

ДУ «ІМР НАМН УКРАЇНИ»



УРЖ Український
Радіологічний
Журнал

Додаток 2 2019

МАТЕРІАЛИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З
МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«АКТУАЛЬНІ І ПЕРСПЕКТИВНІ
НАПРЯМКИ КЛІНІЧНОЇ ОНКОЛОГІЇ»
18 жовтня 2019 року



ХАРКІВ



Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки
клінічної онкології»

Зміст

Тривога та депресія у хворих на гормонозалежний рак молочної залози в процесі неoad'ювантної гормонотерапії

Артеменко М.В., Бондаренко І.М., Завізіон В.Ф., Терещенко П.В.,
Мальцева Л.О.....4

До питання етапності хірургічного лікування у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

Білий О.М., Красносельський М.В., Мітряєва Н.А., Насонова А.М.,
Слободянюк О.В.....5

Характеристика обміну основних електролітів і мікроелементів у вагітних після органозберігального лікування передраку і початкових стадій раку шийки матки

Егоров О.О.....7

Використання методу кометного електрофорезу для оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому

¹Главацький О.Я., ¹Земскова О.В., ¹Хмельницький Г.В., ¹Шуба І.М.,
²Курінний Д.А., ²Демченко О.М.....9

Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози

Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Ковтун Н.В., Костюченко Є.В.,
Понятовський.П.Л.....10

Імунні порушення у хворих на рак грудної залози з метаболічними розладами у протипухлинному лікуванні

Кузьменко О.В., Громакова І.А., Сорочан П.П., Пономарьов І.М.....11

Порівняльний аналіз рівнів експресії молекулярно-біологічних маркерів у хворих на рак ендометрія з рецидивом захворювання та без нього

Міхановський О. А., Моїсеєнко Ю.А., Теплова М.А., Харченко Ю.В.....12

Інгібітори ЦОГ-2 при променевої терапії недрібноклітинного раку легені

Мітряєва Н.А., Старенький В.П., Білосор Н.В., Гребіник Л.В.,
Узленкова Н.Є.....14

Кореляція змін периферичної крові хворих на рак шлунка залежно від об'єму оперативного втручання

Красносельський М.В., Мовчан О.В.....17

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Діагностична значущість пухлиноасоційованого маркера HE-4 хворих на рак яєчників

Сухіна О.М., Немальцова К.В.....20

Застосування методу непрямой електрохімічної детоксикації в поєднанні з подовженою епідуральною анестезією в післяопераційному періоді при синдромі ентральной недостатності у онкологічних хворих

Крутько Є.М., Павлюченко О. С.....22

Економічна доцільність одномоментних реконструктивних оперативних втручань у хворих на рак грудної залози

Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В.,
Славути Г.Б.....24

Медико-психологічна корекція фізичного та психоемоційного стану хворих на рак грудної залози при проведенні післяопераційної променевої терапії

Прохач Н.Е., Громакова І.А., Шевцов В.Г., Лобазова А.О.....25

Стан рентгенотерапії в Україні

Старенький В.П., Шустов І.Б., Сухіна О.М., Свиначенко А.В., Кулініч Г.В.,
Авер'янова Л.О.....27

Індивідуалізований підхід до лікування хворих на саркому матки

Сухін В.С., Сухіна О.М., Міхановський О.А., Моїсеєнко Ю.А., Федоренко Н.В., Харченко Ю.В., Щит Н.М., Теплова М.А., Кругова І.М., Насонова А.Н.,
Слободянюк О.В., Артюх С.В., Свиначенко А.В., Данилюк С.В.....29

Иммуногистохимические критерии прогноза рака предстательной

железы

¹Яковцова И.И., ¹Данилюк С.В., ²Ткаченко П.В., ¹Ивахно И.В.....30

Використання гемофільтрації в інтенсивній терапії у онкологічних хворих

після мультиорганних операцій, ускладнених поліорганною недостатністю
Красносельський М.В., Крутько Є.М., Храмцов Р.Є.....33

Оптимізація прогнозування розвитку рецидивів у пацієнтів з високозлоякісними дифузними астроцитарними пухлинами

Яковцова І.І., Долгая О.В., Чертенко Т.М.....35

Визначення чутливості недрібноклітинного раку легень людини до таргетної сполуки 3105

Шарикіна Н.І., Радівоєвич А.Г., Мунько М.А., Польовик К.Г.,
Червіовський Д.О.....37

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки
клінічної онкології»

Значение иммуногистохимических маркеров для прогноза рецидивирования и прогрессии неинвазивного уротелиального рака мочевого пузыря
Яковцова И.И., Титов Е.В., Ивахно И.В.....38

Непосредственные результаты комбинированного лечения пациенток с местно-распространенным раком вульвы
Вареник А.А., Моисеева О.И., Анищенко А.Е.40

Адгезивні клітини плаценти мають гепатопротекторний ефект у in vitro моделі циклофосфамідіндукованої цитотоксичності
¹Прокопюк О.В., ²Шевченко М.В., ²Прокопюк В.Ю., ²Шевченко Н.О.,
³Лазуренко В.В.41

HDR-брахітерапія в онкології – еволюція та нові можливості
Красносельський М.В., Свиначенко А.В., Васильєв Л.Л.42

Настоящее и будущее в медикаментозном лечении рака грудной железы
Поповская Т.Н.....45

Тривога та депресія у хворих на гормонозалежний рак молочної залози в процесі неoad'ювантної гормонотерапії

¹Артеменко М.В., ¹Бондаренко І.М., ¹Завізіон В.Ф., ²Терещенко П.В.,
²Мальцева Л.О.

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
²КЗ «Міська клінічна лікарня №4» ДМР

Вступ. Незважаючи на те, що гормонотерапія раку молочної залози переноситься легше, ніж хіміотерапія, психологічний стан хворих, які отримують таке лікування, потребує додаткового вивчення.

Мета роботи. Вивчити рівень тривоги та депресії у хворих на гормонозалежний рак молочної залози, які отримують неoad'ювантну гормонотерапію.

Матеріали і методи. Із застосуванням госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) та шкали Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A) відстежено рівень тривоги та депресії у 31 хворій на гормонозалежний рак молочної залози, які отримують неoad'ювантну гормонотерапію. Первинне тестування проведено до початку лікування та після 4-х місяців прийому гормонотерапії (інгібіторів ароматази), та перед оперативним лікуванням.

Результати. Згідно зі шкалою Гамільтона перед початком лікування високий рівень тривоги (25 балів та вище) мали 9,67% хворих, середній (18-24 бали) – 12,9%. Низький рівень тривоги (до 17 балів) був у 77,43% пацієнток. Тобто, високий та середній рівень тривоги мали 22,57% хворих. Близькі до вказаних показників отримані результати опитування за шкалою HADS. Клінічно вираженої тривоги (11 і більше балів) не було виявлено, субклінічна тривога (8-10 балів) мала місце у 25,8% хворих, решта хворих не мали достовірно виражених (0-7 балів) симптомів тривоги. Високий рівень депресії (11 балів і вище) спостерігався у 3,2% хворих, в той час як 9,7% опитаних пацієнток мали субклінічно виражену депресію (8-10 балів), що разом складає 12,9%. Решта пацієнток не мали достовірних ознак депресії (0-7 балів).

На момент підрахунку результатів 4 курси гормонотерапії завершила 21 пацієнтка. З них, згідно зі шкалою Гамільтона, 33,3% хворих мали клінічно виражену тривогу, 9,5% - субклінічно виражену тривогу. Рівень тривоги в процесі лікування зріс на 20,23%. Разом з тим, за шкалою HADS високий рівень тривоги мали 9,5% пролікованих жінок, а субклінічно виражену тривогу 19%. Всього субклінічно і клінічно виражену тривогу мали 28,5% хворих. При цьому, збільшилась кількість пацієнток з депресією: 4,8% – клінічно виражена депресія, 19% – субклінічно виражена, що разом складає 23,8%. Тобто, в цілому, рівень тривоги і депресії в процесі проведення гормонотерапії підвищується.

Висновки. В процесі неoad'ювантної гормонотерапії рівень тривоги та депресії підвищується, що потребує застосування психокоригуючих методів. Причини підвищення потребують додаткового з'ясування.

До питання етапності хірургічного лікування у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

^{1,2}Білий О.М., ¹Красносельський М.В., ¹Мітряєва Н.А., ¹Насонова А.М.,

^{1,2}Слободянюк О.В.

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», Харків

²Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна

Питання етапності хірургічного лікування залишається невирішеним та дискутабельним по теперішній час. Різні автори рекомендують проводити від 4 до 8 циклів неоад'ювантної хіміотерапії, але немає жодних вказівок щодо індивідуалізації цього етапу залежно від регресії пухлини.

Для вирішення питання щодо припинення циклів хіміотерапії та початку хірургічного етапу лікування на другому етапі створено спосіб оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) (патент на корисну модель № 114113 від 27.02.2017р.). Спосіб здійснювали таким чином. Хворій виконували стандартне первинне обстеження. Згідно зі способом, до проведення НПХТ здійснювали МРТ для встановлення розмірів пухлини та зони набряку в трьох площинах (висота, довжина і ширина), як найбільш вірогідний метод візуалізації пухлини і зони набряку в ГЗ. Виконують МРТ до і після НПХТ для встановлення розмірів пухлини та зони набряку в трьох площинах, визначають об'єм пухлини (Op) та об'єм зони набряку (Ozn), обчислюють коефіцієнти розповсюдженості пухлини (Крп1) і зони набряку (Кзн1) до проведення НПХТ і після НПХТ (Крп2 і Кзн2), за їх значеннями обчислюють індекси напруги коефіцієнтів (ІНКп та ІНКн) за співвідношенням $\text{Крп2} / \text{Крп1}$ і $\text{Кзн2} / \text{Кзн1}$ та при їх значенні менше 1,0 судять про зменшення розмірів пухлини і набряку, а при значенні хоча б одного з них більше 1,0 – про збільшення розмірів пухлини і набряку, незважаючи на проведене лікування.

У групі з низькою агресивністю пухлини (30 хворих, схема хіміотерапії FAC-50) індекс напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4 циклів НПХТ був нижче 1,0 у 20 хворих (66,7 %), що дозволило об'єктивно судити про регресію пухлини та почати хірургічне лікування. У 10 хворих цієї групи (33,3 %) індекс напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4 циклів НПХТ був більше 1,0. Цим хворим НПХТ було замінено на схему, яку проводимо хворим з високою агресивністю пухлини. Після 4-х додаткових циклів НПХТ повторний перерахунок індексу напруги коефіцієнтів пухлини і набряку показав зменшення його менше 1,0 у всіх цих хворих.

У групі з високою агресивністю пухлини (24 хворих, схема хіміотерапії паклітаксел 80 мг/м² на 1, 8, 15 день, карбоплатин АUC 1,5–2 мг/м² на 1, 8, 15 день в/в 4 цикли (12 введень)) у 16 (66,7 %) індекс напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4 циклів НПХТ був вище 1,0, і лише у 3 хворих він був менше 1,0, що свідчить про високу резистентність цієї групи пухлин до спеціального лікування. Це ще раз свідчить, що схема лікування (всім хворим

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

по 12 введень) У групі з високою агресивністю пухлини обрана раціонально і дозволяє лише наприкінці всього курсу НПХТ досягти певної регресії та почати хірургічний етап лікування.

Після проведення циклів НПХТ та досягнення плато регресії, коли індекс напруги регресії починав становити менше 1,0, проводили хірургічне лікування в об'ємі радикальної мастектомії за Пейті-Дайсоном.

У групі з високою агресивністю патоморфоз був відмічений в 10 випадках (42,1%), що є високою показником у порівнянні з даними світової літератури (35 – 40 %), та зумовлений, по-перше, проведенням з початку лікування схем 2-ї лінії, та практично у всіх хворих цієї групи 12 введень, тобто повного курсу до операції. У групі з низькою агресивністю патоморфоз відмічено у 24 випадках (80 %), що також не нижче світових показників (70 – 83 %), і його вдалося досягти завдяки проведенню достатньої кількості циклів НПХТ з виходом на плато регресії. Процент патоморфозів у контрольній групі склав 53,3 %, де до операції було проведено 3 – 4 цикли НПХТ з наступним КТ- чи мамографічним контролем без об'єктивізації регресії та обчислення плато регресії.

Всім 38 пацієнтам з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів провели променеви терапію на іпсилатеральну надключичну ділянку СОД 40 Гр за протоколом. Пацієнтам, яким проводилось менше 8 циклів НПХТ (тобто вони виходили на пік регресії раніше 8 циклів), проводили цикли ад'ювантної ПХТ за тими ж схемами загалом до 8 циклів. Гормонопозитивним пацієнткам призначалась гормонотерапія за загальним протоколом.

