенности, как низкая и умеренная степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии более ½ толщины миометрия; плоскоклеточная метаплазия; размеры опухоли более 3 см, с локализацией в дне матки.

Выводы

Удельный вес эндометриоидной аденокарциномы составил 74,4%, при этом в 71,4% установлена I стадия заболевания. Метастатическое поражение лимфоузлов у больных с эндометриоидным раком тела матки с I клинической стадией выявлено в 8,4% случаев.

Дополнительными факторами риска, повышающими лимфогенное метастазирование, стали выраженная сопутствующая патология, низкая и умеренная степень дифференцировки опухоли, а также размеры опухоли более 3 см, рост в дне матки и инвазия опухоли более ½ толщины миометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *RUSSCO*. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. 2016.
2. *Lee N.K., Cheung M.K., Shin J.Y., Husain A., Teng N.N., Berek J.S., Chan J.K.* Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2007; 109: 655–662. doi: 10.1097/01.AOG.0000255980.88205.15
3. *National Cancer Institute*. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ) [Internet]. 2015. URL: www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq.
4. *ACOG* practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005; 106: 413–425.
5. *Lewin S.N., Herzog T.J., Medel N.I.B., Deutsch I., Burke W.M., Sun X., Wright J.D.* Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. Obstet Gynecol. 2010; 116: 1141–9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f39849.
6. *Tejerizo-García Á., Jiménez-López J.S., Muñoz-González J.L., Bartolomé-Sotillos S., Marqueta-Marqués L., López-González G., Gómez J.F.* Overall survival and disease free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. Onco Targets Ther 2013; 9: 1305–13. doi: 10.2147/OTT.S51532
7. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2014 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016; 250.
8. *Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карпов А.Б., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т.М. Кобылецкая, А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова, С.А. Кисарьев

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ НМИРЦ Минздрава России в период с 2007 по 2016 г. было оперировано 514 больных с олигометастазами в головном мозге. Из них с применением интраоперационной флюоресцентной диагностики (ИОФД) оперировано 279 пациентов, остальные 235 больных попали в контрольную группу. По данным послеоперационной МРТ головного мозга с в\в контрастным усилением применение методики ИОФД позволило увеличить радикальность удаления опухолей, по сравнению с контрольной группой, на 23,7%, а число локальных рецидивов снизилось с 29% до 5,3%. Медиана общей выживаемости в основной группе больных и контрольной группе составила 12 мес и 8 мес соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе больных и контрольной группе составила 9 мес и 6 мес соответственно.

Ключевые слова: метастазы в головном мозге, внутричерепные новообразования, флюоресцентная навигация, флюоресцентная диагностика.

FLUORESCENT DIAGNOSTICS IN THE TREATMENT OF BRAIN METASTASIS

T.M. Kobyletskaya, A.M. Zaitsev, O.N. Kirsanova, S.A. Kisaryev

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of The National Medical Research Radiological Centre of The Ministry of Health of The Russian Federation, Moscow, Russia

During 2007 to 2016 years 514 patients were treated in our hospital. Group 1 – operation with PD – included 279 patients. Group 2 operation without PD – included 235 patients. Control the radical of resection judging by the postoperative MRI with contrast enhancement. Recurrence of tumor in research and control groups – 5,3% and 29%, accordingly. Overall median survival: group 1 – 12 months, group 2 – 8 months. Recurrence free median survival: group 1–9 months, group 2–6 months.

Key words: Brain metastases, central nervous system metastases, metastasis, fluorescent navigation, fluorescent diagnostics.

Цель – повышение радикальности хирургического лечения больных с вторичным поражением головного мозга, оценка эффективности применения интраоперационной флюоресцентной диагностики, ее влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ НМИРЦ Минздрава России с 2007 по 2016 г. было оперировано 514 больных с олигометастазами в головной мозг. Средний возраст составлял 51,4 года (от 24 до 84 лет). Из них с применением интраоперационной флюоресцентной навигации оперировано 279 пациентов, остальные 235 больных попали в контрольную группу. Распределение больных по группам выполнялось методом слепой рандомизации. В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат АЛАСЕНС – гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты, производства ФГУП «ГНЦ «НИОПИК». Флюоресцентная диагностика выполнялась с помощью операционного микроскопа OPMI Pentero компании «Carl Zeiss» с модулем Blue block 400 [1, 2]. В группе с применением ИОФД в 279 (94,7%) случаях удаление метастаза выполнено тотально, у 14 (5,3%) больных констатировано субтотальное удаление. В контрольной группе в 167 (71%) случаях удаление метастаза выполнено тотально, у 68 (29%) больных констатировано субтотальное удаление.

Результаты

Период наблюдения за больными составил от 3 до 96 мес. По данным послеоперационной МРТ головного мозга с в\в контрастным усилением, выполненной в первые 24 ч после операции, радикальность удаления опухолей в основной группе увеличилась на 23,7%, по сравнению с контрольной. Осложнений, связанных с ИОФД, не отмечено. Медиана общей выживаемости среди пациентов основной группы больных и контрольной группы составила 12 мес и 8 мес соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости пациентов из основной группы больных и контрольной группы составила 9 мес и 6 мес соответственно. Опыт применения интраоперационной флюоресцентной диагностики (ИОФД) метастатических опухолей головного мозга показывает перспективность данной методики: ее применение повышает радикальность удаления опухолей на 23,7%, позволяет снизить число локальных рецидивов с 29% до 5,3%. Продолженный рост опухоли отмечен в группе с ФД и в группе без ФД – в 4,16% и 30,3% случаев соответственно.

Выводы

Интраоперационная флюоресцентная диагностика метастатических опухолей головного мозга является безопасной методикой, не ухудшающей клиническое течение заболевания [3, 4]. Флюоресцентная диагностика показана всем больным с внутримозговыми метастазами во время нейрохирургических вмешательств, поскольку ее применение достоверно снижает число диагностических ошибок, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость пациентов данной категории, позволяет достоверно оценить границы опухоли и повысить радикальность оперативного вмешательства до 99% [5–8].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коновалов А.Н., Козлов А.В., Черекаев В.А., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Белов А.И., Зайцев А.М.* Опухоли центральной нервной системы. Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа. 2008; 1012–1044.

2. *Малкаров М.С., Древаль О.Н., Борзунов А.Н., Горожанин А.В., Пучков В.Л., Рынков И.П., Кузнецов А.В., Чагава Д.А.* Методы интраоперационного контроля при удалении внутримозговых опухолей головного мозга. Вопросы нейрохирургии. 2010; 3: 20–24.

3. *Седых С.А., Рубцова Н.А., Кашутина Е.И., Епифанова С.В.* Компьютерная и магнитно-резонансная томография. Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа. 2008; 90–104.

4. *Филоненко Е.В.* Флуоресцентная диагностика и фотодимическая терапия в онкологии [дис. … д-ра. мед. наук]. [М.]; 2006; 5–20.

5. *Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В.* Фотодинамическая терапия. Медицинское информационное агентство. 2009; 212.

6. *Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J.* Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg 1993; 79: 210–216.

7. *Ennis S., Novotny A., Xiang J., Shakui P., Masada T., Stummer W., Smith D., Keep R.* Transport of 5-aminolevulinic acid between blood and brain. Brain Research. 2003; 959: 226–234.

8. *Schiff D.* Principles of neuro-oncology. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005; 553–579.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В МНОГОКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУРАХ

М.И. Кобякова[1,2], Я.В. Евстратова[1,2], Р.С. Фадеев[1,2], В.С. Акатов[1]

ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», г. Пущино, Россия[1]
Пущинский государственный естественнонаучный институт МОН, г. Пущино, Россия[2]

В настоящее время применение химиотерапевтических препаратов является основным способом лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), но их эффективность ограничивается формированием фенотипа лекарственной устойчивости. Повышение лекарственной устойчивости принято связывать со снижением пролиферативной активности клеток. В данном исследовании было показано формирование лекарственной устойчивости в активно пролиферирующих клетках ОМЛ в многоклеточных структурах.

Ключевые слова*:* острый миелоидный лейкоз, лекарственная устойчивость, пролиферация, гомотипическая межклеточная адгезия.

THE STUDY OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS IN MULTICELLULAR STRUCTURES

M.I. Kobyakova[1,2], Y.V. Evstratova[1,2], R.S. Fadeev[1,2] V.S. Akatov[1]

FGBUN Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia[1]
Pushchino State Natural Science Institute of MES, Pushchino, Russia[2]

At present time, the use of chemotherapeutic drugs is the mainstream in acute myeloid leukemia (AML) treatment. The reason of low effect AML treatment is a drug resistance of leukemia cells. The drug resistance direct linked with low proliferation activity. This study showed the formation of drug resistance in AML cells with high proliferation activity, into multicellular structures.
Key words: acute myeloid leukemia, drug resistance, proliferation, multicellular structures.

Ранее в наших работах было показано, что при активации гомотипической межклеточной адгезии в многоклеточных структурах (агрегатах) формируется устойчивость клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) к действию химиотерапевтических препаратов [1, 2]. Однако механизмы данного явления остаются неизученными. В то же время известно, что действие химиотерапевтических препаратов направлено на пролиферирующие клетки. В связи с этим повышение лекарственной устойчивости опухолевых клеток в большинстве случаев связано со снижением их пролиферативной активности [3].

В данном исследовании нами была изучена пролиферативная активность клеток ОМЛ в многоклеточных структурах (агрегатах).

В качестве объекта исследования использовали клетки ОМЛ человека линии THP-1. Для формирования многоклеточных агрегатов 96-луночные планшеты покрывали 1,5% раствором агарозы (Panreac, Испания). Затем высевали по 5×10^3 клеток в лунку в 100 мкл полной ростовой среды. Через 24 ч клетки собирали и фиксировали 70% этанолом при –26°С.

Пролиферативную активность оценивали по распределению клеток по фазам клеточного цикла и митотической активности. Распределение клеток по фазам клеточного цикла определяли с помощью проточной цитометрии. Полученные результаты обрабатывали в программе ModFit LT 4.1. Для определения митотической активности фиксированные клетки окрашивали флуоресцентным красителем bisBenzimide H 33342 (Sigma-Aldrich, США), подсчет числа митотических клеток проводили при использовании флуоресцентного микроскопа DM 6000 (Leica, Германия), анализировали не менее 500 клеток.

Показано, что в многоклеточных агрегатах распределение по фазам клеточного цикла соответствовало G_1 – 53±3%, S – 40±3%, G_2 – 8±1%, в контрольных условиях распределение было G_1 – 49±3%, S – 39±3%, G_2 – 8±1%.Далее было показано, что количество клеток в М-фазе клеточного цикла в многоклеточных агрегатах составляло 2,6±0,4%, что достоверно не отличалось от контрольных значений (2,1±1,2%).

Таким образом, полученные данные указывают на то, что в многоклеточных агрегатах фенотипом лекарственной устойчивости могут обладать активно пролиферирующие клетки.

Работа выполнена в рамках гранта Правительства РФ №14.Z50.31.0028

ЛИТЕРАТУРА

1. *Захаров С.Г., Голенков А.К., Митина Т.А., Луцкая Т.Д., Белоусов К.А., Фадеев Р.С., Соловьева М.Е., Сенотов А.С., Акатов В.С.* Повышение лекарственной устойчивости клеток острого миелобластного лейкоза в многоклеточных агрегатах in vitro. Альманах клинической медицины. 2014; 1(31): 11–16.

2. *Фадеев Р.С., Соловьева М.Е., Слядовский Д.А., Захаров С.Г., Фадеева И.С., Сенотов А.С., Долгих Н.В., Голенков А.К., Акатов В.С.* Клеточная агрегация повышает лекарственную устойчивость клеток острого миелоидного лейкоза. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2015; 32(2): 125–134.

3. *Фадеев Р.С., Кобякова М.И., Захаров С.Г, Фадеева И.С., Сенотов А.С., Митина Т.А., Голенков А.К., Акатов В.С.* Митохондриальные поры, каналы и устойчивость клеток к повреждающим воздействиям. 2016; 218–231.

АДЕНИЛИЛЦИКЛАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН 1 У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.С. Колегова[1], Д.Н. Костромицкий[2]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[1]
Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия[2]

Рак легкого занимает ведущее место по заболеваемости и смертности среди онкологических больных в нашей стране, в связи с чем требуется активное изучение механизмов его возникновения и развития. **Цель работы** – изучить изменение содержания аденилилциклаза-ассоциированного протеина 1 (CAP1) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). **Материал и методы.** Материалом для анализа явились неизмененная и опухолевая ткань легкого, в том числе ткань пораженных метастазами лимфоузлов, 35 больных ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$) с гистологически верифицированным диагнозом НМРЛ. Анализ ткани проводили с помощью ИФА анализа. **Результаты.** Выявлены различия уровня CAP1 в опухолевой ткани и метастатически-измененных лимфоузлах по сравнению с неизмененной тканью легкого. Анализ содержания CAP1 в опухолевой ткани больных НМРЛ показал, что количество белка изменяется в зависимости от распространенности первичного опухолевого очага. **Заключение.** Показана связь изменения содержания CAP1 с развитием опухолевого процесса.
Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденилилциклаза-ассоциированный протеин 1 (CAP1).

ADENYLYL CYCLASE-ASSOCIATED PROTEIN 1 IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.S. Kolegova[1], D.N. Kostromitsky[2]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia[2]

Lung cancer takes a leading place in morbidity and mortality of cancer patients in our country. In this connection, study of its genesis and development mechanisms is very significant now. **Purpose:** To study changes in the level of adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Materials and Methods.** We investigated tumor tissue and unmodified lung tissue, including metastatic lymph node tissue, of 35 patients with non-small cell lung cancer ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$). Diagnosis of NSCLC was histologically verified. Analyses of tissues were performed by ELISA analysis. **Results.** The CAP1 level was differed in tumor tissue and lymph node metastases as compared with unmodified lung tissue. There was shown that CAP1 level varies depending on the extent of the primary tumor. **Conclusions.** There was shown the connection between CAP1 level changes with the development of cancer.
Key words: non-small cell lung cancer, cyclase-associated protein 1 (CAP1).

Актуальность

Рак легкого занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1–3], в связи с этим требуется изучение механизмов возникновения и развития НМРЛ. Рост злокачественных опухолей характеризуется рядом изменений в составе, функциях и структуре белков различных классов, в том числе белков, участвующих в реализации клеточной подвижности [4]. Белки клеточной подвижности, включая CAP1, играют важную роль в развитии злокачественных опухолей [5–7]. Есть данные о том, что функции этого белка включают участие в регуляции клеточного цикла, апоптоза [8,9], локализации мРНК и поддержании полярности клетки [10]. Показана возможность использования CAP1 как сывороточного маркера возникновения и течения рака [11,12].

Материал и методы

В исследование были включены 35 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого, из них мужчин – 28 (80%), женщин – 7 (20%), средний возраст составил 58,4±8,1 года. $T_2N_0M_0$ – 8; $T_2N_1M_0$ – 8; $T_2N_2M_0$ – 5; $T_3N_0M_0$ – 1; $T_3N_1M_0$ – 8; $T_3N_2M_0$ – 5. Все больные не получали НАХТ. Материалом для исследования явились неизмененная и опухолевая ткань легкого, в том числе ткань пораженных метастазами лимфоузлов. Анализ ткани проводили с помощью ИФА набора Human Adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) ELISA kit (Cusabio) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета компьютерной программы «IBM SPSS».

Таблица 1

Уровень CAP1 в опухолевой и неизмененной ткани легкого.

Показатель	Неизмененная ткань	Опухолевая ткань	Лимфогенные метастазы
CAP1, пг/мл	677,0 (618,5-696,5)	817,5* (737,5-858,0)	742,5* (664,0-832,5)

Примечание: * - значимость различий достоверна по сравнению с группой «неизмененная ткань», p<0,05.

Таблица 2

Уровень CAP1 в опухолевой ткани в зависимости от распространенности первичной опухоли.

Показатель	Опухолевая ткань	
	$T_2N_{0-2}M_0$	$T_3N_{0-2}M_0$
CAP1, пг/мл	349,5 (215,8-825,8)	753,0* (374,0-1045,8)

Примечание: * значимость различий достоверна по сравнению с группой $T_2N_{0-2}M_0$.

Результаты

На первом этапе был проведен сравнительный анализ содержания CAP1 в опухолевой неизмененной ткани больных НМРЛ. Обнаружено, что в опухолевой ткани легкого и ткани метастатически-измененных лимфоузлов уровень CAP1 выше в 1,2 раза (p=0,003) и 1,1 раза (p=0,044) соответственно по сравнению с неизмененной тканью (табл. 1).

Анализ содержания CAP1 в опухолевой ткани больных НМРЛ показал, что количество белка изменяется в зависимости от размера первичного опухолевого очага: при увеличении распространенности первичной опухоли с $T_2N_{0-2}M_0$ до $T_3N_{0-2}M_0$ уровень CAP1 увеличивается в 2,1 раза (p=0,051) (табл. 2).

Полученные данные были также подтверждены корреляционным анализом: R (уровень CAP1 – размер опухоли T) =0,462 (p=0,027). Вероятно, CAP1 имеет большое значение в инвазивном росте рака легкого, что обеспечивает распространенность первичной опухоли.

Выводы

Выявлены различия уровня CAP1 в опухолевой ткани и метастатически-измененных лимфоузлах по сравнению с неизмененной тканью легкого. Показана связь изменения содержания CAP1 с распространенностью первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А.* Роль актинсвязывающих белков в клеточном движении в норме и при опухолевом росте. Молекулярная медицина. 2011; 6: 14–18.
2. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.* Характеристика протеома биологических жидкостей при плоскоклеточных карциномах головы и шеи. Молекулярная медицина. 2013; 2: 33–37.
3. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В.* Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2013; 2(56): 62–66.
4. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л.* Аденилилциклаза-ассоциированный протеин 1 в развитии плоскоклеточных карцином головы и шеи. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160(11): 648–651.
5. *Спирина Л.В., Кондакова И.В.* Миграция клеток и онкогенез. Российский онкологический журнал. 2010; 3: 49–53.
6. *Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карпов А.Б., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003. 2: 30–32.
7. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.* Онкология. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2013, 576.
8. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П.* Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке . Здравоохранение Российской Федерации. 2014; 58(3): 10–14.
9. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Тропина Т.В., Мунтян А.Б.* Экспрессия белков, ассоциированных с клеточной подвижностью в злокачественных новообразованиях яичника. Сибирский онкологический журнал. 2012; 1: 54–62.
10. *Hua M., Yan S., Deng Y., Xi Q., Liu R., Yang S., Liu J., Tang C., Wang Y., Zhong J.* CAP1 is overexpressed in human epithelial ovarian cancer and promotes cell proliferation. Int J Mol Med. 2015; 35(4): 941–949. doi: 10.3892/ijmm.2015.2089.
11. *Ono S.* The role of cyclase-associated protein in regulating actin filament dynamics – more than a monomer-sequestration factor. J Cell Sci. 2013; 126(15): 3249–3258. doi: 10.1242/jcs.128231.
12. *Wang C., Zhou G.L., Vedantam S., Li P., Field J.* Mitochondrial shuttling of CAP1 promotes actin- and cofilin-dependent apoptosis. J Cell Sci. 2008; 121(17): 2913–2920. doi: 10.1242/jcs.023911.

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.И. Коновалов, К.А. Симонов

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Изучены результаты комбинированного лечения 56 пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Всем пациентам проведено комбинированное лечение, включающее проведение дистанционной лучевой терапии на фоне локальной гипертермии с последующей операцией и интраоперационной лучевой терапией. Проведен анализ выживаемости больных в обеих группах. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения локальной гипертермии в схему комбинированного лечения первичных и рецидивных сарком мягких тканей.
Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, термолучевая терапия, гипертермия.

THERMORADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PRIMARY AND RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMA

A.I. Konovalov, K.A. Simonov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Studied the combined treatment of 56 patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. All patients underwent combined treatment involves performing teletherapy on the background of local hyperthermia followed by surgery and intraoperative radiotherapy. Spend a survival analysis of patients in both groups. The findings suggest the usefulness of including local hyperthermia in the scheme of combined treatment of primary and recurrent soft tissue sarcomas.
Key words*:* soft tissue sarcoma, a combination treatment, thermoradiotherapy therapy, hyperthermia.

Актуальность

Саркомы мягких тканей (СМТ) в структуре онкологической заболеваемости составляют 0,5–2,6% от общего числа злокачественных опухолей человека [1, 2, 8]. Насчитывается более 50 гистотипов данной опухоли. СМТ обладают выраженной радио- и химиорезистентностью, отличаются склонностью к частому местному рецидивированию, отдаленному гематогенному метастазированию [5, 9]. Частота возникновения местных рецидивов при проведении комбинированного лечения достигает от 16 до 25% [11]. С целью повышения эффективности лучевой терапии у больных СМТ перспективным является использование локальной гипертермии (ЛГТ), т.е. нагрева зоны опухоли в определенном температурно-экспозиционном режиме, что способствует изменению радиочувствительности клеток [3, 4, 8]. Применение термолучевой терапии (ТЛТ) может способствовать последующему снижению суммарной дозы облучения в случаях, когда пациент уже получал радикальный курс ЛТ [7, 10]. Применение ЛГТ позволяет достигать быстрых глубоких морфологических изменений в злокачественных новообразованиях в предоперационном периоде для повышения абластичности хирургического этапа лечения [6, 7].

Цель – оценить непосредственную эффективность и переносимость, двухлетнюю общую и безрецидивную выживаемость у пациентов группы исследования.

Материал и методы

В исследование включено 56 пациентов с первичными и рецидивными СМТ, из них 28 женщин и 28 мужчин, возрастная группа 20–82 года. На I этапе всем пациентам проводилась ДЛТ на фоне ЛГТ с последующей операцией и ИОЛТ. Предоперационная лучевая терапия проводилась в режиме среднего фракционирования дозы – РОД 3,0 Гр, 5 фракций в неделю, 10–12 сеансов. Процедура гипертермии опухоли проводилась при максимальной температуре >42°С – в течение 60 мин, количество сеансов – 10. Всем больным выполнялись операции в объеме широкого иссечения опухоли с цитологическим контролем краев резекции. Обязательным этапом хирургического лечения являлась ИОЛТ ложа удаленной опухоли, в дозе 10–12 Гр. Курсовая доза облучения составляла 60–70 изоГр.

Результаты

Несмотря на многокомпонентное лечение, все больные перенесли лечение в полном объеме. При оценке непосредственной эффективности проведенного лечения по шкале RECIST, в основной группе пациентов полная регрессия не была отмечена, частичная регрессия определялась у 18 (32,1%) больных, у 19 (55,4%) пациентов диагностирована стабилизация процесса. За двухлетний период наблюдения у 7 (12,5%) пациентов был выявлен местный рецидив опухоли. Среднее время возникновения рецидива 9,7 мес. Общая

выживаемость составила 100%, безрецидивная выживаемость за время наблюдения 24 мес составила 87,5±9,5%. Степень выраженности терапевтического патоморфоза III степени составила 28,5%, II степени 37,5%, I степени 34%. При проведении термолучевой терапии каких-либо выраженных осложнений со стороны мягких тканей не наблюдалось. При оценке ранних лучевых реакций лишь у 12 (21,4%) пациентов отмечалась умеренная гиперемия кожи (по шкале RTOG/EORTC (1995 г.).

Выводы

Метод комбинированного лечения СМТ с использованием локальной гипертермии и предоперационной лучевой терапии позволяет повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии, хорошо переносится больными, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохраняющих операций и не приводит к росту числа осложнений в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алиев М.Д.* Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004; 20: 250–255.

2. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д.* Качество жизни онкологических больных. Томск: Печатная мануфактура, 2011; 152.

3. *Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Мыслевцев И.В., Яковлева Е.С.* Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012; 1: 29–35.

4. Stoeckle E., Coindre J.M., *Kind M., Kantor G., Bui B.N.* Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. Recent Results Cancer Res. 2009; 179: 229–242.

5. *Belal A., Kandil A., Allam A., Khafaga Y., El-Husseiny G., El-Enbaby A., Memon M., Younge D., Moreau P., Gray A., Schultz H.* Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases. Am J Clin Oncol. 2006; 25(1): 16–22.

6. *Шевченко Л.Н.* Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России. 2010; 1(10): 14.

7. *Demetri G.D., Chawla S.P., Von Mehren M., Ritch, P., Baker L. H., Blay J.Y., Lebedinsky C.* Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol. 2009; 27: 4188–4196.

8. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013; 232: 28.

9. *Шевченко Л.Н.* Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России. 2010; 1(10): 14.

10. *Ткачев С.И., Алиев М.Д., Глебовская В.В., Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Иванов С.М., Трофимова О.П., Карапетян Р.М., Бохян И.П., Яжгунович И.П.* Применение терморадиотерапии у больных первичными и рецидивными экстраабдоминальными десмоидными опухолями. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009; 1: 34–37.

11. *Кулешова Д.В., Лощенов В.Б., Шевчик С.А., Барун В.В.* Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани. Альманах клинической медицины. 2006; 12: 25.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЕНОЗНОЙ ПЛАСТИКИ ПРИ РАСШИРЕННОЙ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

А.Б. Котив

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, клиника госпитальной хирургии, г. Санкт-Петербург, Россия

Проведено экспериментально-клиническое обоснование венозной пластики при гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) на основании топографо-анатомического исследования 20 небальзамированных органокомплексов людей, экспериментального моделирования на 5 небальзамированных трупах людей без патологии органов брюшной полости и ретроспективном анализе 88 больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, реконструкция сосудов, гастропанкреатодуоденальная резекция.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION OF EXTENDED GASTROPANCREATODUODENAL RESECTION WITH VESSEL RECONSTRUCTION

A.B. Kotiv

S.M. Kirov Military Medical Academy, hospital's surgery clinic, St. Petersburg, Russia

The experimental and clinical research of venous vessel reconstruction in gastropancreatoduodenal resection based on topographic-anatomy study of 20 not embalmed human organocomplex and the experimental modeling of 5 not embalmed human corps without pathology of the abdominal cavity and a retrospective study of 88 patients with locally advanced pancreatic cancer.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma, vessel reconstruction, gastropancreatoduodenal resection.

Рак головки поджелудочной железы характеризуется высокой злокачественностью и низкой продолжительностью жизни [1]. Единственным радикальным методом лечения при местнораспространенном процессе с наличием сосудистой инвазии является выполнение расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) с сосудистой пластикой, что способствует увеличению общей и безрецидивной продолжительности жизни больных [2–4].

Топографо-анатомическое и морфометрическое исследование поджелудочной железы и вен воротной системы выполнили на 20 небальзамированных органокомплексах людей. Экспериментальное моделирование ГПДР с вариантами коррекции портального кровотока проводили на 5 небальзамированных трупах людей без патологии органов брюшной полости. Воротную вену резецировали выше уровня прилежания головки поджелудочной железы с формированием культи длиной 4–6 см. Верхнюю брыжеечную вену резецировали выше уровня слияния основных ветвей, при этом длина иссеченного сегмента составила от 2 до 4,5 см. В связи с возможностью смещения частично мобилизованного корня брыжейки тонкой кишки созданы условия для выполнения мезентерико-портального анастомоза без значительного натяжения сосудов.

При необходимости резекции верхней брыжеечной вены ниже уровня формирования основного ствола и отсутствии условий для соединения с воротной веной возможно выполнение мезентерико-кавального анастомоза. Портопеченочный кровоток в таких условиях обеспечивается формированием спленопортального анастомоза, который необходим для профилактики ишемического повреждения печени. Обеспечение адекватного оттока от желудка, селезенки и культи поджелудочной железы в случае резекции конфлюенса воротной вены зависит от длины культи непораженной селезеночной вены. Ангиография демонстрирует, что в случае перевязки селезеночной вены дистальнее впадения нижней брыжеечной вены, последняя обеспечивает адекватный отток крови через дугу Риолана частично в воротную вену и частично в систему нижней полой вены через сигмовидные и прямокишечные венозные сосуды. При необходимости перевязки нижней брыжеечной вены или впадения ее в верхнюю брыжеечную вену селезеночную вену необходимо анастомозировать с левой почечной веной или при достаточной длине с воротной веной.

Ретроспективный анализ результатов ГПДР выполнен у 88 больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. У 36 (41%) пациентов выполнена ГПДР в стандартном объеме, у 52 (59%) – расширенная ГПДР. При выполнении расширенной ГПДР у 29 больных объем хирургического вмешательства включал резекцию мезентерико-портального венозного сегмента в связи с инвазией опухоли по результатам лучевого обследования и интраоперационным данным. У 15 (51,7%) больных выявлено ограниченное прорастание опухоли в воротную вену – портальный кровоток восстановлен формированием порто-портального анастомоза. У 14 (49,3%) больных диагностирована инвазия опухоли в конфлюенс селезеночной и верхней брыжеечной вен. Первый этап реконструкции заключался в формировании мезентерико-портального анастомоза, второй этап – в обеспечении кровотока по селезеночной вене. Так у 10 больных в связи с образовавшимся диастазом селезеночной вены и реконструированным мезентерико-портальным сегментом выполнили дистальный спленоренальный анастомоз. У 3 больных удалось выполнить спленопортальный анастомоз выше соединения воротной и верхней брыжеечной вены. В одном наблюдении селезеночная вена была перевязана.

Сравнительный анализ результатов операции ГПДР с сосудистой пластикой не выявил увеличения частоты послеоперационных осложнений (p=0,41) и летальности (p=0,59) в сравнении с стандартным объемом гастропанкреатодуоденальной резекции. При этом длительность операций и объем кровопотери достоверно значимых отличий не имели (p=0,68 и p=0,64 соответственно). Гистологическое исследование операционного материала подтвердило опухолевую инвазию резецированных участков сосудов в 89,7%. В 85,7% случаев достигнут негативный край резекции (R0).

Таким образом, ГПДР с пластикой сосудов портальной системы позволяет в 85% случаев радикально удалить исходно пограничено резектабельную опухоль головки поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016; 236.

2. *Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Сотников А.С.* Экспериментальное обоснование расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции с одновременной коррекцией портального кровотока. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011; 4: 16–23.

3. *Hackert T., Schneider L., Büchler M.W.* Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. Gastroenterology Research and Practice. 2015; doi:10.1155/2015/120207.

4. *Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Smorodsky A.V., Soldatov S.A.* Advanced gastropancreatoduodenal resection with vessel reconstruction. HPB. 2016 April; 18(2): 750.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ЦИСПЛАТИНА И МИТОМИЦИНА ДЛЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКА

Х.Б. Котив[1], А.О. Иванцов[1], А.П. Соколенко[1,2]

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия[1]
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия[2]

В исследовании проведена оценка эффективности неоадъювантной платиновой химиотерапии с митомицином С у 11 больных распространенным раком яичника, носительниц мутации в гене *BRCA1*. Препараты митомицин С (10 мг/м^2) и цисплатин (100 мг/м^2) вводились внутривенно каждые 3–4 нед. Согласно критериям RECIST1.1, частота полных ответов составила 7/11 (64%), частота частичных ответов – 4/11 (36%). Полный патоморфологический ответ зарегистрирован у 2/11(18%) пациентов.
Ключевые слова: рак яичника, BRCA1, BRCA2.

COMBINATION OF CISPLATIN AND MITOMYCIN C IN NEOADJUVANY THERAPY FOR BRCA1-ASSOCIATED OVARIAN CANCER

K.B. Kotiv[1], A.O. Ivantsov[1], A.P. Sokolenko[1,2]

N.N. Petrov Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia[1]
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia[2]

The study evaluated the effectiveness of the neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and mitomycin C in 11 patients with BRCA1-associated advanced ovarian cancer. Administration of mitomycin C (10 mg/m^2) and cisplatin (100 mg/m^2) every 3–4 weeks resulted in 7 complete responses (64%) and 7 partial responses (36%) according to RECIST1.1. Complete histopathologic response was documented in 2/11 (18%) patients.
Key words: ovarian cancer, *BRCA1, BRCA2*.

Гены BRCA играют ведущую роль в механизме репарации двухцепочечных разрывов ДНК. В то же время нарушение в системе репарации ДНК предоставляет уникальное терапевтическое окно для лечения ДНК-повреждающими агентами [1]. В ряде работ продемонстрирована повышенная чувствительность BRCA1-дефицитных опухолевых клеток к препаратам платины и митомицину [2–5]. Митомицин с 80-х годов применяется для лечения эпителиального рака яичника, общий ответ при монотерапии митомицином С составляет 23% [6]. Исследование Moiseyenko et al. [7] демонстрирует чувствительность карцином яичника к митомицину у пациенток с наследственными мутациями в гене *BRCA1*.

Цель исследования – оценить эффективность комбинации цисплатина и митомицина С у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника, получающих неоадъювантную терапию.

Материал и методы

В проспективном многоцентровом исследовании больные нерезектабельным раком яичника в период 2015–2016 гг. тестированы на наличие герминальных мутаций в гене *BRCA1* (BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG). При выявлении мутации проводилась неоадъювантная химиотерапия по схеме цисплатин (100 мг/м^2) и митомицин С (10 мг/м^2) каждые 3–4 нед. Клинический ответ оценивался по критериям RECIST 1.1. При наличии условий для выполнения оптимальной циторедуктивной операции выполнялось хирургическое лечение. Степень лечебного патоморфоза оценивалась по шкале Bohm (7).

Результаты

Мутация в гене BRCA1 выявлена у 11 больных, при этом мутация BRCA1 5382insC определена у 8/11 (73%) женщин, BRCA1 4153delA – у 3/11 (27%). Средний возраст на момент установления диагноза составил 53,5 года (диапазон от 40 до 66 лет). 4/11(36%) больных ранее получали комбинированное лечение по поводу карциномы молочной железы. В данном исследовании 3/11 (27%) пациентки были переведены на схему цисплатин и митомицин С по причине неэффективности предшествующей химиотерапии. Согласно классификации FIGO 2014, больные были распределены по стадиям следующим образом: стадия IIB диагностирована у 1/11 (9%), IIIC – у 6/11 (55%), IVA – у 2/11 (18%), IVB – у 2/11 (18%). В зависимости от ответа на проводимую терапию пациентки получили от 2 до 6 курсов комбинированной химиотерапии. При оценке клинического

ответа, объективный ответ зарегистрирован у 11/11 пациентов (100%), при этом частота полных ответов составила 7/11 (64%), частота частичных ответов – 4/11 (36%). У 11/11 (100%) больных выполнена полная циторедуктивная операция. Полный патоморфологический ответ зарегистрирован у 2/11 (18%) больных. У остальных пациенток патоморфологический ответ определен как умеренный. Токсичность 3–4-й степени, согласно критериям NCI CTC, наблюдалась в двух случаях 2/11 (18%). У одной больной 1/11(9%) развилась тромбоцитопения 3-й степени. Применение Г-КСФ потребовалось в 1/11(9%) случае в связи с развитием нейтропении 4-й степени, лейкопении 3-й степени.

Выводы

Комбинация цисплатина и митомицина С является эффективной схемой неоадъювантной терапии BRCA1-ассоциированного рака яичника.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-25-00111

ЛИТЕРАТУРА

1. *Creech R.H., Shah M.K., Catalano R.B., Dierks K., Dayal H., Goldberg-Alberts R.* Phase II study of low-dose mitomycin in patients with ovarian cancer previously treated with chemotherapy. Cancer Treat Rep. 1985 Nov; 69(11): 1271–3.

2. *Quinn J.E., Kennedy R.D., Mullan P.B., Gilmore P.M., Carty M., Johnston P.G., Harkin D.P.* BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. Cancer Res. 2003 Oct; 63(19): 6221–8.

3. *Moynahan M.E., Cui T.Y., Jasin M.* Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. Cancer Res. 2001 Jun; 61(12): 4842–50.

4. *Yun J., Zhong Q., Kwak J-Y., Lee W-H.* Hypersensitivity of Brca1-deficient MEF to the DNA interstrand crosslinking agent mitomycin C is associated with defect in homologous recombination repair and aberrant S-phase arrest. Oncogene. 2005 Jun; 24(25): 4009–16. doi:10.1038/sj.onc.1208575.

5. *Santarosa M., Del Col L., Tonin E., Caragnano A., Viel A., Maestro R.* Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1-defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers. Mol Cancer Ther. 2009; 8(4). doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0951.

6. *Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I., Imyanitov E.N.* Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. Med Oncol. 2014 Oct; 31(10): 199. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x.

7. *Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Cook L.S.* Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. J Clin Oncol. 2015 Aug; 33(22): 2457–63. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5212.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Красных[1], И.А. Милойчикова[1,2], А.В. Огребо[1], С.Г. Стучебров[1]

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[2]

В данной работе описана методика изготовления пластиков с примесями меди разных концентраций, филаментов из них, а также тестовых образцов, полученных методами аддитивных технологий. Томогрфическим методом были определены индексы Хаунсфилда полученных объектов. Экспериментально была получена зависимость значений индексов Хаунсфилда от концентраций примеси меди в пластике. На основе томографических данных пациента были получены значения концентраций примеси в ПЛА-пластике с целью создания фантомов для экспериментального планирования лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, фантомы, аддитивные технологии, ПЛА-пластик, индексы Хаунсфилда, томография.

DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR EXPERIMENTAL VERIFICATION OF RADIOTHERAPY DOSIMETRY PLANNING

A.A. Krasnykh[1], I.A. Miloichikova[1,2], A.V. Ogrebo[1], S.G. Stuchebrov[1]

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]

In this paper the production technique of plastics with different concentrations of copper impurities, filaments based on these materials and test samples obtained by the additive technologies methods was described. Hounsfield units of the produced samples was obtained by tomographic methods. The dependence between Hounsfield units values and copper impurities concentrations in plastic was obtained experimentally. Based on patient tomographic data the values of impurities concentrations in PLA-plastic were calculated with the aim of phantom creation for experimental verification of radiotherapy dosimetry planning.

Key words: radiation therapy, phantoms, additive technology, PLA-plastic, Hounsfield units, tomography.

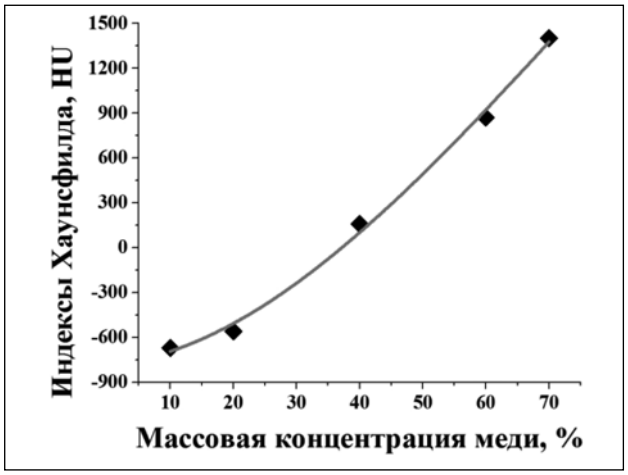

Рис. 1. Зависимость значений индексов Хаунсфилда от концентраций примеси меди в пластике

Рис. 2. Парасагиттальная проекция нижних конечностей пациента, где 1 – опухоль, 2 – мышечная ткань, 3 – костная ткань, 4 – подкожно-жировая клетчатка

Введение

Одним из широко использующихся методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия [1]. Современные технологии планирования таких процедур направленны на снижение побочного действия облучения [2]. Однако такие методы не учитывают реальные характеристики установок, которые могут меняться в процессе эксплуатации.

Ранее проводившееся теоретическое исследование, представленное в работе [3], демонстрирует возможность применения модифицированных пластиков для задач экспериментального планирования лучевой терапии.

Данная работа направлена на разработку способа изготовления фантомов на основе томографий реальных пациентов методами аддитивных технологий, из набора материалов с заданными индексами Хаунсфилда для экспериментальной верификации дозиметрического планирования лучевой терапии.

Материал и методы

Изготовление тестового материала путем равномерного смешивания ПЛА-пластика и металлического порошка осуществлялось с помощью пластографа Brabender Plastograph ES Plus [4]. На следующем этапе были получены филаменты с помощью экструдера BestRuder [5]. Для создания тестовых образцов использовалось устройство быстрого прототипирования UP Plus 2 [6]. Индексы Хаунсфилда определялись по результатам томографического исследования полученных образцов на КТ-установке медицинского назначения Siemens SOMATOM Emotion [7].

Результаты и обсуждения

На первом этапе исследования были изготовлены цельнолитые пластины из пластиков с концентрациями примеси меди 10, 20, 40, 60, 70%, филаменты из них, а также были получены тестовые образцы методами аддитивных технологий. После чего было проведено томографическое исследование, в результате которого получена зависимость значений индексов Хаунсфилда от концентраций примеси меди в пластике (рис. 1).

Далее с помощью полученной аппроксимационной кривой были рассчитаны концентрации примеси меди в ПЛА-пластике для изготовления материалов с индексами Хаунсфилда, соответствующими реальным тканям пациента.

На рис. 2 представлена парасагиттальная проекция нижних конечностей пациента с диагнозом фибросаркома в верхней трети правого бедра.

По данным, представленным на рис. 1 и 2, были рассчитаны массовые концентрации примеси меди в ПЛА-пластике для изготовления модифицированных материалов.

Для имитации подкожно-жировой клетчатки массовая концентрация меди в ПЛА-пластике должна составлять 33,4%, для мышечной ткани – 37,6%, для костной ткани – 65,3%, для злокачественного образования – 37,6%.

Следующим этапом работы необходимо создать трехмерную модель на основе томографических данных реального пациента, для изготовления тестового макета фантома методами аддитивных технологий.

Заключение

Результаты данной работы иллюстрируют возможность изготовления тестовых образцов методами аддитивных технологий с различными индексами Хаунсфилда. Получена экспериментальная зависимость (рис. 1), на основании которой можно определить массовую концентрацию медной примеси в пластике для создания материала с заданным значением индекса Хаунсфилда. Следующим этапом работы станет создание тестового макета фантома для экспериментальной верификации дозиметрического планирования лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Лисин В.А.* Применение быстрых нейтронов в лечении злокачественных новообразований головы и шеи. Вопросы онкологии. 2015; 1: 149–153.

2. *Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А.* Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 33–37.

3. *Stuchebrov S.G., Miloichikova I.A., Krasnykh A.A.* Numerical simulation of the medical linear accelerator electron beams absorption by ABS-plastic doped with metal. Journal of Physics: Conference Series. 2016; 732: 1–6.

4. *Plastograph* EC plus [Internet]. Available from: http://www.brabender.com/fileadmin/dateien/gb/download/kunststoff/download/broschueren/alle%20englisch/25085_E_Plastograph_EC.pdf.

5. *BestRuder* [Internet]. Available from: http://bestfilament.ru/mobilnyy-ekstruder-dlya-proizvodstva-3d-prutka-filamentator.

6. *3D printer* UP Plus 2 [Internet]. Available from: https://www.up3d.com/?r=plus.

7. Siemens SOMATOM Emotion [Internet]. Available from: https://www.healthcare.siemens.com/computed-tomography/single-source-ct/somatom-emotion/technical-specifications.

ЭКСПРЕССИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕС ПАРАМЕТРАМИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

Н.В. Крахмаль[1,2], Д.В. Васильченко[2], И.В. Степанов[1,2], К.Ю. Христенко[1,2], А.В. Исаева[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[1]

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия[2]

Исследование посвящено изучению экспрессионных особенностей факторов транскрипции при раке молочной железы. Осуществляли морфологическое исследование ткани первичной опухоли и всех удаленных во время операции лимфатических узлов. Проводилось иммуногистохимическое исследование ткани новообразования с оценкой экспрессии маркеров Snail и Twist в разных структурах инфильтративного компонента опухоли. Исследование показало, что экспрессия транскрипционных факторов Snail и Twist в опухолевых структурах является неоднородной и характеризуется наличием взаимосвязи с параметрами опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы транскрипции Snail, Twist, лимфогенное метастазирование.

EXPRESSION FEATURES OF TRANSCRIPTION FACTORS IN BREAST CANCER ASSOCIATED WITH TUMOR PROGRESSION

N.V. Krakhmal[1,2], D.V. Vasilchenko[2], I.V. Stepanov[1,2], K.Y. Khristenko[1,2], A.V. Isaeva[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[2]

The study is devoted to research the expression features of transcription factors in breast cancer. Morphological study included the research tissue of the primary tumor and all lymph nodes removed during surgery. Further was conducted immunohistochemistry of tumor tissue with an estimation of expression the studied markers Snail and Twist in different structures of infiltrative tumor component. The study showed that the expression of transcription factors Snail and Twist in tumor structure is heterogeneous and characterized by the relationship with the parameters of tumor progression.

Key words: breast cancer, transcription factors Snail, Twist, lymph nodal metastases.

Актуальность

Известно, что в основе инвазивного роста и прогрессирования злокачественной опухоли лежит механизм эпителиально-мезенхимального перехода, при котором опухолевые клетки становятся наиболее подвижными, обладают повышенными инвазивными свойствами, могут отделяться от эпителиального пласта, активно осуществляя инвазивный рост. Исследователи указывают факт, что эпителиально-мезенхимальный переход в карциномах запускается при активации различных транскрипционных факторов, в частности факторов Twist и Snail [1–4]. В связи с этим представляется интересным изучение особенностей экспрессии указанных факторов транскрипции и их взаимосвязи с параметрами опухолевой прогрессии.

Цель исследования – изучить особенности экспрессии транскрипционных факторов Snail и Twist в разных структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы и сопоставить их с параметрами лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

Проведено морфологическое исследование операционного материала от 107 пациенток, больных раком молочной железы стадии $T_{1-3}N_{0-3}M_0$, проходивших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»

с 2010 по 2012 г. В исследование были включены случаи с неспецифической инвазивной карциномой молочной железы без неоадъювантной химиотерапии. Оценивалась ткань первичной опухоли и всех удаленных во время оперативного лечения лимфатических узлов аксиллярной клетчатки на предмет выявления наличия метастатического поражения. В паренхиматозном компоненте опухоли выделяли 5 типов структур, среди которых – альвеолярные, трабекулярные, тубулярные и солидные структуры, а также дискретные группы опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. В каждом из присутствующих типов структур инфильтративного компонента опухоли оценивалось наличие либо отсутствие экспрессии, в лимфатических узлах оценивали наличие либо отсутствие метастатического поражения. Обработка данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0».

Результаты

При изучении особенностей экспрессии транскрипционных факторов Snail и Twist в различных структурах опухоли было выявлено, что экспрессия Snail реже регистрировалась в дискретных группах опухолевых клеток (77%) по сравнению с альвеолярными (90%; p=0,02), тубулярными (100%; p=0,005), трабекулярными (96%; p=0,002) и солидными структурами (95%; p=0,005). Экспрессия Twist чаще регистрировалась в альвеолярных (18%) структурах по сравнению с частотой его экспрессии в трабекулярных структурах и дискретных группах опухолевых клеток (5% и 5%; p=0,009 и p=0,003 соответственно). Частота экспрессии фактора транскрипции Twist в солидных структурах была наибольшей (29%) по сравнению с альвеолярными (18%; p=0,05) и тубулярными (8%; p=0,005) структурами. При исследовании связи частоты лимфогенной диссеминации с экспрессией факторов Twist и Snail в разных структурах инфильтративного компонента опухоли было выявлено, что отсутствие экспрессии Snail в солидных структурах сопряжено с большей частотой метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов. Относительно экспрессии фактора транскрипции Twist была отмечена иная закономерность, лимфогенные метастазы регистрировались чаще (100%) при наличии позитивной экспрессии этого маркера в солидных структурах.

Выводы

Результаты исследования вновь показывают, что инвазивная карцинома неспецифического типа молочной железы характеризуется наличием существенных различий экспрессионных показателей, часть из которых ассоциирована с параметрами такой формы прогрессии, как лимфогенное метастазирование. Такие данные представляются интересными по той причине, что в литературе сведений относительно изучения экспрессии этих маркеров в разных структурах инфильтративного компонента опухоли при раке молочной железы и данных относительно их связи с наличием метастатического поражения лимфоузлов нами обнаружено не было, а, следовательно, такое направление изучения молекулярно-морфологических особенностей рака молочной железы можно считать актуальным в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чикина А.С., Александрова А.Ю.* Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция. Молекулярная биология. 2014; 48(2): 195–221.

2. *Leibovich-Rivkin T., Liubomirski Y., Bernstein B., Meshel T., Ben-Baruch A.* Inflammatory factors of the tumor microenvironment induce plasticity in nontransformed breast epithelial cells: EMT, invasion, and collapse of normally organized breast textures12. Neoplasia. 2013; 15(12): 1330–1346.

3. *Mezencev R., Matyunina L.V., Jabbari N., McDonald J.F.* Snail-induced epithelial-to-mesenchymal transition of MCF-7 breast cancer cells: systems analysis of molecular changes and their effect on radiation and drug sensitivity. BMC Cancer. 2016; 16(1): 236.

4. *Micalizzi D.S., Farabaugh S.M., Ford H.L.* Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. Journal Mammary Gland Biology. Neoplasia. 2010; 15(2): 117–134.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА РАКА И ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ПРИРОДНОГО БИОАКТИВНОГО КОМПЛЕКСА ИЗ ХВОИ СОСНЫ И ЕЛИ

А.А. Кужанов, В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов

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

На экспериментальных моделях была изучена способность хвойного провитаминного концентрата (ХПК) ингибировать канцерогенез простаты и одновременно лечить доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ).

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение, рак предстательной железы, химиопрофилактика.

CHEMOPREVENTION OF PROSTATE CANCER AND TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA BY NATURAL BIOACTIVE COMPLEX FROM THE NEEDLES OF PINE AND SPRUCE

A.A. Kuzhanov, V.G. Bespalov, Y.G. Murazov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology of Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

The study of effects of coniferous provitamine concentrate (CPC) on the development of benign prostatic hyperplasia (BPH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer (PC).
Key words: benign prostatic hyperplasia, treatment, prostate cancer, chemoprevention.

Содержание эксперимента и выводы

Проведено изучение влияния ХПК, содержащего фитостерины, полипренолы, каротиноиды и витамин Е, на развитие ДГПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), и рака предстательной железы (РПЖ) на экспериментальных моделях у 175 крыс-самцов Вистар. ДГПЖ индуцировали у крыс двумя путями: с помощью подкожных инъекций сульпирида или тестостерона. ПИН и РПЖ индуцировали у крыс с помощью инициации внутривенным введением N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ) и промоции подкож-

Таблица

Влияние хвойного провитаминного концентрата на частоту и множественность рака предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии

Показатель	Группа	
	Контроль: МНМ + омнадрен	Опыт: МНМ + омнадрен + ХПК
Число крыс в группе[1]	41	42
Число крыс с РПЖ: абс. (%)	28 (68,3%)	16 (38,1%)*
Количество выявленных РПЖ	48	21
Множественность РПЖ[2], M±m	1,17±0,15	0,50±0,11*
Число крыс с метастатическим РПЖ: абс. (%)	15 (36,6%)	5 (11,9%)*
Число крыс с ПИН всего: абс. (%)	32 (78,0%)	21 (50,0%)*
Количество выявленных отделов простаты с ПИН	65	32
Множественность ПИН[3], M ± m	1,59±0,17	0,76±0,14*

Примечание: 1 – число эффективных крыс, доживших до первого случая РПЖ в эксперименте, 2 – среднее число РПЖ по отношению ко всем крысам в группе, 3 – среднее число отделов простаты с выявленной ПИН по отношению ко всем крысам в группе, *- разница с контрольной группой статистически достоверна, p<0,05–0,001.

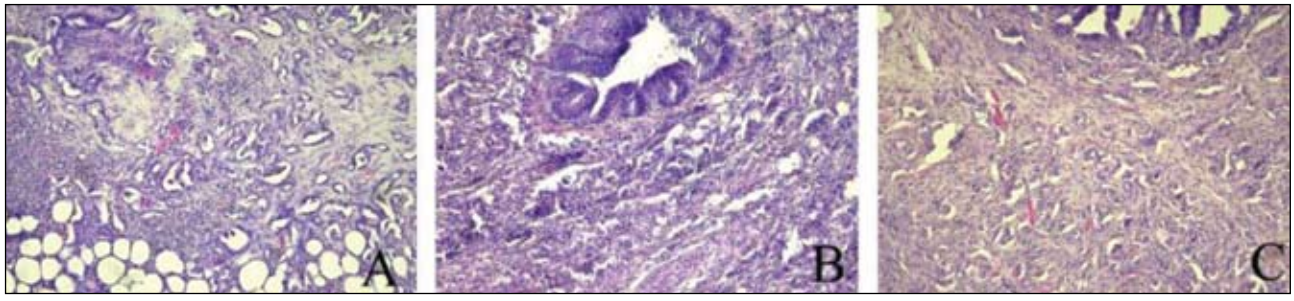

Рис. 1. Простатическая интраэпителиальная неоплазия: A – плоская, пучкообразная и микрососочковая вентральной доли; B – пучкообразная и микрососочковая дорсолатерального отдела; C – крибриформная передней доли. Гематоксилин/эозин, ×270

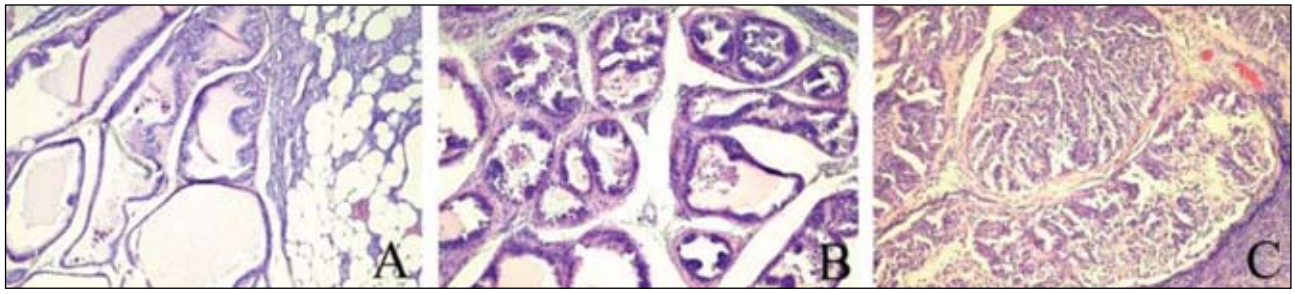

Рис. 2. Аденокарцинома простаты: A – вентральной доли; B – дорсолатерального отдела; C – передней доли. Гематоксилин/эозин, ×270

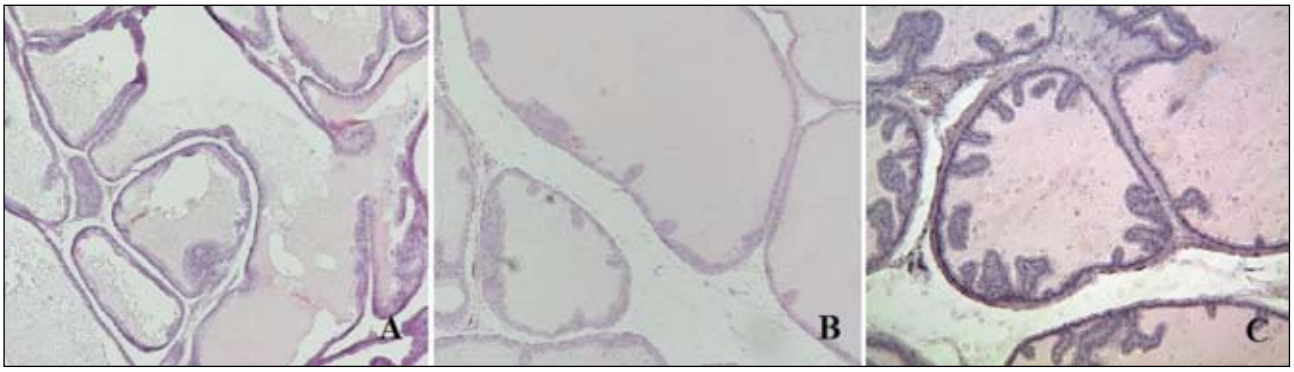

Рис. 3. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. A – вентральный отдел; B – дорсолатеральный отдел; C – передняя доля. Гематоксилин/эозин, ×270

ными инъекциями тестостерона. ХПК и препарат сравнения (экстракт Serenoa repens, торговое название Простамол Уно) вводили перорально внутрижелудочным зондом ежедневно в течение длительного времени [1, 2]. ХПК оказывал более эффективное лечебное действие на ДГПЖ, статистически значимо снижая простатический индекс на 21–33%, а также ингибировал канцерогенез простаты, статистически значимо снижая частоту и множественность ПИН и РПЖ на 25–57%. ХПК является перспективной фармацевтической субстанцией для создания отечественных лекарственных препаратов для лечения ДГПЖ и химиопрофилактики РПЖ. Результаты влияния ХПК на развитие РПЖ и ПИН представлены в таблице, а также на рис. 1 и 2. На рис. 3 представлен результат лечения ДГПЖ ХПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Кужанов А.А., Панченко А.В., Чепик О.Ф.* Моделирование канцерогенеза предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2013; 1: 14–18.

2. *Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Шевченко И.А., Вершинин А.С.* Провитам – биоактивный комплекс из хвои сосны и ели. СПб.: Нордмедиздат. 2012; 52.

СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПИЩЕПРОВОДНОЙ И ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАСШИРЕННОЙ ЛАРИНГЭКТОМИИ

И.И. Куценко, И.В. Ребрикова, П.А. Никифорович, А.Л. Сугаипов, А.В. Мордовский

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В целях улучшения результатов реабилитации больных, оперированных по поводу местнораспространенных злокачественных опухолей гортани, разработана методика реконструкции глотки путем микрохирургической аутотрансплантации сальникового лоскута. В клинике успешно проведено данное хирургическое лечение у 5 больных, у которых после расширенной ларингэктомии по поводу опухоли гортани была восстановлена пищепроводная и голосовая функции.
Ключевые слова: ларингэктомия, реабилитация, свободный сальниковый аутотрансплантат, сальниковый лоскут, реконструкция глотки, голосовое протезирование.

METHOD OF RECOVERY OF THE DIGESTIVE AND VOICE FUNCTION IN ONCOLOGICAL PATIENTS AFTER THE EXPANDED LARINGECTOMY

I.I. Kutsenko, I.V. Rebrikova, P.A. Nikiforovich, A.L. Sugaipov, A.V. Mordovskiy

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

In order to improve the results of rehabilitation of patients operated on for locally advanced malignant tumors of the larynx, a method for reconstructing the pharynx by microsurgical autotransplantation of the gland flap was developed. In the clinic, this surgical treatment was successfully performed in 5 patients who, after extensive laryngectomy for a laryngeal tumor, restored the esophagogic and vocal functions.
Key words: laryngectomy, rehabilitation, free glandular autograft, glandular flap, pharyngeal reconstruction, voice prosthetics.

Актуальность

Дефекты глотки после радикального хирургического лечения опухолей гортани представляют большую социальную и функциональную проблему для пациентов [1]. Перспектива *инвалидизации пациентов* – формирование оро-, фарингоэзофагостом, трахеостомия, слюнотечение, необходимость зондового питания и т. д. – наносит непоправимый психологический ущерб пациенту. В связи с этим проблема реконструкции тканей глотки у онкологических больных приобретает исключительно важное значение [2].

Материал и методы

Способ применен в клинике при лечении и реабилитации у 5 онкологических больных с опухолью гортани. Всем больным на первом этапе хирургического лечения была выполнена ларингэктомия без циркулярной резекции гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Далее больным вторым этапом восстанавливали просвет глотки путем сшивания мобилизованных краев слизистой отдельными узловыми швами с выделением реципиентных сосудов на шее. Зоны ушитой глотки и сосудистых анастомозов укрывают с помощью свободного сальникового аутотрансплантата, формируя микрососудистые анастомозы между сосудами шеи и большого сальника, обеспечивая тем самым надежную протекцию швов и герметизм ушитой глотки. При этом стоит отметить отсутствие функционального ущерба в донорской зоне после формирования аутотрансплантата.

Результаты

По окончании реабилитационного периода после проведенной расширенной ларингэктомии всем больным была выполнена отсроченная микрохирургическая реконструкция глотки данным методом. В раннем послеоперационном периоде осложнений со стороны органов брюшной полости не было. В отдаленные сроки диспептического синдрома или других функциональных нарушений не наблюдалось. Отмечено адекватное питание через рот, прибавка в весе. В последующем произведена голосовая реабилитация путем установки голосового протеза.

Выводы

Применение в клинической практике данного способа реконструкции глотки с использованием свободного сальникового аутотрансплантата позволяет восстановить пищепроводную и голосовую функции, при этом надежно укрыты линии швов глотки и анастомозов, что обеспечивает необходимую безопасность. Снижен дополнительный риск послеоперационных осложнений, связанный с хирургическим вмешательством на органах пищеварительного тракта абдоминальной области, в связи с отсутствием внутрибрюшных анастомозов. Отсутствует функциональный ущерб в донорской зоне после формирования аутотрансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Theogaraj S.D., Merrit W.H., Acharya G., Cohen I.K.* The pectoralis major myocutaneous island flap in single-stage reconstruction of the pharyngoesophageal region. Plast Reconstr Surg. 1980; 65: 267–276.

2. *Чиссов В.И., Решетов И.В., Кравцов С.А., Маторин О.В.* Способ микрохирургической пластики сочетанных дефектов глотки у онкологических больных. Патент на изобретение №2098027. Опубл. 10.12.1997 г.

ПРИМЕНЕНИЕ 99МТС ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И 99МТС-ФИТАТНОГО КОЛЛОИДА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.Ю. Ляпунов

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Исследование показало, что применение радиофармпрепарата на основе 99mTc гамма-оксида алюминия и 99mTc-фитатного коллоида позволяет выявлять сторожевые лимфатические узлы при раке шейки матки с чувствительностью 100% и 83% соответственно.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, сторожевые лимфатические узлы.

THE USING OF ^{99M}TC-AL_2O_3 AND ^{99M}TC-PHYTATE COLLOID FOR SENTINEL LYMPH NODE IMAGING IN INVASIVE CERVICAL CANCER SPARING SURGERY

A.Yu. Lyapunov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The study showed that the use of a radiopharmaceutical based on ^{99m}Tc-Al_2O_3 and ^{99m}Tc-phytate colloid allows detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer patients with a sensitivity of 100% and 83%, respectively.
Key words*:* radiopharmaceutical, sentinel lymph nodes.

Актуальность

Для региона Сибири и Дальнего Востока злокачественные новообразования являются острой медицинской и социально значимой проблемой [1, 2]. Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место (5,3%) в общей структуре онкологической патологии у женщин и 1-е место (21,9%) в возрастной категории от 15 до 39 лет [3].

В последние годы радионуклидные методы исследования широко используются в диагностике социально значимых заболеваний [3–8]. Так, для визуализации сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете был разработан оригинальный РФП на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия (^{99m}Tc-Al_2O_3) [9,10].

Цель исследования – изучить возможность визуализации СЛУ при РШМ с помощью радиофармпрепаратов ^{99m}Tc-Al_2O_3 и ^{99m}Tc-фитатного коллоида (^{99m}Tc-ФК).

Материал и методы

В исследование вошли 60 больных инвазивным РШМ IA_2–IB стадии. Все пациентки были разделены на две группы по 30 человек в каждой. В первой группе пациенток (n=30) для визуализации сторожевых лимфатических узлов использовался РФП 99mTc-Al2O3, во второй группе (n=30) применялся ^{99m}Tc-ФК.

Радиофармпрепарат вводился за сутки до операции в подслизистое пространство шейки матки. Регистрация распределения РФП выполнялась в режиме ОФЭКТ на гамма-камере «E.CAM-180» (Siemens) спустя 18 ч после введения. Для интраоперационного поиска СЛУ использовался гамма-зонд Gamma FinderII. Сторожевой лимфатический узел маркировался и отдельно направлялся на экспресс-цитологическое исследование. Далее проводилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме. После выполнения лимфодиссекции удаленный макропрепарат повторно исследовался с помощью гамма-зонда.

Результаты

При проведении в первой группе пациенток ОФЭКТ области таза с использованием ^{99m}Tc-Al2O3 удалось выявить 38 СЛУ. При проведении интраоперационной радиометрической индикации и прямой радиометрии макропрепарата было выявлено равное количество СЛУ – 48.

Во второй группе пациенток с использованием ^{99m}Tc-ФК при проведении ОФЭКТ области таза было определено 47 СЛУ. При проведении интраоперационной радиометрической индикации было выявлено 55 сторожевых лимфатических узлов. При прямой радиометрии макропрепарата было определено 66 лимфоузлов.

Чувствительность применения ОФЭКТ при использовании ^{99m}Tc-Al2O3 и ^{99m}Tc-ФК составила 79% и 71% соответственно. Чувствительность интраоперационной радиометрии составила 100% и 83% соответственно. Специфичность в обоих случаях составила 100%.

Выводы

Применение ^{99m}Tc-Al_2O_3 позволяет выявлять сторожевые лимфатические узлы с чувствительностью 100%, в то время как при применении ^{99m}Tc-ФК это показатель не превысил 83%. Специфичность применения обоих радиофармпрепаратов составила 100%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивитоол А.А., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации. 2012; 4: 37–41.

2. *Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Гурина Л.И., Одинцова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э.* Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005;1: 51–55.

3. *Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Панкова О.В., Ляпунов А.Ю.* Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки. Сибирский научный медицинский журнал. 2015; 35: 4: 9–14.

4. *Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Врублевский А.В., Чернов В.И., Усов В.Ю.* Современные методы диагностики коронарного атеросклероза. Сибирский научный медицинский журнал. 2006; 2: 105–117.

5. *Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю., Чойнзонов Е.Л., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Богоутдинова А.В., Анисеня И.И., Родионова О.В.* Сцинтиграфия с ^{199}Tl-хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009; 3: 68–76.

6. *Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю., Чойнзонов Е.Л., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Богоутдинова А.В., Анисеня И.И., Родионова О.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г.* Дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl-хлоридом. Медицинская визуализация. 2009; 4: 55–65.

7. *Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В.* Маммосцинтиграфия с 99mTc-МИБИ в диагностике

рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал. 2010; 254(4–1): 92–95.

8. *Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г.* Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009; 4: 27–31.

9. *Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С.* Опыт разработки инновационных радиофармпрепартов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; Приложение 2: 45–47.

Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D., Varlamova N.V., Skuridin V.S. Experimental study of 99mTc-aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. AIP Conference Proceedings 2016; 020012.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛИПОФИЛИНГЕ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ. ОПЫТ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

А.А. Масри, А.С. Сухотько, М.В. Старкова, Н.В. Евтягина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

Злокачественные опухоли молочных желез являются причиной инвалидности, обусловленной отсутствием молочной железы или наличием операционных дефектов. В большинстве случаев от качества выполненной операции зависит дальнейшая социально-активная позиция пациенток [1–5]. В арсенале отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена имеется опыт выполнения различных вариантов одномоментных и отсроченных реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы (РМЖ). Безупречно выполненная с онкологических позиций операция не является гарантией полного психологического удовлетворения пациентки. Кроме того, хорошо выполненная реконструктивно-пластическая операции в результате может иметь косметические дефекты, коррекцию которых невозможно осуществить в один или два этапа (например, небольшая асимметрия молочных желез или дефекты наполнения верхнего или нижнего склонов молочной железы), что может негативно сказываться на качестве жизни пациенток [6–9]. Качество жизни является не менее важным элементом лечения. Потеря молочной железы – символа женственности – становится сильным эмоциональным потрясением, а дефект после выполненной операции является постоянным напоминанием о страшном диагнозе. Даже небольшой операционный дефект может отражаться на психологическом состоянии пациентки [10–13].

Ключевые слова: реконструктивно-пластическая хирургия, реконструкция молочной железы, липофилинг, липографтинг, рак молочной железы, качество жизни.

MODERN CONCEPTS OF LIPOFILLING WITH RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY.EXPERIENCE OF P. HERZEN MORI

A.A. Masri, A.S. Sukhotko, M.V. Starkova, N.V. Evtyagina

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Malignant tumors of the breast are the cause of the disability caused by the absence of glands or presence of breast operating defects. In most cases, the quality of the operation depends on the further social and active patients position. The Department of Oncology and reconstructive plastic surgery of breast and skin P. Herzen MORI has experience in different variants of simultaneous and delayed reconstructive plastic surgery for breast cancer (BC). Perfectly performed operation with cancer position is not a guarantee for complete patient's psychological satisfaction. The result of perfectly performed reconstructive plastic surgery may have a cosmetic defect, which correction cannot be done in one or two stages (for example, a small asymmetry of the breasts or filling defects of the upper or the lower slopes of the breast) that could adversely affect the quality of life of patients. Quality of life is important same as the element of. The breast is a symbol of femininity and a loss of the breast can lead to emotional shock and the defect after the operation reminds of terrible diagnosis. Even a small surgical defect may affect the psychological state of the patient.

Key words: reconstructive plastic surgery, breast reconstruction, lipofilling, lipografting, breast cancer, quality of life.

Цель исследования – улучшить эстетические результаты у больных раком молочной железы (РМЖ) при комбинированном и комплексном лечении после реконструктивно-пластических операций с использованием аутожирового трансплантата.

Материал и методы

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена с февраля 2015 года по декабрь 2016 года с помощью шприцевого и аппаратного методов было выполнено суммарно 48 сеансов липофилинга 43 пациенткам. У 10 пациенток липофилинг применялся при отсроченной реконструкции, включая 8 пациенток, у которых липофилинг являлся подготовительным этапом перед установкой тканевого экспандера для по-

следующей отсроченной реконструкции молочной железы, у 18 – липофилинг выполнялся через 6 мес после реконструктивно-пластической операции для улучшения окончательных косметических результатов, у 15 – на втором этапе одномоментной и отсроченной реконструкции, при замене тканевого экспандера на эндопротез. Повторная процедура липофилинга выполнена 4 пациенткам через один месяц после первого сеанса. Средний возраст женщин – 44 года. Все пациентки прошли комбинированное/комплексное лечение по поводу рака молочной железы: I стадии – 11 пациенток (30%), IIA стадии – 10 пациенток (23%), IIB стадии – 12 пациенток (28%), IIIA стадии – 5 пациенток (11%), IIIB стадии – 1 пациентка (2%), IIIC ст – 1 пациентка (2%), VI стадии – 2 пациентки (4%). Все пациентки на момент исследования находились в состоянии стойкой ремиссии на протяжении от 1 года до 10 лет. Максимальный срок наблюдения после выполнения липофилинга составил 23 мес. Оценка приживаемости аутожирового трансплантата производилась с помощью ультразвукового метода исследования и визуального.

Шприцевым методом липофилинг проводился у 20 пациенток, а с помощью аппаратной техники у 28 больных. Средний объем введенного аутожирового трансплантата составил 144,8 мл (минимальный введенный объем – 15 мл, а максимальный – 440 мл).

Результаты

Большинство пациенток удовлетворены полученными результатами. У 28 (65%) пациенток отмечается частичное рассасывание аутожирового трансплантата, которым не потребовался повторный сеанс липофилинга, из них 21 пациентке липофилинг был применен с корригирующей целью на этапе замены тканевого экспандера на эндопротез или через 6 мес после проведенного комбинированного/комплексного лечения и был достигнут удовлетворительный эстетический результат. В среднем сохранено около 60% аутожирового трансплантата в местах реципиентных зон. У 15 (34%) пациенток отмечается частичное или полное рассасывание аутожирового трансплантата, и для достижения удовлетворительного эстетического результата им было необходимо проведение повторного сеанса липофилинга. 5 пациенткам был проведен повторный сеанс липофилинга. Осложнения в виде инфекционных проявлений, формирования липогранулем в месте введения выявлены не были.

Выводы

Липофилинг приводит к улучшению косметических результатов после реконструктивно-пластических операций по поводу РМЖ за счет нормализации объемного соотношения тканей, коррекции симметрии молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зикиряходжаев А.Д., Волченко А.А., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С.* Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Поволжский онкологический вестник. 2015; 3: 76.

2. *Кочнева И.С.* От восстановления объема мягких тканей к регенеративной медицине [Электронный ресурс]. URL: http://www.abriel.ru. (дата обращения: 07.05.15).

3. *Why* lipofilling. Hystory and background. [Электронный ресурс]. URL: http://www.lipofilling.com. (дата обращения: 07.05.15).

4. *Venus E.* A History of Cosmetic Surgery. By Elizabeth Haiken. Plastic Surgery Before and After [Internet]. The New York Times on the Web. [cited 2015 May 21]. Available from: http://www.nytimes.com.

5. *Stevens H.P.J.D., Willemsen J.C.N.* Lipofilling … het levend gound. Nederlands Tijdschrift voor Plastische Chirurgle. 2013; 3: 97–104.

6. *Lexer E.. Die F.* Transplantationen, 1. Teil Mit 411 Teils Farbigen Textabbidungen. Neue Deutsche Chirurgie 26. Band Hardcover. 1: 1919.

7. *Lyndon A. Peer, M.D.* Transplantation of tissues. 1955; 1: 442.

8. *Kim T.* Liposuction – Then and Now [Internet]. [cited 2011 June 30]. Available from: http://www.nytimes.com.http://www.triblocal.com.

9. *Coleman S.R.* Structural fat Grafting: More then Permanent Filler. Plastic and Reconstr. Surg, 2006; 18(3 Suppl): 108S–120S.

10. *Bircoll M., Novack B.H.* Autologous fat transplantation employing liposuction techniques. Ann Plast Surg 1987; 18: 327–9.

11. *Rigotti G., Marchi A., Galie M., Baroni G., Bnati D., Krampera M., Pasini A., Sbarbati A.* Clinical Treatment of Radiotherapy Tissue Damage by Lipoaspirate Transplant: A Healing Process Mediated by Adipose-Derived Adult Stem Cells.//Plastic and Reconstr Surg, 2007; 119(issue 5): 1409–1422.

12. *Khouri R.K., Rigotti G., Khouri Jr.R.K., Cardoso E., Marchi A., Rotemberg S.C., Biggs T.M.* Tissue-Engineered Breast Reconstruction with Brava-Assisted Fat Grafting: A 7-Year, 488-Patient, Multicenter Experience. PRSJournal.Sept. 9, 2014; 643–658.

13. *Chirappapha P., Rietjens M., De Lorenzi F., Andrea M., Hamza A., Petit J.-Y., Garusi C., Martella S., Barbieri B., Gottardi A.* Evaluation of Lipofilling Safety in Elderly Patients with Breast Cancer. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015; 3: e441.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАСТИКОВЫХ ФОРМИРУЮЩИХ ЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПУЧКАМИ ЭЛЕКТРОНОВ

И.А. Милойчикова[1,2], А.А. Красных[1], С.Г. Стучебров[1], Д.В. Журавлев[1], Д.Ю. Берчук[1], М.В. Шевченко[1,3]

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[2]
ООО «Интех-М», г. Томск, Россия[3]

В работе представлено обоснование применения формирующих элементов из ударопрочного полистирола для получения сложного поля при проведении лучевой терапии пучками быстрых моноэнергетических электронов. Показаны расчетные глубинные распределения дозы электронных пучков различных энергий в ударопрочном полистироле. Проиллюстрированы расчетные данные по формированию поля электронов сложной конфигурации в водном фантоме с помощью пластикового коллиматора.
Ключевые слова: лучевая терапия, пучки электронов, глубинное распределение дозы, ударопрочный полистирол.

THE APPLICATION OF PLASTIC FORMING ELEMENTS FOR ELECTRON BEAM RADIATION THERAPY

I. A. Miloichikova[1,2], A. A. Krasnykh[1], S. G. Stuchebrov[1], D.V. Zhuravlev[1], D.Yu. Berchuk[1], M.V. Shevchenko[1,3]

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]
Inteh-M Ltd, Tomsk, Russia[3]

The paper presents the possibility of forming elements application made of the high impact polystyrene to produce a complex field of fast monoenergetic electron beams for radiation therapy. The calculated depth dose distributions of electron beams with different energies in high impact polystyrene were illustrated. The calculated data of electron field with complex configuration formed by plastic collimator in a water phantom were shown.
Key words: radiation therapy, electron beams, depth dose distribution, high impact polystyrene.

Введение

Современные методы лучевой терапии позволяют достигать эффективного контроля роста опухолей в рамках как радикального, так и паллиативного лечения [1]. Быстрые моноэнергетические электроны часто применяются для лечения поверхностных опухолей, а также при интраоперационной лучевой терапии [2]. При работе с такими пучками существует необходимость формирования сложных полей для облучения новообразований, расположенных близко к критическим органам. Большинство современных ускорителей комплектуются стандартными аппликаторами, которых недостаточно для решения таких задач. Одним из способов формирования сложных полей является изготовление металлических коллимирующих устройств неправильной формы, однако это требует значительных затрат времени и средств. Альтернативой может стать использование технологий трехмерной печати, которая позволит существенно упростить и повысить экспрессность методов изготовления формирующих элементов [3].

Работа направлена на исследование возможности применения пластиковых формирующих элементов для проведения лучевой терапии пучками быстрых моноэнергетических электронов.

Материал и методы

В рамках поставленной задачи для создания формирующих элементов был выбран ударопрочный полистирол (HIPS) [4], применяемый в технологиях послойного наплавления. Измеренная плотность используемого в работе ударопрочного полистирола составила 1,07 г/см^3.

В работе был использован пакет программ «Компьютерная лаборатория» версии 9.8, позволяющий проводить расчеты процессов распространения электронов в среде методом Монте-Карло [5]. Созданы расчетные геометрии для анализа глубинного распределения дозы в пластике и воде (рис. 1), а также для анализа сложного поля электронов сформированного пластиковым элементом (рис. 2). На рисунках синим цветом обозначены траектории электронов, красным – гамма-квантов.

При моделировании за основу были выбраны стандартные параметры современных терапевтических ускорителей электронов фирм Electa и Varian: расстояние источник – поверхность – 100 см, стан-

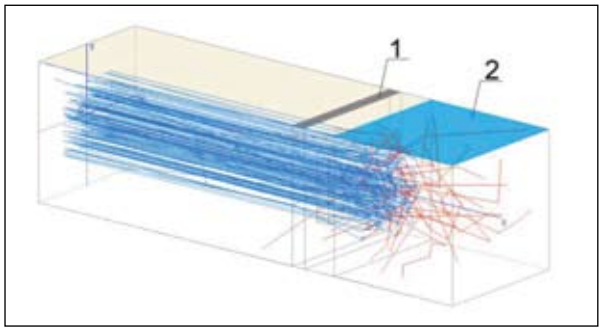

Рис. 1. Расчетная геометрия:
1 – алюминиевый аппликатор; 2 – среда

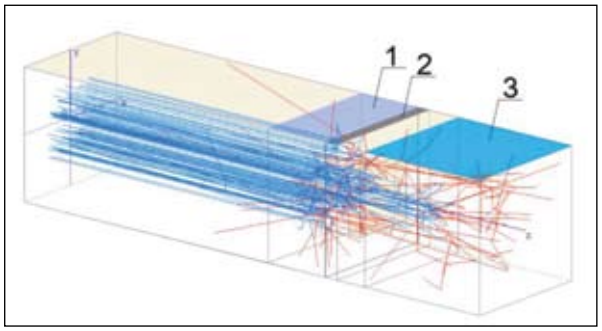

Рис. 2. Расчетная геометрия:
1 – формирующий пластиковый элемент; 2 – алюминиевый аппликатор; 3 – среда

дартный аппликатор с размером поля 10×10 см^2, энергия электронов – 6, 9, 12, 15 и 18 МэВ [6].

Результаты и обсуждения

Для выбора размеров пластиковых формирующих элементов был проведен расчет глубинных распределений дозы электронных пучков с энергиями 6, 9, 12, 15 и 18 МэВ в ударопрочном полистироле (рис. 3).

Из этих распределений можно определить толщину пластикового образца, необходимую для полного поглощения пучка. Видно, что пучок электронов с энергией 6 МэВ почти полностью поглотится в пластике толщиной 4 см, с энергией 12 МэВ – 7 см, с энергией 18 МэВ – 10 см.

Эти данные были использованы для создания модели формирующего элемента из ударопрочного полистирола. Анализ сформированного пучка электронов проводился в водной среде.

На рис. 4 как пример показано распределение дозы пучка электронов с энергией 12 МэВ на поверхности водного фантома с использованием стандартного алюминиевого аппликатора для поля 10×10 см^2 (рис. 4а), а также с применением пластикового коллиматора сложной формы (рис. 4б), с нормировкой на максимальное значение дозы в слое.

Видно, что применение пластикового коллиматора позволяет формировать поле электронного пучка, что дает возможность задавать профиль пучка.

Заключение

В рамках данного исследования показана возможность применения ударопрочного полистирола для создания формирующих элементов методом послойного наплавления для задач лучевой терапии. На следующем этапе работы необходимо экспериментально подтвердить результаты расчетов и провести оценку радиационной стойкости материала.

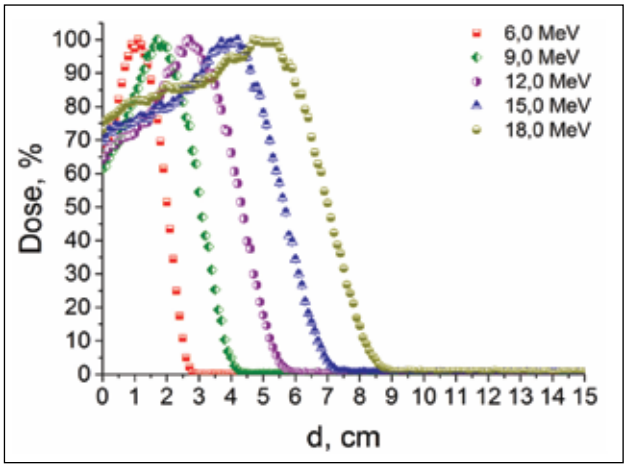

Рис. 3. Расчетные глубинные распределения дозы электронного пучка в ударопрочном полистироле

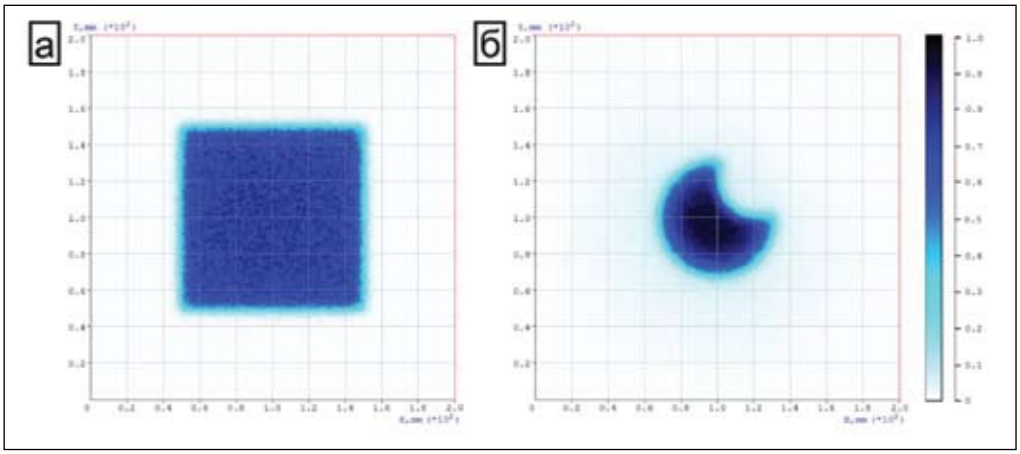

Рис. 4. Расчетное распределение дозы пучка электронов: а – с аппликатором; б – с коллиматором

ЛИТЕРАТУРА

1. *Джойнер М.С., Когель О.Д.* Основы клинической радиобиологии. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2013; 600.
2. *Hogstrom K.R., Almond P.R.* Review of electron beam therapy physics. Physics in medicine and biology. 2006; 51: R455–R48
3. *Miloichikova I.A., Stuchebrov S.G., Danilova I.B., Naumenko G.A.* Simulation of the microtron electron beam profile formation using flattening filters. Physics of Particles and Nuclei Letters. 2016, 13(7): 890–892.
4. *Полистирол* (HIPS) [Интернет]. [дата обращения: 15.02.2017]. URL: http://3dtoday.ru/wiki/polystyrol.
5. *Беспалов В.И.* Компьютерная лаборатория. Томск: ТПУ; 2016; 126.
6. *Song H., Xiao Y., Galvin J.M.* Comparison of characteristics of photon and electron beams generated by Philips/Elekta and Varian linear accelerators. Medical physics. 2002; 29(6): 960–966.

СВЯЗЬ ХИТИНАЗОПОДОБНОГО БЕЛКА YKL-39 С ПРОЦЕССАМИ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

И.В. Митрофанова[1,2], Н.В. Крахмаль[3], Т.А. Дронова[1], М.А. Булдаков[1,2]

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[2]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия[3]

Хитиназоподобные белки (ХПБ) представляют собой класс белков, которые активируются в процессах воспаления и прогрессирования опухоли. Основными типами клеток, которые экспрессируют ХПБ, являются макрофаги и клетки опухоли. В данном исследовании был изучен эффект одного из хитиназоподобных белков YKL-39 на ангиогенез in vitro, а также его связь с гематогенным метастазированием у больных раком молочной железы. При помощи функционального теста на ангиогенез и иммуногистохимического анализа опухолевых образцов было обнаружено, что YKL-39 усиливает формирование капилляроподобных структур, а также была показана его обратная связь с метастазированием по гематогенному пути у пациенток с РМЖ.
Ключевые слова*:* хитиназоподобные белки, YKL-39, рак молочной железы, ангиогенез, метастазирование.