Одно- і дворічна загальна виживаність хворих основної групи (92,6 % та 81 %) була вірогідно вище ($p = 0,031$), ніж у контрольній групі (83,3 %, та 73,3 %). 1- і 2-річна безрецидивна виживаність хворих основної групи (79,6 % та 74,1 %) була вірогідно вище ($p = 0,018$), ніж у контрольній групі (73,3 % та 56,7 %). Хотілося б звернути увагу на дуже важке питання в онкомамології: коли треба припинити неoad'ювантні цикли ПХТ і починати хірургічне лікування? В роботі запропоновано механізм обчислення динаміки індексу напруги коефіцієнтів співвідношення об'ємів пухлини, грудної залози та зони набряку в процесі НПХТ. Коли коефіцієнт регресії пухлини досягає «плато» і вже не збільшується – це об'єктивний критерій, що значно спрощує відповідь на наведене вище питання. Для прикладу, у 24 випадках «плато» регресії на підставі лише класичних методів контролю встановити не було можливості, і лише розроблений алгоритм з використанням МРТ-контролю дозволив своєчасно припинити НПХТ та почати хірургічний етап або продовжити неoad'ювантне лікування.

Таким чином, спосіб оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на ВНРГЗ дозволяє об'єктивно оцінити розміри пухлини і набряку та забезпечити своєчасне коригування тактики лікування. Завдяки використаній індивідуалізації лікування вдалося досягти повної або часткової регресії більш ніж на 30 % у 83,3 % хворих основної групи проти 50 % хворих контрольної ($p < 0,001$), що разом з даними щодо терапевтичного патоморфозу підтверджує ефективність методу.

Характеристика обміну основних електролітів і мікроелементів у вагітних після органозберігального лікування предраку і початкових стадій раку шийки матки

Єгоров О.О.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Рак шийки матки (РШМ) займає друге місце серед злоякісних пухлин жіночих статевих органів та сьоме – серед усіх злоякісних новоутворень. Щорічно 288 000 жінок помирають від раку шийки матки, і 80 % з цих випадків смерті мають місце у країнах з обмеженими ресурсами. Рак шийки матки залишається актуальною проблемою онкології в Україні, незважаючи на досягнення у діагностиці і удосконаленні методів лікування хворих.

Унаслідок збільшення кількості хворих молодого віку, які страждають на РШМ, і можливість проведення органозберігального лікування постає питання про особливості перебігу вагітності у даній категорії пацієнток.

Електроліти відіграють важливу роль у підтримці постійності внутрішнього середовища організму й беруть активну участь в обмінних процесах. Натрій підтримує іонну рівновагу, регулює об'єм води і мембранний потенціал, а також кислотно-лужну рівновагу. Калію належить важлива роль у білковому обміні (участь у синтезі і розщепленні білка), утилізації глікогену клітинами, процесах фосфорилування. Кальцій бере участь у багатьох процесах метаболізму клітин. Іони кальцію впливають на збудливість нервово-м'язової системи, проникність мембран, згортання крові. Магній відіграє важливу роль у ферментативних процесах: утилізації кисню, гліколізі, виділенні енергії. Враховуючи, що натрій, кальцій безпосередньо беруть участь у регуляції артеріального тиску, цинк і мідь є вітальними мікроелементами, які забезпечують збалансованість обміну калію, натрію, кальцію, було доцільним визначити вміст та динаміку даних елементів.

Мета дослідження – вивчення обміну мікроелементів і електролітів у вагітних після органозберігального лікування передраку та початкових стадій раку шийки матки.

До основної групи ввійшли 40 жінок, які завагітніли в період від 2 до 5 років після органозберігального лікування з приводу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії II–III ступеня та раку шийки матки T1s і T1a1N0M0. Контрольну групу склали 40 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Визначення міді, цинку, заліза, кальцію, магнію в сироватці крові проводилося за методикою І. Хавезова, Д. Цалева на таких термінах гестації: 8-15; 16-26; 27-33; 34-40 тижнів.

Дослідження показали, що з розвитком фізіологічної вагітності концентрація натрію у плазмі збільшується з $138,7 \pm 0,2$ мекв/л до $145,1 \pm 0,7$ мекв/л, вміст калію у плазмі знижується з $4,78 \pm 0,03$ мекв/л до $4,63 \pm 0,02$ мекв/л.

Під час фізіологічної вагітності виникає прогресивне збільшення рівня міді та зниження рівнів інших мікроелементів (заліза, цинку, кальцію, магнію) в міру збільшення терміну гестації. Відмічено, що перед пологами виникає незначне збільшення показників заліза з одночасним зменшенням цинку

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

в сироватці крові, а рівні кальцію та магнію не змінюються.

Перебіг вагітності у жінок після органозберігального лікування передраку і початкових стадій РШМ характеризується збільшенням концентрації натрію у плазмі крові: у 8-15 тижнів – на 0,6 %; у 34–40 тижнів – на 0,5 %, у порівнянні з відповідними термінами фізіологічного перебігу вагітності. Це свідчить про розвиток гіпернатріємії у вагітних після органозберігального лікування передраку і початкових стадій РШМ з ранніх термінів вагітності. Крім того, у вагітних основної групи спостерігається зменшення вмісту калію у плазмі крові: на 8-15-му тижні – на 1,1%; на 34-40-му тижні – на 0,9%, порівняно з відповідними термінами фізіологічного перебігу вагітності. Це можна пояснити підвищеною екскрецією та витратами калію на синтез білка у вагітних після органозберігального лікування передраку і початкових стадій раку шийки матки.

Вивчення обміну основних мікроелементів у вагітних після органозберігального лікування передраку і початкових стадій РШМ показало достовірне зменшення вмісту міді, цинку, заліза, кальцію та магнію в порівнянні з їх значеннями при фізіологічній вагітності.

Таким чином, дослідження вмісту основних електролітів і мікроелементів у вагітних після органозберігального лікування передраку і початкових стадій РШМ свідчать про те, що перебіг вагітності при цій патології відбувається в умовах розвитку електролітного і мікроелементного дисбалансу, що створює умови для розвитку акушерських ускладнень, погіршує прогноз для новонароджених. Виявлені зміни вимагають розробки відповідних коригуючих заходів, вибору терапії у вагітних після органозберігального лікування передраку і початкових стадій раку шийки матки з урахуванням вмісту основних електролітів та мікроелементів у плазмі крові.

Використання методу кометного електрофорезу для оцінки індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому

¹Главацький О.Я., ¹Земскова О.В., ¹Хмельницький Г.В., ¹Шуба І.М.,

²Курінний Д.А., ²Демченко О.М.

¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України», Київ

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медици-
ни НАМН України», Київ

Мета роботи. Визначити особливості індивідуальної радіочутливості у хворих на гліобластому з використанням електрофорезу окремих клітин (Comet assay).

Матеріали та методи. Культивування лімфоцитів крові 7 осіб (трьох пацієнтів з гліоблаостою та 4-х умовно здорових волонтерів). Опромінення *in vitro* на G0 стадії мітотичного циклу культур лімфоцитів у дозі 1,0 Гр. Метод «Comet assay»; візуалізація результатів під люмінесцентним мікроскопом.

Результати. Встановлено, що в культурі лімфоцитів периферичної крові у двох осіб з патоморфологічно верифікованою гліоблаостою (пацієнти №1 та №3) рівень «комет» з високим рівнем пошкоджень достовірно перевищував показники у культурах лімфоцитів крові осіб з групи порівняння. Після опромінення частота клітин з високим показником розривів ДНК зросла в культурах лімфоцитів пацієнтів №2 та №3 і знизилась у пацієнта №1. Частотний аналіз розподілу «комет» за значеннями пошкодженості ДНК показав наявність у неопромінених культурах лімфоцитів пацієнтів №2 та №3 значного пулу клітин, які зупинили поділ на S стадії клітинного циклу. Після опромінення частота таких клітин у пацієнта №3 значно зменшилась. Відмічено, що апоптична активність у культурах лімфоцитів нейроонкологічних хворих була достовірно вищою, ніж у культурах умовно здорових волонтерів. Після опромінення рівень клітин у стані апоптозу збільшився тільки у пацієнта №1.

Висновки. Під час роботи, за допомогою методу «Comet assay», були встановлені особливості розвитку геномної нестабільності в лімфоцитах периферичної крові хворих на гліобластому.

Хірургічне лікування хворих на спадковий рак грудної залози

¹Мотузюк І.М., ¹Сидорчук О.І., ²Ковтун Н.В., ¹Костюченко Є.В.,

¹Понятовський П.Л.

¹Національний медичний університет імені О.О. Бого-
мольця, Київ

²Київський національний університет
імені Тараса Шевченка

Хворі на спадковий рак грудної залози (РГЗ) є особливою групою хворих. Зазвичай це пацієнти молодого віку, часто з несприятливим молекулярним підтипом. Вони мають високий ризик первинно-множинного раку, як синхронного, так і метакронного. Тому при виборі обсягу хірургічного лікування у цієї групи хворих необхідно також зважати на ризик виникнення в майбутньому нової пухлини після завершення спеціальної терапії.

Матеріали і методи. Було проведено аналіз хірургічного лікування 56 хворих на РГЗ, що мають високий ризик спадковості захворювання та відповідають одному або кільком критеріям для генетичного тестування за рекомендаціями NCCNvers.2.2019.

Результати. За даними генетичного тестування методом ДНК-секвенування було виявлено 33 мутації в 12 генах у 52,7 % хворих. Було показано, що обсяг хірургічного втручання достовірно відрізняється в залежності від результату генетичного тестування. У пацієнтів з мутаціями високого ризику відношення шансів (ВШ) на білатеральне оперативне втручання порівняно з пацієнтами, що мали мутації низького або невідомого ризику, склало: ВШ=12,4; $\chi^2=7,72$; $\alpha=0,05$; розбіжності не випадкові, зв'язок помітний. Тобто найвищий відсоток білатеральних підшкірних мастектомій з одномоментною реконструкцією виявлено у групі хворих, що мали генні мутації високого ризику (BRCA1, BRCA2, TP53).

Висновки. Генетичне тестування має суттєвий вплив на тактику лікування хворих на РГЗ, зокрема на вибір обсягу оперативного лікування. Впровадження широкого використання генетичного тестування у хворих на РГЗ визнане дуже важливим для обрання персоналізованої тактики та покращення результатів лікування.

Імунні порушення у хворих на рак грудної залози з метаболічними розладами у протипухлинному лікуванні

Кузьменко О.В., Громакова І.А., Сорочан П.П., Пономарьов І.М.
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

Рак грудної залози (РГЗ) входить до найрозповсюдженіших форм злоякісних новоутворень серед жіночого населення України. Відомо, що в розвитку пухлинних захворювань одне з основних місць займає енергія імунної системи. Серед інших причин велике значення в розвитку енергії імунної системи має PD-1 / PD-L1-шлях, який відіграє важливу роль в утворенні та функціонуванні імунологічного синапсу. Крім того, у значної частини онкологічних хворих виявляють метаболічні розлади, які пов'язані з підвищеним ризиком розвитку та прогресування онкологічного процесу. При цьому особливості імунних реакцій організму хворих з метаболічними розладами на проведення протипухлинного лікування та можливий вплив цих реакцій на перебіг онкологічного захворювання ще недостатньо вивчені.

Мета роботи. Вивчення особливостей вихідного стану та реакцій Т-клітинної ланки імунітету з урахуванням впливу метаболічних розладів у хворих на РГЗ при хірургічному та променевому лікуванні.

Матеріали та методи. Клініко-лабораторні дослідження проведено 28 хворим на РГЗ перед хірургічним лікуванням, до та після променевої терапії.

Застосовували таку панель моноклональних антитіл, кон'югованих з різними флуорохромами: CD19-PE, CD4-FITC, CD8-PE, CD3-PC-5, CD279 (PD-1)PC-7, CD274 (PD-L1) PC-7, CD45-ECD, CD14-FITC, CD(16+56)-PE, Anti-HLA-Dr-PE виробництва Beckman Coulter (США). Порівняльний аналіз проводили у трьох групах: до контрольної (К) групи ввійшли хворі з нормальною вагою (індекс маси тіла від 20,0 до 29,9 кг/м²); хворі з ожирінням I ступеня (ІМТ = 30,0–34,9) складали I групу, хворі з ожирінням II (ІМТ = 35,0–39,9) та III (ІМТ > 40) ступеня, відповідно, 2-гу та 3-тю групи.

Результати. Оцінка отриманих результатів показала, що хворі з ожирінням третього ступеня до лікування мають збільшену відносну кількість НКТ-клітин, CD4+PD-1, CD8+PD-1, CD14+PD-L1 та зменшену відносну кількість CD19+лімфоцитів. У таких пацієнтів відносна кількість НК-клітин знижується відносно рівня до лікування, тоді як у хворих з нормальною вагою (К група) відносна кількість CD3–CD16+56+ клітин зростає, внаслідок чого у хворих з ожирінням спостерігається більший дефіцит відносної кількості цих клітин після променевого лікування. В усіх групах хворих на РГЗ з ожирінням після променевого лікування відмічено більш високі значення медіан відносної та абсолютної кількості CD14+PD-L1. Висока експресія PD-L1 асоціюється з несприятливим прогнозом та погіршенням якості життя.

Таким чином, у хворих з вираженими метаболічними порушеннями відбуваються системні зміни, які сприяють розвитку та прогресуванню онкологічного захворювання, а також розвитку резистентності до протипухлинного лікування.