THE RELATIONS OF CHITINASE-LIKE PROTEIN YKL-39 WITH ANGIOGENESIS IN MALIGNANT TUMORS

I.V. Mitrofanova[1,2], N.V. Krakhmal[3], T.A. Dronova[1], M.A. Buldakov[1,2]

Tomsk State University, Tomsk, Russia[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[3]

Chitinase-like proteins (CLP) includes proteins which are activated during inflammatory disease and tumor progression. The main types of cells which express CLPs are macrophages and tumor cells. In this study it was investigated the effect of chitinase-like protein YKL-39 in angiogenesis in vitro, as well as its relationship with hematogenous metastasis in patients with breast cancer. With using angiogenesis assay and immunohistochemical analysis of tumor samples it was found that YKL-39 enhances the tube formation, also in patients with breast cancer it was shown the negative correlation with hematogenous metastasis.
Key words: chitinase-like proteins, YKL-39, breast cancer, angiogenesis, metastasis.

Хитиназоподобные белки (ХПБ, Chitinase-like proteins, CLP) – новый класс белков, относящихся к семейству Glyco_18 домен-содержащих белков [1]. У человека идентифицировано три хитиназоподобных белка: YKL-40 (CHI3L1), YKL-39 (CHI3L2) и стабилин-1-взаимодействующий хитиназоподобный белок (SI-CLP). В течение последних лет было установлено, что хитиназоподобные белки являются биомаркерами наличия и степени тяжести различных онкологических заболеваний у человека [2]. Наиболее изученной является ассоциация с онкологическими заболеваниями человека белка YKL-40 [3]. Однако на сегодняшний день роль его структурного гомолога YKL-39 в опухолевой прогрессии не изучена, и сведения относительно молекулярных механизмов действия хитиназоподобных белков фрагментарны [4, 5].

Целью данного исследования являлось изучение связи YKL-39 с процессами ангиогенеза in vitro и у больных раком молочной железы. Для проверки влияния YKL-39 на ангиогенез через прямую активацию сосудистых эндотелиальных клеток, рекомбинантный белок YKL-39 был добавлен в культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC. Клетки были посажены на слой Матригеля (Growth Factor Reduced Matrigel (BD BioCoat)) в 96-луночном планшете в присутствии или отсутствии ХПБ и культивировались ночь (концентрация белка 100 нг/мл). Раствор матригеля индуцирует изменения в морфологии клетки,

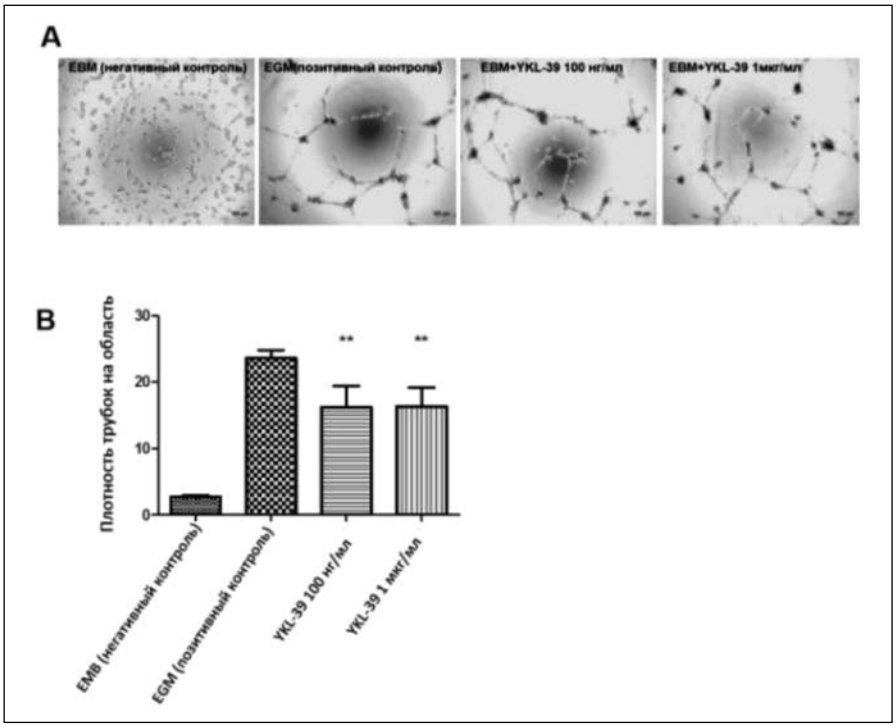

Рис. 1. YKL-39 стимулирует ангиогенез in vitro. Клетки линии пупочной вены человека (HUVECs) были нанесены на слой Матригеля, прокультивированы в присутствии человеческого YKL-39 (100 нг/мл или 1 мкг/мл) для проведения теста на ангиогенез. Капилляроподобные структуры были подсчитаны. **p<0,01,*p<0,05 по сравнению с контролем. А. Формирование капилляроподобных структур. В. Плотность сосудов на область

характеризующиеся формированием динамического клеточного выпячивания и формированием дискретных агрегатов или связками выровненных клеток, напоминающих примитивные подобные капилляру структуры, но без распознаваемого просвета. Это сопровождается клеточной миграцией, приводящей к формированию сложной сети капиллярных структур с опознаваемым просветом. Культуральная среда EBM-2 Basal Medium (Lonza, Germany) была использована в качестве негативного контроля, а среда EGM-2, включающая цитокины hEGF, VEGF, R3-IGF-1 и hFGF-β (Lonza,Germany) – в качестве позитивного контроля. Формирование капилляроподобных структур было определено количественно, путем подсчета числа контактов/сформированных просветов в трех случайно найденных оптических областях с помощью светового микроскопа после 18 ч.

При помощи проведенного теста на ангиогенез мы обнаружили, что формирование капилляроподобных структур in vitro (ангиогенез) с помощью YKL-39 увеличивалось приблизительно в 4–5 раз по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Мы выдвигаем гипотезу, что YKL-39 имеет способность стимулировать ангиогенное переключение в эндотелиальных клетках сосудов. YKL39-стимулированное образование капилляроподобных структур эндотелиальных клеток свидетельствует о том, что эндотелиальные клетки отвечают на YKL-39, а YKL-39 обладает роангиогенной активностью.

Эти результаты подтверждают данные проведенного иммуногистохимического анализа in situ в опухоли молочной железы человека. У больных раком молочной железы, получавших неоадъювантную химиотерапию, было обнаружено, что чем больше количество CD31-позитивных сосудов в нежно-волокнистой строме, тем больше экспрессия YKL-39 в грубо-волокнистой строме. Полученные данные требуют более детального исследования влияния хитиназоподобных белков на процессы ангиогенного переключения как in vitro, так и in vivo с использованием опухолевого клинического материала.

Обнаруженная нами ранее тенденция к более высокому риску возникновения рецидива гематогенных метастазов у пациенток с раком молочной железы, который сопряжен с низким уровнем экспрессии гена белка YKL-39 (уровень экспрессии YKL-39<1) в ткани новообразования (N=91, p=0,0025), позволяет предположить роль YKL-39 в прогрессировании рака молочной железы и возможные механизмы воздействия на опухолевые клетки таким образом, что в конечном итоге приводит к снижению диссеминации опухолевого процесса по гематогенному пути. Данная гипотеза требует более тщательного изучения белка YKL-39 в рамках его взаимодействия с опухолевыми клетками и возможных механизмов регуляции свойств последних, а также влияния химиотерапии на YKL-39.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №14-15-00350

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kzhyshkowska J., Yin S., Liu T., Riabov V., Mitrofanova I.* Role of chitinase-like proteins in cancer. Biol Chem. 2016 Mar; 397(3): 231–47.
2. *Faibish M., Francescone R., Bentley B., Yan W., Shao R.* A YKL-40-neutralizing antibody blocks tumor angiogenesis and progression: a potential therapeutic agent in cancers. 2011; 10(5): 742–751.
3. *Shao R., Hamel K., Petersen L., Cao Q.J., Arenas R.B., Bigelow C., Yan W.* YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. Oncogene. 2009; 28: 4456–4468.
4. *Митрофанова И.В., Булдаков М.А.* Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. Томск, 13 мая, 2016 года / Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Э.В. Галажинского, Н.В. Чердынцевой. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2016; 124.
5. *Митрофанова И.В., М.В. Завьялова, Н.В. Литвяков, Н.В. Чердынцева, Кжышковска Ю.Г.* Успехи молекулярной онкологии: Материалы II Всероссийской конференции по молекулярной онкологии 6–8 декабря 2016 г., 2016; 3(4): 23.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ЯЗЫКА СВОБОДНЫМ РЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫМ РЕИННЕРВИРОВАННЫМ КОЖНО-МЫШЕЧНЫМ ХИМЕРНЫМ АУТОТРАНСПЛАНТАТОМ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА

А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, И.И. Куценко, П.А. Никифорович, А.Л. Сугаипов

Московский научно- исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

В отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена разработан новый модифицированный вариант реконструкции языка и диафрагмы полости рта реваскуляризированным, реиннервированным «химерным» торакодорзальным лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцей спины. Проспективный анализ 3 клинических наблюдений с диагнозом рак языка Т3-Т4.
Ключевые слова: рак языка, глоссэктомия, химерный лоскут, нео-язык, подъязычная кость.

MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF THE TONGUE REVASCULARIZED, REINNERVATED SKIN-MUSCLE CHIMERIC AUTOGRAFT IN THE TREATMENT OF ORAL CAVITY CANCER

A.V. Mordovskiy, I.V. Rebrikova, I.I. Kutsenko, P.A. Nikiforovich, A.L. Sugaipov

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

In microsurgery department P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute developed a new modified version of the tongue and of the diaphragm oral cavity reconstruction revascularized, reinnervated «chimeric» thoracodorsal flap with the inclusion of the muscle serratus anterior and the muscle latissimus dorsi. Prospective study included 3 patients with tongue cancer T3-T4.
Keywords: tongue cancer, glossectomy, chimeric flap, neo-tongue, hyoid bone.

Введение

Ведущим в лечении пациентов с местно-распространенным раком ротовой полости является радикальное хирургическое удаление опухоли. Выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с образованием обширных дефектов полости рта, языка и утратой необходимых функций организма. Поэтому для повышения качества жизни больных с местно-распространенным раком дна полости рта на первый план выходит одномоментная реконструкция возникающих дефектов. В настоящее время нет оптимального аутотрансплантанта для реконструкции языка после субтотального, тотального удаления языка, это является одной из основных проблем современной реконструктивной хирургии.

Цель исследования: проанализировать полученные результаты реконструкций дефектов «химерным» торакодорзальным лоскутом у пациентов после субтотального, тотального удаления языка и мышц дна полости рта.

Материалы и методы

В отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2015 по 2016 гг. способ реконструкции языка при хирургическом лечении злокачественных опухолей применен у 3х пациентов с местно-распространенным раком языка Т3-4 N0-2 M0. Объем оперативного вмешательства заключался в

удалении опухоли в виде субтотального/тотального удаления языка, включая мышцы дна полости рта и радикальной лимфадиссекций с обеих сторон, с одномоментной реконструкцией «химерным» торакодорзальным лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцей спины.

Лоскут включает в себя кожно-мышечную порцию из волокон широчайшей мышцы спины, на торакодорзальных сосудах, и дополнительную мышечную порцию из волокон передней зубчатой мышцы. В состав лоскута включен торакодорзальный нерв. Дополнительная мышечная порция лоскута формирует диафрагму полости рта, а так же удерживает подъязычную кость в ее физиологическом положении. Кожно-мышечный фрагмент лоскута формирует нео-язык. Реиннервацию лоскута осуществляли путем нейрорафии торакодорзального и подъязычного нервов.

В качестве реабилитации пациенты проходили занятие с логопедом в максимально ранние сроки, 2–3 недели после операции, антихолинэстеразные средства в первые дни после операции. Оценку акта глотания и стабильность подъязычной кости проводили с помощью рентгенологического контроля.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде у одного из трех пациентов развилось гнойное осложнение в виде инфицирования раны в подчелюстной области. Некроза лоскута не было выявлено ни у одного из пациентов. К концу 4–5-ой недели пациенты переведены на питание естественным путем жидкой пищей. Назогастральный зонд был удален через 1,5 месяца после операции. К концу второго месяца у пациентов восстановлено самостоятельное глотание без поперхивания, питание мягкой и жидкой пищей. Через 3–4 месяца после операции восстановилась речь. Отдаленных осложнений выявлено не было – срок наблюдения 12 месяцев.

Выводы

Разработанный новый способ хирургического лечения местно-распространенного рака языка с одномоментным закрытием дефекта, позволяет радикально удалить опухоль, восстановить диафрагму дна полости рта, создать адекватный объем нео-языка, стабилизировать гортанный комплекс. Так же получить хорошие функциональные, косметические результаты и значительно сократить сроки пребывания больного в стационаре. Этот способ может рассматриваться для реконструкции у пациентов со сложными дефектами полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пачес А.И., Таболиновская Т.Д., Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Ц.* Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта. М., 2011; 48.

2. *Pompei S.* 500 reconstructive flaps in oncological surgery of the head and neck: critical review of 10 years' experience. Minerva Chir. 2004; 59(4): 379–386.

3. *Haughey B.H.* Tongue Reconstruction: Concepts and Practice. Laryngoscope. 1993; 103: 1132–1141.

4. *Матякин Е.Г.* Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. М.: Вердана, 2009; 224.

5. *Howaldt H.P., Bitter K.* Totaler Zungenersatz durch ein mikrochirurgisches Latissimus-dorsi-Transplantat. Fortschr Kiefer Gesichtschir. 1990; 39: 53–54.

6. Riediger D., Schmelzle R. Modifizierte Anwendung des myokutanen Latissimus dorsi-Lappens zur Defektdeckung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Dtsch. Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 1986; 10: 364.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

В.Р. Моторов

ФГБНУ «Восточно-сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, Россия

У населения Республики Бурятия в период 1992 по 2014 г. отмечается рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Онкозаболеваемость всего населения Республики Бурятия увеличилась на 10,9%, в структуре самыми распространенными являются злокачественные новообразования органов дыхания – 32,7%; пищеварения – 27,9%; мочеполовой системы – 15,4%. Применение кластерного анализа онкозаболеваемости и смертности от злокачественных новообразований позволило выявить пять кластеров, различающихся по уровню показателей онкозаболеваемости и смертности.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность, кластерный анализ.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PREVALENCE MALIGNANT NEOPLASMS IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

V.R. Motorov

Eastern Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, Angarsk, Russia

The population of the Republic of Buryatia in the period 1992 to 2014. It has been an increase in morbidity and mortality from cancer. Cancer rates in all of the Republic of Buryatia population increased by 10.9% in the structure are the most common malignant tumors of the respiratory system – 32.7%; digestive system – 27.9%; genitourinary system – 15.4%. The use of cluster analysis of cancer morbidity and mortality from External testing revealed five clusters that differ in the oncological pathology.

Key words: cancer, incidence, mortality, cluster analysis.

Онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Так, в 2012 году зарегистрировано около 14 миллионов новых случаев заболевания и 8,2 миллиона случаев смерти, связанных с раком. [1]. В Республике Бурятия с 1987 по 2011 г. выявлен высокий рост онкопатологии, что связывается с неблагополучной экологической средой [2]. Несмотря на большое количество работ по данной проблеме, остаются недостаточно изученными эпидемиологические аспекты онкопатологии в отдельных регионах.

Цель – дать эпидемиологическую характеристику онкопатологии в Республике Бурятия.

Материал и методы

Изучение онкологической заболеваемости и смертности проведено за период с 1992 по 2014 г. по отчетным формам №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и №35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями». Весь массив данных был разбит по административным территориям (г. Улан-Удэ и районы Республики Бурятия), в данной работе рассматриваются «грубые» показатели без возрастной разбивки. Анализ динамики показателей, рассчитанных на 100 тысяч населения соответствующего возраста, проведен с характеристикой темпов роста и прироста. Для выявления территорий риска проведен двухэтапный кластерный анализ: иерархический и К- средних.

Результаты

Средние показатели смертности от злокачественных новообразований и заболеваемости в Улан-Удэ выше районных показателей: уровень смертности – на 2,5%, онкозаболеваемости – на 10,9%. По показателям смертности отмечается убыль (темп прироста в Улан-Удэ составил – 16,3, в районах – 8,3). Анализ структуры локализации злокачественных опухолей свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в зависимости от административных районов. В структуре онкозаболеваемости населения Республики Бурятия самыми распространенными являются злокачественные новообразования органов дыхания – 32,7%; органов пищеварения – 27,9%; мочеполовой системы – 15,4%. У населения чаще всего регистрируются злокачественные новообразования легких, трахеи, бронхов (33,8 случая на 100 тысяч населения, что составляет 15,5% от общего количества онкозаболеваний) и желудка (27,7 случая на 100 тысяч населения, 12,7% от общего количества онкозаболеваний). В Улан-Удэ чаще, чем в районах, встречаются злокачественные опухоли молочной железы, кожи и придатков.

Была проведена иерархическая классификация данных по показателям онкозаболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. В итоге установлено существование пяти кластеров: в первый кластер объединились Джидинский, Закаменский, Еравнинский и Кижингинский районы; во второй – Окинский, Тункинский и Муйский районы; в третий – Баргузинский, Северобайкальский районы и город Улан-Удэ; в четвертый –Иволгинский, Хоринский, Курумканский, Мухоршибирский и Селенгинский районы; в пятый – Баунтовский, Тарбагатайский, Бичурский, Прибайкальский, Кабанский и Заиграевский районы.

При анализе средних показателей онкозаболеваемости и смертности (таблица) наилучшая ситуация отмечена в первом кластере (заболеваемость – 127,95‰, смертность – 209,23‰) – самом малочисленном, районы которого расположены в горных малодоступных территориях. К зоне повы-

Таблица

Средние показатели онкозаболеваемости и смертности населения Республики Бурятия от злокачественных новообразований по кластерам (на 100 тысяч населения).

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5
Заболеваемость	127,92	178,98	224,92	254,40	294,80
Смертность	90,27	140,67	160,35	195,50	209,23

шенного риска можно отнести территории, вошедшие в пятый кластер (заболеваемость – 294,8‰, смертность 90,27‰). В указанную зону попали, во-первых, районы, находящиеся недалеко от административного центра РБ (Тарбагатайский и Заиграевский районы), во-вторых, расположенные вдоль железнодорожной магистрали (Кабанский, Прибайкальский районы), характеризующиеся наиболее высоким уровнем агропромышленного и социального развития. Отметим, что третий кластер, куда вошел административный центр Республики Бурятии – г. Улан-Удэ,– характеризуется средними уровнями частоты онкопатологии (заболеваемость 224,92‰, смертность 160,35 ‰).

Выводы

У населения Республики Бурятия в период с 1992 по 2014 г. отмечается рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований на 10,9% и 2,5% соответственно.

В структуре онкозаболеваемости самыми распространенными являются злокачественные новообразования в органах пищеварения, дыхания, мочеполовой системы.

На территории Республики Бурятия можно выделить пять кластеров, различающихся по уровню показателей онкозаболеваемости и смертности, что, возможно, связано с демографическими, географическими особенностями и уровнем промышленного и социального развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. *World Cancer Report* 2014. [Internet]. [cited 01.09.2016]. Available from: http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014.

2. *Чимитдоржиева Т.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Республики Бурятия. Российский онкологический журнал. 2013; 2: 42–46.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.Г. Мурадян

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия
ФГАОУ ВО « РУДН», Москва, Россия

Развитие визуализационных методов за последние несколько десятилетий привело к увеличению выявления инциденталом. В надпочечнике (НП) первичные злокачественные опухоли могут быть представлены адренокортикальным раком (АКР) и злокачественной феохромоцитомой. Оба вида опухолей являются крайне редкими: заболеваемость АКР составляет ≈0,5–2 случая на 1 млн населения в год, а феохромоцитомой (ФХЦ) ≈2–8 на 1 млн, при этом только 10–17% из них являются злокачественными [1, 2]. Злокачественные опухоли НП имеют особо агрессивное течение, обусловливающее высокую летальность у данной категории пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: опухоли надпочечников, АКР, адренокортикальный рак, злокачественная феохромоцитома.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY ADRENAL TUMORS

A.G. Muradyan

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
RUDN University, Moscow, Russia

The progress of imaging methods over the past few decades influenced the increase of detection of incidentalomas. In the tissue of the adrenal gland (AG) primary malignant tumors can be represented by adrenocortical cancer (ACC) and malignant pheochromocytoma. Both types of tumors are extremely rare: the incidence of AC is ≈0,5–2 cases per million population per year, and pheochromocytoma (PHC) ≈2–8 per million, while only 10–17% of them are malignant [1,2]. Malignant tumors of the AG have a particularly aggressive course, causing the higher mortality of these patients, especially in the later stages of the disease.

Key words: Adrenal tumors, ACC, adrenocortical cancer, malignant pheochromocytoma.

Актуальность

АКР и ЗФХЦ являются малоизученными и сложными онкологическими заболеваниями, характеризующимися в большей части плохим прогнозом, для которых до сих пор не определены однозначные критерии диагностики и лечения. Исходя из этого первичные злокачественные опухоли НП требуют всестороннего изучения, после

Таблица

Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли.

Этиология опухоли	Вид опухоли и количество больных		
	Вид опухоли	n	%
Опухоли коркового слоя (коры)	Аденома	9	16,4
	Кортикостерома	2	3,7
	АКР	25	45,4
Опухоли мозгового слоя	ФХЦ	9	16,4
	ЗФХЦ	4	7,3
Другие опухоли	Миелолипома	3	5,4
	Лимфангиома	1	1,8
	Гемангиоэндотелиома	1	1,8
	Гематома	1	1,8

чего возможна будет не только точная диагностика, но и расшифровка механизмов развития и выбора лечебной тактики данных заболеваний.

Материал и методы

55 пациентам в возрасте от 17 до 75 лет (медиана – 50±13 лет) с первичными опухолевыми образованиями НП в период с 1999 по 2014 г. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено хирургическое лечение. 18 (32,7%) адреналэктомий выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5%) – открытым, 1 (1,8%) – видеоассистированным. Среди них: забрюшинная ЛАЭ выполнена в 14 (25,5%), комбинированные операции с резекцией соседних органов – в 7 (12,7%), тромбэктомия с резекцией нижней полой вены – в 3 (5,5%) случаях. Медиана времени операций при открытых хирургических вмешательствах составила – 183±55 мин, лапароскопических – 60±30 мин.

Результаты

Мы наблюдали 12 (21,8%) мужчин и 43 (78,2%) женщины. Поражение левого НП отмечено у 35 (63,6%) больных, правого – у 20 (36,4%). Левый НП был поражен АКР у 15, а правый – у 10 больных, ЗФХЦ – в 3 и 1 случаях соответственно. Средний диаметр опухоли составил 85±54 (11–200) мм. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в таблице .

Распределение больных АКР по стадиям заболевания: I ст. – 2 (8%), II ст. – 11 (44%), III ст. – 8 (32%), IV ст. – 4 (16%). Медиана баллов при микроскопической оценке по шкале Weiss составила 8±1,7 (4–9). В 2 (14,3%) случаях при забрюшинной лимфаденэктомии (ЛАЭ) выявлено вторичное поражение лимфатических узлов. Прогрессирование опухолевого процесса после хирургического лечения отмечено у 14 (56%) больных АКР и у 4 (100%) пациентов из группы ЗФХЦ. Отдаленные результаты удалось проследить у 84% больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 мес, с медианой 64,5 (IQR 22–111) мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости (ОСВ и ОВ) составили: I ст. – 93 мес и 67±13%, II ст. – 30 мес и 75±21%, III ст. – 18 мес и 67±27%, IV ст. – 10 мес и 25±21%. Время наблюдения за больными с ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 мес, с медианой 60 (IQR 18 – 102) мес. Медиана ВБП составила 26 (IQR 15 – 38) мес, 5-летняя ОСВ и ОВ составили – 33±27%. Умерли 8 (32%) пациентов с АКР в период наблюдения, после окончания лечения по причине прогрессирования основного заболевания, в группе ЗФХЦ – 1 (25%) пациент.

Выводы

Лечение АКР и ЗФХЦ в настоящее время является одной из трудных и спорных проблем современной онкологии. Учитывая, что наиболее эффективным методом их лечения является хирургический, основной задачей является выявление и оперативное лечение данных опухолей на ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты безрецидивной и общей выживаемости. По нашему мнению, целесообразно расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием солитарных метастазов, а также активная тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

Литература

1. *Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B.* Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jun; 7(6): 323–35. doi: 10.1038/nrendo.2010.235.

2. *Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Bornstein S.R., Gimenez-Roqueplo* A.P., *Grossman A.B., Kimura N., Mannelli M., McNicol A.M., Tischler A.S.* International Symposium on Pheochromocytoma. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3 (2): 92–102. doi: http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0396

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

М.Ю. Мяснянкин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Проведена оценка эффективности неоадъювантной фотодинамической терапии (ФДТ) с радахлорином у 55 пациентов с первичной меланомой I–III стадий. Контрольная группа состояла из 55 больных меланомой кожи, подвергшихся только хирургическому лечению. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших неоадъювантную ФДТ, чем у пациентов контрольной группы. Неоадъювантная ФДТ за 2 дня до проведения хирургического вмешательства способствовала активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы. В экспериментальном исследовании было показано, что увеличение времени лазерного облучения клеток культуры меланомы сопровождается значительным увеличением доли поздних апоптотических клеток.
Ключевые слова: меланома кожи, фотодинамическая терапия, выживаемость.

EXPERIENCE OF NEOADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY IN SURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS MELANOMA

M.J. Myasnyankin

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia

Efficacy of neoadjuvant photodynamic therapy (PDT) with radachlorine was assessed in 55 patients with stage I–III primary melanoma. The control group consisted of 55 patients with melanoma who underwent surgery alone. The 3-year overall and recurrence-free survival rates were significantly higher in patients who received neoadjuvant PDT than in the control group patients. Neoadjuvant PDT performed 2 days before surgery was found to promote the activation of T-and B-cell immunity. In the experimental study it was shown that the increase in time of laser irradiation of melanoma cell culture accompanied by a significant increase in the proportion of late apoptotic cells.
Key words: melanoma; neoadjyuvant photodynamic therapy; survival.

Актуальность

Значительное увеличение уровня заболеваемости меланомой кожи с высоким риском микрометастазирования до хирургического лечения определяет важность поиска принципиально новых методов комбинированного лечения [1]. Наиболее перспективной в этом плане является фотодинамическая терапия [2].

Цель исследования – улучшение результатов лечения первичных меланом кожи с использованием неоадъювантной фотодинамической терапии.

Задачи исследования: 1) изучить индукцию апоптоза клеток меланомы кожи человека под влиянием фотодинамического воздействия в эксперименте in vitro; 2) оценить воздействие операции с или без ФДТ на субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных меланомой кожи; 3) оценить субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток у больных меланомой кожи; 4) сравнить отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости радикально пролеченных больных меланомой кожи с и без ФДТ в лечении.

Материал и методы

В соответствии с задачами исследования работа была разделена на две части: экспериментальную и клиническую. Для экспериментального исследования in vitro использовали клеточную линию меланомы кожи человека (Mel 226) [3], полученную в лаборатории клеточных технологий отделения химиотерапии и инновационных клеточных технологий и депонированную в Российском Банке клеточных линий позвоночных. Фотосенсибилизатор II поколения – радахлорин (ФС) – добавляли в разных концентрациях: 1) 0,5 мкг/мл, 2) 1мкг/мл (эквивалент дозе 1 мг/кг, рекомендованной в инструкции по применению ФД), 3) 2,5 мкг/мл. Через 30 мин проводили облучение клеток меланомы лазерным светом 662 нм, 40 Дж (доза для культуры опухолевых клеток, эквивалентная используемой в клинической практике), экспозиция 6 и 10 мин. Анализ проводили через 1 и 4 ч после фотодинамического воздействия. Материалом для клинической части исследования послужили проспективные клинико-морфологические данные о 110 больных с гистологически верифицированной меланомой кожи I–III стадии, пролеченных за период с 2013 по 2015 г. Пациенты распределены на две группы, сопоставимые по стадиям заболевания, половозрастному составу, клинико-морфологической характеристике первичной или рецидивной опухоли). Хирургическое лечение больных (1-я гр. N=55) проводили по стандартной методике в объеме радикального хирургического вмешательства. Второй группе пациентов (N=55) за 2 дня до операции внутривенно вводился фотосен-

сибилизатор II поколения радахлорин (ФС), затем через 2 ч после этого проводили лазерное облучение опухоли. Оценка субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в периферической крови проводилась до лечения и через 7 дней после операции на проточном лазерном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm) (BD Biosciense) [4].

Результаты

Как видно из полученных данных, концентрации ФС 0,5 мкг/мл, 1мкг/мл и 2,5 мкг/мл обладают сопоставимой способностью индуцировать ранний апоптоз. Вместе с тем статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$). При увеличении времени облучения сенсибилизированного опухолевого очага происходит более быстрый переход опухолевых клеток в позднюю фазу апоптоза ($p<0,05$). При анализе иммунного статуса во 2-й группе, в отличие от контрольной группы сравнения, выявлено статистически значимое повышение содержания иммунокомпетентных клеток: $CD3^+CD19^-$ ($p=0,019$), $CD3^+$ $CD8^+$ Т-эффекторов ($p=0,026$), активированных $CD3^+$ $CD4^+HLADR^+$ Т-хелперов ($p=0,05$), $CD3^-CD16^+$ $CD56^+$ ($p=0,002$), В-лимфоцитов $CD19^+CD3^-$ ($p=0,021$). Получены статистически достоверные данные об улучшении по сравнению с контрольной группой показателей 3-летней безрецидивной и общей выживаемости ($p=0,0001$ и $0,001$ соответственно).

Выводы

Увеличение концентрации ФС не приводит к увеличению количества клеток на стадии раннего апоптоза ($p>0,05$).

Удлинение времени экспозиции приводит к увеличению доли поздних форм апоптоза ($p<0,05$).

Неоадъювантная ФДТ при хирургическом лечении первичной меланомы кожи способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы.

Отмечено статистически достоверное повышение общей и безрецидивной выживаемости больных меланомой кожи после хирургического лечения с неоадъювантной ФДТ по сравнению с больными, подвергшимися только хирургическому вмешательству.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Almeida R.D., Manadas B.J., Carvalho A.P., Duarte C.B.* Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. Biochim. Biophys. Acta. 2004; 1704: 59–86.

2. *Gollnick S.O., Brackett C.M.* Enhancement of anti-tumor immunity by photodynamic therapy. Immunol Res. 2010; 46(1–3): 216–226.

3. *Huang Z., Xu H., Meyers A.D., Musani A.I., Wang L., Tagg R., Barqawi A.B., Chen Y.K.* Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges. Technol. Cancer Res. Treat. 2008; 7(4): 309–320.

4. *Mroz P., Szokalska A., Wu M.X., Hamblin M.R.* Photodynamic Therapy of Tumors Can Lead to Development of Systemic Antigen-Specific Immune Response. PLoS ONE. 2010; 5(12): 151–194.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600E

П.А. Никифорович, И.В. Ребрикова, И.И. Куценко, А.Л. Сугаипов, А.В. Мордовский

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский радиологический исследовательский центр», Москва, Россия

Мутация BRAF V600E встречается в 45% случаев у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и является самой распространенной мутацией в патологии щитовидной железы. Проведен проспективный анализ 60 пациентов с данной патологией, в ходе которого было выявлено, что мутация BRAF способствует более неблагоприятному прогнозу у больных с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) и большему числу рецидивов ПРЩЖ. Наличие инвазии капсулы щитовидной железы, экстракапсулярного распространения и мультицентричность опухоли имеют статистически значимую взаимосвязь с мутацией BRAF.

Ключевые слова: Высокодифференцированный рак щитовидной железы, BRAF мутация, хирургическое лечение.

CLINICAL PICTURE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH BRAF V600E MUTATION

P.A. Nikiforovich, I.V. Rebrikova, I.I. Kutsenko, A.L. Sugaipov, A.V. Mordovskiy

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

45% of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) have a BRAF V600E mutation therefore it is the most common mutation in PTC. Prospective study included 60 with PTC. This study showed that patients with BRAF mutation had a poor prognosis and more cases of local recurrences. Thyroid gland capsule intergrowth, capsule invasion and multifocality had a strong correlation with BRAF mutation.

Key words: high differentiated thyroid carcinoma, BRAF mutation, surgical treatment.

Актуальность

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) составляет 80% высокодифференцированных раков щитовидной железы (ВДРЩЖ) [1, 2]. Мутация гена BRAF (V600E) является одним из самых распространенных прогностических факторов ПРЩЖ [3–6]. В литературе описана различная степень корреляции между BRAF (V600E) и другими прогностическими факторами (ВДРЩЖ) [7–9].

Материал и методы

В проспективное исследование было включено 60 пациентов с ПРЩЖ, лечившихся в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2016 г. Пациенты отбирались по результатам пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии и результатам ПЦР. Было выявлено 2 группы. Группа I – с наличием мутации BRAF (V600E) – 45 пациентов, группа II – с отсутствием мутации BRAF (V600E) – 15 пациентов. В послеоперационном периоде проводилась оценка следующих прогностических факторов: гистологический подтип ПРЩЖ, инвазия/прорастание опухоли в капсулу щитовидной железы, мультицентричность, наличие метастазирования в регионарные лимфатические узлы и наличие отдаленных метастазов, стадия и TNM. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Graphpad Prism.

Результаты

Папиллярный подтип – 40%, фолликулярный подтип – 60% в обеих когортах. Инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы: группа I – 88%, группа II – 40%; прорастание капсулы щитовидной железы: I – 26%, II – 10%, мультицетричность: I – 20%, II – 10%. Микрокарциномы (0,3–1 см): I–57%, II–60%, метастазирование в региональные лимфоузлы : I – 40%, II – 30%. В I группе в 51% с pT1 с инвазией в капсулу без выхода за ее пределы. У 23% в группе I после оперативного лечения было отмечено изменение символа T после планового гистологического исследования с cT1-T2 до pT3. Отдаленные метастазы: I – 5%, II – 10%. Выявлена связь мутации с инвазией в капсулу щитовидной железы ($p<0,05$), тогда как мультицентричность и наличие метастазов в региональные лимфоузлы данной корреляции не продемонстрировали ($p>0,05$).

Выводы

Мутация BRAF способствует более неблагоприятному прогнозу у больных с ПРЩЖ и большему числу рецидивов ПРЩЖ. Наличие инвазии капсулы щитовидной железы, экстракапсулярного распространения и мультицентричность опухоли имеют статистически значимую взаимосвязь с мутацией BRAF. В настоящий момент наличие данной мутации позволяет относить пациента в промежуточную и высокую группу риска.

Таким образом, по нашему мнению, наличие мутации BRAF V600E при папиллярном раке щитовидной железы является необходимым фактором, требующим при планировании объема хирургического лечения в сторону его расширения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hodgson N.C., Button J., Solorzano C.* Thyroid cancer: is the incidence still increasing? Ann Surg Oncol. 2004; 11: 1093–1097.

2. *Davies L., Welch H.G.* Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006 May 10; 295(18): 2164–7.

3. *Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002 Jun 27; 417(6892): 949–54.

4. *Xing M.* BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocr Rev. 2007 Dec; 28(7): 742–62.

5. *Fugazzola L., Puxeddu E., Avenia N., Romei C., Cirello V., Cavaliere A., Faviana P., Mannavola D., Moretti S., Rossi S., Sculli M., Bottici V., Beck-Peccoz P., Pacini F., Pinchera A., Santeusanio F., Elisei R.* Correlation between-RAFV600Emutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. Endocr Relat Cancer. 2006 Jun; 13(2): 455–64.

6. *Basolo F., Torregrossa, L., Giannini R., Miccoli M., Lupi C., Sensi E., Miccoli P.* Correlation between the BRAF V600E Mutation and Tumor Invasiveness in Papillary Thyroid Carcinomas Smaller than 20 Millimeters: Analysis of 1060 Cases. J Clin Endocrinol Metab. September 2010; 95(9): 4197–4205.

7. *Xing M., Westra W.H., Tufano R.P., Cohen Y., Rosenbaum E., Rhoden K.J., Tolaney S.* BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. The J of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005; 90(12) 6373–6379.

8. *Barollo S., Pennelli G., Vianello F., Fernando S.W., Negro I., Boschin I.M., Girelli M.E.* BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. Eur J Endocrinol. 2010 Oct; 163(4): 659–63.

9. *Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., Sherman S.I.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3. Lancet 2014; 384 (9940): 319–328.

ВЛИЯНИЕ N-ЭТИЛМАЛЕИМИДА И 1,4-ДИТИОЭРИТРИТОЛА НА РЕГУЛЯЦИЮ АПОПТОЗА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ P19 ПРИ ГИПОКСИИ

Д.С. Орлов[1,2], О.Л. Носарева[1], Е.В. Шахристова[1], М.Ю. Егорова[1], Д.Ю. Егорова[1]

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[1]
НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[2]

В последнее время появляются данные о возможности использования компонентов системы внутриклеточной редокс-регуляции в качестве молекулярных мишеней для управления апоптозом опухолевых клеток. **Целью** исследования является изучение вклада окислительной модификации белков в регуляцию программированной гибели опухолевых клеток линии P19 при гипоксии в условиях модуляции редокс-статуса.
Ключевые слова: апоптоз, окислительный стресс, активные формы кислорода, окислительная модификация белков, гипоксия.

THE EFFECTS OF N-ETHYLMALEIMIDE AND 1,4-DITHIOERYTHRITOL ON APOPTOSIS OF P19 TUMOR CELLS UNDER HYPOXIA

D.S. Orlov[1,2], O.L. Nosareva[1], E.V. Shakhristova[1], M.Y. Egorova[1], D.Y. Egorova[1]

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[1]Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]

Intracellular redox regulation system in tumor cells is considered as target for modulation of apoptosis. It provides an opportunity to develop a new therapeutic approach. Purpose: to investigate the role of oxidative modification of proteins in the management of programmed death of P19 tumor cells under redox status modulation during hypoxia.
Key words: apoptosis, oxidative stress, reactive oxygen species, oxidative modification of proteins, hypoxia.

Актуальность

В настоящий момент известна чувствительность некоторых типов опухолевых клеток к окислительному стрессу [1]. В то же время прогрессирование опухолевого процесса может быть связано с формированием гипоксии, приводящей к изменению редокс-статуса клеток [2]. Таким образом, компоненты системы внутриклеточной редокс-регуляции являются перспективными молекулярными мишенями для разработки новых подходов патофизиологически обоснованной терапии опухолей [3].

Материал и методы

Исследование проводилось на опухолевых клетках линии P19 (тератокарцинома мыши). Моделирование гипоксии осуществляли в камере «Hypoxia Incubator Chamber» с помощью газовой смеси (5% O_2, 5% CO_2, 90% N_2). В качестве протектора и блокатора SH-групп пептидов и белков использовали 1,4-дитиоэритритол (DTE) и N-этилмалеимид (NEM). Количество клеток, вступивших в апоптоз, оценивали аннексиновым методом с использованием проточного цитофлуориметра. Концентрацию карбонильных производных белков и продукцию гидроксильного радикала измеряли спектрофотометрическими методами.

Результаты

В ходе проведенного исследования показано значительное увеличение продукции гидроксильного радикала в клетках тератокарциномы при гипоксии (в 7,4 раза относительно значений, характерных для нормоксии ($p<0,05$)). OH-радикал является наиболее реакционноспособным представителем активных форм кислорода (АФК) и способен окислять многие соединения. В опухолевых клетках линии P19, культивированных в условиях гипоксии, было установлено достоверное увеличение концентрации карбонильных производных белков – в 2,2 раза ($p<0,05$) по сравнению с нормоксией. Необратимая окислительная модификация внутриклеточных белков является важным процессом, развивающимся в условиях формирования окислительного стресса. Последствием таких изменений можно считать повышение числа аннексин-позитивных клеток в 4,1 раза ($p<0,05$), являющееся доказательством активации апоптоза [4].

Культивирование опухолевых клеток линии P19 в условиях гипоксии и присутствие в питательной среде N-этилмалеимида или 1,4-дитиоэритритола приводили к изменению внутриклеточного редокс-статуса. Так, под влиянием блокатора сульфги-

дрильных групп на фоне сниженного содержания кислорода отмечалось увеличение концентрации карбонильных производных белков в 1,4 раза ($p<0,05$) по сравнению с клетками, подверженными воздействию только гипоксии. При этом количество клеток, вступивших в апоптоз, увеличивалось в 9,1 раза ($p<0,05$). С другой стороны, добавление протектора сульфгидрильных групп в среду культивирования клеток, находящихся в условиях гипоксии, приводило к уменьшению концентрации гидроксильного радикала в 2,5 раза ($p<0,05$). Однако количество клеток, вступивших в апоптоз, было сопоставимо со значениями, регистрируемыми в условиях гипоксии ($p>0,05$). Можно предположить, что в данном случае воздействие 1,4-дитиоэритритола на клетки опухолевой линии Р19, помещенные в условия гипоксии, оказывалось недостаточным для компенсации редокс-дисбаланса. В пользу данного утверждения говорит и тот факт, что уровень окислительной модификации белков в данных группах достоверно не различался ($p>0,05$).

Выводы

Таким образом, при гипоксии, часто имеющей место при прогрессировании опухолевого процесса, возникает гиперпродукция активных форм кислорода, возрастает окислительная модификация белков и увеличивается число клеток, находящихся в состоянии апоптоза. В проведенном эксперименте установлено, что под воздействием блокатора тиоловых групп в опухолевых клетках линии Р19, культивированных в условиях гипоксии, повышается внутриклеточная концентрация карбонильных производных белков и в значительной степени увеличивается количество клеток, вступивших в апоптоз. Полученные данные в дальнейшем могут быть положены в основу разработки новых подходов в таргетной терапии опухолей.

Исследования поддержаны грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Грант № МК-1742.2017.7)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Trachootham D., Lu W., Ogasawara M.A., Nilsa R.D., Huang P.* Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008; 10(8): 1343–74.

2. *Brahimi-Horn M.C., Chiche J., Pouyssegur J.* Hypoxia and cancer. J. Mol. Med. 2007; 85(12): 130–7.

3. *Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В.* Редокс-регуляция клеточных функций. Биохимия. 2007; 72(2): 158–174.

4. *Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Закирова Е.В., Наумова А.И., Веснина О.Н., Орлов Д.С., Шахристова Е.В., Иванов В.В. Новицкий В.В.* Роль окислительной модификации белков в редокс-зависимой регуляции апоптоза опухолевых клеток. Молекулярная медицина. 2015; (4): 60–64.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ (T_1)

М.О. Очиров, А.Ю. Кишкина

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

Поражение регионарных лимфатических узлов — один из наиболее неблагоприятных факторов прогноза при раке тела матки, существенно влияющий на тактику лечения больных. **Цель исследования** – определить факторы прогноза лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I стадии (T_1). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ 188 историй болезней пациентов, проходивших хирургическое лечение в условиях гинекологического отделения «Томского НИМЦ» за период с 2014 по 2017 г с диагнозом рак эндометрия. **Результаты.** Метастазы в лимфатические узлы выявлены у 5 (8,3%) пациентов. Макрометастазы выявлены у 40% пациентов, при этом увеличение лимфатических узлов более 18 мм выявлено на дооперационном этапе у 4 из 5 больных. В 80% случаев наблюдалось интенсивное и неравномерное накопление контрастного препарата. **Выводы.** У больных эндометриоидным раком эндометрия I стадии (T_1) с промежуточным риском лимфогенного метастазирования на дооперационном этапе предложенные факторы можно рассматривать как показания к выполнению тазовой лимфаденэктомии.

Ключевые слова*:* рак эндометрия, метастазы, лимфатические узлы.

FACTORS OF PREDICTING LYMPHOGENOUS METASTASIS IN PATIENTS WITH STAGE I ENDOMETRIAL CANCER (T1)

M.O. Ochirov, A.Yu. Kishkina

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Regional lymph node involvement is one of most unfavourable prognostic factor in endometrial cancer that greatly influences the treatment strategy of patients. **Objective of the study**. To determine the factors of prognosis of lymphogenous metastasis in patients with stage I endometrial cancer (T1). **Materials and Methods.** A retrospective and prospective analysis of 188 case histories of patients undergoing surgical treatment in the conditions of the gynecological department of Tomsk NRMC for the period from 2014 to 2017 with the diagnosis of endometrial cancer was carried out. **Results.** Metastases in the lymph nodes were detected in 5 patients (8.3%). Macrometastases were detected in 40% of patients, with an increase in lymph nodes of more than 18 mm detected in the preoperative stage in 4 out of 5 patients. In 80% of cases, intensive and uneven accumulation of contrast preparation was observed. **Conclusions.** In patients with endometriotic endometrial cancer of stage I (T1) with an intermediate risk of lymphogenous metastasis at the preoperative stage, the proposed factors can be considered as indications for pelvic lymphadenectomy.
Key words: endometrial cancer, metastases, lymph nodes.

В Российской Федерации рак эндометрия занимает 1-е место в структуре онкогинекологической патологии и составляет 7,7% случаев рака у женщин [1]. РЭ чаще встречается у женщин в пре- и постменопаузе [2]. Средний возраст больных раком эндометрия составил 62 года. В 62% случаев рак эндометрия выявляется в I стадии процесса [3]. При этом показатели 5-летней выживаемости достигают 90%, при II стадии — 83% и не более 60% при метастатическом поражении лимфатических узлов [4].

Состояние регионарных лимфатических узлов является важным прогностическим фактором для определения выживаемости пациентов и необходимости проведения адъювантной химио/лучевой терапии у больных раком эндометрия I стадии [5]. Проведение систематической лимфаденэктомии полностью решает проблему с определением дальнейшей тактики адъювантного лечения, в то же время ряд рандомизированных исследований не показал повышение общей и безрецидивной выживаемости при систематической лимфаденэктомии, но продемонстрировал увеличение количества осложнений и снижение уровня жизни данных пациентов, что было обусловлено соматическим статусом, преклонным возрастом, выраженной сопутствующей патологией (ожирение 3–4 ст., сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие заболевания) [5].

При РТМ метастатически измененные лимфатические узлы редко оказываются увеличенными. По данным исследования GOG 33, макрометастазы выявляются менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами [4, 6]. Это приводит к выводу, что наличие макроскопически увеличенных лимфатических узлов является безусловным показанием к проведению лимфаденэктомии, в то же время хирург не должен определять показания к лимфаденэктомии при РТМ только по результатам интраоперационной ревизии лимфатических узлов [7].

Таким образом, исследования факторов риска лимфогенного метастазирования при РЭ представляют практический интерес и позволяют определить показания к лимфодиссекции при этом заболевании.

Цель – определить факторы прогноза лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I стадии (T_1).

Материал и методы

Проведен проспективный анализ 188 историй болезней пациентов, проходивших хирургическое лечение в условиях гинекологического отделения Томского НИМЦ за период с 2014 по 2017 г. с диагнозом рак эндометрия. Средний возраст пациенток составил 57,6±9,8 года, всем пациенткам на предоперационном этапе была проведена магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Морфологическое исследование операционного материала показало, что эндометриоидная аденокарцинома была выявлена в 140 (74,4%) случаях , причем I стадии (T_1) – у 100 (71,4%) пациенток. Другие гистологические типы распределены следующим образом: светлоклеточная аденокарцинома встречалась в 7 (3,7%) случаях, плоскоклеточный рак – у 7 (3,7%) пациентов, муцинозная аденокарцинома – у 1 (0.5%), серозная аденокарцинома – у 4 (2%). У больных эндометриоидным раком эндометрия I стадии (T_1) проводилось оперативное лечение в объеме тотальной гистерэктомия с билатеральной сальпингооварио-эктомией, у 60 (42,8%) больных была дополнена 2- сторонней тазовой лимфаденэктомией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 11 (5–35). Лимфогенные метастазы выявлены у 13 (6,9%) больных, из них при эндометриоидной аденокарциноме метастазы в лимфатические узлы выявлены у 5 (8,4%) пациентов.

Результаты

У больных эндометриоидным раком эндометрия метастатическое поражение лимфатических узлов

выявлено у 5 (8,4%) больных. У всех пациентов наблюдалось одностороннее поражение лимфатических узлов, макрометастазы выявлены у 40% пациентов, микрометастазы – у 60% больных, при этом увеличение лимфатических узлов более 18 мм выявлено по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на дооперационном этапе у 4 из 5 больных. Оценка взаимосвязи метастатического поражения лимфатических узлов с размером и локализацией опухоли в полости матки показала, что в половине случаев опухоль занимала всю полость матки, а в половине была в области дна и маточной трубы, при этом в 80% случаев наблюдалось интенсивное и неравномерное накопление контрастного препарата. В 80% наблюдалась умеренная степень дифференцировки, а инвазия опухоли более ½ толщины миометрия – только в 60%. На основании рекомендации консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO 2015 г. все больные с метастатическим поражением лимфатических узлов имели промежуточный риск лимфогенного поражения на дооперационном этапе.

Заключение

У больных эндометриоидным раком эндометрия I стадии (T_1) с промежуточным риском лимфогенного метастазирования на дооперационном этапе вне зависимости от размеров и локализации опухоли в полости матки при наличии увеличенных лимфатических узлов более 18 мм, интенсивного и неравномерного накопления контрастного препарата по данным магнитно-резонансной томографии целесообразно проведение тазовой лимфаденэктомии не только с целью уточнения стадии процесса, но и с лечебной целью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карпов А.Б., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016; 236.

3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015; 250.

4. *Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., Pecorelli S.* Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 95(Suppl. 1): S105–S144.

5. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Sessa C.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016; 27: 16–41. doi:10.1093/annonc/mdv484.

6. *Todo Y., Yamamoto R., Minobe S., Suzuki Y., Takeshi U., Nakatani M., Kato H.* Risk factors for postoperative lowerextremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2010; 119: 60–4.

7. *Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Мосина М.В.* Факторы риска лимфогенных метастазов при раке тела матки. Онкогинекология №3, 2015; 17–24.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ЭКСПРЕССИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РМЖ

М.Р. Патышева[2], А.А. Андреева[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[1]

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия[2]

Моноциты, как эффекторы неспецифического иммунитета, представляют собой перспективную мишень для диагностики и терапевтических манипуляций при заболеваниях, сопровождающихся воспалением. В данной работе были охарактеризованы моноциты периферической крови (ПК) больных раком молочной железы (РМЖ) на уровне транскрипционных и фенотипических маркеров с учетом фазы воспаления. Были выявлены достоверные отличия исследуемых показателей в сравнении со здоровыми добровольцами.

Ключевые слова: моноциты, провоспалительная и противовоспалительная активность, рак молочной железы.

PHENOTYPIC AND EXPRESSION FEATURES BY INFLAMMATORY STATUS OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN PATIENT WITH BREST CANCER

M.R. Patysheva[1], A.A. Andreeva[2]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia[2]

Monocytes are effectors of the innate immunity, it presents an attractive target for diagnostic and therapy just like diseases with inflammatory processes. Phenotypic and transcription markers of monocytes from brest cancer patient are discrabed in this work. We found that variables from patient and healthy donors had differ significantly.
Key worlds: monocytes, proinflammatory and anti-inflammatory activity, brest cancer.

Актуальность

В настоящее время воспаление признается одним из ведущих факторов этиологии и патогенеза РМЖ [1, 2]. Клетки моноцитарно-макрофагеального происхождения являются одними из центральных эффекторов воспаления. Известно, что М1-макрофаги проявляют свойства эффекторов острой фазы воспаления с выраженной цитотоксической функцией, в том числе противоопухолевой [3]. М2-макрофаги, напротив, потенцируют опухолевый рост и способствуют прогрессированию процесса [4]. Если исследованию опухолеассоциированных макрофагов посвящено большое количество работ, то моноциты периферической крови (ПК) пока изучены в меньшей степени. Однако известно, что воспалительные моноциты имеют специфические особенности, отличающие их от наивной популяции [5], и являются пластическим ресурсом для появления воспалительных макрофагов в очаге воспаления [6].

Цель исследования – изучить фенотипические и экспрессионные особенности воспалительного статуса моноцитов периферической крови у больных РМЖ в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы

В исследование были включены 16 пациенток с первичным диагнозом РМЖ до лечения, в стадии $T_{1-2}N_{0-1}M_0$. Диагноз верифицирован морфологически. В группу контроля вошли 6 здоровых женщин. Материалом для исследования послужила венозная кровь. Фенотип моноцитов ПК оценивали с помощью проточной цитофлюорометрии с использованием моноклональных антител (Ат) к поверхностным CD-маркерам (CD68, CD282 как маркеров, характеризующих провоспалительный потенциал макрофагов, CD 163 – противовоспалительный потенциал). Воспалительный статус организма в целом оценивался по концентрации IL4 и INFy в сыворотке ПК с помощью иммуноферментного анализа. Для анализа экспрессии генов, ассоциированных с фазами воспаления, методом магнитной сепарации получали фракцию моноцитов (чистота фракции 84–87%), выделяли из них тотальную РНК и получали кДНК. Уровень экспрессии генов IL1b, IL6, IL8, TNFa, CHI3L1, CHI3L2, CHID1, Stabilin1 оценивали количественной ПЦР в реальном времени в сравнении с экспрессией гена-рефери GAPDH.

Результаты

Концентрация INFγ в сыворотке крови пациенток с РМЖ в 7 раз превышала аналогичный показатель в группе здоровых лиц, что свидетельствует о воспалении у больных злокачественным новообразованием. Однако содержание моноцитов с воспалительным фенотипом (CD68+, CD282+, CD68+CD282+) не имело статистически значимых различий у больных РМЖ и у здоровых лиц: 0,4% и 0,4%, 77,85% и 87,7%, 0,6% и 1,8% соответственно. Интересно, что популяция моноцитов с противовоспалительным фенотипом (CD163+) была в 22 раза ниже в группе онкологических больных. При этом экспрессия моноцитами рецепторов к IL4 (CD124) у пациенток с РМЖ была в 8 раз ниже, чем у здоровых женщин, что говорит о снижении регуляторного влияния IL4 на моноциты и меньшей предрасположенности клеток к обретению противовоспалительного статуса. При оценке продукции генов маркеров, характеризующих провоспалительную поляризацию клеток, экспрессия генов IL1b, IL8, TNFa у больных была достоверно снижена по сравнению с группой контроля, составляя 51%, 61%, 76% соответственно от уровня экспрессии у здоровых лиц. В отличие от здоровых доноров в моноцитах пациенток с РМЖ экспрессия IL6 не была выявлена. Снижение либо отсутствие их продукции может свидетельствовать о снижении функциональной состоятельности моноцитов РМЖ. Из маркеров, предположительно ассоциированных с противовоспалительным потенциалом клеток – CHI3L1, CHI3L2, CHID1, Stabilin1, – только CHI3L2 имел сниженный уровень экспрессии по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

Заключение

При оценке фенотипа моноцитов ПК у больных РМЖ отмечено уменьшение противовоспалительной популяции (CD163+) по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц. Оценка экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, выявила снижение уровня мРНК участников острой

фазы воспаления, таких как IL1b, IL6, IL8, TNFa в то время как маркеры продуктивной фазы практически не отличались у больных РМЖ и у здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии исследуемого вида опухоли на моноциты дистанционно до непосредственного контакта их со злокачественными клетками. Это подтверждает перспективность дальнейшего изучения моноцитов ПК при онкологических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Гурина Л.И., Одинцова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э.* Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; 1: 51–55.

2. *Ben-Baruch A.* The Tumor-Promoting Flow of Cells Into, Within and Out of the Tumor Site: Regulation by the Inflammatory Axis of TNFα and Chemokines. Cancer Microenvironment. 2012; 5(2): 151–164. doi:10.1007/s12307-011-0094-3.

3. *Biswas, Subhra K., Mantovani A.* Macrophages: Biology and Role in the Pathology of Diseases. Springer. 2014; 150–170. doi: 10.1007/978-1-4939-1311-4.

4. *Sica A., Mantovani A.* Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012; 122(3): 787–795. doi:10.1172/JCI59643.

5. *Medzhitov R.* Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. Cell. 2010; 140(6): 771–776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.

6. *Italiani P., Boraschi D.* From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. Front Immunol. 2014 Oct 17; 5: 514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514.

ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИСХОДНОЙ ОПУХОЛИ

А.М. Певзнер[1], В.А. Бычков[2], Л.Н. Бондарь[2]

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[2]

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2005), плоскоклеточный рак головы и шеи делят на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли. В связи с высокой гетерогенностью плоскоклеточных карцином в большинстве случаев наблюдается сочетание клеточных структур высокой и низкой степени дифференцировки, что может влиять на течение и исход заболевания. **Целью** данной работы явился анализ ассоциации 5 типов клеточных структур плоскоклеточных карцином головы и шеи разной степени дифференцировки с основными клинико-мофологическими характеристиками злокачественного новообразования. **Материал и методы**. Материалом исследования служили срезы опухоли от 74 пациентов, у которых проводилась оценка основных клинических характеристик опухолевого заболевания и морфологических особенностей строения исходной опухоли. **Результаты и обсуждение.** У пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи в первичной опухоли чаще встречались одиночно расположенные опухолевые клетки и структуры, образованные полиморфными клетками, в сравнении с пациентами с интактными лимфоузлами. Кроме того, у пациентов с поражением лимфоузлов метастазами выраженность воспалительной реакции в опухоли была ниже, чем у пациентов с интактными лимфоузлами.
Ключевые слова*:* внутриопухолевая гетерогенность, морфология, лимфогенное метастазирование, опухоли головы и шеи, воспаление.

CLINICAL COURSE OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PRIMARY TUMOR

A.M. Pevzner[1], V.A. Bychkov[2], L.N. Bondar[1]

National Research Tomsk State Medical University[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]

According to WHO recommendations (2005), the head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is divided into high-, moderate- and low-grade tumors. Due to the high heterogeneity of HNSCC, a combination of cell structures of high and low degree of differentiation is observed, what can affect the course and outcome of the disease. The aim of this study was to analyze the association of 5 types of HNSCC cellular structures depending on the basic clinical and morphological cancer characteristics. **Materials and methods**. The material of the study were tumor sections from 74 patients who were evaluated the main clinical characteristics and morphological features of the tumor. **Results**. Patients with metastatic lymph nodes of the neck had increased frequency of occurrence cellular structures 4 and 5 types in the primary tumor and reduced inflammatory response, than patients with intact lymph nodes.
Key worlds: intratumoral heterogeneity, lymphogenous metastasis, head and neck tumors, inflammation

Актуальность

В связи с высокой морфологической гетерогенностью плоскоклеточных карцином разработан ряд различных систем, включающих в себя разнообразные гистологические критерии самой опухоли (структура опухоли, тенденция к ороговению, ядерные аберрации, число митозов) и различные паренхиматозно-стромальные отношения (показатели инвазии и воспалительного инфильтрата) [1]. В данной работе предложен и изучен дополнительный критерий, который основывается на внутриклеточной гетерогенности опухоли. В связи с этим каждую опухоль оценивали по наличию устойчивых клеточных образований разной степени дифференцировки: структуры с ороговением в центре (I тип), с клетками шиповатого и базалоидного типов без ороговения (II тип), с клетками базалоидного типа (III тип), структуры с выраженным клеточным полиморфизмом (IV тип) и одиночные опухолевые клетки (V тип) [2]. Таким образом, **целью данной работы** является оценка ассоциации 5 типов структур с основными клинико-мофологическими характеристиками плоскоклеточных карцином головы и шеи.

Материал и методы

Материалом исследования служили гистологические срезы оперативно удаленных опухолей от 74 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (ОГШ) $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ различных локализаций. Никто из пациентов специфического лечения до операции не получал. Анализ морфологической гетерогенности карцином проводился методом световой микроскопии на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Была исследована ассоциация со следующими параметрами: пол, степень распространенности опухоли (Т-критерий по TNM-классификации), наличие метастазов в региональных лимфоузлах (N-критерий по TNM-классификации), количество пораженных лимфоузлов, ороговение опухоли, наличие инвазии в подлежащие структуры, выраженность воспалительной инфильтрации, показатели выживаемости. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0».

Результаты и обсуждения

Частота встречаемости изучаемых структур в плоскоклеточных карциномах составила: I тип – 73%, II тип – 95,9%, III тип – 94,6%, IV тип – 31,1% и V тип – 39,2%. Отмечается корреляция наличия в конкретной опухоли высокодифференцированных структур I и II типов (R=0,34; p=0,0032), а также низкодифференцированных структур IV и V типов (R=0,36; p=0,0018). У пациентов с поздней стадией новообразования (T_{3-4}) структуры IV типа наблюдаются значимо чаще (38,6%) по сравниению с пациентами с ранней стадией (7,1%). Обращает на внимание выраженная ассоциация наличия в опухоли структур с поражением лимфоузлов метастазами: такие опухоли метастазируют в среднем в 2 раза чаще (p=0,0112 и p=0,0002 соответственно). Наличие низкодифференцированных структур IV и V типов увеличивает вероятность метастазирования и приводит к снижению общей выживаемости (рис. 1).

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с наличием и отсутсвием клеточных структур IV и V типов

Уровень воспалительной реакции был сниженным в карциномах с наличием одиночных опухолевых клеток (V тип структур) (p=0,0021) и у пациентов с поражением регионарных лимфоузлов метастазами (p=0,0221). При этом приблизительно в 3/4 случаев инфильтрат был лимфоидным. По данным литературы, основными клетками воспалительного инфильтрата являются лимфоциты (TILs – tumor infiltrating lymphocytes). Считается, что снижение уровня TILs в строме карциномы свидетельствует о подавлении местного и системного иммунного ответа, что является неблагоприятным фактором [3, 4]. Обнаруженная в результате исследования связь между наличием дискретных клеток опухоли и инфильтрации стромы и поражением лимфатических узлов свидетельствует о значимой роли иммуно-воспалительных реакций в возникновении лимфогенного метастазирования плоскоклеточных карцином.

Выводы

В данной работе обнаружена выраженная связь наличия одиночно расположенных опухолевых клеток и структур, образованных полиморфными клетками, а также слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы с лимфогенным метастазированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bhargava A., Saigal S., Chalishazar M.* Histopathological grading systems in oral squamous cell carcinoma: a review. J Int Oral Health. 2010; 2(4): 1–10.

2. *Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.* Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 51–58.

3. *Duray A., Demoulin S., Hubert P., Delvenne P., Saussez S.* Immune suppression in head and neck cancers: a review. Clin Dev Immunol. 2010; 2010: 701657. doi: 10.1155/2010/701657.

4. *Czystowska M., Gooding W., Szczepanski M.J., Lopez-Abaitero A., Ferris R.L., Johnson J.T., Whiteside T.L.* The immune signature of CD8(+) CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. Clin Cancer Res. 2013 Feb 15; 19(4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.

ВКЛАД СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.М. Пименова, И.А. Важенин, Е.Я. Мозерова, А.А. Ложков, А.П. Пелевина, Д.В. Чибук

ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия

С целью оценки влияния методики лучевой терапии на результаты лечения пациентов с менингиомами головного мозга выполнено исследование с участием 60 пациентов, которым проводилось лечение на базе Челябинского окружного онкологического диспансера в период с 2006 по 2016 г. В результате анализа нами определена роль стереотаксической лучевой терапии в лечении доброкачественных и злокачественных менингиом головного мозга среди возможных вариантов лучевой терапии.
Ключевые слова*:* менингиома, стереотаксическая лучевая терапия, конформная лучевая терапия.

THE ROLE OF STEREOTACTIC RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CEREBRAL MENINGIOMAS

M.M. Pimenova, J.A. Vazhenin, E.Ya. Mozerova, A.A. Lozhkov, A.P. Pelevina, D.V. Chibuk

Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Center, Chelyabinsk, Russia

In order to evaluate the effect of radiation therapy techniques in the treatment of patients with brain meningioma performed a study involving 60 patients who were treated at the Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Center in the period from 2006 to 2016. As a result of the analysis, we determined the role of stereotactic radiotherapy in the treatment of benign and malignant brain meningiomas among the possible variants of radiation therapy.
Key words*:* meningioma, stereotactic radiotherapy, conformal radiotherapy.

Актуальность

Менингиомы – одна из наиболее часто диагностируемых первичных опухолей головного мозга – составляют 33,8% от всех первичных опухолей головного мозга и центральной нервной системы [1, 2]. Большинство менингиом являются доброкачественными (типическими) опухолями, характеризующимися медленным ростом, но нередко встречаются и злокачественные (атипические) менингиомы, которые проявляют агрессивное биологическое поведение, клинически связаны с более высоким риском рецидивов и смертельным исходом [3].

Цель исследования – установление места стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) в лечении доброкачественных и злокачественных менингиом головного мозга среди возможных вариантов лучевой терапии.

Материал и методы

В настоящей работе мы проанализировали наш многолетний опыт в лечении менингиом головного мозга. В данное исследование вошли 60 пациентов с менигиомами головного мозга, которым проведена лучевая терапия на базе Челябинского окружного онкологического диспансера в период с 2006 по 2016 г. Все пациентам проведен курс лучевой терапии в соответствии с мировыми стандартами и рекомендациями. Соотношение между мужчинами и женщинами было приблизительно 1:3 с преобладанием женского контингента. Средний возраст пациентов составил 57 лет. Согласно морфологическому заключению, 65% (39 человек) были отнесены в группу доброкачественных (G1) менингиом и 35% (21 человек) – злокачественных (G2-3) менингиом. В 67% случаев лучевая терапия была проведена после хирургической резекции (у 19 человек показанием к проведению ЛТ явилось наличие остаточной опухоли, в 21 случае диагностирован рецидив опухоли), 20 пациентам (33%) с учетом отказа нейрохирургами в проведении хирургического вмешательства была применена стереотаксическая лучевая терапия как альтернатива хирургической операции. Лучевая терапия проводилась с использованием различных методик: так, конвенциональная ЛТ использована в 28% случаев (17 человек), конформная ЛТ применена у 27% пациентов (16 человек.) в традиционном режиме фракционирования до суммарной очаговой дозы 54–56 Гр. Стереотаксическая лучевая терапия проведена у 27 пациентов (45%) на аппарате «Cyber Knife» с подведением суммарной дозы 20 до 36 Гр за 1–3 сеанса.

Результаты

Период наблюдения от 4 до 108 мес (средняя продолжительность составила 55 мес). Общая выживаемость составила 60%. В течение всего периода наблюдения 6 пациентов умерли от прогрессирования опухоли (3 пациента из группы с проведением конвенциональной ЛТ и 3 пациента с применением конформной ЛТ). Рецидив после

проведённой ЛТ отмечен у 12% пациентов (7 человек), с преобладанием пациентов, которым проведена конвенциональная ЛТ (4 человека), в 1 случае после проведения конформной ЛТ, среди пациентов с применением методики стереотаксического облучения рецидив выявлен у 2 человек. Данным пациентам в 2 случаях проведено хирургическое лечение, 5 пациентам применено повторное стереотаксическое облучение. Все пациенты в настоящее время живы без признаков дальнейшего прогрессирования. В рамках нашего исследования был выполнен контрольный МРТ анализ для определения динамики опухолевого процесса после проведённой СЛТ. МРТ заключение показало, что в 56% случаев (15 человек) отмечалось уменьшение объёма опухоли, у 10 пациентов (37%), стабилизация опухолевого процесса, увеличение размеров опухолевого очага наблюдалось лишь у 2 больных (7%).

Заключение

Применение стереотаксической лучевой терапии является безопасным и эффективным методом для лечения пациентов с менингиомами головного мозга и может являться альтернативой оперативному лечению при отказе в хирургическом вмешательстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ding D., Starke R.M., Hantzmon J., Yen C.P., Williams B.J., Sheehan J.P.* The role of radiosurgery in the management of WHO Grade II and III intracranial meningiomas. Neurosurg Focus. 2013 Dec; 35(6): E16. doi: 10.3171/2013.9.FOCUS13364.

2. *Ferraro D.J., Funk R.K., Blackett J.W., Ju M.R., DeWees T.A., Chicoine M.R., Simpson J.R.* Retrospective analysis of survival and prognostic factors after stereotactic radiosurgery for aggressive meningiomas. Radiat Oncol. 2014 Jan 27; 9–38. doi: 10.1186/1748-717X-9-38.

3. *Balasubramanian S.K., Sharma M., Silva D., Karivedu V., Schmitt P., Stevens G.H., Murphy E.S.* Longitudinal experience with WHO Grade III (anaplastic) meningiomas at a single institution. Journal of Neuro-Oncology. 2016; 1: 1–9.

АНАЛИЗ РОЛИ СОЧЕТАНИЙ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

И.В. Пономаренко, М.И. Чурносов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Приведены результаты биоинформативного анализа шести молекулярно-генетических маркеров среди 506 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и 988 женщин контрольной группы. Установлено, что комбинации генетических маркеров T rs4953616 с C rs3092921 с A rs*314276* (OR=0,73) и T rs*7579411 с C* rs466639 и A rs9939609 (OR=0,74) снижают риск развития гиперпластических процессов эндометрия у населения Центрального Черноземья России.

Ключевые слова*:* гиперпластические процессы эндометрия, генетический полиморфизм, биоинформатика.

ANALYSIS ON THE ROLE COMBINATION OF GENES CANDIDATES IN THE FORMATION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

I.V. Ponomarenko, M.I. Churnosov

FGAOU VO «Belgorod State National Research University», Belgorod, Russia

The results of bioinformatics analysis of six molecular genetic markers among 506 patients with endometrial hyperplasia and 988 women in the control group. It was found that a combination of genetic markers with T rs4953616 C rs3092921 with A rs314276 (OR=0,73) and T rs7579411 and rs466639 C A rs9939609 (OR=0,74) reduces the risk of endometrial hyperplastic processes in the population of the Central Black Soil Region of Russia.

Key words: endometrial hyperplasia, genetic polymorphism, bioinformatics.

Актуальность

Гиперпластические процессы эндометрия трактуются как нефизиологическая пролиферация желез эндометрия, которая сопровождается структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонентов эндометрия [1]. В число факторов, способствующих возникновению гиперплазии эндометрия, входят: нейроэндокринные нарушения, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, высокая частота медицинских абортов и т. д. [2].

Распространенность данной патологии в общей популяции достигает 30%, и она служит одной из основных причин госпитализации в гинекологические стационары (10–18%), причем процент трансформации в рак эндометрия составляет от 5 до 10% [3]. Вероятность малигнизации гиперпластических процессов эндометрия является предметом дискуссий на протяжении более половины столетия

и до сих пор до конца не установлена. Невозможность получить четкие статистические данные обусловлена тем, что гиперпластические процессы эндометрия в основном определяются у женщин, имеющих жалобы и обращающихся к гинекологу, в то время как большое число женщин, не проходящих лечение, остаются необследованными. Кроме того, сложность представляет и дифференциальная диагностика между атипической гиперплазией и высокодифференцированным раком эндометрия. В среднем риск малигнизации при атипических гиперпластических процессах эндометрия составляет 29% [4].

Цель исследования – изучить роль комбинаций шести генов rs4953616, rs3092921, rs*314276,* rs*7579411,* rs466639, rs9939609 *в* формировании гиперпластических процессов эндометрия среди населения Центрального Черноземья России. Группу исследования составили 1935женщин: 506 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и 988 женщин контрольной группы. В выборки больных и контроля были включены женщины русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья РФ и не состоящие в родстве между собой. Пациентки включались в соответствующую группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Обследование больных проводилось на базе гинекологического отделения перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 6 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфизма проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих праймеров и зондов на амплификаторе IQ5. Анализ роли комбинаций исследуемых генов в формировании гиперпластических процессов матки проведен с помощью программного обеспечения APSampler, использующего метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику [5].

Результаты

Проведено генотипирование шести молекулярно-генетических маркеров: *rs4953616, rs3092921*, rs*314276,* rs*7579411,* rs466639, rs9939609. При изучении распределения частот генотипов по изучаемым локусам среди больных и в контрольной группе выявлено, что для них выполняется равновесие Харди – Вайнберга (p>0,05). Установлены статистически достоверные различия в частотах комбинации аллелей T rs4953616 с C rs3092921 с A rs*314276* между группой больных с гиперпластическими процессами эндометрия (44,44%) и контрольной группой (51,99%, p=0,004, OR=0,73, 95% CI 0,59-0,91). Кроме того, аналогичные различия зарегистрированы по комбинации из трех генетических вариантов T rs*7579411 с C* rs466639 и A rs9939609. Среди больных с гиперпластическими процессами эндометрия зарегистрирована наименьшая частота данного сочетания (41,98%) по сравнению с контролем (49,43%, p=0,004, OR=0,74, 95% CI 0,60–0,92).

Выводы

Таким образом, в результате проведённого исследования установлено, что комбинации генетических маркеров T rs4953616 с C rs3092921 с A rs*314276* (OR=0,73) и T rs*7579411 с C* rs466639 и A rs9939609 (OR=0,74) снижают риск развития гиперпластических процессов эндометрия у населения Центрального Черноземья России.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ(грант «Изучение вовлеченности генетических полиморфизмов, связанных с возрастом менархе, в развитии гиперпластических процессов матки у населения Центрального Черноземья России»)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Eritja N., Mirantes C., Llobet D., Yeramian A., Bergadà L., Dosil M.A., Dolcet X.* Long-term estradiol exposure is a direct mitogen for insulin/EGF-primed endometrial cells and drives PTEN loss-induced hyperplasic growth. J.Pathol. 2013; 183(1): 277–287.

2. *Lacey J.V.Jr., Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., Glass A.G., Richesson D.A., Chatterjee N., Langholz B.* Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. Clin. Oncol. 2010; 28(5): 788–792.

3. *Truskinovsky A.M., Lifschitz-Mercer B., Czernobilsky B.* Hyperplasia and carcinoma in secretory endometrium: a diagnostic challenge. Gynecological Pathology. 2014; 33(2): 107–113.

4. *El Behery M.M., Saleh H.S., Ibrahiem M.A., Kamal E.M., Kassem G.A., Mohamed Mel S.* Levonorgesterl-relasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod. Sci. 2014; 22(3): 329–334.

5. *Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics. 2005; 171(4): 2113–2121.

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРОНХОЛИТИКА ТИОТРОПИЯ БРОМИД ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.П. Путеев, С.В. Авдеев, А.Ю. Добродеев, В.В. Фальтин

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Представлены непосредственные результаты применения методики высокочастотной вентиляции независимого легкого с ингаляцией бронхолитика тиотропия бромида на протяжении основного этапа оперативного вмешательства у больных раком лёгкого с хронической обструктивной болезнью легких, которая демонстрирует высокую эффективность в плане предотвращения развития интра- и послеоперационных осложнений.
Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, хроническая обструктивная болезнь легких, искусственная вентиляция легких, бронхолитики.

HIGFREQUENCY LUNG VENTILATION AND USIG BRONCHODILATORS TIOTROPIUM DURING THORACIC SURGERY IN PATIENTS WITH LUNG CANCER WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.P. Puteev, S.V. Avdeev, A,Y.Dobrodeev, V.V. Faltin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

We present the immediate results of the application of high-frequency ventilation techniques with independent lung inhaled bronchodilator tiotropium bromide for the main stage of surgery in patients with lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease, which demonstrates high efficiency in terms of prevention of intra- and postoperative complications.
Key words*:* non-small cell lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, mechanical ventilation, bronchodilators.

Актуальность

Рак легкого в России у 90% мужчин и у 75% женщин ассоциируется с курением, которое является основным фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в результате чего возможности проведения лечения значительно снижаются [1].

Особенность оперативных вмешательств по поводу рака легкого заключается в том, что на основном этапе операции часто требуется выключение из вентиляции пораженного (независимого) легкого [2]. Однако при наличии у больного НМРЛ сопутствующей хронической патологии легких, сопровождающейся дыхательной недостаточностью, хирургическое лечение становится практически противопоказанным [3], так как больные не способны перенести этап однолегочной вентиляции.

В связи с этим в последние годы проблему вентиляционного обеспечения для независимого легкого на основном этапе оперативного вмешательства пытаются решать за счет дифференцированной вентиляции с высокочастотной вентиляционной поддержкой [4, 5]. Кроме того, для профилактики интра- и послеоперационных осложнений достаточно активно разрабатывается и внедряется комплекс мероприятий, включающий санации трахеобронхиального дерева, ингаляции антисептиков, муколитиков, бронхолитиков, гормонов и протеолитических ферментов, а также проведение дыхательной гимнастики.

Таким образом, представляются актуальными исследования по оптимизации анестезиологического обеспечения у больных НМРЛ с ХОБЛ с использованием новых методик дифференцированной вентиляции, а также проведению лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение бронхо-легочных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периодах.

Материал и методы

В исследование включено 25 больных НМРЛ I–III стадии с ХОБЛ, находившхеся на лечении в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ.

В рамках комбинированного лечения у всех больных проводилась предоперационная химиотерапия +/– лучевая терапия и радикальная операция. По показаниям применялась адъювантная химиолучевая терапия.

Больные раком легкого с ХОБЛ были разделены на 2 группы:

I группа (основная) – проводилась дифференцированная вентиляция легких с применением методики катетерной высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для независимого

легкого аппаратом ZisLine JV-100 с частотой 70–95 циклов в минуту и газотоком 5–7 л/мин, при этом через встроенный в контур микропомповый небулайзер Aeroneb Pro интраоперационно вводился бронхолитик тиотропия бромид в дозе 18 мкг (2 ингаляции по 15 мин с интервалом 60 мин) (10 больных).

II группа (контрольная) – проводилась традиционная однолегочная ИВЛ с вентиляцией зависимого легкого в принудительном режиме и коллабированием независимого легкого на период основного этапа оперативного вмешательства (15 больных).

Результаты

Проведенное исследование показало, что использование в основной группе методики дифференцированной вентиляции легких с вентиляцией независимого легкого в высокочастотном режиме и ингаляцией тиотропия бромида на основном этапе оперативного вмешательства позволило во всех случаях улучшить газовый состав артериальной крови (рост парциального напряжения кислорода) путём уменьшения шунтирования и бронхообструктивного компонента, что в конечном итоге предотвращало развитие гипоксемии в интра- и ближайшем послеоперационном периоде и позволяло поддерживать уровень сатурации 97–99%. При этом в раннем послеоперационном периоде не было зафиксировано осложнений со стороны бронхо-лёгочной системы.

В контрольной группе основной этап оперативного вмешательства в 40% случаев был сопряжен с развитием интраоперационной гипоксемии.

Выводы

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что методика высокочастотной вентиляции независимого легкого с ингаляцией тиотропия бромида на протяжении основного этапа оперативного вмешательства у больных раком лёгкого с ХОБЛ демонстрирует высокую надежность и эффективность в плане предотвращения интраоперационных (гипоксемия) и послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д.* Качество жизни онкологических больных. Томск: Печатная мануфактура, 2011; 152.

2. *Slinger P.* Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery. Springer Science & Business Media. 2011; 732.

3. *Szegedi L.L.* Pathophysiology of one-lung ventilation. Anesthesiol. Clin. North America. 2001 Sep; 19(3): 435–453.

4. *Белялова Н.С., Дворниченко В.В., Менг А.А., Моклоков А.В., Лелявин Б.И., Сокольников М.В., Хаматов Р.К.* Факторы риска хирургии легких: возраст и респираторная функция. Рос. онкол. журн. 2009; 1: 48–50.

5. *Федорова Е.А., Выжигина М.А., Гальперин Ю.С., Жукова С.Г., Титов В.А., Годин А.В.* Постоянное положительное давление в дыхательных путях и высокочастотная вентиляционная поддержка независимого легкого у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Анестезиология и реаниматология. 2004; 1: 31–35.

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ И ГОЛОСОВОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНИХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

И.В. Ребрикова,[1] А.П. Поляков[1], И.В. Решетов[2], М.В. Ратушный[1], О.В. Маторин[1], М.М.Филюшин[1]

Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Научно-клинический и образовательный центр пластической хирургии Первого Московского медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия[2]

Микрохирургическая фарингопластика висцеральными аутотрансплантатами выполнена 94 пациентам со злокачественными опухолями гортаноглотки и гортани, из них 19 пациентам выполнена установка голосового протеза. Комплексная реабилитация пациентов с местнораспространенными опухолями верхних пищеварительных и дыхательных путей с использованием висцеральных аутотрансплантатов и голосового протезирования способствует улучшению качества жизни и полноценной медицинской и социальной реабилитации. Одному пациенту выполнена трансплантация подвздошно-толстокишечного трансплантата. Данный метод пластики является экономически оправданным и позволяет восстановить и пищеварительную и голосовую функцию без использования эндопротезов.

Ключевые слова: опухоли верхних пищеварительных и дыхательных путей, фарингопластика, висцеральный аутотрансплантат, голосовое протезирование.

COMPLEX REHABILITATION FOR PATIENT WITH USING VISCERAL FLAP AND VOICE PROSTHESIS IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED TUMORS OF UPPER DIGESTIVE AND RESPIRATORY TRACT

A.P. Polyakov[1], I.V. Reshetov[2], M.V. Ratyshnyy[1], O.V. Matorin[1], I.V. Rebrikova[1], M.M. Filushin[1]

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia[1]

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Research and Educational Center of Plastic Surgery, Moscow, Russia[2]

Microsurgical pharynx reconstruction visceral flaps performed 94 patients with of larynx and hypopharynx cancers, of which 19 patients underwent installation of voice prosthesis. Complex rehabilitation of patients with visceral use of flaps and voice prosthesis improves quality of life and medical and social rehabilitation. One patient underwent transplantation of free ileocolon flap. This method is cost-effective and allows you to recover and digestive function and voice, without the use of implants.

Key words: tumors of upper digestive and respiratory tract, pharyngoplasty, visceral flap, voice prosthesis.

Актуальность

В результате успешного развития онкологической помощи улучшились показатели выживаемости пациентов со злокачественными опухолями местнораспространенных опухолей верхних пищеварительных и дыхательных путей [1]. Значительная распространенность опухолей данной локализации, сложность и стойкость нарушенных функций дыхания, речи, глотания, сопровождающихся длительной и нередко стойкой утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации и качества жизни этой категории пациентов в ряд важнейших медико-социальных задач [2, 3]. Одним из перспективных направлений современной онкологии является необходимость выполнения реконструктивно-пластических операций на этапе хирургического лечения онкологических пациентов со злокачественными опухолями с целью восстановления пищеварительной функции, а также необходимость восстановления речеобразовательной функции [4–6]. Благодаря этому значительно сокращаются сроки и качество реабилитации пациентов, а также снижается уровень инвалидизации оперированных больных [7, 8].

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 1992 по 2016 г. 94 пациентам с опухолями гортаноглотки и гортани в возрасте от 15 до 69 лет после хирургического лечения выполнена реконструкция глотки висцеральными аутотрансплантатами, из них 19 пациентам выполнена установка голосового протеза. Реконструкции выполняли одномоментно в 62% случаев, в отсроченном порядке – в 38% случаев. Рецидивные опухоли были у 56% пациентов, первичные – у 44%. Среди пациентов с первичными опухолями все были с III и IV стадиями заболевания. После хирургического лечения пациентам были сформированы дефекты покровных тканей, парциальные, циркулярные, сочетанные дефекты глотки. У 6 пациентов с дефицитом только покровных тканей глотку ушивали местными тканями, мягкие ткани восстанавливали сальниковым аутотрансплантатом. Для устранения дефектов глотки в качестве пластического материала были использованы 40 желудочно-сальниковых, 17 тонкокишечных, 29 толстокишечно-сальниковых аутотрансплантатов из фрагмента поперечной ободочной кишки, 1 аутотрансплантат из фрагмента сигмовидной кишки. С целью голосовой реабилитации пациентам выполнялось первичное и вторичное трахеопищеводное шунтирование с установкой голосового протеза. Техника установки голосового протеза была стандартной с использованием наборов Provox и Provox Vega Puncture Set. Одному пациенту выполнена трансплантация подвздошно-толстокишечного трансплантата.

Результаты и обсуждение

Сроки наблюдения за оперированными пациентами составили от 2 мес до 16 лет. Питание через рот было восстановлено в 94,6% случаев – у большей части пациентов в сроки до 30 дней. 16 (84%) пациентов после установки голосового протеза имеют удовлетворительную голосовую функцию. Осложнения в виде слюнных свищей наблюдались у 8,7% пациентов, нагноения раны шеи – у 6,5% пациентов. Тотальный некроз лоскута отмечен у 6,3% пациентов. Существенных осложнений со стороны органов брюшной полости не было. Аутотрансплантация подвздошно-толстокишечного лоскута позволила одномоментно восстановить утраченные пищепроводную и голосовую функции, без применения искусственных протезов, используя только собственные ткани, благодаря этому значительно сокращается срок реабилитации, существенно улучшается качество жизни пациента, отсутствуют осложнения и трудности, связанные с голосовыми эндопротезами.

Заключение

Метод аутотрансплантации висцеральных трансплантатов позволяет снизить сроки и повы-

сить качество реабилитации пациентов без клинически значимого донорского ущерба, этот метод является предпочтительным для восстановления верхних пищеварительных путей, особенно при циркулярном дефекте верхних пищеварительных путей. Комплексная реабилитация с использованием висцеральных аутотрансплантатов и голосового протезирования в реабилитации пациентов после радикального лечения местнораспространенных опухолей верхних пищеварительных и дыхательных путей способствует улучшению качества жизни пациентов и полноценной медицинской и социальной реабилитации. Использование подвздошно-толстокишечного лоскута экономически оправдано, поскольку отсутствуют осложнения, связанные с голосовыми эндопротезами, значительно сокращается срок реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2014 г. М., 2016; 11–12.
2. *Pereira da Silva A., Feliciano T., Vaz Freitas S., Esteves S., Almeida E Sousa C.* Quality of life in patients submitted to total laryngectomy. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619472 2015; 29(3): 382–8. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.09.002.
3. *Новожилова Е.Н., Махсон А.Н.* Восстановление голосовой и дыхательной функции у больных после ларингэктомии и ларингфарингэктомии по поводу рака. М., 2015; 6–8.
4. *Chim H., Salgado Ch.J., Seselgyte R., Wei Fu-Ch., Mardini S.* Principles of Head and Neck Reconstruction: An Algorithm to Guide Flap Selection. Semin Plast Surg. 2010 May; 24(2): 148–54. doi: 10.1055/s-0030-1255332.
5. *Tang C.G., Sinclair C.F.* Voice Restoration After Total Laryngectomy. Otolaryngol Clin North Am. 2015 Aug; 48(4): 687–702. doi: 10.1016/j.otc.2015.04.013.
6. *Gharb B.B., Rampazzo A., Hsu C.T., Bassetto F., Spilimbergo S., Chen H.C.* Histological changes of the voice tube and possible clinical consequences after voice reconstruction with free ileocolon flap. Ann Plast Surg. 2013 Jul; 71(1): 109–13. doi: 10.1097/SAP.0b013e31824680a9.
7. *Perrone F., Gharb B.B., Rampazzo A., Ngo Q.D., Chen H.C.* The use of a chimaeric sero-muscular flap to prevent anastomotic leakage in head and neck reconstruction with free ileocolon flap. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Jun; 65(6): 752–6. doi: 10.1016/j.bjps.2011.12.025.
8. *Kim Evans K.F., Mardini S., Salgado C.J., Chen H.C.* Esophagus and Hypopharyngeal Reconstruction. Semin Plast Surg. 2010 May; 24(2): 219–26. doi: 10.1055/s-0030-1255339.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВОГО ТРОМБОЗА ПОЧЕЧНОЙ ВЕНЫ И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

Т.А. Решетова

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия

Представлен первый опыт применения нового метода эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) с целью оценки опухолевого тромбоза почечной вены и нижней полой вены (НПВ), а именно уровня распространения тромба при раке почки, сопоставление полученных результатов с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), подтверждение полученных результатов интраоперационно и по данным гистологического исследования.