Порівняльний аналіз рівнів експресії молекулярно-біологічних маркерів у хворих на рак ендометрія з рецидивом захворювання та без нього

Міхановський О. А., Моїсєєнко Ю. А., Теплова М. А., Харченко Ю. В.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва
НАМН України», Харків

Протягом останніх двох десятиріч в Україні спостерігається зростання рівня захворюваності на рак ендометрія (РЕ), який, за даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру України, нині становить 28 випадків на 100 000 жіночого населення (у 2007 р. – 26,4), а показник смертності на 2017р. склав 6,6 на 100 000 жінок.

Одним з найбільш актуальних і перспективних напрямків у всьому світі, який дозволяє глибше зрозуміти етіологію і патогенез злоякісного росту, вивчити процеси, що відбуваються в організмі хворого, є вивчення молекулярно-біологічних маркерів (МБМ), які характеризують апоптоз, проліферацію клітини і ангиогенез. Проте досі не визначені найбільш значимі молекулярно-біологічні маркери для прогнозування перебігу хвороби і вибору обгрунтованої терапії. Вирішення цих проблем сприятиме індивідуалізації лікування онкологічних хворих.

Мета роботи. Вивчити молекулярно-біологічні особливості пухлини у хворих на рак ендометрія з рецидивом захворювання.

Матеріали та методи. Проведено аналіз рівня експресії МБМ (p53, Bcl-2, Ki67, VEGF, ER, PR) у 21 хворій на РЕ з рецидивом захворювання та без нього. Рецидив захворювання мав місце у 12 (57,1 %) пацієнток. З них з I (T1a-bN0-1M0) стадією РЕ було 5 (41,7 %), з II (T2N0-1M0) – 2 (16,7 %), з III (T3N0-1M0) – 1 (8,3 %), з IV (T3N0-1M1) – 4 (33,3 %). Без рецидиву захворювання було обстежено 9 (42,9 %) хворих на РЕ III –IV стадії.

Результати. Найчастіше рецидив захворювання виникав на вагінальному рубці та мали місце метастази в лімфатичну систему та легені, а також спостерігалася генералізація процесу черевною порожниною.

Порівняльний аналіз рівня експресії МБМ показав, що у хворих на РЕ з рецидивом захворювання, на відміну від пацієнток без рецидиву, має місце тенденція до зростання позитивного рівня VEGF (66,7 та 50 % відповідно) та помірного рівня експресії mt p53 (16,7 та 0 % відповідно), а також тенденція до зниження високої проліферативної активності (Ki67) (16,7 % та 33,3 % відповідно) і зростання помірної (50 та 33,3 % відповідно).

У більшості пацієнток з рецидивом захворювання має місце негативний статус ER та PR (41,7 та 22,3 % відповідно) і, навпаки, у хворих без рецидиву частіше виявлявся позитивний статус ER та PR (66,7 та 33,3 % відповідно).

Встановлена також залежність рівня експресії МБМ у хворих на РЕ з рецидивом захворювання від гістологічної форми пухлини. У пацієнток з помірнодиференційованою аденокарциномою значення як позитивного, так і негативного VEGF спостерігалось в рівних відсотках – 50 %, на фоні високої експресії Bcl-2 – 100 %, негативної експресії mt p53 в 100 % випадків,

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

помірної проліферативної активності (Ki67) – 50 % та позитивного статусу ER і PR (58,3 та 66,7 % відповідно). У пацієток з низькодиференційованою аденокарциномою значення як позитивного, так і негативного VEGF спостерігалося в рівних відсотках – 50 %, на фоні високої експресії Vcl-2 – 87,5 %, негативної та помірної експресії mt p53 (50 та 50 % відповідно), високої проліферативної активності (Ki67) – 100 % та негативно-го статусу ER і PR (60 %).

Висновки. Висока експресія VEGF та низька проліферативна активність (Ki67), Vcl-2 в поєднанні з негативним статусом ER та PR може свідчити про високий ризик розвитку рецидиву РЕ. Рівень експресії МБМ та рецепторів ER і PR у хворих на РЕ залежить від гістологічної форми пухлини.

Інгібітори ЦОГ-2 при променевої терапії недрібноклітинного раку легені (Клініко-експериментальне дослідження)

*Мітряєва Н.А., Старенький В.П., Білосор Н.В., Гребіник Л.В.,
Узленкова Н.Є.*

**ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», Харків**

Проблема удосконалення протипухлинного лікування є соціальною та актуально значущою. Сучасна променева терапія (ПТ) раку легені є ефективним, науково обґрунтованим методом протипухлинного впливу. Разом з тим недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) характеризується невисокою радіочутливістю, особливо на пізніх стадіях. У зв'язку з цим розширення пошуку нових технологій променевої терапії НДРЛ є актуальним та очевидним. Останні досягнення у молекулярній радіобіології і радіаційній онкології створили передумови для розробки нових підходів до підвищення ефективності ПТ.

Перспективним напрямком подальшого розвитку променевої терапії недрібноклітинного раку легені поряд з удосконаленням режимів, технологій та технічних засобів опромінення, стає селективне управління радіочутливістю пухлин. Однією з основних причин хіміорадіорезистентності вважають гіперекспресію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) – ферменту, що каталізує перетворення арахідонової кислоти в простагландин Е2 (ПГЕ-2), який відіграє важливу роль на всіх етапах онкогенезу. Пухлини з гіперекспресією ЦОГ-2 втрачають здатність до апоптозу і в них відбувається активація неоангіогенезу, що веде до несприятливого прогнозу онкологічного захворювання. Наразі ЦОГ-2 розглядається як важлива мішень для протипухлинної терапії. Блокування ЦОГ-2 веде до зниження простагландинів і VEGF, підсилення антиангіогенних ефектів. Отже поєднана дія інгібіторів ЦОГ-2 та іонізуючої радіації має суттєве значення для протипухлинної терапії. Таким чином є доцільним проведення подальших досліджень з вивчення впливу інгібіторів ЦОГ-2 на ефективність променевої терапії онкозахворювань.

Мета роботи. Вивчення впливу поєднаної дії променевої терапії та інгібіторів ЦОГ-2 на рівень проангіогенного фактора VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ.

Матеріали та методи. Обстежено 28 хворих на НДРЛ віком 54–73р. (медіана – 66 років), які отримали курс конформної променевої терапії (ПТ) до СОД 60–66 Гр на лінійному прискорювачі «Clinac 600С». Серед пацієнтів превалювали чоловіки – 89,6 %. За гістологічною класифікацією у більшості пацієнтів виявлено плоскоклітинний тип НДРЛ. Аналіз розповсюдженості пухлинного процесу показав, що початкові стадії (I-II) діагностовано у 28,5 % хворих, III стадія – у 42,9 %, IV стадія – у 28,6 % пацієнтів. 10 пацієнтів отримали променево лікування в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2 (ранселекс, 100 мг на добу). Для визначення вмісту VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 забір крові у пацієнтів проводили до початку опромінення та після курсу лікування.

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Експериментальне дослідження проведено на 20 щурах-самицях популяції Вістар з перещепленою карциномою Герена. Локальне опромінення зони росту пухлини проводили на апараті РУМ-17 (ікс-випромінення) за стандартних технічних умов. Опромінення виконували фракційно двома фракціями по 5 Гр з інтервалом між сеансами 24 години. Препарат «Мелоксивет» – селективний інгібітор циклооксигенази-2 вводили за добу до опромінення та за 2 години перед другим опроміненням. Забір крові проводили через 24 год. після останньої фракції опромінення. Концентрацію VEGF, ПГЕ-2 та ЦОГ-2 визначали методом ІФА на імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США) з використанням стандартних наборів.

Результати. Безпосередні результати лікування хворих на НДРЛ оцінювались за ступенем регресії пухлинного процесу на основі даних КТ грудної клітки через місяць. Серед хворих підгрупи, які отримали ПТ в поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, превалювала часткова регресія (в 4,5 рази), тоді як у пацієнтів другої підгрупи частіше спостерігалася стабілізація пухлинного процесу (в 2,2 разу). Прогресування хвороби у вигляді збільшення розмірів осередків на 20 % і більше та/або поява нових віддалених вогнищ виявлено з однаковою частотою у пацієнтів першої та другої підгруп: $(20,0 \pm 12,6) \%$ та $(22,2 \pm 5,9) \%$ відповідно, значної різниці в частоті діагностування променевих пульмонітів І–ІІ ступеня в підгрупах не спостерігалася (40 % в першій підгрупі проти 44,4% у другій підгрупі).

Вміст факторів ангіогенезу VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 проаналізовано у 28 хворих на НДРЛ. До початку лікування підвищений рівень VEGF зустрічався у 89%, а ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у 92,6 % хворих на НДРЛ. Аналіз клініко-морфологічних характеристик захворювання не виявив залежності між рівнями VEGF, ЦОГ-2 і ПГЕ-2 та віком, статтю хворого, локалізацією пухлини. Визначена залежність між експресією цих маркерів та стадією захворювання, ураженням лімфовузлів. Медіанні значення показників були вище при III–IV стадіях захворювання та у хворих з ураженням лімфовузлів (N+). У хворих на НДРЛ до лікування визначена кореляція між підвищеними рівнями ЦОГ-2 та VEGF ($r = 0,4$) та VEGF і ПГЕ-2 ($r = 0,5$). Після лікування при поєднанні ПТ з інгібітором ЦОГ-2 – ранселексом у хворих на НДРЛ спостерігається зниження рівня VEGF та ПГЕ-2 в 1,5 разу, а ЦОГ-2 – у 2,0 рази порівняно з самим тільки опроміненням. Отже гальмування ЦОГ-2 ранселексом приводить до порушення регуляції продукції проангіогенного фактора VEGF, тобто до обмеження ангіогенезу. Тому блокування активності ЦОГ-2 може бути ефективним при променевому лікуванні НДРЛ.

Для обґрунтування можливостей підвищення ефективності променевого лікування шляхом поєднаної дії інгібіторів ЦОГ-2 з опроміненням були проведені експериментальні дослідження. Визначено антиангіогенні ефекти комбінованого впливу опромінення та інгібітора ЦОГ-2 – мелоксивету у щурів із перещепленою карциномою Герена. Встановлено, що продукція проангіогенних факторів VEGF, ПГЕ-2 значно знижується у разі поєднаної дії опромінення та селективного інгібітора ЦОГ-2, так VEGF знижувався у 3,49 разу порівняно з контролем та у 1,8 разу порівняно з самим тільки опроміненням, а ПГЕ-2 – 1,16 та 1,5 відповідно. Отримані результати свідчать про вплив поєднаної дії опромінення і мелоксивету на рівень VEGF,

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

що зумовлює антиангіогенний ефект і дозволяє визначити підходи до розробки нових технологій променевої терапії злоякісних новоутворень. Отже поєднана дія ікс-випромінення та інгібітора ЦОГ-2 – мелоксивету знижує рівні VEGF, ПГЕ-2, що пов'язано з механізмом блокування ЦОГ-2 і свідчить про її вплив на уповільнення процесу ангіогенезу.

Висновки. Встановлено, що при застосуванні конформної ПТ у поєднанні з інгібітором ЦОГ-2, позитивний ефект спостерігався у 80 % хворих на НДРЛ. Превалювали часткові регресії, частота яких зросла у хворих на НДРЛ у 4,5 разу. При цьому місцеві променеві реакції не перевищували II ступеня, гематологічна токсичність – I ступеня.

Показано, що поєднана дія променевої терапії з інгібітором ЦОГ-2 – ранселексом, знижує рівень VEGF, ЦОГ-2 та ПГЕ-2 у сироватці крові хворих на НДРЛ, що вказує на антиангіогенний ефект.

Експериментально на щурах з перевитою карциномою Герена встановлено, що поєднана дія іонізуючої радіації і мелоксивету знижує рівні VEGF, ПГЕ-2, це пов'язано з механізмом блокування ЦОГ-2 і свідчить про її вплив на уповільнення процесу пухлинного ангіогенезу.

Кореляція змін периферичної крові хворих на рак шлунка залежно від об'єму оперативного втручання

Красносельський М.В., Мовчан О.В.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», Харків

Дуже важливим питанням на сьогодні залишається ускладнення після проведення оперативних втручань з приводу раку шлунка (РШ), зокрема запальних ускладнень з боку черевної порожнини та післяопераційної рани.

З огляду на дані літератури і власні дослідження, видно, що у пацієнтів з розладами клітинного та гуморального імунітету (особливо на фоні онкологічного процесу) вірогідність розвитку ускладнень у післяопераційному періоді є досить високою. Отже такі пацієнти належать до групи ризику запальних процесів з боку черевної порожнини та післяопераційної рани.

Мета роботи. Визначення змін в імунологічному статусі хворих на рак шлунка після хірургічного лікування та взаємозв'язок з розвитком запальних ускладнень в залежності від вибору методу реконструктивно-відновлювального етапу операції.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 40 хворих, яким було проведено радикальне оперативне втручання з приводу раку шлунка. За класифікацією TNM пухлини відповідали T2-4N0-2M0 стадії, гістологічно підтверджені аденокарциноми GIII-GIV. Усі пацієнти отримували комплексне лікування відповідно до загальноприйнятих стандартів. Кількість післяопераційних ускладнень вивчали залежно від змін в імунологічному статусі хворих.