Ключевые слова: рак почки, тромбоз нижней полой вены, тромбоз почечной вены, эндоскопическая ультрасонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

THE FIRST EXPERIENCE OF USING ENDOSCOPIC ULTRSOUND IN RENAL VEIN AND INFERIOR VENA CAVA THROMBUS IN CASE OF RENAL CELL CARCINOMA

T.A. Reshetova

Chelyabinsk Regional Oncological Clinical Dispansary, Chelyabinsk, Russia

The subject of this research is the first experience endoscopic ultrasound in renal vein and inferior vena cava thrombous in case of renal cell carcinoma. Data received was compared with description of CT, MRI, undergoing surgery and histopathological examination.

Key words: renal cell carcinoma, inferior vena cava thrombus, renal vein thrombus, endoscopic ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging.

Актуальность

В настоящее время существуют различные методы диагностики инвазии опухоли в сосуды почки и оценки венозного тромбоза. Большая часть методов не может ответить на все поставленные вопросы либо они дорогостоящи и доступны не во всех лечебных учреждениях. Метод ЭУС является новым методом для оценки опухолевой инвазии в сосуды и определении признаков их тромбоза [1], но в последние года доказана его высокая точность

при визуализации стенок сосудов, вовлеченных в опухолевый процесс панкреато-дуоденальной области. Учитывая отсутствие данных о точности метода ЭУС в оценке инвазии опухоли в сосуды почки, наличия опухолевого тромбоза НПВ и почечных вен, актуальным является изучение данного вопроса и определение места изучаемого метода в диагностике распространенности опухолевого тромбоза венозной системы, инвазии опухоли в стенку почечных вен и НПВ, сопоставление полученных результатов с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), подтверждение полученных результатов интраоперационно и по данным гистологического исследования.

Материал и методы

В группу наблюдения вошли 23 пациента с признаками опухолевого венозного тромбоза по данным УЗИ, КТ и МРТ. В условиях ГБУЗ ЧОКОД выполнялась МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства на аппарате SIGNA 1,5T HDe (General Electric). Исследования проведены с использованием 8-канальной катушки «torsopa». Выполнены в трех проекциях импульсные последовательности Т1ВИ, Т2ВИ, Т2ВИ FatSat, Dualecho, диффузионно – взвешенные изображения (b=0, b=1000) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), Т1ВИ с болюсным контрастным усилением.

МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось пациентам при наличии противопоказаний к МРТ и при проведении исследований в других учреждениях. В ГБУЗ ЧОКОД исследования были выполнены на аппарате Toshiba Aquilion 64 CT Scanner с помощью стандартного протокола сканирования по 5 мм с дальнейшей реконструкцией по 1 мм для построения мультипланарных реконструкций. При болюсном контрастировании всем пациентам выполнялась кортико-медуллярная фаза, нефрографическая фаза и экскреторная.

Всем пациентам с признаками опухолевого тромба при раке почки по данным КТ и МРТ выполняли ЭУС с анестезиологическим пособием под общим наркозом. Исследование выполняли на аппарате ALOKA Alpha 5 с использованием гибкого эндоскопа с УЗИ датчиком GIF–UE 160. Трансэзофагеально эндоскоп проводился до двенадцатиперстной кишки, на уровне которой проводился осмотр области интереса. А также всем пациентам проводилось УЗИ НПВ. У 3 пациентов при проведении ЭУС ввиду анатомических особенностей двенадцатиперстной кишки осмотр проведен не в полном объеме и оценить распространение опухолевого тромба по НПВ посредством этой методики не представлялось возможным. При отсутствии отдаленных метастазов и противопоказаний к оперативному вмешательству по сопутствующей патологии 15 пациентам была проведена операция в объеме нефрэктомии и тромбэктомии. Операционный материал – удаленная почка с опухолевой массой и сосудами, а также фрагмент резецированной НПВ с тромбом – направлялся на гистологическое исследование.

Результаты исследования

По данным исследований КТ и МРТ у 8 из 23 пациентов были выявлены признаки тромбоза почечной вены, у 15 из 23 пациентов определялись признаки тромбоза и почечной вены, и НПВ с различными уровнями краниального распространения тромба. При проведении ЭУС у 20 пациентов (3 пациента, у которых ЭУС не было выполнено в полном объеме, исключены из группы наблюдения) полученные данные были сопоставимы с результатами КТ и МРТ у 16 пациентов (в 80%). У 15 пациентов, которым было проведено оперативное вмешательство, данные операции и гистологического исследования в оценке опухолевого тромбоза, полученные на дооперационном этапе, соответствовали результатам ЭУС – 93% случаев (у 14 пациентов), данным КТ/МРТ в 80% случаев (у 12 пациентов).

Выводы

Метод ЭУС имеет сопоставимую с КТ и МРТ информативность в оценке опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ. Недостатками метода являются его инвазивность, необходимость сопровождения его анестезиологическим пособием, наличие технических ограничений при анатомических особенностях двенадцатиперстной кишки и необходимость наличия высококвалифицированных специалистов в штате, в результате чего применение данного метода в повседневной практике ограничено, но рекомендовано в качестве уточняющей методики при остающихся вопросах. Перспективным направлением является применение данного метода в оценке инвазии в сосуды и в стенку НПВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mangiavillano B., Arcidiacono P.G., Pasta A., Bertini R., Boemo C., Testoni P.A.* Could EUS be useful for evaluating right renal vein and inferior vena cava thrombosis due to renal cell carcinoma? Report of 3 cases. Gastrointest Endosc. 2007 Jul; 66(1): 154–6.

2. *Sisman G., Erzin Y.Z., Senturk H.* Diagnosis of adrenocortical carcinoma via endosonography-assisted fine-needle aspiration of inferior vena cavathrombosis: first case in the literature. Dig Endosc. 2013 May; 25(3): 338–9. doi: 10.1111/den.12028.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ КИСТЫ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ЛАПАРОТОМНОЙ ТАЗОВОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Т.Т. Роговская

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, Россия

В исследовании представлены данные о 648 больных раком эндометрия, которым выполнена экстирпация матки с придатками и тазовой лимфодиссекцией открытым и лапароскопическим доступом. Всем пациентгам в послеоперационном периоде выполнялось ультразвуковое исследование малого таза. Лимфатические кисты сформировались у 320/648 (49,4%) больных: 179/320 (55,9%) после лапаротомных операций и 141/320 (44,06%) после лапароскопических операций (p=0,01). Симптомные лимфокисты выявлены у 5,6% пациентов.
Ключевые слова*:* лимфатические кисты, тазовая лимфодиссекция, рак эндометрия, лапароскопия.

LYMPHOCYSTS AFTER LAPAROSCOPIC AND OPEN PELVIC LYMPHADENECTOMY FOR PATIENSWITH ENDOMETRIAL CANCER

T.T. Rogovskaya

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

In the study presented data of 648 endometrial cancer patients who underwent hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy with laparoscopic and open approach. Ultrasound examination of the pelvis was carried out for all patients after surgery. The overall incidence of lymphocysts was 320/648 (49.4%): 179/320 (55,9%) after open surgery and 141/320 (44.06%) after laparoscopy (p=0,01). A symptomatic lymphocyst is occurring in 5.6% of patients.
Key words: lymphocysts, pelvic lymphadenectomy, endometrial cancer, laparoscopy.

Актуальность

Рак эндометрия занимает ведущее место в структуре онкогинекологической заболеваемости [1]. Основным методом лечения рака тела матки остается хирургический в объеме экстирпации матки с придатками ± тазовой лимфаденэктомией [2–5]. Лимфатические кисты являются специфическим осложнением тазовой лимфодиссекции [6–7].

Цель – установить частоту возникновения лимфатических кист у больных раком тела матки после тазовой лимфодиссекции, выполненной лапароскопическим и открытым доступом. Определить факторы, имеющие влияние на возникновение данного осложнения в обеих группах.

Материал и методы

В сравнительном аспекте изучены две группы больных: в основную группу включены 327 больных, которым экстирпация матки с придатками с двусторонней тазовой лимфаденэктомией выполнялась лапароскопическим доступом, в группу сравнения (лапаротомную) включена 321 пациентка (таблица)

После выполнения тазовой лимфодиссекции перитонизация забрюшинных пространств не выполнялась и устанавливался один пассивный дренаж в малый таз. Для диагностики лимфатических кист выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза на 5–14-е сут после операции [8,9].

Результаты

Забрюшинные лимфатические кисты диагностированы в 320/648 (49,4%) случаях: у 141/320 (44,1%) больных основной группы и у 179/320 (55,9%) пациенток группы сравнения (p=0,01). Большинство лимфатических кист имели бессимптомное течение 284/320 (88,7%). Симптомные лимфатические кисты (боль, повышение температуры тела, учащенное мочеиспускание, гидронефроз) зарегистрированы в 36/320 (11,3%) случаях: у 15/320 (4,6%) больных после лапароскопических операций и у 21/320 (6,5%) пациентки после операций, выполненных открытым доступом. Средний размер (по максимальному диаметру) бессимптомных лимфатических кист составил 39,9 мм (от 1 до 114 мм), симптомных – 82,3 мм (от 32 до 155 мм) [p=0,02]. В 203/320 (63,4%) случаях лимфокисты располагались над сосудами, из них проявились симптомами 15 (7,4%), у 117/320 (36,6%) больных лимфокисты находились под подвздошными сосудами, из них симптомные – 21 (17,9%) [p=0,003]. Возраст, индекс массы тела, стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли не имели достоверного влияния на частоту образования лимфатических кист. Вскрытие и дренирование симптомных лимфатических кист у 6 больных осуществлялось лапароскопическим доступом, у 4 пациенток – лапаротомным, остальные случаи велись консервативно.

Таблица

Общая характеристика больных в исследовании

Параметры	Лапароскопия (n=327)	Лапаротомия (n=321)	p
Возраст (годы)	59,8 (25-88)	60,4 (34-82)	0,46
ИМТ (кг/м^2)	32,7 (18,31-60,97)	30,0 (18,73-47,22)	0,37
Число удаленных лимфоузлов	12,6 (4-31)	12,5 (2-35)	0,87
Стадия FIGO, n (%)			
IAIBIIIIIA	195 (59,63%)	133 (41,43%)	0,38
IIIB	98 (29,97%)	91 (28,35%)	0,65
IIIC1	16 (4,89%)	50 (15,58%)	0,06
IVB	2 (0,61%)	6 (1,87%)	0,073
	0 (0,00%)	2 (0,62%)	0,076
	16 (4,89%)	29 (9,03%)	0,019
	0 (0,00%)	10 (3,12%)	<0,001
pN			
N1	16 (4,89%)	35 (10,9%)	0,04
N0	311 (95,11%)	286 (89,1%)	0,04
Гистологический тип, n (%)			
Эндометриоидная	297 (90,83%)	256 (79,75%)	0,2
Серозная	12 (3,67%)	29 (9,03%)	0,03
Другие	18 (5,5%)	36 (11,21%)	0,04
Дифференцировка, n (%)			
G1	207 (63,30%)	96 (29,91%)	<0,001
G2	99 (30,28%)	140 (43,61%)	0,035
G3	21 (6,42%)	85 (26,48%)	<0,001

Выводы

Забрюшинные лимфатические кисты после расширенных гистерэктомий по поводу рака тела матки формируются у 49,4% больных. Возраст, индекс массы тела и стадия заболевания не влияют на частоту образования лимфокист. Частота образования лимфокист выше в группе лапаротомных операций. Симптомные лимфатические кисты в большинстве случаев располагаются ниже подвздошных сосудов и/или имеют размер более 50 мм.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Берлев И.В., Ульрих Е.А., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Козлова Е.Н., Гусейнов К.Д., Бондарев Н.Э., Сапаров А.Б., Ибрагимов З.Н., Трифанов Ю.Н., Роговская Т.Т., Хаджимба А.С., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М.* Эндовидеохирургия (минимальная инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Вопросы онкологии. 2016; 62 (2): 196–207.

2. *Бохман Я.В.* Лимфатическое метастазирование при раке эндометрия. Вопросы онкологии. 1962; 8: 98–107.

3. *Олейник В.В.* Лимфатические кисты после расширенных операций по поводу рака шейки и тела матки [дис. … канд. мед. наук]. [СПб.]; 1996.

4. *Charoenkwan K., Kietpeerakool C.* Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; Issue 6. doi: 10.1002/14651858.CD007387.pub3.

5. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Sessa C.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; 0: 1–26. doi:10.1093/annonc/mdv484.

6. *Frost J.A., Webster K.E., Bryant A., Morrison J.* Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; Issue 9. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub3.

7. *Kim H.Y., Kim J.W., Kim S.H., Kim Y.T., Kim J.H.* An analysis of the risk factors andmanagement of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. Cancer Research and Treatment. 2004; 36 (6): 377–383.

8. *ASTEC study group, Kitchener H., Swart A.M., Qian Q., Amos C., Parmar M.K.* Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009; 373: 125–136. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3.

9. *Zikan M., Fischerova D., Pinkavova I., Slama J., Weinberger V., Dusek L., Cibula D.* A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. Gynecologic Oncology. 2015; 137: 291–298.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ

Е.О. Родионов, М.М. Цыганов, Л.А. Ефтеев, И.В. Дерюшева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Изучены результаты комбинированного лечения 62 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. В основной группе (n=30) проведено комбинированное лечение с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии после НАХТ на основании уровней экспрессии генов ABCC5, RRM1, ERCC1, BRCA1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS. В группе контроля (n=32) проведено 3 курса эмпирической адъювантной химиотерапии. Показатель безрецидивной выживаемости больных в основной группе составил 90,0%, в контрольной группе – 56,3%. Различия статистически значимы (по критерию Фишера, p=0,004). Таким образом, разработанный алгоритм персонализированного назначения АХТ позволяет повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, гены монорезистентности, химиорезистентность, персонализированная химиотерапия.

PERSONALIZED ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF III STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.O. Rodionov, M.M. Tsyganov, L.A. Efteev, I.V. Deryusheva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

We studied the results of combined treatment of 62 patients with III stage non-small cell lung cancer. In the study group (n=30) conducted combined treatment with a personalized adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy based on levels of expression genes *ABCC5, RRM1, ERCC1, BRCA1, TOP1, TOP2a, TUBB3* and *TYMS*. In the control group (n=32) we conducted an empirical courses of adjuvant chemotherapy. Disease-free survival of patients in the study group was 90.0% and 56.3% in the control group. Differences are statistically significant (p = 0,004). Thus, designed treatment algorithm enables to increase the effectiveness of the treatment NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, monoresistance genes, chemoresistance, personalized chemotherapy.

Актуальность

Формирование устойчивости опухоли легкого к конвенциональным химиопрепаратам принадлежит генам монорезистентности *BRCA1*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* и *TYMS*, в связи с чем экспрессию данных биомаркеров в опухолевой ткани важно учитывать для персонализации лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1, 2, 3].

Цель исследования – улучшение результатов комбинированного лечения НМРЛ III стадии с использованием предоперационной химиотерапии, радикального хирургического вмешательства и персонализированного назначения адъювантной химиотерапии на основании уровня экспрессии генов монорезистентности в опухоли.

Материал и методы. В проспективное исследование было включено 62 больных НМРЛ III стадии, которые были распределены на две группы. Пациентам обеих групп проводилось 2 курса неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорелбин/карбоплатин и радикальное хирургическое вмешательство. Пациентам основной группы (N=30) проведено 3 курса адъювантной химиотерапии на основании уровней экспрессии генов *ABCC5, RRM1, ERCC1, BRCA1, TOP1, TOP2a, TUBB3* и *TYMS* (патент РФ на изобретение №2593342 от 10.08.16). Больным контрольной группы (N=32) послеоперационная химиотерапия проводилась по прежней схеме (патент РФ на изобретение 2455986 от 20.07.2012).

Состав групп больных по полу, возрасту, локализации процесса, форме роста опухоли, стадии, морфологическому типу опухоли сопоставим.

Непосредственно после удаления препарата у больных основной группы произведен забор материала для молекулярно-генетического исследования (опухолевая ткань, неизмененная ткань легкого). Выделение РНК из опухолевой ткани производилось с помощью набора Plus RNeasy mini Kit (Qiagen, Germany). Уровень экспрессии генов ABC и монорезистентности оценивался при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000, Corbett Research Australia.

Результаты

После проведения 2 курсов НАХТ в обеих группах наиболее распространенным эффектом явилась

стабилизация процесса у40 больных (64,5%; 95% ДИ 52,1% – 75,3%). У 20 больных (32,3%; 95% ДИ 22,0% – 44,6%) зафиксирована частичная регрессия, и лишь у 2 больных (3,2%; 95% ДИ 0,9% – 11,0%) – полная регрессия опухолевого процесса. Прогрессирования заболевания выявлено не было. Отличия больных в сравниваемых группах оказались статистически не значимыми (χ^2=3,338, p=0,159). Статистически не значимых отличий по количеству осложнений при проведении НАХТ и АХТ в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05).

В основной группе выполнено статистически значимо больше билоб- и лобэктомий, чем пневмонэктомий (χ^2=7,489, p=0,027), что связано с большим количеством частичных регрессий после неоадъювантной химиотерапии и органосохраняющих операций с реконструктивно-пластическим компонентом в основной группе по сравнению с группой контроля.

В основной группе смена режима адъювантной химиотерапии проведена у 23 больных (76,5%) – в 15 случаях (50,0%) на гемцитабин 1000 мг/м^2 (1-й, 8-й дни) / карбоплатин, в 3 случаях (10,0%) – паклитаксел 175 мг/м^2 / карбоплатин и в 2 случаях (6,7%) – доксорубицин 50 мг/м^2 / карбоплатин. У 7 пациентов (23,3%) продолжена химиотерапия по схеме винорелбин 25 мг/м^2 (1-й, 8-й дни) / карбоплатин.

Прогрессирование заболевания в основной группе наблюдалось у 3 (10,0%; 95% ДИ 3,5% – 25,6%) больных, у одного из которых в течение первого года наблюдения, у двух других в течение второго года. В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено у 14 (43.8%) больных (95% ДИ 28,2% – 60,7%). В течение первого года наблюдения прогрессирование выявлено у 9 (28,1%) больных. За второй год наблюдения в группе контроля зарегистрирован 1 (3,1%) случай прогрессирования, еще у 4 (12,5%) пациентов случаи прогрессирования выявлены на третьем году наблюдения.

Показатель безрецидивной выживаемости больных в основной группе составил 90,0% (95% ДИ 74,4% – 96,5%), в контрольной группе – 56,3% (95% ДИ 39,3% – 71,8%). Различия статистически значимы (по критерию Фишера, F=0,004031).

Показатель общей выживаемости больных в основной группе составил 93,3% (95% ДИ 78,7% – 98,2%), в контрольной группе – 78,1% (95% ДИ 61,3% – 89,0%). Различия статистически недостоверны (по критерию Фишера, F=0,148822).

У больных основной группы была изучена связь экспрессии генов монорезистентности с основными клинико-морфологическими параметрами, выявлена слабая корреляция (только в группе с размером опухоли T_{3-4} уровень экспрессии генов ERCC1 и TOP2A был ниже, чем в группе T_{1-2} (p=0,0386 и p=0,0084 соответственно)).

Выводы

Разработанный алгоритм персонализированного назначения адъювантной химиотерапии больным НМРЛ после НАХТ позволяет преодолеть механизмы резистентности и повысить эффективность проводимого комбинированного лечения, улучшая показатели безрецидивной выживаемости на 33,7% по сравнению с группой контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stewart D.J.* Tumor and host factors that may limit efficacy of chemotherapy in non-small cell and small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 75(3): 173–234.

2. *Wei C.H., Gorgan T.R., Elashoff D.A., Hines O.J., Farrell J.J., Donahue T.R.* A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreatico-biliary cancers. Pancreas 2013; 42: 8.

3. *Li J., Li Z.N., Du Y.J., Li X.Q., Bao Q.L., Chen P.* Expression of MRP1, BCRP, LRP, and ERCC1 in advanced non-small-cell lung cancer: correlation with response to chemotherapy and survival. Clin Lung Cancer 2009; 10: 6: 414–421.

РЕЗЕКЦИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ЗАБРЮШИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

А.Б. Рябов[1,2], В.В. Черемисов[1,2], В.М. Хомяков[1,2], А.К. Костырыгин[1], Д.М. Пугаев[1,2], А.Н. Стецюк[1]

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения, г. Москва, Россия[1]

«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия[2]

Основной причиной отказа от хирургического лечения при местно-распространенных забрюшинных опухолях является вовлечение в патологический процесс магистральных сосудов, в частности нижней полой вены. Использование методов ангиохирургии позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: неорганные забрюшинные опухоли, саркома, резекция НПВ.

RESECTION OF THE VENA CAVA INFERIOR IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RETROPERITONEAL TUMORS

A.B. Ryabov[1,2], V.V. Cheremisov[1,2], V.M. Khomyakov[1,2], A.K. Kostrygin[1], D.M. Pugaev[1,2], A.N. Stetsyuk[1]

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (P. Hertsen MORI), Moscow, Russia[1]
P. Gertsen National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia[2]

The main reason for refusal of surgical treatment for locally advanced retroperitoneal tumors is the involvement of the great vessels, in particular the involvement of the inferior vena cava. The use of vascular surgery techniques can improve the immediate and long-term results treatment of these patients.
Key words: retroperitoneal tumor, sarcoma, resection vena cava inferior.

Актуальность

Несмотря на успехи в хирургическом лечении забрюшинных опухолей, частота радикальных и условно-радикальных операций колеблется от 43 до 95%, при этом остается достаточно высокой доля эксплоративных вмешательств (до 10%), а частота рецидивов заболевания после удаления опухоли превышает 50% [1–4]. Основной причиной отказа от радикального хирургического лечения является связь опухоли с органами брюшной полости (50%) и магистральными сосудами (40%), в том числе с нижней полой веной (НПВ) [5, 6].

Материал и методы

В торако-абдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2010 по 2016 г. резекции НПВ при местнораспространенных забрюшинных опухолях выполнены у 16 больных. Из них 5 (31%) мужчин и 11 (69%) женщин в возрасте от 25 до 72 лет. Средний возраст – 48 лет. Также было оперировано двое детей в условиях Морозовской детской ГКБ (г. Москва), 4 и 6 лет. У 9 больных опухоли были представлены лейомиосаркомой (G1-G3), у 4 – липосаркомой, у 2 – интрабдоминальной десмоидной опухолью, у 1 больной – гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО). У детей диагностированы забрюшинные нейробластомы.

Результаты

У всех оперированных больных удалось обеспечить хирургический клиренс (R0) по проксимальному и дистальному краям резекции НПВ (100%). У 1 больной с десмоидной фибромой забрюшинного пространства выполнено циторедуктивное оперативное вмешательство (R2). У 1 больной с забрюшинной лейомиосаркомой, распространяющейся в плевральные полости и средостение, также был выявлен положительный «циркулярный» край (R1) после мультивисцеральной резекции. У 8 больных выполнены краевые резекции НПВ с различными вариантами кавапластики. У 7 – вена ушита, у одного – выполнена имплантация заплаты из фрагмента аутоперикарда. Восьми больным выполнены сегментарные резекции нижней полой вены. Трем – произведено протезирование НПВ синтетическими протезами (гортекс, экофлон). У 2 больных операция сопровождалась правосторонней нефрэктомией и правосторонней гемиколэктомией. У 5 больных резекции НПВ не потребовали реконструкции. Одной больной с забрюшинной ДФ произведена резекция наружной подвздошной артерии с протезированием. Одной больной с ГИСО выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, правосторонняя гемиколэктомия и нефрэктомия с протезированием НПВ, левой почечной вены и имплантацией ее в протез. Частота послеоперационных осложнений составила 25% (4). У 3 пациентов осложнения grade I – IIIa (Clavien-Dindo, 2004) были купированы консервативно. Двум пациентам произведены реоперации по поводу внутрибрюшного кровотечения и спаечной непроходимости. 1 больная после удаления лейомиосаркомы с циркулярной резекцией НПВ с правосторонней нефрэктомией и краевой резекцией 12-перстной кишки скончалась в результате перитонита на фоне кишечных свищей – 6%. Отдаленные результаты лечения прослежены у 14 (87,5%) из 16 пациентов. Сроки наблюдения составили от 6 до 76 мес (медиана – 14 мес). Трое больных (18,7%) скончались от прогрессирования заболевания в сроки от 18 до 76 мес. Срок наблюдения составил 20 мес. Остальные пациенты живы, без признаков прогрессирования. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута.

Выводы

Вовлечение в патологический процесс НПВ при забрюшинных опухолях является показанием к выполнению ее резекции. Резекции НПВ не сопровождаются высоким уровнем осложнений (в том числе ТЭО) и летальности при условии полноценного планирования операции в условиях высокоспециализированного центра с адекватным материально-техническим обеспечением. При вовлечении в патологический процесс до 30% окружности НПВ допустима краевая резекция с кавапластикой, в

более распространенных случаях показана сегментарная резекция НПВ с различными вариантами реконструкции. Наличие адекватной коллатеральной сети позволяет выполнять циркулярные резекции НПВ без ее реконструкции на уровне ренокавального или инфраренального сегментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Стилиди И.С., Губина Г.И., Неред С.Н., Клименков А.А., Сельчук В.Ю., Тюрин И.Е., Какиашвили Н.Н.* Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Вестник Московского онкологического общества. 2006; 5: 3–5.

2. *Цвиркун В.В.* Неорганные забрюшинные образования: диагностика, хирургическое лечение [дис. д-ра мед. наук]. [Ростов-на-Дону]; 2000; 123.

3. *Erzen D, Sencar M, Novak J.* Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. J. Surg. Oncol. 2005 Jul 1; 91(1): 1–9.

4. *Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Бутенко А.В.* Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 739–748.

5. *Mullinax J.E., Zager J.S.,Gonzalez R.J.* Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. Cancer Control. 18(3): 177–187.

6. *Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Casali P.G.* Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. Cancer. 2004; 100: 2448–55.

7. *Lehnert T., Cardona S., Hinz U., Willeke F., Mechtersheimer G., Treiber M., Schwarzbach M.H.M.* Primary and locally recurrent etroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control andsurvival. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 986–93.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ РЕЦИДИВА ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ

Э.В. Семёнов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия
Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» г. Красноярск, Россия

Целью работы был поиск ранних маркеров рецидива поверхностных форм рака мочевого пузыря (РМП) после оперативного лечения по анализу осадка мочи с использованием метода проточной цитофлуориметрии. В исследование включено 46 пациентов с рецидивирующим течением поверхностного РМП, а также 35 – без рецидива заболевания. У всех пациентов исследовалась утренняя порция мочи. В ходе исследования получены достоверные различия в экспрессии маркеров между группами пациентов.
Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, раннее выявление, рецидив, цитофлуориметрия.

THE DETERMINATION OF MARKERS OF RECURRENCE OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER BASED ON THE DATA FLOW-CYTOMETRY

E.V. Semenov

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia
Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia

The aim of the work was to find early markers of recurrence of superficial bladder cancer form after surgical treatment by the analysis of urine sediment by the method of flow cytometry. The study included 46 patients with recurrent superficial bladder cancer, as well as 35 – without disease recurrence. Morning urine sample was study in all patients. The study obtained significant differences in the expression of the markers between the groups of patients.
Key words: superficial bladder cancer, early detection, relapse, cytometry.

Актуальность

Опухоли мочевого пузыря представляют собой актуальную проблему онкологии, составляя 70% новообразований органов мочевого тракта и около 4% в структуре всей онкологической патологии. В России на долю опухолей мочевого пузыря приходится 2,7% всех злокачественных новообразований. Мужчины болеют значительно чаще [1–4].

Раннее обнаружение РМП значительно повышает вероятность благоприятного исхода. Однако не существует достоверного способа ранней диагностики данного типа опухоли [1–5].

Представляется перспективным поиск ранних маркеров РМП, которые являются специфическим продуктом опухолевого роста либо системным ответом организма на опухоль. В настоящий момент не описано ни одного специфического молекулярного маркера РМП. С другой стороны, ответ организма на РМП реализуется через иммунную систему. Поэтому изучение показателей иммунитета, особенно местных и органоспецифических

Таблица

Уровни экспрессии антигенов CD13 и CD45 у больных поверхностным раком мочевого пузыря

Показатель	Пациенты РМП без рецидива n=35 Me (C25-C75)	Пациенты с рецидивом РМП n=46 Me (C25-C75)	Статистическая значимость различий
Количество $CD13^+$клеток,%	2,60 (1,70-4,30)	4,10 (3,00-5,90)	p>0,05
Количество $CD45^+$клеток,%	2,70 (1,90-6,00)	6,10 (4,00-7,90)	p>0,01

изменений является актуальным [1, 3, 4, 5].

Материал и методы

В исследование включено 46 пациентов с рецидивирующим течением поверхностного РМП (TaN_0M_0;$TisN_0M_0$ или $T_1N_0M_0$) и 35 пациентов без рецидива заболевания, получавших лечение на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Время до рецидива заболевания варьировало от 6 до 18 мес. Основным способом диагностики рецидива РМП являлось плановое цистоскопическое исследование с биопсией в рамках динамического наблюдения за пациентом. Материалом для исследования являлась первая утренняя порция мочи.

Из полученного биоматериала получали клеточный осадок, который затем дважды отмывали в PBS. Выделенные клетки в дальнейшем окрашивали моноклональными антителами к CD13, меченными PE (максимум флуоресценции на 578 нм), и CD45, меченными FITC (максимум флуоресценции на 525). Взвесь перемешивали и инкубировали в темноте 15 мин. Измерения флуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoII (BectonDickinson, США).

В связи с тем, что распределение полученных результатов отличалось от нормального, данные выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (C25–C75). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., USA).

Результаты

Уровни экспрессии антигенов CD13 и CD45 у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря представлены в таблице. У пациентов с развитием рецидива заболевания в клеточном осадке мочи количество клеток с экспрессией антигенов CD13 и CD45 отличается от таковых показателей пациентов, у которых рецидива не было.

Выводы

Полученные в ходе исследования данные позволяют предположить возможность использования CD13 и CD45 в качестве перспективных маркеров рецидива РМП после оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2017; 250.
2. *Лелявин В.К.* Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря: клинические и морфологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2013; 5(93): 53–59.
3. *Семенов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М.* Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря. Сибирское медицинское обозрение; 2015; 5: 13–22.
4. *Chu H., Wang M., Zhang Z.* Bladder cancer epidemiology and genetic susceptibility. Journal of Biomedical Research. 2013; 27(3): 170–178.
5. *Павлов В.Н., Измайлов А.А., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В., Измайлова С.М., Урманцев М.Ф., Алексеев А.В., Загитов А.Р., Кутлияров Л.М.* Молекулярные маркеры прогноза при раке мочевого пузыря. Онкоурология; 2012; 2: 32–37.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ МАТЕРИАЛА ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Сердюкова[1], Ю.А. Веряскина[2]

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия[1]
Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия[2]

В настоящее время на долю рака щитовидной железы (РЩЖ) приходится порядка 30% новообразований. Оценить морфологию узлов щитовидной железы на этапе цитологического анализа крайне трудно. Молекулы микроРНК стабильны, что позволяет оценить уровень их экспрессии в материале, полученном экстракцией с фиксированных препаратов. Методом ОТ-ПЦР в реальном времени проведен анализ уровней экспрессии миРНК-146b, -205, -187, -221, -199, -183 в образцах, полученных экстракцией с цитологических препаратов злокачественных и доброкачественных опухолей щитовидной железы. Показано, что анализ уровней экспрессии миРНК-146b и миРНК-221 позволяет повысить точность и информативность цитологического заключения, способствуя дифференциации папиллярного рака щитовидной железы от доброкачественных новообразований.

Ключевые слова: микроРНК, цитологическая диагностика, рак щитовидной железы, доброкачественные опухоли щитовидной железы.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF THE MATERIAL NEEDLE BIOPSY OF THYROID NODYLES

O.S. Serdyukova[1], Y.A.Veryaskina[2]

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia[1]
Institute of Molecular and Cellular Biology, SB RAS, Novosibirsk, Russia[2]

Presently, thyroid cancer can be found in 30% of all cases of benign tumor and local lump. It's very difficult to specify thyroid nodes morphology using cytological analysis. MicroRNA are relatively stable and can be detected and reliably measured in various biological materials, including archived cytological glass. In samples obtained by extraction from cytological specimens of malignant and benign tumors of thyroid, using RT-PCR in real time, we evaluated expression levels of microRNA-146b, -205, -187, -221, -199, -183. Discovered, that expression levels of microRNA-221and microRNA-146b can enhance accuracy and informative value of cytological report and can help do differentiate thyroid dendritic cancer from benign tumor.
Key words: microRNA, cytological analysis, thyroid cancer, benign tumor.

Введение

Ранняя диагностика злокачественных опухолей щитовидной (ЩЖ) железы является одним из основных факторов, определяющих успех лечения этой категории пациентов [1]. Алгоритм обследования пациентов должен включать следующие методы: физикальный, инструментальный, морфологический, молекулярно-генетический. На данный момент основным методом диагностики узловых образований ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием полученного материала. Однако в ряде случаев (10–30%) цитологические признаки являются неопределенными, и окончательный диагноз возможно установить лишь после хирургического вмешательства при гистологическом исследовании. Так, доброкачественное узловое образование и дифференцированный рак ЩЖ (до определенной стадии) имеют сходную клиническую картину [2]. Разработка новых методов диагностики неопределенных узлов ЩЖ, которые помогут уменьшить количество необоснованных резекций доброкачественных опухолей, является актуальной областью современных исследований [3]. Ранее в ИМКБ СО РАН была создана диагностическая панель ТИРОИД-ИНФО на основе молекулярных маркеров – микроРНК для ранней диагностики узловых новообразований ЩЖ (Колесников и др., 2015, 2016). МикроРНК (миРНК) представляют собой короткие (20–22 нуклеотида) некодирующие РНК, контролирующие множественные метаболические пути от момента зарождения организма. МиРНК обладают высокой стабильностью, что позволяет выделять их из фиксированных препаратов, что открывает широкие возможности для сравнительного анализа. Данная работа является частью исследования, направленного на создание диагностической панели для дооперационной дифференциальной диагностики образований ЩЖ, с последующим ее применением в практическом здравоохранении.

Целью исследования является разработка метода молекулярно-генетического анализа, позволяющего повысить точность и информативность цитологического заключения при диагностике опухолей ЩЖ.

Материал и методы

Материал для исследования получен экстракцией с цитологических препаратов опухолей ЩЖ: коллоидный узел (n=63), папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ) (n=44), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (n=30). Анализ уровня экспрессии миРНК проведен с использованием метода ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического коэффициента Манна – Уитни.

Результаты

Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК-146b, -205, -187, -221, -199, -183 между подгруппами ПРЩЖ и доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ показал статистически достоверное увеличение уровня экспрессии миРНК-146b порядка 30 раз ($p<0,05$), увеличение уровня экспрессии миРНК-205 в 2 раза ($p<0,05$), увеличение уровня экспрессии миРНК-187 в 6 раз ($p<0,05$), увеличение уровня экспрессии миРНК-221 в 7 раз ($p<0.05$), увеличение экспрессии миРНК-199 в 4 раза ($p<0,05$), увеличение экспрессии миРНК-183 в 2 раза ($p<0,05$) в подгруппе опухолей ПРЩЖ. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК-146b, -205, -187, -221, -199, -183 между подгруппами ПРЩЖ и подгруппой доброкачественных опухолей с диагнозом АИТ показал статистически достоверное увеличение уровня экспрессии миРНК-146b порядка 30 раз ($p<0,05$) и увеличение уровня экспрессии миРНК-221 в 5 раз ($p<0,05$) в подгруппе опухолей ПРЩЖ.

Выводы

Анализ уровней экспрессии миРНК-146b и миРНК-221 позволяет повысить точность и информативность цитологического заключения, способствуя дифференциальной диагностике ПРЩЖ от доброкачественных новообразований щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Федотов Ю.Н., Тимофеева Н.И., Черников Р.А., Слепцов И.В., Семенов А.А., Успенская А.А., Бубнов А.Н.* Диагностика злокачественных опухолей щитовидной железы: Вестник Санкт-Петербурского университета. 2009; 11(3): 211.

2. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы: Руководство. СПб.; 2006; 368.

3. *Buyukdereli G., Aktar Y., Kara E., Uguz A., Sonmez H., Iran J.* Radiol Role of 18F-fluorodeoxyglucose Positron E.mission Tomography/ Computed Tomography in the Evaluation of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. Iran J Radiol. 2016 Jan 10; 13(1): e21186. doi: 10.5812/iranjradiol.21186.

ПРОТЕИНФОСФАТАЗА 1В В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е.В. Слепцова[1], Е.С. Колегова[2]

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия[2]

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) часто характеризуется бессимптомным течением в начале заболевания и высокой агрессивностью в последующем. Актуален поиск белковых маркеров ранней диагностики ПРГШ. **Цель работы** – оценка возможности использования протеинфосфатазы 1В в сыворотке крови и ткани для ранней диагностики ПРГШ. **Материал и методы.** Исследовалась сыворотка крови и опухолевая ткань 34 больных ПРГШ ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$), 10 человек с хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с дисплазией эпителия (ХГЛ, DII-DIII). Анализ сыворотки крови и опухолевой ткани проводили с помощью ИФА набора PPM1B ELISA Kit на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020. **Результаты.** Сывороточный уровень PPM1B больных всех представленных групп различался в зависимости от стадии заболевания. Выявлены различия уровня PPM1B в сыворотке крови в группах здоровых лиц, больных ХГЛ (DII-DIII) и больных ПРГШ. В опухолевой ткани уровень PPM1B был в 5 раз выше, чем в сыворотке крови больных ПРГШ. **Заключение.** Показана принципиальная возможность использования определения уровня PPM1B для ранней диагностики ПРГШ.
Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, ранняя диагностика, протеинфосфатаза 1В.

PROTEIN PHOSPHATASE 1B IN THE PATHOGENESIS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK

E.V. Slepcova[1], E.S. Kolegova[2]

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) are often characterized by asymptomatic and a high aggressiveness subsequently. A searching of protein markers for early diagnosis of SCCHN is significant now. **Purpose.** To assess the possibility of using protein phosphatase 1B in serum and tissues for early diagnosis of SCCHN. **Materials and Methods.** We investigated the serum and tumor tissue of 34 patients with SCCHN (T1-4N0-3M0), 10 people with chronic inflammatory diseases of the larynx and hypopharynx with epithelial dysplasia (DII-DIII). Analyses of blood serum and tumor tissues were performed by ELISA PPM1B ELISA Kit in the microplate ELISA reader Anthos Reader 2020. **Results.** Serum levels of PPM1B were differed in all groups, depending on the stage of the disease. We found the differences in serum levels of PPM1B in groups of healthy individuals, patients with chronic inflammatory diseases of the larynx and hypopharynx with epithelial dysplasia (DII-DIII) and patients with SCCHN. The tumor tissue level PPM1B was 5 times higher than in the serum of patients with SCCHN. **Conclusions.** There was shown the possibility of using the PPM1B level for early diagnosis of SCCHN.
Key words: squamous cell carcinoma of head and neck, early diagnosis, protein phosphatase 1B.

Введение

Плоскоклеточный рак области головы и шеи (ПРГШ) составляет почти 90% всех опухолей этой локализации и отличается агрессивным течением [1–4]. Для своевременной диагностики ПРГШ необходимо изучить возможные пути клеточной регуляции этого заболевания. Известно, что процесс дефосфорилирования регулирует активность множества белков и является мало изученным при опухолевом росте. Протеомным анализом показано, что у больных ПРГШ содержание в сыворотке крови протеинфосфатазы 1В (PPM1B) зависело от стадии заболевания [5,6].

Цель работы – изучение уровня PPM1B в сыворотке крови и опухолевой ткани у больных с хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с дисплазией слизистой оболочки (ХГЛ, DII-III) и больных ПРГШ ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$) для определения возможности использования этого белка для ранней диагностики заболевания.

Таблица 1

Содержание PPM1B (ng/ml) в сыворотке крови больных ХГЛ (DII-III), ПРГШ и контрольной группы в зависимости от стадии заболевания

Группа	N	Me (Q1;Q2)	p
Контроль	10	0,27(0,15;0,42)	
ХГЛ, DII-III	10	0,403(0,36;0,46)	
$T_1N_0M_0$	9	0,61 (0,4;1,24)	p_0=0,006, p_1=0,03
$T_2N_{0-1}M_0$	12	0,74(0,36;0,9)	p_0=0, 02
$T_{3-4}N_{0-3}M_0$	13	1,1(0,59;1,7)	p_1=0,0002; p_2=0,03

Примечание: p_0 – значимость различий с контрольной группой; p_1 - значимость различий с группой ХГЛ, DII-III;p_2 – значимость различий с группой $T_{3-4}N_{0-2}M_{0.}$

Таблица 2

Содержание PPM1B (ng/ml) в сыворотке крови и опухолевой ткани больных ПРГШ.

	N	Me (Q1;Q2)
В сыворотке крови	23	0,74(0,5;1,23)
В опухолевой ткани	23	3,6(3,2;4,4)

Материал и методы

Исследовалась сыворотка крови и опухолевая ткань 34 больных ПРГШ ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$), 10 человек с ХГЛ (DII-III) и сыворотка крови 10 здоровых лиц. В работу включены первичные больные ПРГШ, поступившие на лечение в отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ. Работа проведена в соответствии с международными этическими нормами научных исследований, получено разрешение этического комитета института. Анализ проводили с помощью ИФА набора Human PPM1B ELISA Kit (MyBioSource) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.0. Результаты представлены как медиана (Me) с интерквартильным размахом (Q; Q3).