У залежності від методу накладання кишково-шлункового анастомозу пацієнтів розподілили на дві групи: у I групі (20 пацієнтів) накладання анастомозу проводили за авторською методикою (патент на корисну модель «Спосіб формування штучного шлунка» №112411 від 12.12. 2016 р.); у II групі (20 пацієнтів) оперативне втручання виконували за стандартизованою методикою.

Запропонований нами метод застосовують таким чином: після виконання основного операційного етапу – мобілізації шлунка з обробкою основних судин, що кровозабезпечують шлунок, проводять видалення препарату з пухлиною. Далі виконують формування на довгій петлі анастомозу (за умови виконання дистальної субтотальної резекції шлунка – гастроентероанастомозу, за умови виконання гастректомії – езофагоентероанастомозу) на відстані 10–12 см від сформованого анастомозу, з приводної та відводної петель тонкого кишечника формується резервуар довжиною до 15–17 см з діаметром співустя 12–14 см дворядним непереривчастим швом.

Суттєвою і клінічно значущою відмінністю була частота запальних післяопераційних ускладнень, запальних ускладнень з боку післяопераційної рани.

Отже, частота виникнення післяопераційних ускладнень запального характеру у хворих на РШ, яким було проведено оперативне втручання за нашою методикою, була нижчою на 14 %.

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Результати. Встановлено, що середній ліжко-день у хворих II групи склав $17,1 \pm 1,2$ дня, тоді як у хворих I групи – $10,8 \pm 0,9$ дня, що в середньому майже на 5 днів менше ($p \leq 0,05$). Оцінка однорічної виживаності радикально прооперованих хворих показала кращу виживаність хворих I групи. Однорічна виживаність складала у I групі 79,2 %, у II групі – 69,5 %. В усіх пацієнтів, які мали післяопераційні ускладнення та у тих хворих, що таких не мали, провели дослідження імунологічного стану. Це зумовлено тим, що попередні дані не виявили вірогідної різниці між групами з інтраопераційними ускладненнями поміж собою, $p \geq 0,05$, а також не виявлено вірогідної різниці і між групами без інтраопераційних ускладнень. Вивчення параметрів імунного статусу у пацієнтів I та II груп до оперативного втручання і в першу добу після операції показало ($p \leq 0,05$) статистично значущі відмінності. В результаті у пацієнтів зі зниженими показниками імунограми була вірогідно ($p \leq 0,05$) вищою ймовірність розвитку ускладнень.

У периферичній крові хворих I групи відзначається вірогідне зниження відносного числа CD3+ по відношенню до II групи. Однак при застосуванні імунокорегуючої терапії α -ліпоєвою кислотою до кінця лікування цей показник практично наблизився до нормальних значень ($63,47 \pm 0,68$ %), тоді як у II групі до кінця лікування намітилась лише тенденція до збільшення вмісту в крові CD3+ ($55,53 \pm 0,65$ %). Рівні CD 4+ та CD 8+ були також значно нижчими порівняно з показниками норми. Наприкінці лікування α -ліпоєвою кислотою рівень CD 4+ у хворих I групи збільшувався до $40,51 \pm 0,46$ %, при $33,3 \pm 0,66$ % у II групі ($p \leq 0,05$). При аналізі рівня CD20+ виявлено практично дворазове збільшення даного показника відносно норми. У хворих I та II груп він складав $27,4 \pm 0,27$ та $27,67 \pm 0,25$ %, відповідно. На фоні лікування α -ліпоєвою кислотою більш помітні зміни рівня CD20+ у I групі хворих, ніж у II ($p \leq 0,05$). У пацієнтів I групи спостерігається підвищення рівня IgA у 2 рази ($5,11 \pm 0,07$ г/л) при нормальному показнику $2,5 \pm 0,08$ г/л, оскільки імуноглобуліни класу IgA вважаються «першою лінією оборони організму» на слизових оболонках шлунково-кишкового тракту. Протягом дослідження рівня імуноглобулінів класів IgM і IgG статистично значущих відхилень від нормальних показників не виявлено.

Поліпшення відновлення показників фагоцитарної активності і фагоцитарного числа на фоні лікування α -ліпоєвою кислотою сталося у I групі ($64,2 \pm 1,65$ % і $4,72 \pm 0,11$ умов. од., відповідно), порівняно з II ($53,03 \pm 1,03$ % і $3,85 \pm 0,1$ умов. од., відповідно). Це створює передумови до відновлення фагоцитозу і його завершеності, а отже й зниження ризику виникнення ускладнень у післяопераційному періоді.

Більш раннє і повне відновлення показників імунного статусу відбувається у хворих, які отримували в післяопераційному періоді курс лікування α -ліпоєвою кислотою. Таким чином, можна зробити висновок про його ефективність у комплексному лікуванні хворих на рак шлунка, оперованих за нашою методикою, і рекомендувати його застосування у таких пацієнтів.

Висновки. Отже, за умови формування тонко-тонкокишкового резервуару на відновлювальному етапі після виконання радикальних оперативних втручань з приводу раку шлунка забезпечується більш раннє відновлення клітинного та гуморального імунітету. Це дозволяє зменшити у хворих

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

кількість післяопераційних ускладнень, відновлювальний етап після операцій за запропонованою методикою у них скорочується завдяки більш швидкому налагодженню фізіологічних процесів у організмі.

Діагностична значущість пухлиноасоційованого маркера HE-4 хворих на рак яєчників

Сухіна О.М., Немальцова К.В.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

Рак яєчників (РЯ) є найбільш поширеною формою онкопатології у жінок репродуктивного віку в усьому світі, а також основною причиною смертності від гінекологічних злоякісних пухлин. Через розповсюдженість РЯ, пізні виявлення, та пов'язаний з цим високий рівень летальності, проблеми своєчасної діагностики даного захворювання та моніторингу ефективності його лікування визнають надзвичайно актуальними. Використання чутливих серологічних маркерів вважають найбільш адекватним підходом для діагностики, моніторингу ефективності лікування і доклінічного виявлення рецидиву хвороби для пухлин яєчників. Саме тому маркерна діагностика – це важливий етап ранньої діагностики, яка зумовлює результативність подальшого лікування.

Маркер СА-125 вважається «золотим стандартом» у діагностиці раку яєчників, однак він має низку недоліків – недостатню чутливість на початкових стадіях РЯ всіх гістологічних типів і при поширених стадіях муцинозної, світлоклітинної та ендометріодної карциноми; ще одним недоліком вважають зниження вираженості експресії після багатьох курсів проведеної хіміотерапії. Попри потенційну інформативність HE-4, відсутність до цього часу надійних даних щодо залежності його рівня від стадії захворювання та гістоструктури пухлини, доцільність використання для прогнозування розвитку рецидивів не дає можливості його повноцінного використання.

Мета роботи. Підвищення точності діагностики раку яєчників та прогнозування його рецидивів шляхом визначення клінічної інформативності пухлиноасоційованого маркера HE-4.

Матеріали та методи. До дослідження включено ретроспективні дані та власні спостереження за 245 пацієнтками із пухлинами яєчників, 181 з яких – зі злоякісними пухлинами I – IV (T1-3N0M0-I) стадії, і 64 – із доброякісними новоутвореннями. Всі пацієнтки (крім хворих з IA стадією раку яєчників), залучені до дослідження, отримали комбіноване лікування в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» у 2015–2017 рр., що охоплює оперативне втручання та цитостатичну терапію. Хворим з IA стадією було проведено тільки хірургічне лікування. За гістологічним типом серед злоякісних пухлин превалює серозна папілярна пухлина яєчників, яку було виявлено у 134 (74,0 %) пацієнток.

Оскільки частина пацієнток із РЯ на першому етапі отримувала неoad'ювантну хіміотерапію (НХТ), вони були поділені на дві групи. I група – 96 хворих (53,0%), котрим лікування було почато з НХТ, та II група – 85 хворих (47,0 %), яким на першому етапі проведено хірургічне лікування.

Результати. Підвищений рівень експресії HE-4 спостерігався в 86,2–95,8 % випадків не залежно від стадії процесу. Водночас частота випадків СА-125-позитивної експресії в 95,8–98,8 % спостерігалася тільки при III–IV стадії РЯ, а при I і II вона складала 72,7 і 65,5 % відповідно. Середні рівні експресії HE-4

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

демонструють чітку залежність від стадії РЯ. Середні показники експресії при II стадії значно вищі (в 2,1 рази), ніж при I стадії захворювання. На пізніших стадіях фіксувалися більш високі значення даного показника. Так, при III стадії РЯ середнє значення HE-4 в 1,7 рази більше, ніж при II стадії, а при IV – в 1,6 рази більше, ніж при третій стадії. CA-125 не дає відмінностей між стадіями РЯ.

Чутливість HE-4 вірогідно перевищує чутливість CA-125 на ранніх стадіях розвитку злоякісного процесу (I–II стадія) і практично не відрізняється при давніших стадіях раку яєчників, перевищення специфічності HE-4 також досягло рівня статистичної значущості (95,3 та 60,9 % відповідно).

Середнє значення HE-4 у групі пацієток з асцитною формою РЯ було в 3,7 рази вище, ніж у групі пацієток з безасцитною, і склало ($1335,81 \pm 217,35$) та ($357,88 \pm 42,63$) пмоль/л відповідно. Середнє значення CA-125 при наявності асциту в 2,1 рази перевищувало таке у групі з його відсутністю – ($985,59 \pm 148,74$) і ($472,88 \pm 85,52$) Од/мл у відповідних групах.

Середні показники вихідного рівня експресії HE-4 у пацієток з наявністю рецидиву в 2,2 рази вище, ніж у пацієток без рецидиву та склали 1041,76 і 499,81 пмоль/л відповідно.

У хворих, які отримували НХТ, середні значення рівня експресії інгібітора протеаз HE-4 при виникненні рецидиву у 3,2 рази, а CA-125 у 4,7 рази нижчі порівняно з вихідними даними. У групі хворих без НХТ вірогідного зниження сироваткових рівнів експресії обох пухлинних маркерів не виявлено.

Висновки. Доведено, що визначення рівня HE-4 у хворих на РЯ є доцільним: його підвищення спостерігається в 86,2–95,8 %. Встановлено наявність прямого зв'язку між рівнем експресії HE-4 та стадією злоякісного процесу яєчників. Визначено, що наявність асциту впливає на вихідний рівень експресії обох пухлинних маркерів. Встановлено, що середні показники та медіани рівнів експресії HE-4 і CA-125 у разі рецидиву захворювання в 2,1–2,4 рази нижчі в порівнянні з вихідними даними.

**Застосування методу непрямой електрохімічної
детоксикації в поєднанні з подовженою
епідуральною анестезією в післяопераційному
періоді при синдромі ентеральної недостатності в
онкологічних хворих**

Крутько Є.М., Павлюченко О. С.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва
НАМН України», Харків

Синдром ентеральної недостатності (СЕН) – це синдром, який виникає в післяопераційному періоді, і характеризується парезом кишечника та порушенням моторно-евакуаційної функції, які призводять до надмірного розмноження бактерій в ньому (причому, найбільш агресивних штамів, які вижили в боротьбі між собою, в боротьбі з організмом господаря, які пережили антибактеріальну терапію), розвивається процес транслокації бактерій і токсинів у систему циркуляції, що викликає і підсилює ендотоксикоз, а далі веде до утворення порочного кола септичних ускладнень: наростання ендогенної інтоксикації, синдрому системного запалення, абдомінального сепсису та септичного шоку. СЕН часто виступає кінцевою ланкою танатогенезу, що визначає летальність.

Мета роботи. Показати зниження транслокації бактерій і токсинів методом непрямой електрохімічної детоксикації (НЕХД) за допомогою розчину гіпохлориту натрію (ГН) шляхом введенням його в тонку кишку через трансназальний зонд в післяопераційному періоді у онкологічних хворих з СЕН.

Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз лікування 30 пацієнтів з СЕН у післяопераційному періоді після операцій на органах черевної порожнини (ОЧП) в умовах палати інтенсивної терапії (ПІТ). Частота розвитку СЕН, що ускладнювала післяопераційний перебіг становила від 30–50 % до 85–100%. Пацієнти розподілені на дві групи: основна (хворим проводилася НЕХД шляхом введення розчину ГН через трансназальний зонд в об'ємі 400 мл. з концентрацією 600 мг 1 раз на добу протягом 3-5 днів) і група порівняння, хворі якої отримували загальноприйнятну терапію (інфузійна, антибактеріальна, прокінетики, інгібітори протонної помпи, гастропротектори). Усім пацієнтам знеболення проводилося за рахунок подовженої епідуральної анестезії (ПЕА) методом постійної інфузії 2% розчину лідокаїну протягом 3-5 діб після закінчення хірургічного втручання в епідуральний простір через катетер безперервно дозою 20–60 мг на годину. Спосіб забезпечує постійну сенсорну і симпатичну блокаду з відсутністю моторної блокади, а також дозволяє запобігти виражених коливань параметрів центральної гемодинаміки за рахунок підбраного режиму дозування.

Результати. Застосування ПЕА – при операціях на ОЧП попереджало гіперактивацію симпатoadреналової системи (САС), блокуючи аферентні і еферентні інервації, сприяло зниженню післяопераційного парезу, покращувало органний кровотік, запобігало розвитку епізодів гіпертензії, тахікардії, порушень серцевого ритму, пригнічуючи катаболічну активність гормонів, активованих в якості метаболічної реакції на стрес. В основній групі, де

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

проводилася НЕХД розчином ГН, істотно знижувався ризик післяопераційних ускладнень, особливо при операціях на шлунку, жовчовивідних шляхах, підшлунковій залозі, товстій кишці. Показники гемодинаміки: АТ, ЧСС, МОК і ЗПОС у післяопераційному періоді відрізнялися стабільністю, були відсутні ознаки тканинної гіпоксії, метаболічного ацидозу, активації перекісного окиснення ліпідів. Кількість післяопераційних ускладнень (парез кишечника, анастомозит, неспроможність анастомозу) були в 2 рази меншими, ніж в групі хворих з використанням загальноприйнятої терапії. Бактеріологічний посів кишкового вмісту відзначався поступовим зниженням навіть до відсутності аеробних, анаеробних бактерій і грибків роду *Candida albicans*, чого не відзначалося в групі порівняння.

Висновки. З погляду на потужні антисептичні, бактерицидні, фунгіцидні та окиснювальні властивості ГН, його слід застосовувати для усунення явищ СЕН. А захисні ефекти ПЕА, обумовлені протидією щодо захисних агресивних реакцій організму, – є необхідними для відновлення і підтримки гомеостазу в післяопераційному періоді. Застосування методу НЕХД дозволяє скоротити терміни перебування хворих в ПІТ, знизити резистентність мікрофлори до антибіотиків, запобігти мікробній транслокації, ендотоксикозу і мінімізувати септичні ускладнення.

**Економічна доцільність одномоментних
реконструктивних оперативних втручань у хворих
на рак грудної залози**

Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Понятовський П.Л., Костюченко Є.В.,

Славуца Г.Б.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи. Довести економічну доцільність виконання одномоментних реконструктивних оперативних втручань у хворих на рак грудної залози (РГЗ).

Матеріали і методи. Для порівняння методів хірургічного лікування хворих на РГЗ було обрано мастектомію з одномоментною реконструкцією імплантом або власними тканинами (TRAM клапоть) та модифіковану радикальну мастектомію.

Результати. Ціна діагностичних послуг не впливає на різницю вартості трьох хірургічних методів лікування. Варіант лікування хворих на РГЗ з виконанням одномоментної реконструкції TRAMклаптем характеризується найкращим відношенням щодо «мінімізації витрат»: в розрахунку на 5 років вартість використання даного методу становить 58241 грн проти 71055 грн /5 років при виконанні мастектомії з одномоментною реконструкцією імплантом, проти 73436 грн /5 років у разі виконання модифікованої радикальної мастектомії. Вартість модифікованої радикальної мастектомії збільшується на 61% (28784 грн) протягом перших 5 років після виконання оперативного втручання, а вартість мастектомії з одномоментною реконструкцією імплантом чи TRAMклаптем збільшується лише на 9% (6080 грн) та 11% (6080 грн) протягом перших 5 років відповідно. Порівнюючи різні методи хірургічного лікування хворих на РГЗ через 5 років після оперативного втручання, визначаємо, що модифікована радикальна мастектомія є дорожчою від мастектомії з одномоментною реконструкцією імплантом на 3% (2381 грн) чи TRAM клаптем на 21% (15195 грн).

Висновки. Отримані результати дослідження свідчать про економічну обґрунтованість виконання мастектомій з одномоментною реконструкцією хворим на РГЗ. Реконструктивні оперативні втручання повинні стати необхідною складовою лікування хворих на рак грудної залози у всіх спеціалізованих закладах.

**Медико-психологічна корекція фізичного та
психоемоційного стану хворих на рак грудної
залози при проведенні післяопераційної променевої
терапії**

¹Прохач Н.Е., ¹Громакова І.А., ¹Шевцов В.Г., ²Лобазова А.О.

¹Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П.
Григор'єва НАМН України», Харків

²МЦ «Панацея ХХІ век», Харків

Велику роль у погіршенні якості життя (ЯЖ) хворих на рак грудної залози (РГЗ) відіграє синдром рак-обумовленої втоми (СРОВ), на який найчастіше скаржаться пацієнтки під час проведення протипухлинного лікування. Встановлено, що СРОВ може спостерігатися у хворих ще до початку лікування, значно посилюватися після оперативного втручання та при проведенні хіміопроменевої терапії і зберігатися тривалий час після закінчення лікування. Відомо, що розвиток СРОВ призводить до значного погіршення фізичного стану (зниження працездатності, вираженої слабкості, підвищеної потреби у відпочинку) та значних психологічних порушень, таких як ментальна втома та знижена мотивація. На цей час пропонується розглядати два напрямки лікування СРОВ: фармакологічне та нефармакологічне. Останніми роками приділяється велика увага до застосування різноманітних психологічних утручань, як можливості лікування СРОВ без використання лікарських засобів.

Метою нашого дослідження було проведення аналізу наявності та інтенсивності втоми й порушень емоційного стану у хворих на РГЗ на етапах протипухлинного лікування та оцінка впливу на ЯЖ медико-психологічної корекції.

Матеріали та методи. Клініко-лабораторне обстеження проведене 60 хворим на РГЗ II-III стадій. Усім хворим виконували радикальну операцію за Маденом. Через 2 тижні після операції проводили післяопераційний курс променевої терапії на лінійному прискорювачі «Clinac 600С» методом класичного фракціонування по 2 Гр кожного дня до СОД 40–45 Гр на зоні регіонарного метастазування. Короткостроковий курс медико-психологічної корекції проведено 30 хворим на етапі променевого лікування.

Усіх хворих обстежено на 3 етапах комбінованої терапії: до початку всіх видів протипухлинного лікування, після радикальної операції та після променевого лікування або променевого лікування у супроводі психологічної корекції.

Для оцінки рівня ЯЖ і ступеня вираженості СРОВ використовували опитувальник QLQ-C30. Отримані результати опрацьовували з використанням пакета програм STATISTICA 6.0.

Результати. Ще до проведення лікування у 77 % хворих діагностовано втому різного ступеня інтенсивності. У більшій частини хворих (45 %) інтенсивність втоми була помірною (33–44 бали), у 24 % жінок – низькою (11–22 балів) і лише у 8 % – високою (більше 50 балів).

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Після оперативного втручання кількість хворих з низькою та помірною інтенсивністю втоми зменшувалась, але значно збільшувалась кількість жінок (34 %), які відчували втому високої інтенсивності.

Після закінчення променевої терапії превалювали пацієнтки, які скаржились на наявність втоми помірної інтенсивності. Кількість хворих, які відчували втому високої інтенсивності також залишалась високою і складала 25 %, що у три рази перевищувало величину цього показника до початку лікування.

Рівень емоційного стану на першому етапі обстеження у більшій частині хворих дорівнював 60 балам і вище. Після оперативного втручання відмічалось різке збільшення кількості жінок з низьким рівнем емоційного стану (нижче 60 балів). Наприкінці променевої терапії поліпшення емоційного стану в більшості хворих не спостерігалось.

Для покращення ЯЖ нами було проведено курс короткострокової медико-психологічної корекції. Основою курсу було комплементарне використання різних методів психологічної корекції, але базовими принципами були зворотний зв'язок та спільна робота лікаря і психолога протягом кожного модуля, а також самостійне виконання пацієнткою адаптованої тестової роботи, завдяки якій вона визначала свої проблеми, бажані аспекти подальшого життєвого шляху та інструменти їх досягнення.

Після закінчення лікування встановлено, що у групі хворих, які отримували медико-психологічну корекцію, кількість хворих із низьким рівнем емоційного стану та наявністю СРОВ високої інтенсивності було в 2 рази менше у порівнянні з хворими, які отримували тільки протипухлинне лікування.

Висновки. Застосування розробленої схеми медико-психологічної корекції дозволило суттєво зменшити не тільки кількість хворих з низьким рівнем емоційного стану, але й кількість жінок із проявами СРОВ високої інтенсивності. Отже впровадження у клінічну практику медико-психологічної корекції є необхідною частиною комплексної допомоги хворим на рак грудної залози.

Стан рентгенотерапії в Україні

¹Старенький В.П., ¹Шустов І.Б., ¹Сухіна О.М., ¹Свинаренко А.В., ¹Кулініч Г.В.,

²Авер'янова Л.О.

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», Харків,

²Харківський національний університет радіоелектроніки

Упродовж багатьох десятиліть променеву терапію, головним чином у вигляді рентгенотерапії, з успіхом використовують у лікуванні багатьох непухлинних захворювань (зокрема неонкологічного профілю) як самостійно, так і разом з іншими методами (хірургічним, медикаментозним, фізіотерапевтичним, лазерним). Зазвичай, до опромінення вдаються за відсутності позитивного ефекту від стандартного лікувального впливу, в тому числі й агресивного медикаментозного лікування. При цьому нерідко виникає можливість різко зменшити дозу знеболювальних і протизапальних фармпрепаратів (аж до їх повного скасування), які застосовуються, як правило, від самого початку захворювання.

Суттєвою перевагою радіотерапії непухлинних захворювань є дуже швидке отримання стійкого клінічного ефекту за умов скорочення строків непрацездатності (у 2–3 рази швидше порівняно з іншими методами) і повне відновлення функції ураженого органа.

У методичному плані у разі проведення рентгенотерапевтичного лікування використовують такі фізико-технічні умови опромінення як напруга, сила струму, відстань джерело-поверхня, фільтри з урахуванням конституційних особливостей пацієнтів. Враховуючи залежність від глибини розташування осередку і щільності тканин, які розташовані вздовж робочого пучка променів, підбирається відповідна величина енергії випромінювання, його якість. Якість рентгенівського випромінювання визначають по шару половинного ослаблення, який у свою чергу залежить від напруги генерування променів і фільтрів, які використовуються. При поверхнево розташованих процесах (у шкірі та слизових оболонках) доцільно використовувати «м'яке» випромінювання з невеликою енергією фотонів (40–50 кВ). У випадку якщо патологічне вогнище розповсюджується на підшкірну клітковину, використовують довгохвильове випромінювання, яке генерується за напруги 80–120 кВ, шар половинного ослаблення – 3–4 мм алюмінію. У лікуванні запального процесу в товщі м'яких тканин на глибині 3–5 см від поверхні шкіри використовують випромінювання «середньої жорсткості», яке генерується за напруги від 140 до 150 кВ, шар половинного ослаблення – 0,3–0,5 мм міді.

За кордоном рентгенотерапія продовжує використовуватись у клінічних ситуаціях. Зміна поколінь апаратів відбувається кожні 4–5 років. На міжнародних виставках медичної техніки в Європі та Америці постійно демонструються рентгенотерапевтичні апарати нового покоління. Вирішується питання 3D-планування рентгенотерапії, коли йдеться про найпростіші непухлинні захворювання.

Однак в Україні взагалі інша ситуація. Проблема апаратурного забезпечення рентгенотерапії, зокрема й для лікування непухлинних захворювань, ускладнюється практичною відсутністю вітчизняної медичної техніки.

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Нові рентгенотерапевтичні апарати придбати неможливо – модель апарата «РУМ-17» знято з виробництва (завод «Мосрентген»), придбати запасні та комплектуючі частини також неможливо. Апарати РТА (завод «Севкаврентген») виготовляються на замовлення, але через високу собівартість лікувальні заклади не в змозі їх придбати. У провідних радіологічних закладах України рентгенотерапевтичні установки радянського виробництва експлуатуються понад 40 років, і кількість їх постійно зменшується. Так, на 01.01.2018 року в Україні налічується 54 рентгенотерапевтичні апарати здебільшого 1980-1990-х років випуску (дані лише по онкоцентрах і онкодиспансерах); з них у неробочому стані 3 апарати. Марки рентгенотерапевтичних апаратів: РУМ-17, РТА-02, РУМ-7, РУМ-21.

У країні поступово скорочують кабінети рентгенотерапії через морально та технічно застарілу базу обладнання. Для радикальної зміни на краще необхідна державна програма підтримки й популяризації цього методу як в установах охорони здоров'я, так і серед населення.

Інститут медичної радіології має великий досвід застосування рентгенотерапії в лікуванні таких захворювань як артроз, п'яткова шпора, радикуліт, невралгії, келоїдні рубці, анастомозит, аутоімунна офтальмопатія, післяопераційні запальні інфільтрати та інших. Щорічно напівглибоку рентгенотерапію на апараті РУМ-17 отримують від 80 до 120 пацієнтів. Суттєвий вклад у розвиток цього методу лікування в 1960-80-ті роки зробили співробітники інституту Тарханова М.В., Книшевська А.Г., Геринштейн І.Г., Файн О.О., Зв'ягінцева М.В.