Результаты исследования

Анализ содержания PPM1B в сыворотке крови обследуемых лиц показал достоверное различие во всех группах. С ростом первичного опухолевого узла у больных ПРГШ наблюдался рост сывороточного уровня PPM1B (табл. 1). У больных ПРГШ ($T_1N_0M_0$) уровень сывороточного PPM1B был больше в 2 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,5 раза по сравнению с группой больных ХГЛ (DII-III). Выявлена положительная зависимость PPM1B от распространенности первичного опухолевого узла (r=0,59; p<0,05).

Анализ показал, что уровень PPM1B в опухолевой ткани был в 5 раз выше, чем в сыворотке крови больных ПРГШ (табл. 2).

Таким образом, показана зависимость содержания PPM1B в сыворотке крови от распространенности первичной опухоли у больных ПРГШ. Разница сывороточного и тканевого уровня PPM1B говорит о том, что основным источником этого белка в системном кровотоке является опухоль. PPM1B относится к семейству Mn2 +/Mg2 +-зависимых протеинфосфатаз, которые вовлечены в регуляцию различных клеточных функций. Показано, что PPM1B участвует в активации NF-κB через дефосфолирование IKKβ [8]. Экспрессия NF-κB в опухолевой ткани взаимосвязана с течением опухолевого процесса ПРГШ, рака почки и других локализаций [1, 7].

Выводы

Показана принципиальная возможность использования определения уровня PPM1B для ранней диагностики ПРГШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Уразова Л.Н., Какурина Г.В., Бычков В.А., Хричкова Т.Ю., Мельников А.А.* Плоскоклеточный рак головы и шеи: Молекулярные основы патогенеза. М.: Наука; 2016; 224.

2. *Кондакова И.В., Клишо Е.В., Савенкова О.В., Какурина Г.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Мухамедов М.Р.* Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и их тканевые ингибиторы как факторы метастазирования злокачественных новообразований головы и шеи. Биомедицинская химия. 2008; 54(5): 555–560.

3. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.* Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи. Вопросы онкологии. 2012; 58(1): 26–32.

4. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В.* Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2013; 2: 62–66.

5. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л.* Сравнительная характеристика белков сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Молекулярная медицина. 2015; 3: 35–39.

6. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.* Характеристика протеома биологических жидкостей при плоскоклеточных карциномах головы и шеи. Молекулярная медицина. 2013; 2: 33–37.

7. *Sun W., Yu Y., Dotti G., Shen T., Tan X., Savoldo B., Pass A.K., Chu M., Zhang D., Lu X., Fu S., Lin X., Yang J.* PPM1A and PPM1B act as IKKbeta phosphatases to terminate TNFalpha-induced IKKbeta-NF-kappaB activation. Cell Signal. 2009 Jan; 21(1): 95–102. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.09.012.

8. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Юрмазов З.А.* Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия протеасомной системой при метастазировании рака почки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012; 23(1): 27–32.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

И.О. Спивакова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

В СФО, как и в РФ в целом, наблюдается рост заболеваемости КРР. В течение 17-летнего периода заболеваемость колоректальным раком в регионе увеличилась на 58,9% (2,9% ежегодно). В структуре заболеваемости ЗНО населения региона КРР занимает 2-е место у мужчин и 3-е место у женской популяции. Показатель распространенности в СФО составил 198,8 на 100 тыс. населения; активная выявляемость – 11,7%; одногодичная летальность – 28,2%.
Ключевые слова: колоректальный рак, Сибирский федеральный округ (СФО), заболеваемость, смертность.

EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

I.O. Spivakova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The tendency towards increased incidence of colorectal cancer in Siberian Federal District correlates with Russian tendencies. Over a 17-year period, the incidence of colorectal cancer in the region has increased by 58.9% (2.9% annually). Colorectal cancer is the second most common cancer among males and third – among females of the region. The incidence rate for colorectal cancer in Siberian Federal District has been estimated to be198.8 per 100,000. Preventive medical examination is 11.7%, the 1-year mortality is 28.2%.
Key words: colorectal cancer, Siberian Federal District, incidence, mortality.

Введение

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время является актуальной проблемой современной онкологии. В структуре онкологической патологии КРР занимает 4-е место, при этом удельный вес среди всех заболеваний составляет 2–10% [1–3]. Ежегодно в мире диагностируется около 1 млн новых случаев рака толстой кишки, из которых 2/3 выявляется в экономически развитых странах, где колоректальный рак вышел уже на второе место [4]. В 2012 г. заболело более 1,36 млн человек и умерло около 700 тыс. больных [5]. В последние десятилетия повсеместно наблюдается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) данной локализации. В Сибирском федеральном округе (СФО) в 2015 году зарегистрировано 8680 впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) ободочной и прямой кишки, в отличие от 1999 г. – 5463 [6], в РФ – 68064 случаев (в 1999 г. – 46158). Стандартизованный показатель (СП) заболеваемости раком ободочной кишки в 2015 г. в СФО составил 15,4 на 100 тыс. населения ($^0/_{0000}$), рака прямой кишки – 12,2 соответственно. В РФ аналогичный показатель составляет 14,7 на 100 тыс. населения ($^0/_{0000}$), при раке ободочной кишки и 11,3 – при раке прямой кишки. В течение 17-летнего периода заболеваемость КРР в СФО увеличилась на 58,9% (2,9% ежегодно), в РФ – на 47,5% (2,5% ежегодно). Доля КРР в структуре онкозаболеваемости мужского населения за 2015 г. в регионе составляет 10,3%, занимая 2-е место после рака трахеи, бронхов и легкого (20,2%) и третье место у женского населения (10,9%) после новообразований молочной железы (20,4%) и кожи без меланомы (14,1%). В РФ доля КРР у мужчин составляет 11,4% (3-е место) и 11,7% (2-е место). В 2015 г. в СФО от колоректального рака умер 5 051 человек, В РФ – 40 208 больных. В структуре смертности населения России от ЗНО колоректальный рак занимает второе место (13,6%) после рака трахеи, бронхов, легкого (17,3%) [7]. В структуре смертности в регионе среди мужского населения КРР занимает 3-е место (10,2%) после рака трахеи, бронхов, легкого (30,3%) и желудка (10,5%), у женщин – 2-е место (15,1%) после рака молочной железы (15,7%).

Материал и методы

Информационной основой послужили данные форм №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и №35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по Сибирскому федеральному округу, данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики о численности и половозрастном составе населения.

Результаты и обсуждение

В СФО, как и в Российской Федерации в целом, наблюдается рост заболеваемости КРР. В регионе

в 2015 году зарегистрировано 8680 впервые выявленных случаев КРР. Среди административных территорий региона высокие показатели заболеваемости раком ободочной кишки регистрировались в Томской (21,8±1,3), Омской (20,6±1,4) и Новосибирской областях (19,3±1,1) у мужчин и в Иркутской области (17,2±0,9), Алтайском крае (15,8±0,9) и Омской области у женщин (15,7±0,9). Темп прироста заболеваемости раком ободочной кишки в СФО за 17-летний период у мужчин составил 48,3±6,4%; у женщин – 33,5±7,9%. Соотношение случаев рака ободочной и прямой кишки не изменяется последние несколько лет и составляет 1,3:1. Рак прямой кишки (РПК) наиболее часто встречался в Омской области (18,8±1,3), Республике Алтай (18,3±4,8) и в Иркутской области (17,8±1,2) среди мужского населения СФО; у женщин наибольшая заболеваемость РПК встречалась в Иркутской области (12,3±0,7), Республике Хакасия (11,6±1,5) и в Томской области (11,6±1,2). Темп прироста заболеваемости раком прямой кишки в СФО за аналогичный период в мужской популяции составил 80,8±13,3%; у женщин – 28,1±8,4%. Распространенность КРР на территории Сибирского федерального округа составила 198,8 на 100 тыс. населения. Современные достижения медицины позволили значительно улучшить диагностику КРР, однако в 2015 г. в СФО у 48,3% был диагностирован местнораспространенный процесс [8]. За 17-летний период отмечена выраженная тенденция к снижению показателей одногодичной летальности с момента установления диагноза КРР в СФО: в 1999 г. – 42,5%, в 2015 г. – 28,2%. Количество больных с ранними формами заболевания зависит от организации ранней диагностики, скрининга КРР, выявляемости больных на профилактических осмотрах, которая как в регионе (11,5%), так и в РФ (11,7%) остается низкой [9]. Диагностика местнораспространенного процесса является причиной высокой смертности больных, о чем свидетельствует показатель одногодичной летальности больных КРР, который в 2015 г. составил 28,2%, в РФ – 25,6%. Наиболее высоким данный показатель был в Забайкальском крае (35,6%), Республике Алтай (33,6%) и в Томской области (31,6%).

Таким образом, несмотря на улучшение диагностических возможностей и повышение уровня оснащенности учреждений современным медицинским оборудованием, регулярные профилактические осмотры и скрининговые программы, на территории СФО наблюдается неуклонный рост заболеваемости КРР, у большинства больных диагностируются III–IV стадии опухолевого процесса. Следовательно, проведение онкоэпидемиологических исследований, направленных на разработку научно обоснованных мер профилактики и ранней диагностики КРР среди населения региона, является важным и достаточно перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Мартынова Н.А.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения. Сибирский научный медицинский журнал. 2004; 24(2): 43–50.

2. *Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карпов А.Б., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.

3. *Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Гурина Л.И., Одинцова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э.* Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; 1: 51–55.

4. *Бородин Н.О., Мильчаков Д.Е.* Колоректальный рак как заболевание урбанизированного населения. Международный научно-исследовательский журнал. 2015; 1–4(32): 17–22.

5. *Алиев В.А., Расулов А.О., Барсуков Ю.А.* Современные возможности лечения метастатического колоректального рака. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2015; 26(1): 15–22.

6. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д.* Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики. Сибирский онкологический журнал. 2011; 3: 29–34.

7. *Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А.* Эпидемиология колоректального рака в Сибири и на Дальнем Востоке. Евразийский онкологический журнал. 2015; 3(06): 86–92.

8. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Г.В. Петрова.* Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва: 2017; 250.

9. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Москва: 2016; 236.

РЕКОНСТРУКЦИЯ СОСКОВО-АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

М.В. Старкова, Д.В. Багдасарова, Ф.Н. Усов, А.Д. Зикиряходжаев

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Восстановление сосково-ареолярного комплекса (САК) является заключительным этапом реконструкции молочной железы у пациенток, перенесших хирургическое лечение рака молочной железы. Существуют различные варианты реконструкции САК в зависимости от вида и объема хирургического вмешательства, а также индивидуальных особенностей и желаний пациентки. Целью настоящего исследования является оценка возможности использования того или иного метода реконструкции, анализ осложнений, а также определение показаний и противопоказаний.
Ключевые слова: сосково-ареолярный комплекс, реконструкция, свободная пересадка, экзопротез, татуаж.

THE NIPPLE-AREOLA COMPLEX RECONSTRUCTION IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

M.V. Starkova, F.N. Usov, A.D. Zikiryakhozhaev

MORI P.A. Herzen – branch of the national medical research radiological centre of the ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Nipple-areolar complex reconstruction is the final stage of the breast reconstruction in patients after breast cancer treatment. There are different variants of the nipple-areolar complex reconstruction, depending on the type and volume of surgery, and individual characteristics or patient desire. The aim of this study is to estimate the usability of different types of the reconstruction, analyze complications and understand indications and contraindications of these methods.
Key words: nipple-areola complex, reconstruction, free grafting, prosthesis, tattoo.

Актуальность

В настоящее время в мире существует большое количество различных видов реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Во многих случаях такие операции требуют удаления САК. Несмотря на хорошие косметические результаты, именно САК придает молочной железе ее естественный вид. Его отсутствие нарушает процессы психологической адаптации и ресоциализации пациенток в обществе. Развитие методов реконструкции САК берет свое начало в 1940 г., когда V.M. Adams впервые описал технику свободной пересадки САК при редукционной маммопластике, а также возможность пересадки ткани с половых губ [1, 2]. В 1972 г. D.R. Millard предложил использование фрагмента ткани контрлатерального соска для пересадки [3]. Многие пластические хирурги того времени задумывались о восстановлении САК и предлагали самые различные типы тканей для пересадки (ткань пальца ноги, хрящи уха, слизистые оболочки) [4, 5]. Концепция реконструкции САК в корне поменялась в 1980-х гг., когда впервые были предложены различные техники выкраивания лоскутов из местных тканей [6–8, 11, 12], а также в дополнение к таким методикам был предложен татуаж соска и ареолы, для восстановления цветовых параметров [9, 10].

Материал и методы

Объектом исследования явились 55 пациенток, наблюдавшихся в отделении реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П. А. Герцена с 2014 г. Средний возраст пациенток составил 42,6 г. Всем пациенткам было проведено комплексное или комбинированное лечение рака молочной железы. У 11 пациенток была применена техника реконструкции местными тканями, у 12 – свободная пересадка, 9 пациенткам выполнен татуаж, и у 23 пациенток реконструкция осуществлена с помощью индивидуальных экзопротезов. Максимальный срок наблюдения составил 25 мес.

Результаты

Осложнения отмечались в 21% случаев и были связаны с применением хирургической техники. У 7 (12,7%) пациенток после выполнения свободной пересадки САК отмечен некроз соска или ареолы. Выполнение реконструкции САК с использованием местных тканей повлекло за собой такие осложнения, как инфицирование послеоперационной раны – у 1 (1,8%) пациентки и полное рассасывание сформированного САК – у 4 (7,2%) пациенток. Большинство пациенток (85%) осталось удовлетворено полученными результатами. При использовании индивидуальных экзопротезов САК и моделирования с помощью татуажа серьезные осложнения не наблюдались.

Выводы

Необходим индивидуальный подход к каждой пациентке при выборе метода реконструкции САК. Основными вариантами реконструкции САК являются использование местных тканей и свободная аутотрансплантация, как методы, наиболее приближенные к восстановлению естественного вида САК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adams W.M.* Free transplantation of the nipples and areola. Surgery. 1944; 15: 186–189.
2. *Adams W.M.* Labial transplant for correction of loss of the nipple. Plast. Reconstr. Surg 1949; 4(3): 295–298.
3. *Millard D.R.Jr.* Nipple and areola reconstruction by split-skin graft from the normal side. Plast. Reconstr. Surg. 1972; 50(4): 350–353.
4. *Brent B., Bostwick J.* Nipple-areola reconstruction with auricular tissues. Plast. Reconstr. Surg. 1977; 60(3): 353–361.
5. *Klatsky S.A., Manson P.N.* Toe pulp free grafts in nipple reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1981; 68(2): 245–248.
6. *Muruci A., Dantas J.J., Noguerira L.R.* Reconstruction of the nipple-areola complex. Plast. Reconstr. Surg. 1978; 61: 558–560.
7. *Hartrampf C.R.Jr, Culbertson J.H.* A dermal-fat flap for nipple reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1984; 73: 982–986.
8. *Chang W.H.* Nipple reconstruction with a T flap. Plast. Reconstr. Surg. 1984; 73: 140–143.
9. *Becker H.* The use of intradermal tattoo to enhance the final result of nipple-areola reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1986; 77(4): 673–676.
10. *Spear S.L., Convit R., Little J.W.* Intradermal tattoo as an adjunct to nipple-areola reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1989; 83(5): 907–11.
11. *Shestak K.C., Gabriel A., Landecker A., Peters S., Shestak A., Kim J.* Assessment of long-term nipple projection: A comparison of three techniques. Plast. Reconstr. Surg. 2002; 110: 780.
12. *Shestak K.C., Gabriel A., Landecker A., Peters S., Shestak A., Kim J.* Assessment of long-term nipple projection: A comparison of three techniques. Plast. Reconstr. Surg. 2002; 110: 780.
13. *Hammond D.C., Khuthaila D., Kim J.* The skate flap purse-string technique for nipple-areola complex reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2007; 120: 399–406

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.А. Стародубцева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

В публикации освещается опыт применения неоадъювантной лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы, на фоне радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермией. Эффективность данного метода показана на примере 25 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом. В результате такого лечения удалось значительно увеличить процент сфинктерсохраняющих операций и тем самым повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова*:* локальная гипертермия, лучевая терапия, рак прямой кишки, радиомодификация.

TERMORADOITHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER

D.A. Starodubtseva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The publication highlights the experience of the application of preoperative radiation therapy in the mode of multifractional dose, on the background of radiosensitization capecitabine and local hyperthermia. The efficiency of this method shown in example 25 patients with biopsy-proven diagnosis. As a result of this treatment was able to significantly increase the percentage sphincteroplasty operations, thereby to improve the quality of life of patients

Key words: local hyperthermia, radiation therapy, rectal cancer, radiomodification.

Актуальность

В последние годы прослеживается рост заболеваемости раком прямой кишки [1, 2]. В нашей стране, по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, численность больных раком прямой кишки в 2015 г. составила 101,8 на 100 тыс. населения, что на 44% выше по сравнению с 2005 г. [3]. Большинство рандомизированных исследований показывают эффективность сочетания лучевой терапии и хирургического лечения [4]. Для усиления лучевого воздействия применяются различные радиомодификаторы. В настоящее время не существует рекомендаций по выбору радиомодификатора или их комбинации [5,6].

Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов с морфологически подтвержденным раком прямой кишки II–IVa стадии. Больные были разделены на 2 группы. Пациентам I группы (25 человек) проведен курс неоадъювантной дистанционной гамма-терапии в режиме мультифракционирования: 1,3 Гр 2 раза в день 5 дней в неделю до СОД 54 Гр. С целью радиосенсибилизации – капецитабин 2 раза в сутки; локальная гипертермия 3 раза в неделю за 1 ч до сеанса облучения при t=42–44°С, всего 10 сеансов. Ретроспективно была сформирована II группа из 25 больных. На первом этапе лечения пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД 2,0 Гр, 5 раз в неделю, на фоне капецитабина 2 раза в сутки, в дни проведения лучевой терапии до СОД 55–60 Гр. Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ через 6 нед после окончания облучения. Лучевые реакции оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995).

Результаты и обсуждение

Все пациенты удовлетворительно перенесли лечение. В I группе общая частота лучевых реакций составила 12%, во II – 28% (I–II степени по шкале RTOG/EORTC). В I группе у 2 (8%) пациентов была зарегистрирована полная регрессия первичной опухоли. Данным больным хирургическое лечение не проводилось. Во II группе такой результат достигнут лишь у 1 пациента (4%). Важным показателем также является доля сфинктерсохраняющих операций – 84% и 68% соответственно в I и II группе. К моменту окончания курса лучевой терапии у пациентов I группы признаки распространения опухоли на анальный сфинктер сохранялись только у 1 (4%) больного, а в II группе – у 4 пациентов (16%).

Выводы

В результате проведенного исследования была продемонстрирована эффективность применения терморадиотерапии в комбинированном лечении рака прямой кишки. Полирадиосенсибилизация приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций. Режим муль-

тифракционирования дозы позволяет подводить к опухоли максимальную суточную дозу с учетом времени восстановления сублетальных и потенциально летальных повреждений нормальных тканей, что является профилактикой развития острых лучевых реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карпов А.Б., Одинцова И.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.

2. *Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Гурина Л.И., Одинцова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э.* Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; 1: 51–55.

3. *Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С.* Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(1): 5–10. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-5-10.

4. *Каприн А.Д., Старинский В.В. , Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016.

5. *Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Усова А.В., Добродеев А.Ю., Симонов К.А., Тузиков С.А.* Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Способ комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки; Патент № 2599043 РФ, A61P35/00, A61N5/10, A61N1/28, A61K31/7068.

6. *Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А.* Комбинированное лечение местнораспространенного рака прямой кишки с использованием нестандартного курса сочетанной лучевой терапии. Материалы конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». М.; Онкохирургия инфо. 2011; 3 (2): 67–68.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) С ПАРАМЕТРАМИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

И.В. Степанов[1,2], Н.В. Крахмаль[1,2], С.Р. Алтыбаев[2], К.В. Рачковский[2], К.Ю. Христенко[1,2]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия[2]

Эпидермальный фактор роста играет важную роль в процессах дифференцировки и прогрессирования опухоли. Изучение экспрессии EGFR при раке прямой кишки необходимо для понимания инвазивных свойств опухолевых клеток. В проведенном исследовании была выполнена оценка экспрессии EGFR на разной глубине инвазии и проанализирована взаимосвязь экспрессионных характеристик этого маркера с параметрами лимфогенного метастазирования.
Ключевые слова: рак прямой кишки, экспрессия, EGFR, лимфогенное метастазирование.

CORRELATION BETWEEN EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGFR) EXPRESSION AND PARAMETERS OF LYMPHOGENOUS METASTASIS IN RECTAL CANCER

I.V. Stepanov[1,2], N.V. Krakhmal[1,2], S.R. Altybaev[2], K.V. Rachkovsky[2],K.U. Khristenko[1,2]

Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Scince, Tomsk, Russia[1]
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[2]

Epidermal growth factor plays an important role in tumor differentiation and progression. In rectal cancer EGFR expression researching is necessary for understanding the invasive properties of tumor cells. In this study assesment of EGFR expression was performed at different depths of invasion and the characteristics of this marker expression with the lymphogenous metastasis parameters was analyzed.
Key words: rectal cancer, expression, EGFR, lymphogenous metastasis.

Актуальность

Известно, что процессы жизнедеятельности опухолевых клеток во многом зависят от продукции ростовых факторов и их рецепторов. Одним из таковых является эпидермальный фактор роста (EGFR), представляющий собой тирозин-киназный рецептор, принадлежащий к семейству ErbB рецепторов мембран клеток. В норме связывание лигандов EGFR и трансформирующего фактора роста альфа (TGFα) индуцирует активацию рецепторов, что запускает erk и PI3K сигнальные пути, контролирующие клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию, апоптоз, ангиогенез [1, 2, 4]. В условиях опухолевого роста отмечается нарушение баланса регуляции данного каскада, вызываемого аномальной экспрессией EGFR клетками

первичной опухоли, нацеленного на усиление их выживаемости и стимуляцию пролиферации [3]. Ряд исследований показал, что высокий процент экспрессии EGFR наблюдается в 25–82% случаев рака прямой кишки [5]. Таким образом, экспрессия и мутация гена *EGFR* связаны с различными вариантами опухолевого прогрессирования и неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях различных локализаций.

Цель исследования – изучить экспрессионные характеристики рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в опухолевой ткани при раке прямой кишки и оценить их взаимосвязь с параметрами лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 149 больных раком прямой кишки $T_{1-4}N_{0-2}M_0$, проходивших комбинированное лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. 48 больных получали неоадъвантную химиотерапию, 101 больному лечение перед операцией не проводилось. Средний возраст пациентов составил 57,6±9,3 года. Из них 95 мужчин, 54 женщины. Гистологическое исследование выполнялось по стандартной методике. Оценивалась ткань первичной опухоли, а также все удаленные во время операции лимфоузлы. Гистологический тип образования устанавливался согласно классификации ВОЗ (2010), в исследование включались только случаи с аденокарциномой прямой кишки. В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в слизистой оболочке, подслизистом, мышечном и серозном слоях определялись различные варианты структур паренхиматозного компонента опухоли (железистоподобные и солидные структуры, дискретные группы опухолевых клеток). Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Применялось антитело фирмы Abcam к EGFR [EP38Y] ab52894 (кроличьи моноклональные, рабочее разведение 1:100). В разных слоях стенки кишки изучалось наличие экспрессии рецептора эпидермального фактора роста в опухолевых клетках различных структур. В лимфатических узлах оценивали наличие или отсутствие метастатического поражения.

Результаты

Изучение экспрессионных параметров эпидермального фактора роста в опухоли показало, что позитивная экспрессия исследуемого маркера отмечалась как в случаях с наличием лимфогенных метастазов, так и в случаях с их отсутствием. При детальном анализе экспрессии EGFR в различных структурах паренхиматозного компонента опухоли, расположенных в разных слоях стенки кишки, было выявлено, что в солидных структурах, локализующихся в слизистой оболочке, позитивная экспрессия EGFR выявлялась чаще при отсутствии лимфогенных метастазов (98%). Процент случаев с наличием метастатического поражения лимфатических узлов был несколько ниже (89%) при выявлении экспрессии данного маркера в аналогичных структурах слизистой оболочки (χ^2=6,2; p=0,01). Похожие данные были получены и относительно дискретных групп опухолевых клеток, находящихся в серозной оболочке прямой кишки. Позитивная экспрессия EGFR в дискретных клетках в серозном слое была выявлена в 97% случаев без лимфогенных метастазов и в 84% с их наличием (χ^2=6,2; p=0,01). Наличие либо отсутствие экспрессии исследуемого маркера в разных структурах опухоли в подслизистом и мышечном слоях стенки прямой кишки не было достоверно связано с параметрами лимфогенного метастазирования.

Выводы

Проведенное исследование показало наличие неоднородности экспрессионных характеристик рецептора эпидермального фактора роста в различных структурах паренхиматозного компонента опухоли, расположенных на разной глубине инвазии. Взаимосвязь параметров лимфогенного метастазирования с позитивной экспрессией EGFR свидетельствует о прогностической значимости данного маркера. Таким образом, морфологическая гетерогенность первичной опухоли при раке прямой кишки и неоднородность экспрессионных характеристик в ткани новообразования диктуют необходимость изучения различных показателей экспрессии факторов роста в их ассоциации с данными о проведенной терапии и информацией об отдаленных результатах лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Han W., Lo H.W.* Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and herapeutic response in relation to receptor subcellular locations. Cancer Lett. 2012:28; 318(2): 124–34. doi: 10.1016/j.canlet.2012.01.011.

2. *Minder P., Zajac E., Quigley J.P., Deryugina E.I.* EGFR Regulates the Development and Microarchitecture of Intratumoral Angiogenic Vasculature Capable of Sustaining Cancer Cell Intravasation. Neoplasia. 2015; 17(8): 634–49. doi: 10.1016/j.neo.2015.08.002.

3. *Van Emburgh B.O., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Siena S., Bardelli A.* Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. Mol Oncol. 2014; 8(6): 1084–94. doi: 10.1016/j.molonc.2014.05.003.

4. *Citri A., Yarden Y.* EGF-ERBB signalling: towards the systems level. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006; 7(7): 505–16.

5. *Woo J.J., Pu H.C., Kang Y.C.* Strategies to overcome resistance to epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy in metastatic colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 Aug 7; 20(29): 9862–9871. Published online 2014 Aug 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9862.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С GIST ПИЩЕВОДА

А.Н. Стецюк, В.В. Черемисов, И.В.Колобаев

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), по данным Joensuu H. et al., встречаются лишь в 1–2% наблюдений среди всех новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако среди всех мезенхимальных опухолей ЖКТ они занимают лидирующую позицию, составляя 80%. Наиболее частой локализацией гастроинтестинальных стромальных опухолей является желудок, в то время как в пищеводе ГИСО локализуются крайне редко. Несмотря на это, данная подгруппа имеет свои клинико-патологические особенности, а также подходы к лечению пациентов с данной локализацией, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения. В данной работе изложен опыт торако-абдоминального хирургического отделения в лечении пациентов с ГИСО пищевода.
Ключевые слова: ГИСО пищевода, гастроинтестинальные стромальные опухоли.

MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS OF THE ESOPHAGUS

A.N. Stetsyuk, V.V. Cheremisov, I.V. Kolobaev

P. Hertsen Moscow oncology research institute – branch of the national medical research radiological centre of the ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Gastrointestinal stromal tumors (GIST), according to Joensuu H. et al., Found only in 1–2% of all observations neoplasms of the gastrointestinal tract (GIT). However, among all mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract they occupy the leading position, accounting for 80%. The most common site of gastrointestinal stromal tumors of the stomach is, while in the esophagus localized GIST is extremely rare. Despite this, this subgroup has its own clinical and pathological features, as well as approaches to the treatment of patients with this localization, which must be considered when choosing a treatment strategy. In this paper describes the experience of thoracoabdominal surgery department in the treatment of patients with GIST of the esophagus.
Key words: GIST of the esophagus, Gastrointestinal stromal tumors.

Актуальность

В пищеводе ГИСО локализуются лишь в 1–2% наблюдений и составляют 72–80% среди всех неэпителиальных опухолей ЖКТ [1]. ГИСО пищевода имеет более плохой прогноз по сравнению с другими локализациями: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 65,3%, 5-летняя общая выживаемость 48,3% [2]. Учитывая, что ГИСО достаточно редко локализуются в пищеводе, даже небольшие серии описанных клинических наблюдений представляют несомненный интерес. Обобщенный опыт показывает, что данная подгруппа имеет свои эпидемиологические и клинико-патологические особенности, а также подходы к лечению [3, 4]. В связи с этим мы демонстрируем пять различных вариантов хирургического лечения при ГИСО пищевода.

Цель исследования – продемонстрировать малоинвазивные технологии в хирургическом лечении пациентов с ГИСО пищевода.

Материал и методы

В торако-абдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена были проанализированы клинико-диагностические данные 5 больных с ГИСО пищевода, подвергшихся хирургическому лечению.

Женщин было 2, мужчин – 3. Возраст – от 46 до 67 лет, средний возраст – 56 лет. Размер опухоли варьировался от 22 до 55 мм. У 1 пациента была промежуточная степень злокачественности, у 1 высокая, у 3 низкая. Вариантами хирургического лечения были: торакотомия; VATS нуклеорезекция; Гибридная (ЛС+торакотомия); Гибридная (VATS + лапаротомия, шейный анастомоз); ЛС т/гастральная нуклеорезекция. Время операции составило от 100 до 680 мин.

Результаты

В настоящее время сроки наблюдения составляют от 4 до 48 мес. У 3 пациентов наблюдается безрецидивный период. У 1 пациента отмечено прогрессирование заболевания, спустя 4 мес с момента операции больной умер. Из-под наблюдения вышел 1 пациент.

Выводы

GIST пищевода относится к редкой патологии (1–2%) с менее благоприятным прогнозом относительно других локализаций. При образованиях <2 см проводится динамическое наблюдение или хирургическое лечение в зависимости от факторов прогноза. При более крупных образованиях про-

водится хирургическое лечение (нуклеорезекция, резекция пищевода, вплоть до эзофагэктомии). Предпочтение отдается малоинвазивным методикам (тоннельная резекция, торакоскопическая нуклеорезекция). Вопрос о неоадъювантной терапии решается индивидуально в зависимости от факторов прогноза. Принципы хирургического лечения соответствуют принятым стандартам при прочих локализациях GIST. Использование всего арсенала современных технологий диагностики, открытой и эндоскопической хирургии с использованием таргетной терапии позволяет обеспечить хорошие непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с GIST пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Constantinoiu S., Gheorghe M., Popa L., Ciocea C., Iosif C., Tiutiuca R., Iordache A., Cordoş I.* Giant esophageal GIST: diagnostic and therapeutic challenge: case report. Chirurgia (Bucur). 2015 May-Jun; 110(3): 300–7.

2. *Isaka T., Kanzaki M., Onuki T.* Long-term survival after thoracoscopic enucleation of a gastrointestinal stromal tumor arising from the esophagus. J Surg Case Rep. 2015 Feb 4; 2015(2). pii: rju155. doi: 10.1093/jscr/rju155.

3. *Miettinen M., Lasota J.* Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine Journal 2006; 130:1466–1478.

4. *Nemeth K., Williams C., Rashid M., Robinson M., Rasheed A.* Oesophageal GIST: a rare breed case report and review of the literature. International Journal of Surgery Case Reports 2015; 10: 256–259.

ВЛИЯНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ ПОЧКИ

В.С. Струна, О.С. Зайцева

ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия

Актуальность. Рак почки является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, прочно удерживая среди них второе место. **Цель работы** – оценить влияние таргетного препарата пазопаниб на содержание и экспрессию транскрипционных факторов HIF-1α, HIF-2α, NF-κB p65, NF-κB p50, фактора роста – VEGF и CAIX, рецептора VEGFR2 у больных диссеминированным раком почки. **Материал и методы.** В исследование было включено 35 пациентов с диссеминированным светлоклеточным раком почки $T_{1-4}N_{0-1}M_1$. Больные получали комбинированное лечение, включавшее предоперационное лечение пазопанибом в дозе 800 мг ежедневно в течение 2 мес с последующей радикальной нефрэктомией. Материалом для исследования явились образцы опухолевой и неизмененной тканей. Было изучено содержание транскрипционных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, ростового фактора VEGF, VEGFR2, карбоангидразы IX (CAIX) в опухолевой ткани почки и в неизмененной ткани почки с помощью ИФА. Экспрессия изучаемых показателей была исследована методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** В исследовании было показано снижение содержания транскрипционного фактора HIF-1α, ростового фактора VEGF, его рецептора VEGFR2, CAIX после проведенного лечения. При этом изменение экспрессии данных факторов было показано только для ростового фактора и его рецептора. Отмечено влияние таргетного лечения на уровень мРНК ядерных факторов NF-κB и HIF-2α. **Заключение**. Снижение содержания ядерного фактора HIF-1α, ростового фактора VEGF и VEGFR2 происходит при применении таргетного препарата пазопаниб, что сопровождается изменением экспрессии VEGF и его рецептора. Зафиксировано влияние таргетного агента на уровень мРНК транскрипционного фактора NF-κB и HIF-2α.

Ключевые слова: рак почки, NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, ростового фактора VEGF, VEGFR2, CAIX, пазопаниб.

EFFECT OF TARGETED THERAPY ON MOLECULAR MARKERS OF KIDNEY CANCER

V.S. Struna, O.S. Zaitseva

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Background. Kidney cancer is one of the most common types cancers among oncourological diseases. It has the second place in cancers in prevalence. **Objectives.** The aim of the research was to evaluate the influence of pazopanib on the content and expression of transcription factors: HIF-1α, HIF-2α, NF-κB p65, NF-κB p50, growth factors VEGF and CAIX, and VEGFR2 receptor in patients with disseminated renal cell carcinoma (RCC). **Materials and Methods.** The group of patients consisted of 35 patients with metastatic RCC T1-4N0-1M. Patients were enrolled the complex therapy with preoperative treatment by pazopanib 800 mg daily during 2 months with the following radical nephrectomy. The content of transcription factors NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, growth factor VEGF, VEGFR2, CAIX was studied by ELISA. The mRNA levels of molecular markers was detected by RT-PCR. **Results.** We showed that the HIF-1α,VEGF, VEGFR2 and CAIX levels were reduced after targeted therapy. The change of expression was only detected for growth factor VEGF and its

receptorVEGFR2. Also, target therapy effected the mRNA level and content of nuclear factors NF-κB and HIF-2α. **Conclusion.** The reduced content of the nuclear factor HIF-1α, growth factor VEGF and VEGFR2 was the result of pazopanib target therapy. This fact was also accompanied with the change of VEGF and VEGFR2expression. It was found the influence of target agent on transcription factors NF-κB and HIF-2α mRNA level and content.
Key words: kidney cancer, NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, VEGF growth factor, VEGFR2, CAIX, pazopanib.

Актуальность

Рак почки является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, прочно удерживая среди них второе место [1]. Светлоклеточный рак является доминирующим морфологическим вариантом, на долю которого приходится до 80% всех случаев рака почки [2]. Таргетные препараты, направленные на подавление активности патологически активированных клеточных сигнальных путей, рекомендованы в лечении метастатического рака почки [3–6]. Наиболее широко используемыми таргетными препаратами для лечения распространенного рака почки являются ингибитор тирозинкиназ пазопаниб («Вотриент»; «GlaxoSmithKline»). Однако спектр молекулярных маркеров, связанных с применением ингибиторов тирозинкиназ в опухоли почки, не исследовался.

Цель работы – оценить влияние таргетного препарата пазопаниб на содержание и экспрессию транскрипционных факторов HIF-1α, HIF-2α, NF-κB p65, NF-κB p50, фактора роста – VEGF и CAIX, рецептора VEGFR2 у больных диссеминированным раком почки.

Материал и методы

В исследование было включено 35 пациентов с диссеминированным светлоклеточным раком почки $T_{1-4}N_{0-1}M_1$. Больные получали комбинированное лечение, включавшее предоперационное лечение пазопанибом в дозе 800 мг ежедневно в течение 2 мес с последующей радикальной нефрэктомией. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом Томского НИИ онкологии. Материалом для исследования явились образцы опухолевой и неизмененной тканей, полученные при выполнении диагностической биопсии и радикального оперативного вмешательства, которые после забора замораживались и хранились при температуре 80°С. Было изучено содержание транскрипционных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1α, HIF-2α, ростового фактора VEGF, VEGFR2, карбоангидразы IX (CAIX) в опухолевой ткани почки и в неизмененной ткани почки с помощью ИФА. Экспрессия изучаемых показателей была исследована методом ПЦР в реальном времени.

Результаты

Объективный ответ на лечение составил 88,4%: у 26,9% пациентов зафиксирована частичная регрессия первичной опухоли и метастазов, у 61,5% – стабилизация процесса, а у 11,5% – прогрессирование.

Применение таргетной терапии сопровождалось снижением содержания ядерного фактора HIF-1α в 5,96 раза на фоне уменьшения содержания сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и его рецептора VEGFR2 в 12,67, и в 1,72 раза соответственно по сравнению с показателями до лечения. Подобная динамика изменений была выявлена для CAIX, содержание которой уменьшалось в 12 раз на фоне проводимой терапии.

При этом изменение уровня экспрессии данных ангиогенных факторов имело разнонаправленную динамику. Так, экспрессия VEGF на фоне проведенного лечения возрастала в 10,29 раза, а уровень мРНК его рецептора, напротив, снижался в 2,61 раза по сравнению с его значениями до лечения. В результате проведенного исследования выявлено отсутствие прямых корреляций между содержанием белков и уровнем мРНК данных факторов.

Также зафиксированы изменения экспрессии генов транскрипционных факторов NF-κB и HIF-2α. Уровень мРНК NF-κB p65 на фоне проводимого лечения снижался в 115,6 раза, а NF-κB p50 – увеличивался в 64,25 раза соответственно. Зафиксировано изменение экспрессии другого фактора, активированного гипоксией, – HIF-2α, уровень мРНК которого снижался в 42,7 раза после таргетной терапии.

Заключение

Таким образом, проведение таргетной терапии пазопанибом влияет на уровень ростовых и транскрипционных факторов: HIF-1α, VEGF и VEGFR2, что, вероятно, является молекулярной основой эффективности лечения. Выявлено изменение экспрессии ростового фактора и его рецептора на фоне проведенного лечения. Установлено, что к молекулярным параметрам, ассоциированным с влиянием таргетной терапии, относят ядерные факторы NF-κB и HIF-2α. Выявлено изменение их экспрессии, что, несомненно, требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П.* Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке. Здравоохранение Российской Федерации. 2014; 58(3): 10–14.

2. *Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Нюшко К.М., Тараки И.А., Каприн А.Д.* Оптимизация последовательной таргетной терапии. Онкоурология. 2016; 12(3): 22–29. doi: 10.17 650/1726-9776-2016-12-3-22-29.

3. *De Gobbi A., Biasoni D., Catanzaro M., Nicolai N., Piva L., Stagni S., Torelli T., Procopio G., Verzoni E., Grassi P., Colecchia M., Paolini B., Spreafico C., Marchianò A., Salvioni R.* Surgery of locally advanced and metastatic kidney cancer after tyrosine kinase inhibitors therapy: single institute experience. Tumori. 2017 Jan 7: 0. doi: 10.5301/tj.5000596.

4. *Spirina L.V., Usynin Y.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M., Pikalova L.V.* Small renal masses: The molecular markers associated with outcome of patients with kidney tumors 7 cm or less. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760, art. no. 020064.

5. *Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M.* Effect of target therapy on the content of transcription and growth factors, protein kinase TOR, and activity of intracellular proteases in patients with metastatic renal cell carcinoma. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016; 160(6): 798–801.

6. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Юрмазов З.А.* Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия протеасомной системой при метастазировании рака почки. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2012; 23: 1: 27–32.

ЭНДОЛАРИНГЕАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ГОРТАНИ ПРИ РАННИХ СТАДИЯХ РАКА (T1-2N0M0) С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ

А.Л. Сугаипов, И.В. Ребрикова, И.И. Куценко, П.А. Никифорович, А.В. Мордовский

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

В отделении микрохирурги МНИОИ им. П.А. Герцена разработан и внедрен в практику новый метод предоперационного планирования границ резекции при ранних формах рака гортани ($T_{1-2}N_0M_0$) с применением препарата «Аласенс» и видеофиброларингоскопии с флюоресцентной диагностикой.

Ключевые слова*:* ранний рак гортани, эндоларингеальная резекция гортани, планирование границ резекции, предоперационная фотодинамическая диагностика.

ENDOSCOPIC RESECTION OF EARLY LARYNGEAL CANCERS (T1-2N0M0) WITH PRE-OPERATIVE PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS

A.L. Sugaipov, I.V. Rebrikova, I.I Kutsenko., P.A. Nikiforovich, A.V. Mordovskiy

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian

In microsurgery department P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute developed a new method and put into practice of pre-operative planning boundaries resection for early of larynx cancers (T1-2N0M0) with use of drug «Alasens» and with fibrolaryngoscopy fluorescent diagnosis.

Key words: early larynx cancer, endoscopic resection of larynx, planning boundaries resection, pre-operative photodynamic diagnosis.

Введение

У пациентов с наличием раннего рака гортани следует стремиться к органосохраняющему лечению [1]. Наиболее эффективными методами лечения раннего рака гортани в настоящее время являются: лучевая терапия и хирургическое лечение [2]. По данным ряда исследований, пятилетняя выживаемость после обоих вариантов лечения сравнительно одинаковая и составляет более 90% для I стадии и около 80% для II стадии [3, 4]. В настоящее время основным методом контроля за радикальностью эндоларингеальных резекций при ранних формах рака гортани остается мультифокальное морфологическое исследование краев резекции удаленного препарата. Адекватное предоперационное планирование границ резекции опухоли дает возможность избежать эндоларингеальных перезекций или необходимости проведения дополнительных методов лечения [5, 6]. У нас в институте проводится фотодинамическая диагностика, которая позволяет на предоперационном этапе более точно определить распространенность опухолевого процесса и спланировать адекватный объем хирургического вмешательства.

Цель

Основной целью данного исследования является усовершенствование методов лечения ранних форм рака гортани.Основной задачей является улучшение показателей безрецидивной выживаемости после эндоларингеальных методов хирургического лечения больных с ранними формами рака гортани.

Материал и методы

За период с 2005 по 2016 г. в клинике пролечен 51 пациент с клиническим диагнозом – ранний рак гортани. Возраст пациентов колебался от 25 до 80 лет. Мужчин – 44, женщин – 9. Основная локализация опухоли – голосовые и вестибулярные складки. Морфологически – плоскоклеточный рак. 15 больным выполнены эндоларингеальные резекции гортани с предоперационной фотодинамической диагностикой и планированием границ резекции. Контрольную группу составили 45 пациентов, которым выполнены эндоларингеальные резекции гортани с радиочастотной абляцией.