Індивідуалізований підхід до лікування хворих на саркому матки

Сухін В.С., Сухіна О.М., Міхановський О.А., Моїсенко Ю.А., Федоренко Н.В., Харченко Ю.В., Щит Н.М., Теплова М.А., Кругова І.М., Насонова А.Н., Слободянюк О.В., Артюх С.В., Свиначенко А.В., Данилюк С.В.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»Харків

Саркома матки (СМ) є рідкісною патологією і складає тільки 3,0 % серед усіх злоякісних новоутворень матки. Основним методом лікування даної патології все ще залишається хірургічний. Утім, враховуючи той факт, що ризик системного рецидиву при повній резекції саркоми матки є високим, ад'ювантна системна терапія відіграє дуже важливу роль. Визначення маркерів, здатних прогнозувати перебіг захворювання, може дозволити обрати оптимальну тактику лікування та передбачити його ефективність.

Мета роботи. Аналіз ефективності індивідуалізованого підходу до антибластомної терапії хворих на саркому матки з урахуванням експресії біологічних маркерів.

Матеріали та методи. В основу даного дослідження покладено власні клінічні спостереження в ДУ «ІМР НАМН України» у 1993–2018 рр. за 116 пацієнтками із саркомою матки I–II (T1-2NxM0) стадії. Їх поділили на дві групи: група I – 48 пацієнок, яких лікували у 1993–2009 рр., група II – 68 хворих, що почали лікуватись у 2010–2018 рр. Ефективність лікування групи I простежено ретроспективно. Програму антибластомної терапії хворих групи II визначали з урахуванням рівнів злоякісності пухлин за даними імуногістохімічного дослідження – ко-експресія маркерів Vcl-2, p53, MMP-9, рецепторів естрогенових та прогестеронових гормонів. Ефективність лікування пацієнок групи II простежено в режимі постійного спостереження.

Результати. Розподіл за стадіями у групі I відбувався таким чином: I стадія – у 31 пацієнтки (64,6 %), II – у 17 хворих (35,4 %) на СМ. У групі II 60 пацієнок (88,2 %) мали I стадію, II стадію відмічено у 8 (11,8 %) хворих на СМ. Маніфестацію захворювання виявлено у 20 (41,7 %) пацієнок I групи та у 16 (23,5 %) II групи. Рецидивування пухлини відмічено протягом перших 2-х років у 85,0 та 81,2 % випадків відповідно в I та II групах хворих на саркому матки. Показники 3- та 5-річної виживаності хворих при I стадії у групі I склали 71,0 і 67,7 % проти 80,0 і 78,3 % у групі II, тобто частота рецидивування вірогідно знижувалася в 1,8 разу – з 41,7 до 23,5 %: при I стадії – в 1,5 разу (з 32,3 до 21,7 %), а при II стадії – в 1,6 разу (з 58,8 до 37,5 %).

Висновки. Індивідуалізований підбір програми антибластомного лікування пацієнок, хворих на саркому матки I–II стадій, з огляду на рівень злоякісності пухлин за даними імуногістохімічного дослідження сприяв вірогідному зниженню частоти рецидивування пухлини.

Таким чином, призначення антибластомної терапії згідно з молекулярним профілем саркоми матки, є ефективним методом лікування, який сприяє збільшенню безрецидивного періоду та поліпшенню життя хворих.

Иммуногистохимические критерии прогноза рака предстательной железы

¹ Яковцова И.И., ¹ Данилюк С.В., ² Ткаченко П.В., ¹ Ивахно И.В.

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,

² КНП Харьковского областного совета «Харьковская областная больница»

Рак предстательной железы (РПЖ) в Украине среди онкологических заболеваний занимает второе место и первое — у лиц старше 75 лет. В рутинной диагностике (РПЖ) иммуногистохимическое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику с доброкачественными процессами, а также может служить критериями прогноза течения заболевания с объективной оценкой биологического поведения опухоли.

Цель исследования. Усовершенствовать морфологические критерии прогноза рака предстательной железы путем исследования иммуногистохимических маркеров в формировании агрессивного фенотипа опухоли.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили оперативно удаленные предстательные железы (ПЖ) у 2494 пациентов в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповалова за пятилетний период (2011–2015 гг.)

Для оценки клинического поведения РПЖ сформированы группы исследования по признаку риска рецидива в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (2016 г.). Так, больные РПЖ были разделены на три группы: I группа — низкого риска (уровень ПСА крови до 10 нг / мл при стадии cT1-2a (поражение опухолью до половины одной доли) и СГ 2–6), II группа – промежуточного риска (уровень ПСА крови 10–20 нг/мл, или СГ 7, или cT2b (поражение более половины одной доли ПЖ) и III — высокого риска (СГ 8–10, или ПСА более 20, или cT2c (поражение обеих долей).

В исследованном материале I группы низкого риска РПЖ составили 41 случай (36,6 %), II группы промежуточного риска – 25 случаев (22,3 %), III группы риска – 49 случаев (43,7 %), РПЖ с суммой Глисона (СГ) < 6 составили 41 (36,6 %), 7 (3+4) – 20 (17,8 %), 7 (4+3) – 15 (13,3 %), 8(4+4,3+5 или 5+3) – 19 (16,9 %), 9–10 – 17 (15,1 %).

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования проводились с использованием моноклональных антител (МКАТ) к TGF- β , Ki-67, E-кадгерина, рецепторов андрогенов (РА), VEGF, виментина, CD34, CD4, CD8, CD3, CD20, CD68, ГМА- α , цитокератина -8/18, цитокератина HMW, P63, (МКАТ фирмы Termo Scientific DAKO (Дания), Ready-to-Use.).

Результаты. При распределении РПЖ по уровню экспрессии Ki-67 на 0 %, до 1,0 %, до 5,0 %, до 10,0 % и более 10,0 % раковых клеток, процент опухолей составил 32,5, 25,0, 22,5, 12,5 и 7,5% соответственно. Согласно полученным данным, среди РПЖ слабого и умеренного риска уровень экспрессии Ki-67 не превышал 1 % опухолевых клеток, а все случаи с экспрессией маркера > 1 % были в группе высокого риска ($\chi^2 = 15,9$, $p < 0,0001$). Это позволяет считать

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

уровень экспрессии Ki-67 критерием прогноза РПЖ.

Среди ИГХ маркеров стромы – ГМА-α и виментина выявлена зависимость между экспрессией виментина стромой и принадлежностью пациентов к группам риска. Выраженная экспрессия виментина наблюдалась среди пациентов группы высокого риска в 57,0 % (15/26) случаев, группы промежуточного риска – только в 10,0 % (1/10), а отсутствовала в группе слабого риска. Так, выраженная экспрессия маркера ассоциировалась с высоким риском ($p < 0,01$).

Прослеживалось изменение уровня экспрессии виментина эпителием в зависимости от принадлежности к группам риска ($U = 24$, $p < 0,05$).

Потерю межклеточных контактов, способность к клеточному отделению и метастазированию связывают со снижением экспрессии E-кадгерина. Значительное снижение индекса метки (ИМ) наблюдалось в группе высокого риска (среднее значение $53,4 \pm 30$) по сравнению как с группой слабого риска ($U = 11,5$, $p < 0,01$), так и с группой промежуточного риска ($U = 38$, $p < 0,01$), что может определить E-кадгерин как дополнительный прогностический критерий течения заболевания.

Не выявлено зависимости между уровнем экспрессии маркеров TGF-β, цитокератина-8/18, цитокератина HMW, P63, стромального PA на принадлежность РПЖ к группам риска.

Средняя плотность микрососудов (ПМС) при РПЖ составила $80,1 \pm 41$ и колебалась в широких пределах от 10 до 210. Средняя площадь сосудов в РПЖ составила 493 ± 139 . Отмечена обратная взаимосвязь между ПМС и их площадью ($p < 0,05$). Таким образом, низкий показатель площади сосудов, как и большое их количество, являются критериями ангиогенеза. Наблюдалась зависимость между ИМ VEGF стромы, ПМС ($r = 0,9$, $p < 0,001$) и площадью сосудов ($r = -0,4$, $p < 0,03$).

Показатели ангиогенеза являются прогностическими критериями РПЖ, что определяется уменьшением показателя площади микрососудов и увеличением показателя ПМС с ростом риска рецидива. Площадь микрососудов в раках высокого риска меньше, чем в раках низкого риска ($p < 0,0001$), ПМС в раках высокого риска больше, чем низкого ($p < 0,001$) и промежуточного риска ($p < 0,05$).

Выявлено, что из исследованных клеток иммуноклеточного инфильтрата (CD68 +, CD20 +, CD3 +, CD4 +, CD8 +) только макрофаги вовлечены в формирование агрессивного фенотипа РПЖ. Так, абсолютное число макрофагов в зонах наибольшей иммуноклеточной инфильтрации было больше в группе высокого риска ($p < 0,05$).

Таким образом, в работе показано прогностическое значение панели иммуногистохимических маркеров для определения риска рецидивирования и прогноза адинарного рака предстательной железы.

Выводы. Иммуногистохимическими критериями благоприятного прогноза РПЖ являются: низкая пролиферативная активность Ki-67 – до 1% опухлевых клеток.

Критериями неблагоприятного прогноза признаны: повышение уровня пролиферативной активности раковых клеток более чем на 1%, ИГХ проявления эпителиально-мезенхимальной трансформации в виде появления очаговой экспрессии виментина и снижения E-кадгерина, выраженная экспрессия виментина стромой, увеличение количества микрососудов и уменьшение

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

их площі (обнаружение микрососудов маркером CD34), високий рівень інфільтрації макрофагами (CD68).

Не имеют существенного прогностического значения такие ИГХ маркеры, как экспрессия цитокератина 8/18, TGF- β , ГМА- α , VEGF, рецепторов андрогена, степень выраженности иммуноклеточной инфильтрации и абсолютное число CD3+, CD8+, CD4+ CD20+ клеток.

Використання гемофільтрації в інтенсивній терапії у онкологічних хворих після мультиорганних операцій ускладнених поліорганною недостатністю

Красносельський М.В., Крутько Є.М., Храмцов Р.Є.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», Харків

Нині проблема лікування онкологічних хворих з синдромом ендогенної інтоксикації (СЕІ) залишається однією з актуальних проблем, у зв'язку з великим рівнем летальності і великою кількістю ускладнень. Госпітальна летальність у онкологічних хворих з СЕІ складає 46–60%, при розвитку поліорганної недостатності (ПОН) досягає 70%. Сучасні еферентні технології надають широкі можливості для застосування різних методів еферентних терапій у практиці лікування багатьох патологічних станів.

Мета роботи. Визначити ефективність продовженої вено-венозної гемофільтрації у комплексному лікуванні онкологічних хворих із синдромом ендогенної інтоксикації.

Матеріали і методи. Проспективне, контрольоване, рандомізоване дослідження проведено у 35 онкологічних хворих: 16 хворих першої групи отримували стандартне комплексне лікування, 19 хворих другої групи отримували стандартне комплексне лікування і продовжену вено-венозну гемофільтрацію (ПВВГФ), судинний доступ здійснювали за допомогою двопросвітної катетера у підключичну вену. Критерії, за якими включали онкологічних хворих з СЕІ: за шкалою ком Глазго менше 12 балів, тяжкість поліорганної недостатності за шкалою SOFA більше 14 балів. Критерії виключення: відмова пацієнта від участі в дослідженні, тривала кровотеча будь-якої етіології, рефрактерний септичний шок, постреанімаційна хвороба. Досліджували: АТср, ЧСС, вміст сечовини, креатиніну, білірубіну, трансаміназ, СРБ і лейкоцитів крові (ЛП) у плазмі крові і темпу діурезу у хворих на етапах дослідження. Статистична обробка проводилася з урахуванням критерію Крускала-Уолліса. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати. В усіх пацієнтів встановлено діагноз тяжкий сепсис. Найбільш часта дисфункція – гостра дихальна недостатність, на другому місці – гостре нирково-печінкові ушкодження, далі коагулопатія, енцефалопатія і серцево-судинна недостатність. При оцінці сечовидільної функції нирок у 2-й групі пацієнтів, яким у післяопераційному періоді проводили сеанс ПВВФ, відмічена певна динаміка. На 3-тю добу зниження рівня сечовини, креатиніну на 36% ($p < 0,001$) і 11% ($p = 0,0011$). Діурез збільшився на 3-тю добу на 51% ($p = 0,0017$). На 5-ту добу після ПВВГФ, спостерігалось зростання рівня сечовини і креатиніну відносно даних, отриманих відразу після сеансу ПВВГФ, що свідчить про недостатній детоксикаційний ефект одноразового сеансу ПВВГФ для відновлення функції нирок. У цієї категорії пацієнтів потрібне проведення повторних сеансів.

У 1-й групі на 3-тю добу після операції на тлі базової інтенсивної

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

терапії (ІТ) відмічено зниження сечовини на 10% ($p=0,174$), креатиніну лише на 5% ($p=0,872$) у порівнянні з початковими даними. На 5-ту добу усі показники перевищували допустимі величини. Збільшення діурезу на 3-тю добу було статистично значно меншим. На 5-ту добу виявлено відставання темпу діурезу.

При дослідженні рівнів білірубіну і трансаміназ у 1-й групі на 3-тю добу на тлі проведення базової ІТ відмічено незначне зниження білірубіну на 12% ($p=0,074$). І тільки на 5-ту добу відмічено значне зниження білірубіну на 23% ($p=0,04$). Вміст АсАТ до 3-ї доби виріс на 2% ($p=0,46$), а рівень АлАТ знизився на 9% ($p=0,09$). На 5-ту добу рівні трансаміназ перевищували допустимі значення.

У 2-й групі вміст білірубіну значно знижувався: на 30% на 3-тю добу після ПВВГФ і на 36% ($p<0,001$) на 5-ту добу. Проте на завершальному етапі рівень білірубіну перевищував допустимі показники. Зниження рівня трансаміназ на 3-тю добу було статистично не значимим (АсАТ–3%, АлАТ–5%), на 5-ту добу знизився на 15 і 25% відповідно, залишаючись, проте, вищим за належні значення. Міжгрупові відмінності статистично значимі.

Для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації ми розраховували величини ЛЛ. У обох групах на 3-тю добу відмічено зростання ЛЛ, тенденція до його зниження на 5-ту добу.

Перша група – на 3-тю добу післяопераційного періоду не відмічено значимої динаміки у вмісті РНСММ еритроцитів і плазми, коливання склали 3% ($p=0,139$) і 11% ($p=0,002$) і розцінені як несуттєві. На 5-ту добу післяопераційного періоду жоден з показників не досяг належних значень.

Друга група – дозволяє достовірно знижувати утримування РНСММ на поверхні еритроцитів, до кінця 5-ї доби цей показник також значно перевищував допустимі значення. Більше того, після сеансу ПВВГФ відмічали повільне збільшення екскреції ендотоксинів із сечею: на 25 і 36% до 3-ї і 5-ї доби після операції відповідно, причому на 5-ту добу показник в середньому на 30% перевищував допустимі значення. На 3-тю добу у пацієнта цієї групи зберігалися явища зниження темпу діурезу – добовий діурез складав $1238\pm 77,4$ мл. У першій групі тяжкість стану за шкалою SOFA – 14-18 балів, за шкалою Глазго – 10–13 балів. Друга група за шкалою ком Глазго 11–14 балів, за шкалою SOFA – 9–12 балів.

Висновки. Діагностичними критеріями післяопераційної поліорганної недостатності є тяжкість поліорганної недостатності за шкалою SOFA понад 4 бали, а також ушкодження двох і більше органів, рівень свідомості за шкалою ком Глазго менше 9 балів. Пацієнтам з поліорганною недостатністю і сепсисом у складі комплексної інтенсивної терапії показано раннє (1–2 доби після операції) застосування постійної вено-венозної гемофільтрації (доза > 35 мл/кг-годину) і повторне проведення на 5-6-ту добу.

Оптимізація прогнозування розвитку рецидивів у пацієнтів з високозлоякісними дифузними астроцитарними пухлинами

Яковцова І.І., Долгая О.В., Чертенко Т.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти

З огляду на прогрес у лікуванні пухлин багатьох локалізацій прогноз для пацієнтів з анапластичною астроцитомою та гліобластою залишається вкрай незадовільним. Тільки 20 % пацієнтів з гліобластою живуть довше року після встановлення діагнозу та первинної операції, трирічний поріг долають менше 3 % пацієнтів. Загалом середня тривалість життя пацієнтів із гліобластою складає 14,2 місяці після первинної операції. Однак злоякісні дифузні астроцитарні пухлини (ДАП) відрізняються своєю гетерогенністю на молекулярному рівні, тому прогноз захворювання у пацієнтів при однаковому лікуванні може значно варіювати. Визначення специфічних критеріїв прогнозу є важливим як для пацієнта, так і для лікаря, бо дозволяє точно розробити стратегію лікування для кожного окремого випадку захворювання.

Метою нашого дослідження була розробка математичної моделі прогнозування розвитку рецидиву ДАП GradeIII-IV протягом року після первинної операції.

Вивчення спектра клінічних (стать, вік, тривалість симптомів до операції), морфологічних (наявність інтратуморозних кіст, локалізація пухлини, Grade), молекулярно-біологічних (експресія маркерів EGFR, MMP-9, p53, Ki-67, anti-IDH1R132H, VEGF, CD34, CD3, CD4, CD8, CD68) і цитогенетичних (мутація IDH1105GGT SNP) ознак в ДАП GradeIII-IV та розробка математичної моделі для прогнозування розвитку рецидиву протягом року після первинної операції.

Матеріали і методи. Вивчено 30 зразків пухлин від пацієнтів, яким була виконана тотальна (пухлина не візуалізується на КТ чи МРТ в післяопераційний період) резекція пухлини. Пацієнти були розділені на 2 групи: 15 пацієнтів мали рецидив пухлини протягом року після первинної операції та ще 15 такого рецидиву не мали. Усі пацієнти пройшли одну й ту саму схему лікування: резекція пухлини, комбінована променева та хімотерапія темозоломідом. Пухлинний матеріал досліджували гістологічним, імуногістохімічним та молекулярно-генетичним методами. Статистичну обробку виконували у програмі Statistica 10.0. Для розробки математичної моделі статистично значущі фактори були визначені методом покрокового дискримінантного аналізу.

Результати. Завдяки покроковому дискримінантному аналізу були визначені наступні значущі для прогнозу характеристики: вік, рівень експресії EGFR (++)/(+++), рівень експресії CD68 (++)/(+++) та імунний профіль CD3(++)/(+++)/CD4(++)/(+++) / CD8(neg/+). Отримані наступні значення дискримінантної функції: Лямбда Уїлкса = 0,38142; точний критерій Фішера $F(4,25)=10,136$; $p<0,0001$. Ці показники свідчать, що запропонована дискримінантна модель є коректною. На завершення методом лінійного дискримінантного аналізу Фішера обчислено значення класифікуючих коефіцієнтів дискримінантної функції для групи, що дала рецидив протягом року та для групи без рецидиву.

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Результати проведеного лінійного дискримінантного аналізу Фішера дозволили отримати таку систему класифікаційних рівнянь:

$$F1 = -12,1299 + 0,3971X(\text{вік}) + 2,5752X(\text{EGFR}(+/+/+/+)) + 3,6659X(\text{CD68}(+/+/+/+)) - 1,4082X(\text{CD3}(+/+/+/+)/\text{CD4}(+/+/+/+)/\text{CD8}(\text{neg}/+));$$
$$F2 = -16,1268 + 0,5894X(\text{вік}) - 1,9504X(\text{EGFR}(+/+/+/+)) - 1,1936X(\text{CD68}(+/+/+/+)) - 7,5917X(\text{CD3}(+/+/+/+)/\text{CD4}(+/+/+/+)/\text{CD8}(\text{neg}/+)).$$

Для прогнозування віднесення пацієнтів до однієї з двох груп потрібно обчислити значення першої та другої дискримінантної функції з використанням конкретних значень кожної зі змінних. Для показників експресії у випадку збігу патерна експресії із зазначеним у рівнянні беремо значення, що дорівнює 1, при розбіжності значення вважається таким, що дорівнює 0. Під час арифметичного підрахунку наданих показників отримане класифікаційне значення буде максимальним для того рівняння, яке описує групу, до якої входить досліджуваний пацієнт. Якщо отримане значення $F1 > F2$, то з вірогідністю 86,7 % можна твердити, що у даного пацієнта виникне рецидив пухлини протягом року. Якщо ж, навпаки, значення $F2 > F1$, то вірогідність відсутності рецидиву протягом року також дорівнює 86,7 %.

Висновки. Розроблена математична модель дозволяє з вірогідністю

86,7 % прогнозувати розвиток рецидиву протягом року після операції у пацієнтів з супратенторіальною ДАП Grade III-IV. Найбільш оптимально наша модель придатна для прогнозу рецидивів у дорослих пацієнтів з диким типом гліобластоми.

Визначення чутливості недрібноклітинного раку легень людини до таргетної сполуки 3105

Шарикіна Н.І., Радівоевич А.Г., Мунько М.А., Польовик К.Г.,

Червіовський Д.О.

**ДУ «Інститут фармакології та токсикології
НАМН України» , Київ**

При лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легень одним з провідних препаратів є похідне хіназоліну ерлотиніб (тарцева), яке має здатність блокувати активність експресованого рецептора епідермального фактора росту (EGFR) за рахунок пригнічення утворення фосфотирозину як ланки передачі мітогенних сигналів.

У ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» проводиться пошук таргетних препаратів, в тому числі інгібіторів EGFR серед похідних хіназоліну. Відмічено сполуку 3105, яка на лінії недрібноклітинного раку людини (A549) виявила більш високу активність, ніж ерлотиніб ($IgIC_{50}$ відповідно – -5,1 та -4,4, МТТ-тест). Сполука знаходиться на етапі доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень.

Висока активність сполуки 3105 *in vitro* (лінія недрібноклітинного раку легень людини) зумовила необхідність проведення досліджень на гетеротрансплантатах недрібноклітинного раку легень людини (клінічний матеріал). Використаний підкапсульний тест (Bogden A.E., 1985) – трансплантація пухлинного матеріалу під капсулу нирки мишей лінії СВА. Критерій значущості гальмування росту гетеротрансплантату становить $\geq 25,0\%$ у порівнянні з контрольними тваринами з гетеротрансплантатами без уведення сполуки 3105 (JD_{10}). Використано пухлинний матеріал 4 хворих на недрібноклітинний рак легень. Гальмування росту гетеротрансплантатів становило 25,0 %; 11,7%; 25,0 %; 34,8 % при критерії значущості $\geq 25,0\%$.

Одержані дані свідчать про необхідність подальшого дослідження можливостей використання підкапсульного тесту для прогнозування можливого використання сполуки 3105 при її клінічній апробації у хворих на недрібноклітинний рак легень людини.

Значение иммуногистохимических маркеров для прогноза рецидивирования и прогрессии неинвазивного уротелиального рака мочевого пузыря

Яковцова И.И., Титов Е.В., Ивахно И.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В рутинной диагностике неинвазивных уротелиальных раков мочевого пузыря (НУРМП) иммуногистохимическое исследование может дать объективную оценку биологическому поведению опухоли, а также служить критериями прогноза течения заболевания.

Цель исследования. Изучение прогностического значения экспрессии панели иммуногистохимических маркеров для определения риска рецидивирования и прогрессии НУРМП.

Материалы и методы. Материалом послужили оперативно удаленные в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовалова уротелиальные раки мочевого пузыря стадии T1.

Материал был распределен на группы: неинвазивные НУРМП без рецидивирования – I группа (14 случаев), НУРМП с рецидивированием без прогрессии – II группа (14 случаев) и НУРМП с рецидивированием и прогрессией в виде инвазии в мышечный слой стенки – III группа (14 случаев). В каждой из групп исследования было взято равное число случаев НУРМП высокой и низкой степени злокачественности: по 8 НУР НСЗ и 6 случаев НУР ВСЗ в каждой из групп.

Имуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use к E-кадгерину, цитокератинам 20 (ЦК 20), 7 (ЦК 7), N-кадгерину, виментину - маркерам ЭМТ; CD 34 для подсчета плотности микрососудов (ПМС), VEGF — маркерам ангиогенеза; CD3, CD8, CD20 и CD68 — маркерам иммунокомпетентных клеток; коллагену IV типа, Ki-67, MPM-9.

Заболевания НУРМП были распределены по стадиям ЭМТ: 0 стадия – раки без признаков ЭМТ (нет экспрессии мезенхимальных маркеров); 1 – раки с признаками ЭМТ, преимущественно эпителиальным фенотипом (экспрессия эпителиальных маркеров значительно преобладает над экспрессией мезенхимальных, $p < 0,05$); 2 – раки с промежуточным эпителиальным фенотипом (экспрессия эпителиальных маркеров незначительно преобладает над экспрессией мезенхимальных, $p > 0,05$); 3 – раки с промежуточным мезенхимальным фенотипом; 4 – раки с преимущественно мезенхимальным фенотипом; 5 – раки с мезенхимальным фенотипом.

Результаты. Из панели иммуногистохимических маркеров для нерцидивизирующих НУРМП (I группы исследования) была характерна экспрессия Ki-67 менее 20 % ($p < 0,005$), которая присутствовала в 71, 4 % раков I группы, в раках II и III групп — в 35,7 % и в 14,3 % соответственно. Для нерцидивизирующих НУРМП также была характерна слабая экспрессия MPM-9 ($p < 0,03$) (позитивная реакция до 50 % опухолевых клеток), наблюдавшаяся в 57,1 % раков I группы, 28,6 и 14,3 % II и III группах соответственно. Раки I группы

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

ассоциировались со слабой инфильтрацией (от 1 до 50 клеток в поле зрения при увеличении микроскопа $\times 400$) CD3+ лимфоцитами ($p < 0,05$), CD8+ Т-лимфоцитами ($p < 0,005$) и CD68+ макрофагами ($p < 0,005$). Для раков III группы характерна выраженная инфильтрация (более 100 клеток в поле зрения, при увеличении микроскопа $\times 400$) CD3+ лимфоцитами ($p < 0,01$) и CD8+ клетками ($p < 0,03$).