Суть метода заключается в том, что пациенту за два часа до исследования внутрь дается препарат аласенс в дозе 30 мг/кг массы тела. Далее проводится видеофиброларингоскопия с флуоресцентной диагностикой, при которой выявляется «свечение» опухоли, связанное с поглощением введенного препарата.

Результаты

У 93,75% (14) пациентов после выполнения фотодинамической диагностики выявлено свечение опухоли, что позволило адекватно оценить границы опухоли и выполнить операцию в объёме R0.

У 89% (40) пациентов в контрольной группе выполнено хирургическое лечение в объёме R0.

Эндоларингеальные резекции гортани с предоперационной флюоресцентной диагностикой показывают существенные преимущества данного подхода, позволяя выполнить адекватный объем хирургического лечения и тем самым получить безрецидивный трехлетний период – 97,2%, пятилетний – 96,8%, пятилетнюю выживаемость – 98%,

По данным наблюдения пролеченных в институте пациентов с ранними формами рака гортани с предоперационной фотодинамической диагностикой, у 1 пациента выявлен рецидив рака гортани через 3 года, в контрольной группе у 5 пациентов выявлен рецидив опухоли в сроки до 5 лет.

Выводы

В настоящее время наиболее адекватным хирургическим методом лечения при ранних формах рака гортани остается эндоларингеальная резекция гортани. Проведение предоперационной фотодинамической диагностики позволяет улучшить показатели данного метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pfister D.G., Laurie S.A., Weinstein G.S., Mendenhall W.M., Adelstein D.J., Ang K.K., Lefebvre J.L.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Journal of clinical Oncology. 2006; 24(22); 3693–3704.
2. *Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., Решетов И.В., Ольшанский В.О., Голубцов А.К.* Видеоэндоларингеальная хирургия и фотодинамическая терапия с использованием гибкой эндоскопической техники при предраке и раннем раке гортани. Российский онкологический журнал. 2010; 2: 4–10.
3. *Strong M.S.* Laser excision of carcinoma of the larynx. Laryngoscope. 1975 Aug; 85(8): 1286–9.
4. *Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новиков В.А.* Тактика лечения рака гортани на современном этапе. Сибирский онкологический журнал. 2003; 2: 14–23.
5. *Blanch J.L., Vilaseca I., Caballero M., Moragas M., Berenguer J., Bernal-Sprekelsen M.* Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. Head & neck. 2011; 33(9): 1252–1259.
6. *Ambrosch P., Kron M., Steiner W.* Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Annals of Otology, Rhinology, Laryngology. 1998; 107(8): 680–688.
7. *Succo G., Garofalo P., Fantini M., Monticone V., Abbona G.C., Crosetti E.* Direct autofluorescence during CO2 laser surgery of the larynx: can it really help the surgeon? Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2014; 34(3): 174.

НЕОБХОДИМОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МАСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.С. Сухотько, А.А. Масри

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия

В отличие от общего снижения инвазивной онкологической помощи, тенденция к профилактической двусторонней мастэктомии у здоровых женщин и профилактическая контралатеральная мастэктомия у женщин с односторонним раком молочной железы неуклонно растет. Профилактическая хирургия (двусторонняя мастэктомия, двусторонняя сальпингоофоректомия или сочетание обеих процедур) оказалась самой эффективной стратегией снижения риска. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, способных продемонстрировать потенциальные преимущества или вред профилактической хирургии. Данные получены на основе ретроспективных и коротких проспективных исследованиях, а так же с использованием математических моделей. Основываясь полученных данных, целесообразно рекомендовать профилактическую овариэктомию для носителей мутаций BRCA1 или BRCA2 после завершения родов для снижения риска развития рака молочной железы и яичников. Кроме того, женщинам должны быть предложены варианты строгого наблюдения у врача, химиопрофилактики с помощью антиэстрогенов.

Ключевые слова: рак молочной железы, профилактическая мастэктомия, мутация гена BRCA1,2.

PROFHYLACTIC NIPPLE-SPARING MASTECTOMY IN BRCA MUTATION BREAST CANCER

A.S. Sukhotko, A.A. Masri

Moscow P.A. Gerzen's Cancer Research Institute – The National Medical Research Radiologic Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Unlike the general decrease in invasive oncologic care, the trend for prophylactic bilateral mastectomy in healthy women and prophylactic contralateral mastectomy in women with unilateral breast cancer is steadily rising. Prophylactic surgery (bilateral mastectomy, bilateral salpingo-oophorectomy or a combination of both procedures) has proved to be the most effective risk-reducing strategy. There are no randomised controlled trials able to demonstrate the potential benefits or harms of prophylactic surgery; therefore, the evidence has been derived from retrospective and short follow-up prospective studies, in addition to hypothetical mathematical models. Based on the current knowledge, it is reasonable to recommend prophylactic oophorectomy for BRCA1 or BRCA2 mutation carriers when childbearing is completed in order to reduce the risk of developing breast and ovarian cancer. In addition, women should be offered the options of rigorous breast surveillance, chemoprevention with anti-oestrogens-especially for carriers of BRCA2-or bilateral prophylactic mastectomy.
Keywords: breast cancer, preventive mastectomy, mutation of the BRCA1,2 gene.

Введение

Присутствие мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 может увеличить вероятность рака молочной железы более чем в 5 раз, а рака яичников – в 10–28 раз [1,4]. В среднем риск возникновения рака в контрлатеральной молочной железе составляет около 1% в год у пациентов из общей популяции. Это означает, что через десять лет риск нового рака возрастет до 10%. Однако в том случае, если у женщины имеются наследуемые мутации генов BRCA1 или BRCA2, то риск заболеть раком в будущем становится еще выше, и уже составляет более 4% в год [3]. Профилактическая мастэктомия (ПМЭ) контрлатеральной молочной железы с последующей реконструкцией считается наиболее эффективным методом снижения риска развития РМЖ. Одной из первых работ, в которой оценивалась эффективность профилактических мастэктомий по предотвращению РМЖ была представлена в клинике Мэйо (США, Рочестер), где профилактические мастэктомии выполняются с 1960 г. Снижение риска развития болезни при выполнении двусторонней профилактической мастэктомии составило 96% [2]. Выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии у больных РМЖ снизило риск развития болезни на 96%. Однако чётких показаний к выполнению профилактической мастэктомии, применяемых в Европе и США, нет. Данный вид операции в некоторых странах выполняется только на основании желания пациентки [5].

Материалы и методы

За период с января 2014 г. по август 2016 г. на базе «МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России было проведено генетическое исследование 1050 здоровых и больных женщин, проходивших лечение.

Результаты исследования

В ходе проведенного анализа, мутация в гене BRCA1 выявлена у 35 больных РМЖ и у 2 – также выявлена мутация в гене BRCA2. Выявлено, что у 28 (75,7%) женщин встречалась мутация 5382insC гена BRCA1, 2080delA гена BRCA1 – у 2 (5,4%)%, 300T/G гена BRCA1 – у 2 (5,4%), 3819delGTAAA гена BRCA1 – у 1 (2,7%), 3875del4 гена BRCA1 – у 1 (2,7%), 4153delA гена BRCA1 – у 1(2,7%), 617delLT гена BRCA2 – у 1(2,7%) и редкая мутация Asn372His гена BRCA2 – у (2,7%). Средний возраст больных составил 42,1года. У 4,7% пациентки диагностирован РМЖ 0ст, у 52,9% – I ст, у 9,5% – IIA ст, у 4,7% – IIIАст. У 28,6% пациенток диагностирован первично-множественный рак. Первично-множественный метахронный рак молочных желез встретился у 14,3% больных. У 14,3% пациенток диагностирован первично-множественный метахронный рак молочной железы в комбинации со злокачественными заболеваниями следующих локализаций: у 4,7% пациентки – рак яичников, у 4,7% – рак анального канала, у 4,7% – рак тела матки. По морфологическому строению опухоли наиболее часто диагностировался инвазивный протоковый рак в 81% случаях, низко дифференцированные опухоли (G3) у 76,2% больных, тройной негативный рак – 90,5%. ПМЭ контралатеральной молочной железы в объеме простой мастэктомии выполнена у 3 (8,6%) больных, в объема подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом и сетчатым имплантатом/АДМ/деэпителизированным кожным лоскутом – у 18 (51,4%), в объеме кожесохранной мастэктомии с использованием тканевого экспандера, с последующей заменой на эндопротез – у 14 (40%), профилактическая лапароскопическая аднексэктомия выполнена – у 15 (42,8%).

Выводы

Таким образом, с учетом результатов нашего исследования определены к выполнению контрлатеральной профилактической мастэктомии. Риск возникновения рака контрлатеральной молочной железы значительно выше для больных молодого возраста носителей мутаций генов BRCA, а также с онкологически отягощенным семейным анамнезом, что составила в нашем исследовании 56,9%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Любченко Л.Н., Батенева Е.И.* Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М.: ИГ РОНЦ. 2014.

2. *Antoniou A.C., Pharoah P.D., McMullan G., Day N.E., Stratton M.R., Peto J., Ponder B.J., Easton D.F.* A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br. J. Cancer. 2002; 86: 76–83.

3. *Fackenthal J.D., Olopade O.I.* Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. Nature Reviews Cancer. *7*(12): 937–948.

4. *Balmaña J.* Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению у больных раком молочной железы с наличием BRCA-мутации. 2010.

5. *Menes T.S., Terry M.B., Goldgar D.* Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. Breast.Cancer.Res.Treat. 2015 Jun; 151(3): 653–60.

6. *Rhiem K., Schmutzler R.* Impact of Prophylactic Mastectomy in BRCA1/2 Mutation. Carriers.Breast Care (Basel). 2014 Dec; 9(6): 385–9.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

З.В. Тотиков

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ, Россия

В статье представлен опыт лечения 442 больных раком толстой кишки, осложненным острой непроходимостью. Разработанная в клинике тактика позволила четко определять длительность предоперационной подготовки, объем и вид оперативного вмешательства, выполнять радикальный этап в отсроченном порядке хирургами-онкологами, создавать условия для проведения комбинированных и комплексных методов лечения, снизить количество послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Ключевые слова*:* рак толстой кишки, обтурационная непроходимость.

SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER COMPLICATED BY ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Z.V. Totikov

Northern Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

The article describes the experience of treatment of 442 patients with colon cancer complicated with acute obstruction. Developed in clinic tactic allowed to clearly define the duration of preoperative preparation, volume and type of surgery to perform a radical step in a delayed manner surgeons, oncologists, to create conditions for the combined and complex treatments, to reduce the number of postoperative complications and mortality.

Key words: colon cancer, intestinal obstruction

Актуальность

Колоректальный рак до настоящего времени остается одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований, имеющим тенденцию к значительному росту в большинстве индустриально развитых государств мира [1–6]. Наряду с ростом заболеваемости раком толстой кишки, несмотря на большие возможности ранней диагностики, отмечено и увеличение числа осложненных форм [1, 2, 4, 6]. Наиболее частым осложнением рака этой локализации является непроходимость [1, 2 ,4, 5]. Несмотря на использование всего современного арсенала комплексного лечения данной категории пациентов, непосредственные и отдаленные результаты лечения нельзя признать удовлетворительными [3–5].

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных раком толстой кишки, осложненным острой непроходимостью путем совершенствования хирургической тактики и создания условий для проведения комбинированных и комплексных методов лечения.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 442 больных, госпитализированных с клиникой острой обтурационной непроходимости. В течение первых 24 ч после начала приступа поступило 83 (18,7%) больных, остальные после 24 ч, в том числе 33,1% пациентов через 4 и более суток. Из 442 больных мужчин было 254 (57,5%), женщин – 188 (43,5%). В работе была использована разработанная в нашей клинике классификация острого нарушения проходимости при раке толстой кишки (В.З. Тотиков, 1993). По клиническому течению острой обтурационной толстокишечной непроходимости на фоне декомпрессионной терапии выделяем 4 стадии.

Результаты

При 1-й стадии (30,8% больных) через 7–10 дней после разрешения непроходимости выполнялись одноэтапные радикальные или паллиативные операции. При 2–3-й стадиях эндоскопическая реканализация оказалась успешной у 39 (45,3%) пациентов, и им в течение 7–10 дней выполнены

одноэтапные операции. Остальные 319 больных оперированы в течение 24 ч при 2-й стадии и в течение 12 ч при 3-й стадии. В том числе 172 больным наложены двуствольные трансверзо- или илеостомы, у 6 пациентов одноствольные сигмостомы, у 17 больных двуствольные постоянные колостомы над опухолью, 22 пациентам выполнены первичные правосторонние гемиколэктомии с анастомозом или со стомами. Из 47 (10,7%) больных с 4-й стадией у 9 выполнены лапаротомии с наложением двуствольных колостом, у 38 больных резекции со стомами. На втором этапе у 161 больного с двуствольными илео- или трансверзостомами выполнены радикальные операции с наложением анастомозов. У 5 больных правосторонняя гемиколэктомия с ликвидацией стом. У 11 больных выполнены экстирпации прямой кишки. И 41 больному после операции Гартмана, Микулича или Лахея – восстановительные операции через 2–3 мес. 3-й этап – закрытие проксимальных стом выполнен у 160 больных, через 2–3 нед у больных с илеостомами, через 2–3 мес у больных с трансверзостомами. Перед радикальным этапам у 10 пациентов проведена лучевая или химиолучевая терапия, у 115 интраоперационная внутрибрюшная или внутритазовая химиотерапия. Системная послеоперационная химиотерапия после радикального этапа была проведена 352 больным. В связи с чем сроки восстановительного 3-го этапа зависели от окончания химиотерапии. На всех этапах умерло 22 (5,0%) больных, осложнения выявлены у 80 (18,1%) больных.

Выводы

Предложенная классификация и лечебно-диагностический алгоритм позволяют снизить количество летальных исходов и осложнений, создать условия для проведения комплексных методов лечения и избежать тяжелых восстановительных этапов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антипова С.В., Калинин Е.В., Шляхтин В.В.* Алгоритм и методы хирургического лечения осложненных форм колоректального рака. Онкология. 2009; 11(4): 293–297.
2. *Воробьев Г.И., Тотиков В.З.* Хирургическая тактика при обтурационном нарушении проходимости ободочной кишки. Хирургия. 1993; 4: 47–52.
3. *Помазкин В.И., Мансуров Ю.В.* О тактике оперативного лечения при обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2008; 167(5): 37–39.
4. *Тотиков З.В.* Пути улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки, осложненным острой обтурационной толстокишечной непроходимостью [дис. …канд. мед. наук]. [Ростов-на-Дону]. 2009; 143.
5. *Тотиков З.В., Тотиков В.З.* Наиболее частые интраоперационные факторы, влияющие на результаты лечения при раке толстой кишки, осложненном непроходимостью. Анналы хирургии. 2014; 2: 33–37.
6. *Тотиков З.В., Тотиков В.З., Талапова И.М., Тотиков М.З., Асланов А.Д.* Способ формирования двуствольной петлевой колостомы при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Колопроктология. 2013; 1(43): 39–43.

ПРОТЕАСОМНАЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.А. Трусов[1], Д.Н. Костромицкий[2]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия[1]

Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», г.Томск, Россия[2]

В регуляции содержания и активности внутриклеточных белков, принимающих активное участие в развитии рака, важная роль принадлежит внутриклеточным протеолитическим системам, наиболее значимой из которых является протеасомная. **Цель работы** – изучить химотрипсинподобную и каспазаподобную активность протеасом при немелкоклеточном раке легкого. **Материал и методы.** Исследовалась неизмененная и опухолевая ткань 35 больных немелкоклеточным раком легкого ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$). Все больные не получали НАХТ. Активность протеасом оценивали флюорометрическим методом по гидролизу флуорогенного олигопептида (Suc-LLVY-AMC для химотрипсинподобной активности, Cbz-LLG-AMC для каспазаподобной активности). **Результаты.** Выявлены различия активностей протеасом в опухолевой ткани и метастатически-измененных лимфоузлах по сравнению с неизмененной тканью легкого. Показано, что при увеличении распространенности первичной опухоли увеличивается каспазаподобная активность протеасом. При вовлечении в процесс регионарных лимфоузлов активности протеасом резко снижаются. **Заключение.** Показана связь химотрипсинподобной и каспазаподобной активностей протеасом с распространенностью опухолевого процесса.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, протеасомы, протеолиз.

PROTEASOME PROTEOLYTIC SYSTEM IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A.A. Trusov[1], D.N. Kostromitsky[2]

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[1]
Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia[2]

Intracellular proteolytic systems play an important role in the regulation of the content and activity of intracellular proteins, which are actively involved in the development of cancer. The most significant of proteolytic systems is the proteasome system. **Purpose.** To study the chymotrypsin-like and caspase-like activity of proteasomes in non-small cell lung cancer patients. **Materials and Methods.** We investigated tumor tissue and unmodified lung tissue of 35 patients with non-small cell lung cancer ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$). All patients did not receive neoadjuvant chemotherapy. Proteasome activity was assessed by fluorometric analysis throw hydrolysis of fluorogenic oligopeptide (Suc-LLVY-AMC for chymotrypsin-like activity, Cbz-LLG-AMC for caspase-like activity). **Results.** The proteasome activities were differed in tumor tissue and lymph node metastases as compared with unmodified lung tissue. There was shown that caspase-like activity of proteasome increased according to growth of the primary tumor. When the regional lymph nodes were involved in oncological process the proteasome activity sharply reduced. **Conclusions.** There was shown the connection of chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities shift with the extent of cancer.
Key words: non-small cell lung cancer, proteasome system, proteolysis.

Актуальность

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) характеризуется высокой агрессивностью и смертностью [1]. В связи с этим приоритетным направлением онкологии является изучение механизмов возникновения и развития НМРЛ. Известно, что протеазы активно вовлекаются в развитие злокачественных опухолей [2], но не все протеолитические системы хорошо изучены. С этих позиций показатели протеасомной системы являются важными компонентами, которые могут оказывать влияние на исход НМРЛ. Протеасомы играют ключевую роль в таких клеточных процессах, как регуляция апоптоза, пролиферации и клеточного цикла, неоангиогенеза, прогрессирования, инвазии и метастазирования злокачественных опухолей [3–5]. Изменения в активности протеасомной системы наблюдаются при злокачественных опухолях разных локализаций [7–12].

Материал и методы

В исследование были включены 35 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого, из них мужчин – 28 (80%), женщин – 7 (20%), средний возраст составил 58,4±8,1 года. $T_2N_0M_0$ – 8; $T_2N_1M_0$ – 8; $T_2N_2M_0$ – 5; $T_3N_0M_0$ – 1; $T_3N_1M_0$ – 8; $T_3N_2M_0$ – 5. Все больные не получали НАХТ. Материалом для исследования явились опухолевая и неизмененная ткань легкого. Химотрипсинподобную и каспазаподобную активность протеасом оценивали флюорометрическим методом по гидролизу флуорогенного олигопептида (Suc-LLVY-AMC для химотрипсинподобной, Cbz-LLG-AMC для каспазоподобной активностей). Статистическая обработка данных проводилась с

Таблица 1

Активность протеасом в опухолевой и неизмененной ткани легкого

Показатель	Неизмененная ткань	Опухолевая ткань	Лимфогенные метастазы
Химотрипсинподобная активность протеасом (УЕ.103МЕ/мг белка)	15,50 (5,89-46,54)	47,33* (26,05-76,37)	36,98* (11,76-108,33)
Каспазаподобная активность протеасом (УЕ.103МЕ/мг белка)	19,31 (10,16-44,51)	31,39* (13,62-62,01)	28,42* (10,59-60,31)

Примечание: * - значимость различий достоверна по сравнению с группой «неизмененная ткань», $p<0,05$.

Таблица 2

Активность протеасом в опухолевой ткани в зависимости от распространенности первичной опухоли и в лимфоузлах в зависимости от их вовлеченности в опухолевый процесс

Показатель	Опухолевая ткань		Ткань лимфоузлов	
	$T_2N_{0-2}M_0$	$T_3N_{0-2}M_0$	Неизмененные	Метастатические
Химотрипсинподобная активность протеасом (УЕ·10^3МЕ/мг белка)	45,20 (10,25-94,70)	51,12 (25,68-89,39)	192,50 (105,61-274,85)	13,24** (7,61-41,67)
Каспазаподобная активность протеасом (УЕ·10^3МЕ/мг белка)	24,15 (11,11-59,23)	34,32* (22,77-89,96)	74,58 (38,37-121,59)	20,59** (10,59-39,81)

Примечание: * - значимость различий достоверна по сравнению с группой $T_2N_{0-2}M_0$, $p<0,05$; ** - значимость различий достоверна по сравнению с группой $T_{2-3}N_0M_0$.

использованием пакета компьютерной программы «IBM SPSS».

Результаты

В ходе работы было показано, что при НМРЛ химотрипсинподобная активность протеасом в опухолевой ткани легкого и ткани метастатически-измененных лимфоузлов выше в 3,1 раза (p=0,007) и 2,4 раза (p<0,001) соответственно по сравнению с неизмененной тканью. Каспазаподобная активность протеасом в ткани опухоли и метастазов была в 1,6 раза (p=0,009) и в 1,5 раза (p=0,008) выше, чем в соответствующей неизмененной ткани легкого (табл. 1).

При сопоставлении активности протеасом с распространенностью первичной опухоли выявлено, что при $T_3N_{0-2}M_0$ каспазаподобная активность протеасом в опухоли увеличивается в 1,4 раза (p=0,048) по сравнению с опухолью $T_2N_{0-2}M_0$. Наблюдается снижение как химотрипсинподобной, так и каспазаподобной активности протеасом в ткани метастатически измененных лимфоузлов по сравнению с тканью неизмененных лимфоузлов (в 14,5 раза (p=0,054) и 3,6 раза (p=0,028) соответственно) (табл. 2).

Выводы

Выявлена связь химотрипсинподобной и каспазаподобной активностей протеасом с распространенностью опухолевого процесса. Показано, что при увеличении распространенности первичной опухоли увеличивается каспазаподобная активность протеасом. При вовлечении в процесс регионарных лимфоузлов протеасомная система реагирует резким снижением своей активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Колегова Е.С., Кондакова И.В., Завьялов А.А.* Малые белки теплового шока и убиквитин-протеасомная система при злокачественных опухолях. Вопросы онкологии. 2016; 3: 401–405.

2. *Кондакова И.В., Клишо Е.В., Савенкова О.В., Какурина Г.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Мухамедов М.Р.* Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и их тканевые ингибиторы как факторы метастазирования злокачественных новообразований головы и шеи. Биомедицинская химия. 2008; 54(5): 555–560.

3. *Кондакова И.В., Какурина Г.В., Спирина Л.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю.* Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани. Сибирский онкологический журнал. 2014; 3: 45–50.

4. *Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., Шашова Е.Е., Чойнзонов Е.Л., Иванова Э.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Афанасьев С.Г.* Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека. Молекулярная биология. 2014; 48(3): 444.

5. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шарова Н.П., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А.* Активность и субъединичный состав протеасом в плоскоклеточных карциномах головы и шеи. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010; 149(1): 89–92.

6. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Юрмазов З.А.* Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия протеасомной системой при метастазировании рака почки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012; 23(1): 27–32.

7. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.* Онкология. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2013; 576.

8. *Шашова Е.Е., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Богомягкова Ю.В., Люпина Ю.В., Сумеди И.Р., Слонимская Е.М., Ерохов П.А., Абрамова Е.Б., Родоман Г.В., Кузнецов Н.А., Кондакова И.В, Шарова Н.П., Чойнзонов Е.Л.* Изменение химотрипсинподобной активности протеасом в развитии карцином молочной и щитовидной желез человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 156(8): 209–211.

9. *Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глущенко С.А., Колегова Е.С.* Изменение химотрипсинподобной и каспазаподобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013; 5(59): 45–49.

10. *Шашова Е.Е., Колегова Е.С., Кондакова И.В., Завьялов А.А.* Внутриклеточный и циркулирующий пулы протеасом: значение при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 76–82.

11. *Shashova E., Lyupina Y., Glushchenko S., Slonimskaya E., Savenkova O., Kulikov A., Gornostaev N., Kondakova I., Sharova N.* Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors. PLOS ONE. 2014; 9(10): e109933. doi:10.1371/journal.pone.0109933.

12. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y.* Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1, NF-kB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpain activities. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2013; 139(4): 625–633.

ОНКОПЛАСТИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ю. Тукмаков

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МР, г. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

При выполнении ОПР, являющихся альтернативой радикальным резекциям в классическом варианте, можно значительно улучшить эстетический результат хирургического этапа лечения, психологическую и социальную адаптацию больных раком молочной железы, без значимого увеличения риска локального рецидивирования (в течение трех лет наблюдений зарегистрировано 3 случая) [1].

Ключевые слова: органосохраняющее лечение, онкопластические резекции, рак молочной железы.

ONCOPLASTIC BREAST-CONSERVING SURGERY IN BREAST CANCER PATIENTS

A.Y. Tukmakov

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – branch of the National Medical Research Radiological Centre (NMRRC) of Russian Federation Public Health Ministry, Moscow, Russia
I.M. Sechenov First MSMU, Moscow, Russia

Oncoplastic resection is alternative to radical resection in the classic version. We can improve the aesthetic result of surgical stage of treatment, psychological and social adaptation of patients with breast cancer without increased risk of local recurrence. We registered only 3 cases of local recurrence within 3 years of observation.
Key words: breast-conserving surgery, oncoplastic resections, breast cancer.

Материал и методы

В настоящее время при раке молочной железы (РМЖ) стали возможны органосохраняющие операции (ОСО) благодаря более раннему выявлению болезни, осознанию того, что расширение объема операции не приводит к улучшению выживаемости больных, исследованию краев резекции, применению лучевого воздействия на сохраненную молочную железу, совершенствованию комплексной и комбинированной терапии с учетом прогностических факторов [2,3]. Широкое внедрение в мировой практике получили онкопластические радикальные резекции – резекции молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления формы молочной железы, в большинстве случаев с одномоментной коррекцией контралатеральной молочной железы.

С 2013 по 2015 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена ОСО выполнены 331 пациентке, средний возраст 54,7 года (33–84 года). Опухоль локализована в верхне-наружном квадранте в 147 случаях, в нижне-наружном – в 25, нижне-внутреннем – в 18, верхне-внутреннем – в 38, центральном – в 15, границе верхних – в 32, границе нижних – в 18, границе наружных – в 29, границе внутренних – в 9. РМЖ 0 стадии был диагностирован в 13 случаях, I стадии $T_1N_0M_0$ – 167, IIA $T_1N_1M_0$ – 45, $T_2N_0M_0$ – 53, IIB $T_2N_1M_0$ – 21, IIIA $T_1N_2M_0$ – 12, $T_2N_2M_0$ – 3, $T_3N_2M_0$ – 2, $T_3N_1M_0$ – 1, IIIC $T_1N_3M_0$ – 3, $T_2N_3M_0$ – 10, $T_1N_1M_1$ – 1. Неоадъювантная полихимиотерапия была проведена 18 больным, у 16 получен ответ в виде частичной регрессии, у 2 – полной регрессии. При плановом морфологическом исследовании инфильтративный протоковый рак был обнаружен в 261 случае, инфильтративный дольковый – в 30, комбинированный – в 15, муцинозный – в 12, рак Педжета – в 3, внутрипротоковый рак in situ – в 10. Раковая сосудистая эмболия обнаружена у 11 больных, периваскулярная инвазия – у 26, мультифокальность опухоли – у 8. Среди пациенток с метастатическими лимфатическими узлами от 1 до 3 измененных лимфатических узлов выявлено в 68 случаях, от 4 до 9 – в 19, более 10 – в 11. Позитивные края резекции обнаружены в 7 случаях, выполнена реоперация – радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией.

Радикальная резекция в классическом варианте выполнена 154 больным (46,52%). Онкопластические резекции (ОПР) выполнены в 177 случаях (53,48%). Модификация ОПР Hall-Findlay применена в 37 случае, из которых в 16 использована верхне-медиальная гландулярная ножка, в 4 – верхне-латеральная, в 7 – комбинированная, в 7 – комбинированная кожно-гландулярная, комбинированная раздельная –в 3. Вариант ОПР T-invers применен у 69 больных, в 22 случаях с использованием верхней гландулярной ножки, в 44 – нижней, комбинированной единой – 3, модификация Hammond – в 1 случае. ОПР по типу round-block выполнена в 25 случаях, Batwing – в 12, S-пластика – в 22, Lejour – в 6, Grisotti – в 4, кожно-мышечный торакодорзальный лоскут использован в 1 случае. Во всех вариантах установлены металлические скобки для маркировки ложа опухоли. 50 больным (28%) при онкопластических резекциях одномоментно была выполнена редукционная маммопластика с контралатеральной стороны. Среднее число койко-дней составило 13. Всем больным было рекомендовано в послеоперационном периоде проведение лучевой терапии, лекарственного лечения в зависимости от стадии заболевания и иммуногистохимического исследования.

Результаты

В течение 2 лет наблюдений выявлено 2 локальных рецидива (0,60%) в реконструированной молочной железе, выполнены мастэктомии с одномоментной реконструкцией. В 65% случаев получены отличные косметические результаты, в 30% – хорошие, в 5% – удовлетворительные. Лучший эстетический результат наблюдался у больных с контралатеральной корригирующей маммопластикой.

Выводы

ОПР при РМЖ являются адекватной и в большинстве случаев лучшей альтернативой радикальным резекциям в классическом варианте, сопровождаются удалением большего объема гландулярной ткани в случаях Т-инвертированных модификаций, способствуют улучшению эсте-

тических результатов хирургического лечения, психологической и социальной адаптации больных раком молочной железы. Требуется продолжение исследования с целью изучения частоты локорегионарного рецидирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (Заболеваемость и смертность). М., 2015; 250.

2. *Тукмаков А.Ю., Ермощенкова М.В., Зикиряходжаев А.Д.* Онкопластические резекции при раке молочной железы. Research'n Practical Medicine Journal. 2016; Спецвыпуск: 167–168.

3. *Закиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А.* Онкопластические резекции при раке молочной железы. Т-инверс, техника и методика. Поволжский онкологический вестник. 2015; 3: 21–25.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОПУХОЛЯХ НИЖНЕГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

А.Б. Уткина, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, А.Д. Ермошина

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

Длительно торакоскопический доступ использовался в хирургии не только с диагностической целью, но и для выполнения небольших хирургических вмешательств. И только благодаря активному развитию хирургических технологий, возможности торакоскопической хирургии значительно возросли.

Ключевые слова: опухоли пищевода, торакоскопическая резекция пищевода, малоинвазивные вмешательства.

MINIMALLY INVASIVE INTERVENTION FOR TUMORS OF THE LOWER ESOPHAGUS

A.B. Utkina, V.I. Kolobaev, A.V. Chaika, D.A. Ermoshina

Moscow Hertzen Research Oncology Institute, Moscow, Russia

Long-thoracoscopic access was used in surgery not only for diagnostic purposes, but also to perform minor surgical interventions. And only thanks to the active development of surgical technologies, the ability of thoracoscopic surgery has increased significantly.

Key words: esophageal cancer, thoracoscopic resection of the esophagus, minimally invasive intervention.

Актуальность

Одним из основных методов лечения опухоли пищевода остается хирургическое лечение [1–2]. Несмотря на это, недостатками открытого хирургического вмешательства на пищеводе являются такие весомые факты, как большая травматичность, кровопотеря, а также высокая смертность – от 1,2 до 8,8% [3–5]. Активное внедрение малоинвазивных вмешательств на пищеводе позволяет избежать не только торакотомию и лапаротомию, но и снижает частоту развития послеоперационных осложнений [6,7].

Материал и методы

В группу исследования включено 24 пациента. Из них мужчин – 13 (54%), женщин – 11 (46%). Средний возраст составил 55,9 года (от 17 до 70 лет). Продолжительность операции составила от 90 до 680 мин (среднее время 360 мин). Средний объем кровопотери составил 258 мл. Среднее пребывание в стационаре – 15,4 дня. Из опухолей грудного отдела пищевода преобладал рак – у 15 пациентов (62,5%), на долю лейомиомы, ГИСО и прочих опухолей пищевода пришлось по 3 пациента. По данным морфологического исследования у 14 пациентов (58%) верифицирован плоскоклеточный рак. Из них с ороговением – 3 (12,5%), без ороговения – 3 (12,5%), высокодифференцированный – 1 (4,2%), умеренно-дифференцированный – 4 (16,7%), низкодифференцированный – 2 (8,3%). В 1 наблюдении (4,2%) встречалась низкодифференцированная аденокарцинома.

По распространенности опухолевого процесса I ст. зафиксирована у 7 пациентов (29%), у 7 (29%) пациентов IIA–IIB ст., IIIA–IIIC – у 6 (25%), у 1 (4,2%) пациента (4,2%) с диагнозом гастроинтестинальная стромальная опухоль пищевода диагностирована IV ст. с метастазами в легкие. У 18 (75%) пациентов доступ был торакоскопичекий, у 6 (25%) – видеоассистрированный. 16 (66,7%) пациентам после резекции пищевода потребовалась пластика пищевода трансплантантом. В большинстве случаев трансплантатом был желудочный стебель – у 15 (93.75%) пациентов. Одному (6,25%) пациенту на фоне отсутствия желудочно-сальниковых сосудов выполнена эзофагопластика сегментом толстой кишки.

Результаты

В послеоперационном периоде из непосредственных результатов одним из основных осложне-

ний являлось повреждение возвратного гортанного нерва, зафиксированное у 6 пациентов (25%). Из них у 3 пациентов (50%) диагностирован парез левой голосовой связки, у 3 – парез гортани слева. У 4 пациентов (67%) клинически проявлялось в виде осиплости голоса, затруднения отхождения мокроты и лишь у 2 (33%) пациентов в виде поперхивания. При этом все пациенты живы и продолжают находиться под динамическим наблюдением.

Выводы

Из всего вышесказанного не остается сомнения, что малоинвазивные вмешательства на пищеводе выполнимы и онкологически оправданы. Постоянные усовершенствования в медицине оптимизируют возможности хирургов в выполнении данного вида вмешательства при опухолях нижнегрудного отдела пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Biere S.S., van Berge Henegouwen M.I., Maas K.W., Bonavina L., Rosman C., Garcia J.R., Bonjer H.J.* Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012; 4(5): 462–464.
2. *Kubo N., Ohira M., Yamashita Y., Sakurai K., Toyokawa T., Tanaka H., Nagahara H.* The Impact of Combined Thoracoscopic and Laparoscopic Surgery on Pulmonary Complications After Radical Esophagectomy in Patients With Resectable Esophageal Cancer. Anticancer Res. 2014; 34(5): 2399–2404.
3. *Morita M., Nakanoko T., Fujinaka Y., Kubo N., Yamashita N., Yoshinaga K., Maehara Y.* In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. Ann Surg Oncol. 2011; 1757–1765.
4. *Jamieson G.G., Mathew G., Ludemann R., Wayman J., Myers J.C., Devitt P.G.* Postoperative mortality following oesophagectomy and problems in reporting its rate. Br J Surg. 2004: 943–947.
5. *Dimick J.B., Staiger D.O., Birkmeyer J.D.* Are mortality rates for different operations related? Implications for measuring the quality of noncardiac surgery. Med Care. 2006; 774–778.
6. *Lee L., Sudarshan M., Li C., Latimer E., Fried G.M., Mulder D.S., Ferri L.E.* Cost-effectiveness of minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer. Ann Surg Oncol. 2013; 3732–3739.
7. *Yamamoto M., Weber J.M., Karl R.C., Meredith K.L.* Minimally invasive surgery for esophageal cancer: review of the literature and institutional experience-2013; 20: 130–137.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ КСЕНОНОМ И ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА

В.В. Фальтин, С.В. Авдеев, К.В. Шалыгина, И.П. Путеев

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

Комбинации антагониста NMDA-рецепторов ксенона и альфа2-агонист дексмедетомидина в сочетании с эпидуральной аналгезией подразумевает мультимодальную защиту организма от хирургического стресса при операциях по поводу рака желудка, что подтверждено более низкой продукцией провоспалительных цитокинов и соматотропного гормона.

Ключевые слова*:* ксенон, дексмедетомидин, цитокин, хирургический стресс, рак желудка.

COMBINED ANESTHESIA XENON AND DEXMEDETOMIDINE IN RADICAL SURGERY FOR GASTRIC CANCER

V.V. Faltin, S.V. Avdeev, K. V. Shalygina, I.P. Puteev

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Combinations of xenon and alpha2-agonist dexmedetomidine with epidural analgesia involves multimodal defense against surgical stress during surgery for gastric cancer was confirmed in lower production of proinflammatory cytokines and growth hormone concentrations.

Key words: xenon, dexmedetomidine, a cytokine, surgical stress, stomach cancer.

Актуальность

Современные требования к анестезии заключаются в адекватной защите организма от хирургического стресса, который остается одной из основных причин послеоперационных осложнений [1]. Наряду с исследованием уровня гормонов стресса, весьма актуально изучение выраженности воспалительной реакции во время операции, поскольку рассматривается как компонент стресс-ответа [2]. Дисбаланс в продукции цитокинов напрямую либо опосредованно приводит к органной дисфункции, запуская каскад стрессовых реакций, в том числе активации комплемента, повреждению эндотелия, коагулопатиям [2, 3].

Использование ксенона показало значительные преимущества перед другими анестетиками. Отмечено, что применение ксенона не вызывало увеличение содержания лактата и пирувата, что свидетельствует о высокой антистрессовой активности анестетика [2]. Однако использование кс-

нона в виде мононаркоза невозможно в условиях больших абдоминальных операций. В настоящее время интенсивно изучается и нашел свое применение в анестезиологической практике седативный препарат альфа2-агонист дексмедетомидин, обладающий анксиолитическим и анальгетическим эффектами [4].

Комплексная защита организма в виде комбинации антагониста NMDA-рецепторов ксенона и альфа2-агонист дексмедетомидина в сочетании с эпидуральной аналгезией входит в концепцию мультимодального подхода к анестезиологическому пособию и требует изучения антистрессовой защиты в абдоминальной онкологии.

Цель – оценить эффективность анестезиологического пособия при комбинации ксенона и дексмедетомидина при операциях по поводу рака желудка.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование вошли 53 пациента с операбельным раком желудка. Средний возраст больных составил 56 лет (возрастной диапазон от 26 до 75 лет), из них 30 (56,6%) мужчин и 23 (43,4%) женщины, ASA I–III. Формирование сравниваемых групп осуществлялось после комплексного обследования. В плановом порядке пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: гастрэктомия n=21, субтотальная дистальная резекция желудка n=32. Все пациенты были разделены на 2 клинические группы. В основной группе 27 пациентам проводилась комбинированная анестезия ксеноном и дексмедетомидином в сочетании с эпидуральной аналгезией. В контрольной группе 26 больным проводилась анестезия севорфлюраном в сочетании с эпидуральной аналгезией.

Всем пациентам проводился стандартный интраоперационный мониторинг по Гарвардскому стандарту. Концентрацию гормонов: АКТГ, СТГ, кортизола и цитокиновый профиль изучали методом иммуноферментного анализа, оценивали уровень IL-1β, IL-6 и СРБ перед операцией, во время операции и после экстубации пациента.

Результаты

По уровню гормонов стресс-реализующей системы и маркеров неспецифического системного воспалительного ответа изучена эффективность защиты от операционной травмы разных видов анестезий. Концентрация гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и цитокинов перед операцией в обеих группах исследования не различалась. В основной группе уровень АКТГ после экстубации и кортизола во время операции и после экстубации был ниже, но без статистического различия. Во время операции при использовании комбинации ксенона и дексмедетомидина выявлены значимо более низкие показатели СТГ – 3,4 мМЕ/л, в контрольной группе – 9,3 мМЕ/л ($p<0,05$), провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 2,06 пг/мл, ИЛ-6 22,4 пг/мл, СРБ 3,74 мг/мл, в контрольной группе 2,28 пг/мл, 56,2 пг/мл и 8,6 мг/мл соответственно. После экстубации пациента наблюдалась аналогичная тенденция СТГ 2,5 мМЕ/л, в контрольной группе 6,2 мМЕ/л ($p<0,05$), провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 1,88 пг/мл, ИЛ-6 141,0 пг/мл, СРБ 5,15 мг/мл, в контрольной группе 2,37 пг/мл, 241,0 пг/мл и 8,57 мг/мл соответственно.

Заключение

Комбинация ксенона и дексмедетомидина в сочетании с эпидуральной аналгезией характеризовалась значимым торможением системных воспалительных реакций и меньшим выбросом гормонов стресса, как компонентов хирургической стрессовой реакции, выражающейся в более низкой продукции провоспалительных цитокинов и концентрации соматотропного гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Desborough J.P.* The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000; 85(1): 109–117. doi:10.1093/bja/85.1.109.

2. *Fahlenkamp A.V., Coburn M., Rossaint R., Stoppe C., Haase H.* Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial. Br J Anaesth. 2014; 112(2): 272–280. doi: 10.1093/bja/aet330.

3. *Gutierrez T., Hornigold R., Pearce A.* The systemic response to surgery. Surgery. 2011; 29(2): 93–96. doi:10.1016/j.mpsur.2010.11.010

4. *Chattopadhyay U., Mallik S., Ghosh S., Bhattacharya S., Bisai S., Biswas H.* Comparison between propofol and dexmedetomidine on depth of anesthesia: A prospective randomized trial. Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology. 2014; 30(4): 550–554. doi:10.4103/0970-9185.142857.

ЭНХАНСЕР-АССОЦИИРОВАННАЯ РНК ВИРУСА ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА РЕГУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ ВИРУСНЫХ ОНКОГЕНОВ

М.Д. Федорова, А.Э. Миннегалиева, Н.В. Говердовская, П. М. Абрамов, Д.С. Елкин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Персистирующая инфекция вирусами папиллом человека (HPV) высокого канцерогенного риска является главным фактором возникновения рака шейки матки. HPV кодируют два онкобелка, E6 и E7. При пермиссивной инфекции оба онкогена находятся под жестким транскрипционным контролем. Повышение экспрессии онкогенов в инфицированном эпителии является фактором, направляющим неопластическую трансформацию клеток. Механизм перехода к неконтролируемой экспрессии онкогенов недостаточно изучен. Экспрессия E6 и E7 HPV16 контролируется регуляторным районом URR, который содержит общие промотор и энхансер. Известно, что клеточные энхасеры модулируют транскрипцию с помощью длинных некодирующих РНК (нкРНК), двунаправленно транскрибируемых с энхансеров РНК-полимеразой II. Методом ОТ-ПЦР мы идентифицировали сенс и антисенс нкРНК, ассоциированные с районом энхансера URR HPV 16 в клеточных линиях и в 92% опухолей шейки матки. Подавление экспрессии этих РНК с помощью малых интерферирующих РНК, комплементарных как к сенс, так и антисенс транскриптам снижало уровень экспрессии онкогена E6 в клеточных линиях. Обнаруженный механизм эпигенетической регуляции экспрессии вирусного генома может служить источником мишеней для подавления экспрессии вирусных онкогенов.
Ключевые слова: карциномы шейки матки, гены E6 и E7 вируса папиллом человека типа 16, вирусные длинные нкРНК.

ENHANCER–ASSOCIATED RNAS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS 16 REGULATE VIRAL ONCOGENES EXPRESSION IN CERVICAL CARCINOMA

M.D. Fedorova, A.E. Minnegalieva, N.V. Goverdovskaya, P.M. Abramov, D.S. Elkin

FSBI «NN Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Persistent infections with high-risk human papillomaviruses (HPVs) are the primary cause of cervical cancer. HPVs encode two oncoproteins, E6 and E7. Both oncogenes are under tight transcriptional control in early permissive. The enhanced expression of these oncogenes in the infected epithelium is the driving force of neoplastic transformation of the infected cells. Mechanisms of transition to uncontrolled oncogenes expression are poorly characterized. Expression of HPV16 E6 and E7 oncogenes is regulated by the upstream regulatory region (URR) that comprises a common promoter and enhancer. Recently it was demonstrated that cellular enhancers modulate transcription by producing a bidirectional, Pol II– transcribed long noncoding RNA (lncRNA). We have identified viral sense and antisense lncRNAs associated with the enhancer region of HPV16 URR by RT–PCR in cervical cancer cell lines and 92% of tumors. Downregulation of the viral sence and antisence lncRNA by siRNAs decreased E6 oncogene expression in cell lines. Revealed mechanism of epigenetic regulation of viral genome expression can be a source of targets for inhibiting the viral oncogenes.
Key words*:* Cervical carcinoma, HPV16 *E6* and *E7* genes, viral lnkRNA.

Постоянная экспрессия онкогенов E6 и E7 необходима как для индукции, так и для поддержания злокачественной трансформации эпителия [1]. В связи с этим исследованием механизмов регуляции экспрессии вирусных онкогенов и их нарушений при трансформирующей инфекции является актуальной задачей [2].

Материал и методы

Плоскоклеточные карциномы шейки матки (12 образцов) получены от пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Клеточные линии карцином шейки матки человека SiHa и CasKi (ATCC, USA) трансфицировали коктейлями из 4 малых интерферирующих РНК, комплементарных к сенс или антисенс цепям длинных нкРНК. Тотальные РНК, выделенные из клеточных линий до и после трансфекции и опухолей шейки матки, анализировали в реакции ОТ-ПЦР (рис.1).

Результаты

Методом обратной транскрипции с последующей ПЦР показано присутствие вирусных РНК-транскриптов в регуляторном районе HPV16, перекрывающих энхансер, в клетках SiHa и CasKi (рис.1 в, представлены результы для SiHa) и в 11 из 12 карцином шейки матки (рис.1 г). При использовании сиквенс-специфических праймеров в реакции обратной транскрипции было показано наличие как сенс, так и антисенс транскриптов

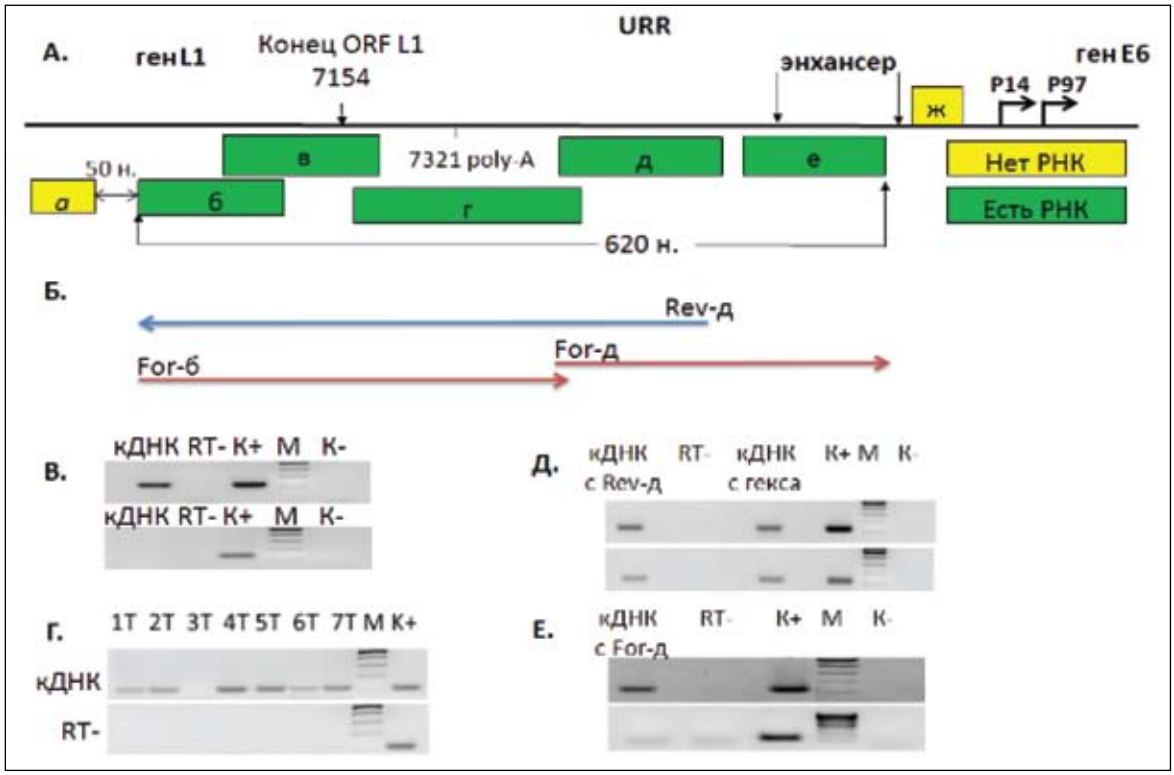

Рис. 1. Анализ длинных нкРНК в регуляторном районе HPV16 в клеточных линиях и опухолях шейки матки методом ОТ-ПЦР. **А.** Сплошная линия - схема URR HPV16, расположенного между поздним геном L1 и ранним геном E6; изогнутые стрелки – старты транскрипции ранних генов, 7321polyA - сигнал полиаденилирования РНК поздних генов; зеленые прямоугольники (б–е) – продукты ОТ-ПЦР, обнаруженные в клеточных линиях и опухолях, желтые прямоугольники (а, ж) – продукты ПЦР отсутствовали в этих реакциях. **Б.** Стрелки – обнаруженные сенс транскрипты (кДНК получена с сиквенс-специфичного обратного праймера Rev–д) и антисенс транскрипты (кДНК получена с прямых праймеров For–б и For-д). **В, Д, Е.** Электрофореграммы продуктов ПЦР для клеток SiHa и **Г.** Для опухолей шейки матки. **В и Г.** кДНК получена с гексапраймерами. **Д и Е**. кДНК получена с указанными сиквенс-специфичными праймерами. **В.** Верхняя панель – продукт ПЦР для района «е»; нижняя панель – продукт ПЦР отсутствует в районе «ж». **Г**. Продукты ПЦР в опухолях для района **«д». Д.** Продукты ПЦР для кДНК, полученной с сенс-транскрипта, верхняя панель - район «в», нижняя панель – район «б». **Е.** продукты ПЦР для кДНК, полученной с антисенс транскрипта, верхняя панель - район «е», нижняя панель – район «ж», продукт отсутствует.

в районе URR в клетках (рис.1 б, д, е.). В трех независимых экспериментах было показано, что трансфекция коктейлей из 4 синтетических малых интерферирующих РНК, комплементарных как к сенс, так и антисенс транскриптам, приводит к статистически достоверному снижению уровня мРНК вирусного онкогена E6 в клетках SiHa.

Выводы

Впервые показано существование вирусных длинных некодирующих РНК в районе URR HPV16, участвующих в регуляции уровня транскрипции по крайней мере одного из онкогенов (E6) как в клеточных линиях, так и в опухолях шейки матки.

Работа поддержана грантом РНФ 15–15–00125

ЛИТЕРАТУРА

1. *zur Hausen H.* Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002; 2: 342–50. doi: 10.1038/nrc798.

2. *Eidem T.M., Kugel J.F., Goodrich J.A.* Noncoding RNAs: Regulators of the Mammalian Transcription Machinery. J Mol Biol. 2016; 428: 2652–9. doi: 10.1016/j.jmb.2016.02.019.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 6 С ЭКСПРЕССИЕЙ ТИРОЗИНКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА IGF-IR И РЕЦЕПТОРАМИ АДИПОНЕКТИНА В ТКАНИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А.А. Цыденова[2], А.Е. Фролова[1]

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия [1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»[2]

Цель исследования – изучить экспрессию белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), в ткани колоректального рака, проанализировать взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами, уровнем рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), уровнем адипонектина и его рецепторов (AdipoRI, AdipoR2). **Материал и методы**. В исследование включены 46 пациентов с колоректальным раком T_{0-4} $N_{0-2}M_0$. Экспрессия IGFBP-6 анализировалась методом Вестерн блоттинг, экспрессия AdipoRI, AdipoR2 оценена с помощью ELISA, IGF-RI – проточной цитофлуориметрией. **Результаты**. Обнаружена зависимость экспрессии IGFBP-6, AdipoRI, AdipoR2 от опухолевой инвазии и лимфогенного метастазирования, не выявлена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, уровня сывороточного адипонектина, экспрессии рецепторов AdipoRI, AdipoR2 с МС. **Заключение.** Положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора AdipoRI, экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2, а также между экспрессией IGF-IR и AdipoRI свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в ткани опухоли [1].
Ключевые слова: IGFBP-6, IGF-IR, адипонектин, рецепторы адипонектина, колоректальный рак.

RELATION BETWEEN EXPRESSING INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 6 (IGFBP-6) WITH IGF-IR EXPRESSION AND ADIPONECTIN RECEPTORS IN COLORECTAL CANCER TISSUE

A.A. Tsydenova[2], A.E. Frolova[1]

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[1]
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia[2]

The aim of the study was to investigate the expression of insulin-like growth factor binding protein 6 (IGFBP-6) in cancer tissues in relation with clinical and morphological parameters, IGF-IR expression, serum adiponectin level and its receptors (AdipoRI, AdipoR2) in patients with colorectal cancer. **Material and Methods**. The study included 46 patients with colorectal cancer (T0-4N0-2M0). Serum adiponectin level, AdipoRI and AdipoR2 expression were evaluated with ELISA. IGF-IR expression was evaluated in tumor tissue by flow cytometry. IGFBP-6 expression was evaluated with Western blotting. **Results.** The dependence of IGFBP-6 expression, AdipoRI, AdipoR2 on tumor invasion and lymph nodes status were revealed. There is no association IGFBP-6 expression, AdipoR1 and AdipoR2 expression and serum adiponectin level with metabolic syndrome. The revealed positive relationships between IGFBP-6 expression and AdipoRI expression, between IGFBP-6 expression and AdipoR2 expression, between IGF- IR and AdipoRI expression show cross-talk between IGF-IR and adiponectin/AdipoRI pathways in colorectal carcinomas.
Key words*:* IGFBP-6, IGF-IR, adiponectin, adiponectin receptors, colorectal cancer.

Актуальность

Колоректальный рак занимает ведущее место в структуре онкопатологии и характеризуется высокими темпами прироста заболеваемости. Один из наиболее актуальных механизмов развития колоректального рака – система инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II), шесть белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBPS), и тирозинкиназный рецептор IGF-IR. Известно, что IGF-I и IGF-II играют важную роль в прогрессировании заболевания. Повышенная экспрессия IGF-II выявлялась во многих солидных опухолях, и экспрессия его была выше, чем IGF-I [2, 3, 4]. В настоящее время IGFBP-6 имеет в 20–100 раз более высокую аффинность к IGF-II, чем к IGF-I, также у него выявлены такие эффекты, как ингибирование неоангиогенеза и активация клеточной миграции [5]. Имеются литературные данные, позволяющие полагать, что прогрессирование колоректального рака часто происходит на фоне МС [6, 7]. Данный процесс осуществляется за счет влияния через гормоны жировой ткани (адипонектин, лептин, резистин) и их рецепторы [8]. В данном аспекте перспективным является изучение взаимосвязей между экспрессией IGFBP-6 с гормонами жировой ткани и их рецепторами, а также выявление взаимосвязей адипокин-опосредованных и IGF-IR-опосредованных сигнальных путей, вовлеченных в важнейшие процессы канцерогенеза.

Материал и методы

В исследование было включено 46 пациентов (26 мужчин и 20 женщин) с колоректальным раком с распространенностью опухолевого процесса $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (ВОЗ, 2009): $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ – 28; $T_{4a}N_{0-2}M_0$ – 18; N_0 – 31 больных, N_{1-2} – 15 больных. В зависимости от наличия МС больные были разделены на две подгруппы: с МС (28 пациентов) и без МС (18 пациентов). Критериями включения в группу с МС с учетом рекомендаций International Diabetes Federation (2005) являлось наличие абдоминального типа ожирения в сочетании как минимум с двумя из 4 критериев: повышение триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности, повышение артериального давления, повышение глюкозы крови натощак, или нарушение толерантности к глюкозе, или выявленный сахарный диабет 2 типа [7,9]. Уровень экспрессии IGFBP-6 в ткани рака и прилежащей нормальной ткани оценен с помощью метода Вестерн блоттинг (Abcam, Великобритания). Анализ уровня экспрессии IGF-IR проводился методом цитофлюометрии. Определение уровня Adipor1 и Adipor2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей методом ELISA. Белок в гомогенатах определялся по Лоури. Статистическая обработка результатов – Statistica 10.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде *M*±*m* или *Me* (25–75%).

Результаты

При определении IGFBP-6 экспрессия его существенно колебалась в колоректальных карциномах: при T_{4a} – 152 (54–310) была выше по сравнению с T_{2-3} – 139 (63–141). При наличии лимфогенных метастазов уровень белка в опухоли снижался: N_0 (134%) при N_{1-2} (68%). Экспрессия IGFBP-6 в опухолевой ткани больных с МС (59,9±7,70) имела тенденцию к повышению по сравнению с пациентами без МС (34,0±7,00). Уровень рецепторов адипонектина Adipor1 и AdiPor2, IGF-IR в опухолевой ткани больных колоректальным раком не был связан с наличием МС, поэтому мы не выделяли подгруппы больных с МС и без МС. Выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина Adipor1 ($r=0,58$, $p<0,05$), экспрессией IGFBP-6 и Adipor2 ($r=0,64$, $p<0,05$), а также между экспрессией IGF-IR и Adipor1 ($r=0,64$, $p<0,05$).

Выводы

У больных колоректальным раком не обнаружена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, рецепторов адипонектина Adipor1 и Adipor2 с МС. Полученные результаты демонстрируют потенциальную вовлеченность IGFBP-6, рецепторов адипонектина Adipor1 и Adipor2 в процессы опухолевой инвазии и лимфогенного метастазирования. Взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина Adipor1, экспрессией IGFBP-6 и Adipor2, а также между экспрессией IGF-IR и Adipor1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Кондакова И.В.* Экспрессия IGFBP-6 при колоректальном раке: связь с рецептором инсулиноподобного фактора роста, адипонектином и его рецепторами. Бюллетень сибирской медицины. 2015; 14(6): 93–93.

2. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С.* Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 24.

3. *Ogunwobi O.O., Beales I.L.* The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells in¬volves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt. Int. J. Colorectal. Dis. 2007; 22(4): 40l–409.

4. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y.* Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors hif-1, nf-kb expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpain activities. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2013; 139(4): 625–633.

5. *Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Мунтян А.Б.* Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2011; 3: 74–81.

6. *Minniti C.P., Luan D., O'Grady C., Rosenfeld R.G., Oh Y., Helman L.J.* Insulin-like growth factor II overexpression in myoblasts induces phenotypic changes typical of the malignant phenotype. Cell Growth Differ. 1995; 6: 263–269.

7. *Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Kolomiets L.A.* Association of growth factors, HIF-1 and NF-kB expression with proteasome in endometrial cancer. Molecular Biology Reports. 2012; 39(9): 8655–8662.

8. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Zhiwei Zhou, Wei Wang.* Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием. Вопросы онкологи. 2015; 61(4): 619–623.

9. *Leng S.L., Leeding K.S., Whitehead R.H., Bach L.A.* Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF- II-induced but not basal proliferation and adhesion of LIM l2l5 colon cancer cells. Mol. Cell. Endocrinol. 200l Mar 28; l74 (1–2): 121–127.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ, БИОЛОГИЧЕСКИХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.М. Широких[1,2], А.Ю. Тукмаков[1,3]

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России ,г. Москва, Россия[1]
Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия[2]
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия[3]

Реконструктивно-пластические операции занимают главное место в реабилитации больных раком молочной железы. Применение силиконовых эндопротезов не решило проблемы реконструкции молочной железы в плане комбинированного лечения в онкологии. Тем не менее вопрос инфекционных осложнений, а также развитие фиброзной контрактуры после лучевой терапии остаются актуальными [1, 2].
Ключевые слова: реконструкция молочной железы, рак молочной железы.

MESH, ACELLULAR DERMAL MATRIX, AUTOLOGOUS FLAP FOR IMPLANT-BASED BREAST RECONSTRUCTION

I.M. Shirokikh[1,2], A.Y. Tukmakov[1,3]

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – branch of the National Medical Research Radiological Centre (NMRRC) of Russian Federation Public Health Ministry, Moscow, Russia[1]
Russian University of People's Friendship (RUDN), Moscow, Russia[2]
I.M. Sechenov First MSMU, Moscow, Russia[3]

Reconstructive plastic surgery is important in the rehabilitation of patients with breast cancer. The use of implants problems of breast reconstruction in oncology hasn't solved. Nevertheless, the infectious complications and the formation of fibrous contracture after radiation therapy are relevant.
Key words: breast reconstruction, breast cancer.

Материал и методы

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России с 07.2013 по 01.2017 г. выполнено 140 одномоментных реконструкций молочной железы с использованием силиконового эндопротеза и аутологичных, биологических, синтетических материалов, из них 80 радикальных кожесохранных (подкожных) мастэктомий с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и сетчатым имплантатом Parietex® или TiLoop® Bra, 24 с одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом (ТДЛ), 24 с одномоментной реконструкцией ацелюлярным дермальным маткриксом Permacol® (АДМ) и 12 с одномоментной реконструкцией деэпидермизированным кожным лоскутом (ДЛ). Средний возраст больных составил 47,2 года. У всех пациенток по плановому гистологическому исследованию подтвержден рак молочной железы: 0 стадии – 2%, I – 30%, IIA – 33%, IIB – 16%, IIIA – 15%, IIIB – 2%, IIIC – 2%. По иммуногистохимическому исследованию люминальный А подтип составил 44% случаев, люминальный В, Her2/neu позитивный подтип – 17,8%, люминальный В, Her2/neu негативный подтип – 12%, нелюминальный подтип В – 10,6%, тройной негативный подтип В – 15,6%.

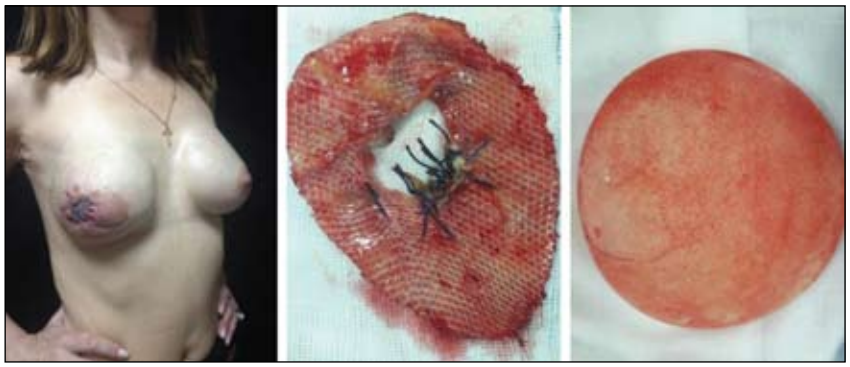

Рис. 1. Последствия инфекции с последующим удалением эндопротеза

Таблица 1

Осложнения

Осложнения	АДМ (n=24)	Сетчатый имплантат (n=80)	ТДЛ (n=24)	ДЛ (n=12)
Инфекция, требующая повторной операции	1	2	2	-
Серома	2	3	-	-
Гематома	-		-	-
Некроз САК	-	2	-	-
Протрузия имплантата	1	4	-	3
Удаление имплантата	2	4	3	3
Капсулярные контрактуры III/IV степени	-	6	1	-

Рис. 2. Вид пациентки после радикальной подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и сетчатым имплантатом

Рис. 3. Вид пациентки после радикальной подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и ТДЛ

Проанализированы послеоперационные осложнения и эстетические результаты.

Результаты

Косметические результаты в послеоперационном периоде оценены как отличные в 70% случаев (рис. 2, 3), хорошие — в 29%, неудовлетворительные в 1% случаев. Наиболее частым осложнением явилось присоединение инфекции с последующим удалением эндопротеза (рис. 1). Результаты всех развившихся осложнений представлены в таблице.

Развитие капсулярной контрактуры III/IV степени у 7 пациентов связано, вероятнее всего, с проведением лучевой терапии в послеоперационном периоде. В последующем им выполнена повторная операция с капсулэктомией, заменой имплантата.

Выводы

Применение аутологичных, сетчатых и биологических материалов при одномоментной реконструкции молочной железы позволяет укрепить нижний склон реконструируемой железы, что значительно снижает риск развития послеоперационных осложнений, улучшает косметические результаты, в связи с чем значительно повышается качество жизни при комбинированном и комплексном лечении больных раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Salzberg C.A., Ashikari A.Y., Koch R.M., Chabner-Thompson E.* Acellular Dermal Matrix–Assisted Direct-to-Implant Breast Reconstruction and Capsular Contracture. Plastic and Reconstructive Surgery. 2016; 2(138): 329–337.

2. *Salibian A.A., Frey J.D., Choi M., Karp N.S.* Subcutaneous Implant-based Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix/Mesh: A Systematic Review. Plastic and reconstructive surgery. Global open. 2016; 11(4): e1139.

КТ-ВОЛЮМЕТРИЯ ПЕЧЕНИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ПЛАНИРОВАНИИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ С БИЛОБАРНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ – НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.А. Юдин

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск, Россия

Изучены непосредственные результаты применения индивидуальных схем хирургического лечения 44 больных колоректальным раком с билобарным метастатическим поражением печени. Для планирования лечебной тактики использовался разработанный алгоритм, основанный на КТ-волюметрии печени и метастатических очагов. В 6,8% наблюдались послеоперационные осложнения. Послеоперационная летальность составила 2,2%.
Ключевые слова: КТ-волюметрия, колоректальный рак, метастазы в печени, радиочастотная абляция, химиоэмболизация, резекция печени.

CT-VOLUMETRY OF LIVER AND METASTATIC LESIONS IN PLANNING OF TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER LIVER METASTASIS - DIRECT RESULTS OF SURGICAL TREATMENT

A.A. Yudin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Studied the direct results of individual schemes of surgical treatment 44 patients with bilobar colorectal cancer liver metastasis. For planning of treatment strategy was used the algorithm based on CT-volumetry of liver and metastatic lesions. 6.8% had postoperative complications. Postoperative mortality was 2.2%.
Key words: CT volumetry, colorectal cancer, liver metastases, radiofrequency ablation, chemoembolization, liver resection.

Актуальность

В настоящее время отдельной статистики по билобарному метастатическому поражению печени при колоректальном раке не ведется [1]. Согласно данным Иркутского областного онкологического диспансера, поражение обеих долей встречается у 65% больных колоректальным раком с синхронным метастатическим поражением печени. Двудолевое поражение ухудшает прогноз, сводя пятилетнюю выживаемость к 24,1%, против 46,9% при монолобарном поражении [2]. Сложность комбинированного подхода к лечению и тяжесть состояния больных с билобарными метастазами обусловливает частоту осложнений и послеоперационную летальность в 8,5% и 2,7% соответственно [2].

В связи с этим возникает необходимость оптимизации алгоритма выбора вариантов хирургического лечения. Одним из возможных путей улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения является введение обязательной оценки объема метастатического поражения печени в планировании лечебной хирургической тактики.

Цель исследования – изучить непосредственные результаты проведенного хирургического лечения, основанного на предложенном алгоритме.

Материал и методы

В период с 2015 по 2016 г. в Иркутском областном онкологическом диспансере находились на стационарном лечении 44 пациента с билобарным метастатическим поражением печени при колоректальном раке, из них 28 женщин и 16 мужчин. Средний возраст больных составил 66±1 год. Всем больным выполнялось одномоментное вмешательство на толстой кишке и печени. Хирургическая тактика печеночного этапа базировалась на разработанном алгоритме, основанном на КТ-волюметрии печени и метастатических очагов: в случае превалирования объема поражения левой доли и соблюдения условия остаточного объема интактной печеночной паренхимы не менее 30% [3, 4] выполнялась левосторонняя гемигепатэктомия с абляцией метастазов в оставшейся половине печени. В случаях преимущественно праводолевого поражения с соблюдением аналогичных требований

планируемого остаточного объема выполнялась правосторонняя гемигепатэктомия с абляцией метастатических очагов контрлатеральной половины. При наличии сопутствующей печеночной патологии, проявляющейся в нарушении синтетической функции печени, требования к коэффициенту планируемого остаточного объема повышали до 40% [3, 4]. В случаях, если планируемый остаточный объем оказывался ниже требуемых цифр, выполнялись атипичные сегментарные либо долевые резекции печени, радиочастотная абляция метатсатических очагов и химиоэмболизация печеночной артерии. При III и IV стадии метастатического поражения печени по L. Gennari ситуация оценивалась как нерезектабельная. В зависимости от тяжести состояния таким пациентам первым этапом выполнялась операция на толстой кишке, а затем через 3–4 нед – химиоэмболизация печеночной артерии в совокупности с системной ПХТ. В исследуемой группе пациентов, на толстой кишке были выполнены вмешательства: правосторонняя гемиколэктомия (n=2), левосторонняя гемиколэктомия (n=6), сигмоидэктомия (n=4), резекция прямой кишки (n=25). Картина выполненных операций на печени выглядит следующим образом: первая группа – гемигепатэктомия с абляцией метастазов оставшейся половины (n=3), вторая группа – атипичные сегментарные и долевые резекции печени в сочетании с абляцией метастазов и химиоэмболизацией печеночной артерии (n=8), третья группа – радиочастотная абляция, эндоваскулярная эмболизация метастазов (n=26).

Результаты

В ближайшем послеоперационном периоде у первой группы пациентов осложнений и летальных исходов не наблюдалось. Во второй группе, осложнения IIIb степени по Clavien-Dindo были диагностированы у 1 пациента (14%). Послеоперационной летальности в данной группе не было. В третьей группе, в раннем послеоперационном периоде получено 7,69% осложнений, а именно – в 2 случаях печеночная недостаточность (IVa по Clavien-Dindo). Послеоперационная летальность в данной группе составила 3% – в единственном случае причиной смерти была печеночная недостаточность. Общее количество послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность составили 6,8% и 2,2% соответственно.

Выводы

Введение алгоритма хирургической тактики в зависимости от данных КТ-волюметрии метастатического поражения печени способствовало сокращению показаний к обширным резекциям печени и, как следствие, более тщательному отбору пациентов к данному виду вмешательств. С этим мы связываем снижение в нашей клинике показателей послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности. Комплексная оценка предложенного лечебного алгоритма послужит целью дальнейшего научного поиска и включит данные отдаленной выживаемости отобранной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М.: Издательская группа РОНЦ. 2015; 217.

2. *Расулов Р.И., Хаматов Р.К., Зубков Р.А., Загайнов А.С.* Комплексное лечение колоректального рака с метастатическим поражением печени. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 16(2): 45–51.

3. *Мурзалиев Э.М., Мамашев Н.Дж., Бебезов Б.Х.* Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень. Вестник КРСУ. 2015; 15(4): 97–101.

4. *Kim K.W., Lee J., Lee H., Jeong W.K., Won H.J., Shin Y.M., Moon D.B.* Right lobe estimated blood-free weight for living donor liver transplantation: accuracy of automated blood-free CT volumetry–preliminary results. Radiology. 2010; 256: 433–440. doi: 10.1148/radiol.10091897.

ДОЗИМЕТРИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПУЧКА БЫСТРЫХ НЕЙТРОНОВ ЦИКЛОТРОНА У-120

А.Д. Южаков

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия

В работе с помощью ионизационного метода исследованы характеристики терапевтического пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120. Быстрые нейтроны со средней энергией 6,3 МэВ получены при взаимодействии дейтронов с мишенью из бериллия и применяются для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Мощность дозы в пучке быстрых нейтронов измерена ионизационными камерами различного типа. Исследования проведены с учетом сопутствующего гамма-излучения. Также определены мониторные коэффициенты, необходимые для расчета продолжительности сеанса терапии при заданной терапевтической дозе.

Ключевые слова: нейтронная терапия, ионизационная камера, нейтронная дозиметрия.

THE TREAT BEAM'S DOSIMETRY OF FAST NEUTRONS OF THE U-120 CYCLOTRON

A.D. Yuzhakov

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

In this work, the characteristics of the treat beam's dosimetry of fast neutrons of the U-120 cyclotron have been analyzed with the help of the ionizing method. The fast neutrons with 6, 3 MeV as medium energy have been obtained in coordination of deuterons with the target made of beryllium and are meant to be used for treating the patients with malignant neoplasms. The capacity of the dose in the beam of fast neutrons has been measured by ionization chambers of different types. The research has been done with the consideration of co-occurring gamma rays. The monitoring indices needed for calculation the duration of therapy session at given therapy dose have also been specified.
Key words: neutron therapy, ionization chamber, neutron dosimetry.

Актуальность

Одной из областей, в которой широко применяются источники ионизирующих излучений, является лучевая терапия злокачественных новообразований. Для лечения пациентов с радиорезистентными злокачественными опухолями используют плотноионизирующее излучение, в частности быстрые нейтроны [1–3]. Одним из важных факторов, обеспечивающих проведение нейтронной терапии, является адекватное дозиметрическое сопровождение метода, которое является основой для разработки компьютерных программ планирования режимов облучения в нейтронной терапии [4, 5]. Несмотря на то, что нейтронная терапия проводится уже много лет, существует необходимость получения более обширной дозиметрической информации о характеристиках терапевтических нейтронных пучков с целью совершенствования методов нейтронной терапии. Поэтому дозиметрические исследования характеристик нейтронных пучков, применяемых для терапии онкологических больных, являются актуальными.

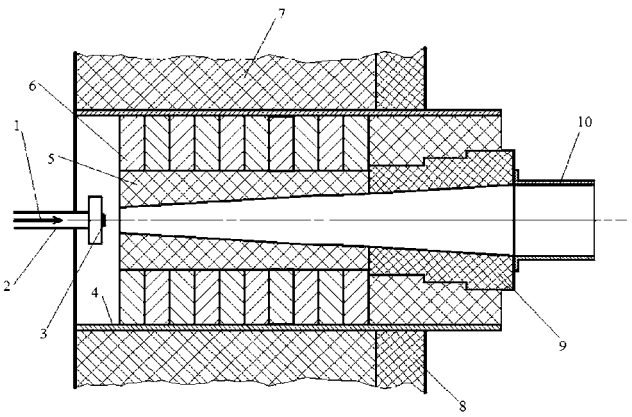

Рис. 1. 1 – пучок дейтронов; 2 – ионопровод; 3 – мишень; 4 – стальная труба; 5 – полиэтиленовый коллиматор; 6 – стальные диски; 7 – бетонная стена; 8 – полиэтиленовая защита; 9 – сменные полиэтиленовые вставки; 10 – тубус

Материал и методы

В Томском НИИ онкологии нейтронную терапию проводят на циклотроне У-120 Томского политехнического университета. Терапевтический пучок быстрых нейтронов получен при бомбардировке дейтронами с энергией 15 МэВ бериллиевой мишени:

$$d_1^2 + Be_4^9 \rightarrow B_5^{10} + n_0^1. \quad (1)$$

Пучок нейтронов формируют с помощью специального коллиматора (рис. 1). Мишень расположена со стороны машинного зала в бетонной стене, разделяющей зал циклотрона и процедурное помещение. Генерируемый терапевтический нейтронный пучок направлен горизонтально. Взаимозаменяемые вставки из полиэтилена в коллиматоре позволяют формировать прямоугольные поля облучения размерами от 6x6 см^2 до 15x15 см^2.

При взаимодействии нейтронов с конструкционными элементами формирующего устройства и биологической тканью происходят ядерные реакции, в которых образуется сопутствующее гамма-излучение. Поэтому дозиметрические характеристики радиационного поля, в котором находится пациент во время сеанса терапии, исследованы с помощью ионизационного метода, позволяющего измерить в отдельности дозы нейтронного и гамма-излучения. Метод основан на использовании двух ионизационных камер, обладающих различной чувствительностью к нейтронам. Камера, обладающая высокой чувствительностью, изготовлена из полиэтилена, а низкой – из графита. Камеры прокалиброваны на пучке гамма-излучения аппарата «Theratron», аттестованном поверочной лабораторией, с применением дозиметра «Dose-1», также имеющего Свидетельство об аттестации. Интенсивность нейтронного пучка в течение сеанса терапии может изменяться. Поэтому продолжительность сеансов терапии контролируют не по времени, а с помощью показаний дозиметра – монитора. Для осуществления такого контроля в дозиметрических

исследованиях определены мониторные коэффициенты по соотношению:

$$K_{м} = \frac{D_{м}}{D_{А}}, \quad (2)$$

где $D_{М}$ и $D_{А}$ – показания дозиметра – монитора и дозиметра для определения абсолютных значений нейтронных доз соответственно, полученные в режиме набора дозы за один и тот же интервал времени.

В исследованиях также оценена возможность применения для дозиметрии нейтронов ионизационной камеры 70127, входящей в комплект стандартного клинического дозиметра 27012.

Результаты

Измерена мощность тканевой дозы нейтронов, рассчитанная на единицу тока пучка дейтронов циклотрона У-120, которая на расстоянии 1 м от мишени оказалась равной $\sim 0{,}5 \frac{сГр}{мин \times \mu А}$.

Установлено, что вклад сопутствующего гамма-излучения в суммарную дозу на входе терапевтического пучка в облучаемую ткань составляет ~10%. Показано, что значение мониторного коэффициента, определяемого соотношением (2), зависит от площади формируемого терапевтического поля. Проведены измерения распределений дозы фонового нейтронного и гамма-излучения в плоскости торца формирующего устройства в направлении, перпендикулярном оси основного пучка нейтронов, что дает возможность с большей точностью оценить дозу, получаемую всем телом пациента за сеанс терапии. Показано также, что ионизационная камера 70127 обладает достаточно высокой чувствительностью к нейтронному излучению и может быть применена для решения ряда практических задач нейтронной дозиметрии. С помощью ионизационной камеры 70111 измерена мощность дозы от активности, наведенной нейтронным пучком в процедурном помещении и скорость ее уменьшения во времени, что является основой для регламентирования работы персонала при проведении сеансов терапии.

Выводы

Получена дозиметрическая информация, позволяющая улучшить качество дозиметрического планирования нейтронной терапии на циклотроне У-120.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А.* Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск, 2003; 200.
2. *Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H.* Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 5–11.
3. *Мусабаева Л.И., Головков В.М.* Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 88–94.
4. *Лисин В.А.* Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120. Мед. радиология и радиационная безопасность. 1991; 1: 26–28.
5. *Лисин В.А.* Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии. Медицинская физика. 2010; 4: 5–11.

ВЛИЯНИЕ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ПРОЯВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

Р.И. Юрин, Н.Е. Левченко, Н.В. Хандогин, О.Ю. Мамонтов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

В настоящем исследовании произведен анализ данных 38 больных, которым было проведено хирургическое лечение в объеме лобэктомии по поводу рака легкого с использованием видеоторакосокопического и классического подхода в торакальном отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ с 2015 по 2016 г. Выполнена сравнительная оценка показателей хирургического стресса, демонстрирующая менее выраженные эндокринные и метаболические изменения в группах пациентов, перенесших операции с использованием видеоторакосокопических технологий.

Ключевые слова: рак легкого, операционный стресс, торакотомия, видеоторакоскопия, лобэктомия, стрессовые гормоны, кортизол, глюкоза.

EFFECT OF VATS TECHNOLOGY FOR PRESENTATION OPERATIVE STRESS OF SURGICAL TREATMENT OF LUNG CANCER

R.I. Jurin, N.E. Levchenko, N.V. Khandogin, O.J. Mamontov

Federal State Institution «Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov» the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

In the present study produced data analysis of 38 patients, who underwent lobectomy for lung cancer using videothoracoscopy and classical approach in thoracic department of Petrov Research Institute of Oncology from 2015 to 2016. The comparative evaluation of surgical stress indicators showing less severe endocrine and metabolic changes in the groups of patients who underwent surgery with the use of videothoracoscopy technologies.
Key words: lung cancer, surgical stress, thoracotomy, videothoracoscopy, lobectomy, stress hormones, cortisol, glucose.

Актуальность

Главным и часто единственным способом, обеспечивающим радикальное лечение немелкоклеточного рака легкого, является хирургическое удаление опухоли, однако серьезной проблемой продолжает оставаться снижение травматичности оперативных вмешательств и повышения качества жизни пациентов.

Цель – оценить влияние применения видеоторакоскопических технологий на показатели операционного стресса при хирургическом лечении рака легкого.

Считается, что использование видеоторакоскопических технологий в хирургии опухолей легкого позволяет значительно снизить травматичность операции, которая напрямую связана с таким понятием, как операционный стресс [1]. Оценка различных факторов, проведенная Kehlet H. (1997) [2], выявила, что хирургический стресс становится основным индуктором периоперационной дисфункции различных органов и систем**.**

Нами были выделены для определения кортизол, глюкоза и некоторые негормональные показатели как маркеры операционного стресса, изменение которых находится в зависимости от тяжести хирургической травмы.

Материал и методы

Эндоскопические технологии в диагностике рака легкого применяются в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1994 г., в лечении – с 2005 г. Всего за этот период было выполнено 76 видеоассистированных лобэктомий при опухолях правого легкого и 32 при опухолях левого легкого, 16 полностью видеоторакоскопических лобэктомий при поражении правого легкого и 8 при поражении левого легкого, 12 видеоассистированных пневмонэктомий слева и 1 справа. Видеоассистированных анатомических резекций выполнено 7 при поражении правого легкого и 8 при поражении левого легкого. Мужчины составили 73,1% (117), женщины – 26,9% (43). Подавляющее число операций выполнено по поводу немелкоклеточного рака легкого, 8,75% (14) – по поводу метастатического поражения легкого. Возраст пациентов колебался от 36 до 80 лет, средний возраст составил 60,4 [3].

Было проведено исследование 3 групп пациентов, которые перенесли вмешательства по поводу рака легкого с использованием различных подходов: торакотомии, видеоассистированного и полностью видеоторакоскопического доступа. В исследование включено 38 пациентов: 18 женщин и 20 мужчин. Всем пациентам выполнялась стандартная ипсилатеральная лимфодиссекция и комбинированная анестезия. По данным морфологических исследований преобладала аденокарцинома 79% (30), плоскоклеточный рак определялся у 13% (5), типичный карциноид – у 5% (2), нейроэндокринный рак у 3% (1) пациентов. Все пациенты имели I или II стадию заболевания. В структуре оперативных вмешательств чаще выполнялась верхняя лобэктомия справа – 46% (17) и слева – 41% (15), средняя лобэктомия выполнена в 5% (2) случаях.

Определялся исходный уровень маркеров стресса (кортизола и глюкозы) до операции и во время наиболее травматичного этапа операции, уровень глюкозы на этапе формирования доступа и окончания операции, с последующей оценкой в течение 3 сут.

Результаты

Выявлено, что на основном этапе оперативного вмешательства уровень кортизола достоверно повышался от исходного у пациентов всех групп, но в наибольшей степени у больных, которым выполнялась лобэктомия с торакотомическим доступом, – 316,2 нг/мл, в то время как в группе видеоассистированных и видеоторакосокопических лобэктомий он составлял 289,06 и 229,9 нг/мл соответственно ($p<0,05$).

В процентном соотношении повышение концентрации кортизола от исходного уровня при торакотомическом подходе превысило показатели в видеоторакоскопической группе более чем в 2 раза – 194,5% и 143,2% (исходный уровень принят за 100%).

Гипергликемия отмечалась уже при выполнении доступа и достигала пика к моменту окончания операции. Максимальное значение концентрации глюкозы в крови зафиксировано в торакотомической группе и составляло 10,1 ммоль/л.

В процентном соотношении от исходного уровня различия при торакотомической и видеоторакоскопической лобэктомии наиболее очевидны к моменту окончания операции и составили 156,9% и 116,1% соответственно. Степень повышения концентрации глюкозы в группе больных, перенесших видеоассистированную лобэктомию заняло промежуточное положение.

Мы также оценивали уровень лейкоцитов как маркер воспалительного компонента стрессового ответа. Лейкоцитоз был более выражен в группе с применением торакотомного доступа, пик зафиксирован в послеоперационном периоде в день операции и составил 16,1*10×9/л.

Закономерное снижение показателей внешнего дыхания ФЖЕЛ и ОФВ1 достигало минимума ко 2-м сут послеоперационного периода и имело выраженную тенденцию к восстановлению ко дню выписки в группах с применением малоинвазивных технологий.

В оценке послеоперационного болевого синдрома мы использовали визуально-аналоговую шкалу. Различия в субъективной оценке болевого синдрома на 1-е сут наиболее показательны и составляли в среднем – 2 балла, минимальное значение зарегистрировано после выполнения операции полностью видеоторакоскопическим способом.

Одним из показателей эффективности лечения в клинике является количество дней, проведенных больным в стационаре, – общий и послеоперационный койко-день. Средний койко-день составил 12,6 (послеоперационный – 9) в группе с классическим доступом, 10,8(8,7) и 9,2(8) в группах, где применялись малоинвазивные доступы. Продолжительность дренирования плевральной полости в послеоперационном периоде в торакотомической группе – 5, 6 дней; 4, 2 и 3 дня в группе пациентов, перенесших видеоассистированную и полностью торакоскопическую лобэктомию.

Выводы

Выполнение оперативных вмешательств по поводу рака легкого с использованием видеоторакосокпических технологий сопровождается меньшей травматичностью по сравнению с классическими операциями, менее выраженным гормональным ответом на периоперационные стрессовые факторы и позволяет сократить сроки пребывания пациента в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Овечкин А.М.* Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; 2(2): 49–62.

2. *Kehlet H.* Accelerated course of operations – why and how? Ugeskr Laeger. 1997; 159(44): 64–95.

Клименко В.Н., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Видеоторакоскопия в онкологической практике. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2005; 144.

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ XII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ-ОНКОЛОГОВ, ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАМН Н.В. ВАСИЛЬЕВА

PROCEEDINGS OF THE ALL-RUSSIAN XII CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS-ONCOLOGISTS IN MEMORY OF ACADEMICIAN N.V. VASILYEV

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

CURRENT ISSUES OF FUNDAMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.

Подписано в печать 16.04.2017 г.
Формат 84x108 1/16.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 9,4; усл. печ. л. 10,5; уч.-изд. л. 11,6.

ООО «Издательство ТГУ»
634021, г. Томск, ул. Никитина, 4