ЭМТ присутствует в 45,2 % (19/42) НУРМП, что определяется появлением экспрессии виментина или N-кадгерина в раковых клетках. НУРМП с рецидивированием ассоциируются с I стадией ЭМТ ($p < 0,03$), которая отмечалась в 64,3 % раков II группы, в раках I и III групп – в 28,6 и в 21,4 % соответственно. Для НУРМП с рецидивированием и прогрессией характерна 2 стадия ЭМТ ($p < 0,05$), которая наблюдалась в 14,3 % случаев раков III группы и не было ни одного случая раков 2 стадии в I и II группах исследования. Однако при рассмотрении каждого из исследованных маркеров ЭМТ в отдельности обнаружено, что виментин, E-кадгерин, N-кадгерин, цитокератин 20 и цитокератин 7 не могут служить критериями рецидивирования или рецидивирования с прогрессией.

Не выявлена зависимость между рецидивированием или рецидивированием с прогрессией НУРМП и экспрессией таких маркеров как: коллаген IV типа, виментин, E-кадгерин, N-кадгерин, цитокератин 20, цитокератин 7, VEGF, CD34 (плотность микрососудов), CD 20 (иммунокомпетентных клеток).

Выводы. Иммуногистохимическими критериями безрецидивного течения НУРМП являются: индекс метки Ki-67 менее 20 % ($p < 0,005$), слабая экспрессия MMP-9 ($p < 0,03$), слабая инфильтрация опухоли CD3+ лимфоцитами ($p < 0,05$), CD8+ Т-лимфоцитами ($p < 0,005$) и CD68+ макрофагами ($p < 0,005$).

Иммуногистохимическими критериями первичных НУРМП с рецидивированием без прогрессии является появление 1 стадии ЭМТ опухолевых клеток ($p < 0,03$).

Для НУРМП с рецидивированием и прогрессией характерна 2-я стадия ЭМТ ($p < 0,05$), выраженная инфильтрация CD3+ лимфоцитами ($p < 0,01$) и CD8+ клетками ($p < 0,03$).

Такие маркеры, как коллаген IV типа, виментин, E-кадгерин, N-кадгерин, цитокератин 20, цитокератин 7, VEGF, CD34, CD 20 не могут служить независимыми критериями прогноза рецидивирования и прогрессии заболевания.

Непосредственные результаты комбинированного лечения пациенток с местно-распространенным раком вульвы

Вареник А.А., Моисеева О.И., Анищенко А.Е.

УЗ «МГКОД», г. Минск, Беларусь

Проблема лечения рака вульвы относится к одному из сложных разделов онкогинекологии. Рак вульвы является редким заболеванием и составляет 2-5% злокачественных опухолей женских половых органов. По мнению подавляющего большинства авторов, наиболее эффективным методом лечения больных раком вульвы является хирургический, который может использоваться как самостоятельный метод при локализованных формах, так и в плане комбинированной и комплексной терапии местно - распространённых форм заболевания. Радикальное хирургическое лечение часто приводит к заживлению вторичным натяжением, что способствует не только развитию отсроченных послеоперационных осложнений, а и более позднему началу лучевой терапии.

Цель. Исследования улучшить непосредственных результатов лечения местно-распространенного рака вульвы.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2019 гг. 6 пациенткам с местно-распространенным раком вульвы (III стадия) было проведено комбинированное лечение с целью профилактики рецидива опухоли. Показания к данному виду лечения определялись консилиумом. Методика лечения включала операцию, установку радиационным онкологом 3-4 интрастатов в ложе удаленной опухоли, внутритканевую брахитерапию через 7-10 дней после операции. Суммарная доза в ложе опухоли подводилась в эквиваленте 40 Гр. Режим фракционирования подбирался индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

Результаты. Среднее время операции составило 112 мин. Кровопотеря составила не более 260 мл. Отрицательные края резекции (R0) – в 100% случаев. Осложнения в послеоперационном периоде: диастаз краев раны – 1 (16,7%), заживление вторичным натяжением – 2 (33,3%), гнойно-септические осложнения – 1 (16,7%).

В течение лечения лучевых реакций не наблюдалось. После завершения лечения интрастаты без осложнений извлекались из ложа опухоли. В одном случае интрастаты были удалены после первого сеанса облучения в связи с диастазом краев раны. Летальных случаев не было. Длительность комбинированного лечения в среднем составила 27 дней.

Выводы. Применение интраоперационного внедрения интрастатов при раке вульвы позволяет провести комбинированную терапию в более короткие сроки по сравнению с традиционным комбинированным лечением. Количество осложнений, развивающихся после предложенного метода, соответствует таковому при стандартном комбинированном лечении рака вульвы.

Адгезивні клітини плаценти мають гепатопротекторний ефект у *in vitro* моделі циклофосфамідіндукованої цитотоксичності

¹Прокопюк О.В., ²Шевченко М.В., ²Прокопюк В.Ю., ²Шевченко Н.О.,
³Лазуренко В.В.

¹Харківська медична академія післядипломної освіти
²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН
України, Харків

³Харківський національний медичний університет

Гепатотоксичність значно знижує якість життя пацієнтів після хіміотерапії. Перспективним методом лікування низки дистрофічних захворювань, зокрема при онкопатології, можуть бути стовбурові клітини плаценти. Можливість застосування клітин плаценти для лікування ускладнень хіміотерапії вивчена недостатньо.

Метою роботи було дослідити хіміопротекторний ефект адгезивних клітин плаценти у *in vitro* моделі циклофосфамідіндукованої цитотоксичності.

Клітини плаценти миші отримували ферментативним методом.

Циклофосфамідіндуковану цитотоксичність моделювали на клітинних культурах фібробластів, гепатоцитів плодів миші 20 днів гестації. Після адгезії клітини витримували в середовищі з циклофосфамідом в концентрації від 0,5 до 20 мМоль протягом доби. Після дії циклофосфаміду в оптимальній концентрації середовище змінювали на середовище, кондиційоване клітинами плаценти миші протягом доби в концентрації 2×10^5 /мл. Клітинні культури оцінювали за МТТ-тестом та морфологічно.

Встановлено, що концентрацією циклофосфаміду, яка значно знижує метаболічну активність клітин, адгезію, але не викликає загибель клітин є 10 мМоль. Після дії 10 мМоль циклофосфаміду протягом доби показники МТТ-тесту культур гепатоцитів та фібробластів знижуються на 30-40% від контролю. Морфологічно фібробласти та гепатоцити зменшуються у розмірах та частково втрачають адгезію. Після дії середовищ, кондиційованих клітинами плаценти, показники МТТ-тесту фібробластів та гепатоцитів вірогідно підвищуються, клітини розпластуються. Таким чином можна вважати, що середовища, кондиційовані клітинами плаценти, мають гепатопротекторний ефект *in vitro*.

HDR-брахітерапія в онкології – еволюція та нові можливості

Красносельський М.В., Свиначенко А.В., Васильєв Л.Л.
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», Харків

На сьогодні оснащення сучасними комплексами для брахітерапії в Україні не відповідає стандартам і вимогам ESTRO як провідної організації Європи в галузі радіотерапії. Наприклад, донедавна для 2,8 млн мешканців Харкова і Харківської області функціонував лише один застарілий кобальтовий апарат, що не забезпечував і 50% потреби, і крім того, був демонтований у 2018 році як такий, що випрацював ресурс.

Такий стан справ безперечно погіршував результати лікування тих онкозозологій, для яких брахітерапія в різних різновидах і режимах історично зарекомендувала себе як найважливіша складова успішного комплексного протипухлинного лікування.

Мета роботи. Забезпечення належного рівня локального контролю на етапах лікування злоякісних пухлин різних локалізацій завдяки використанню брахітерапії.

Матеріали і методи. У 2018 році в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» було введено в експлуатацію сучасний брахіотерапевтичний комплекс з високою потужністю дози виробництва компанії Vebig (Німеччина) з джерелом випромінювання ^{60}Co (HDR-брахітерапія). Цей апарат є унікальним завдяки високоактивному мініатюрному джерелу радіації довжиною 3 мм і діаметром 1 мм і оснащенню планувальною системою SagiPlan.

Лікування проводили як у монорежимі, так і в складі поєднаної променевої терапії на етапах комплексного лікування онкологічних хворих. Концептуальні та методологічні аспекти брахітерапії відповідали вимогам сучасних протоколів лікування неоплазій в залежності від стадії захворювання. Крім того, завдяки унікальному для України оснащенню сучасними аплікаторами вперше в історії вітчизняної радіоонкології брахітерапію використано для лікування пухлин складних локалізацій з несприятливим прогнозом.

Результати. За період експлуатації комплексу з жовтня 2018 по серпень 2019 року брахітерапію, як компонент неoad'ювантного або ад'ювантного лікування, було застосовано загалом у 268 хворих.

Переважну більшість склали онкогінекологічні пацієнтки з неоперабельним раком шийки матки і/або цервікального каналу (82 особи), хворі на рак ендометрія (опромінення вагінального рубця після радикальної хірургії при I-II стадії захворювання у 88 осіб), а також хворі з метою паліації раку вульви (8 осіб).

Другу за чисельністю групу склали 41 хворий на рак прямої кишки (36 з первинно-нерезектабельними пухлинами, 16 з яких переведено в резектабельну стадію, та 5 з резектабельними пухлинами, всі з подальшою радикальною операцією).

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Крім того, вперше в Україні брахітерапію було успішно застосовано як практично безальтернативний метод лікування через високий хірургічний ризик у 16 хворих на рак простати, 11 хворих на рак шкіри (3 після радикальної операції та 8 – з рецидивами після безуспішної хірургії або рентгенотерапії), 11 хворих з локальною прогресією раку голови та шиї, 7 хворих з дисфагією як наслідок раку стравоходу, у 3 хворих на рак підшлункової залози і однієї хворої з метастазом колоректального раку в печінку.

Оцінка безпосередніх результатів лікування дозволила констатувати у всіх без виключення випадках повну або часткову регресію пухлинних осередків згідно з критеріями RECIST. Протягом першого року спостереження у жодного хворого не було виявлено ознак локального прогресування, а рівень побічних ефектів опромінення відповідав 1-2 ступеню за критеріями CTCAE 4.03.

Як приклад впровадження нових технологій наводимо інформацію про досвід застосування брахітерапії для лікування раку підшлункової залози. Захворюваність на рак підшлункової залози щороку збільшується і на даний час в різних країнах займає шосте-сьоме місце за поширеністю серед усіх онкологічних захворювань і четверте-п'яте місце – серед причин смерті від усіх видів раку.

В Україні, згідно з даними Національного канцер-реєстру, в 2016 році було виявлено 4314 хворих на рак підшлункової залози, при цьому розподіл за стадіями захворювання свідчить про значну частку неоперабельних випадків, тобто такі хворі, яким може бути призначене хірургічне втручання, становили не більше третини.

Незадовільно виглядає також статистика охоплення пацієнтів спеціальним лікуванням – 25,8%, тобто $\frac{3}{4}$ осіб з вперше виявленим діагнозом не отримали протипухлинної терапії – ні локальної (хірургія, опромінення), ні системної (хіміопрепарати).

Хірургічні операції при лікуванні раку підшлункової залози, як правило пов'язані з післяопераційними ускладненнями (нудота, блювання, кровотечі) і тривалим реабілітаційним періодом. Складність топографії органа перетворює операцію на трудомісткий процес, внаслідок чого післяопераційна летальність незалежно від досвіду і кваліфікації хірурга може досягати 30%. Навіть після успішної радикальної операції п'ятирічна виживаність становить менше 20%.

У разі неоперабельності пухлини радіотерапія (дистанційна мегавольтна або стереотаксична) виступає як основа лікування, часто в комбінації з хіміотерапією. Даний метод дозволяє скоротити розміри новоутворення і знизити вираженість найбільш обтяжливих для пацієнта симптомів (біль, жовтяниця).

Основним дозозлімітуючим фактором при стереотаксичній променевої терапії підшлункової залози є наявність у безпосередній близькості від пухлини-мішені порожнистих органів, таких як шлунок, дванадцятипала кишка, тонка або товста кишка, залучення яких у пухлинний процес є протипоказанням до стереотаксичної променевої терапії через високий ризик розвитку променевих ушкоджень.

У даній ситуації очевидними є переваги брахітерапії, для якої характерний крутий градієнт падіння дози за межами пухлини, що дозволяє уникнути небажаного опромінення сусідніх критичних структур.

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

Дана методика забезпечує підведення досить високих доз опромінення за короткий час, що забезпечує контроль як над пухлинною прогресією, так і над симптомами захворювання. На першому етапі здійснення методики брахітерапії за допомогою УЗ-навігації проводиться імплантація безпосередньо у тканину пухлини спеціальних голок-аплікаторів, які є провідниками для подачі до пухлини радіоактивного джерела і кількість яких визначається в залежності від розмірів пухлини і її співвідношення з сусідніми критичними органами. На другому етапі комп'ютерній планувальній системі задається доза і обсяг опромінення.

Використання нами даної технології у 3 хворих на рак підшлункової залози як альтернативи хірургії дозволило забезпечити 50% часткову регресію в усіх випадках протягом 4–6 місяців. У всіх хворих було використано одну фракцію 10 Гр, променевої реакції відзначено не було, госпіталізації після опромінення хворі не потребували.

Висновки. В умовах сучасної методології і нових медичних технологій HDR-брахітерапія покликана вирішувати завдання поліпшення локального контролю переважно для тих онкологічних хворих, які не мають альтернативних варіантів лікування і для яких прогноз використання інших методів на сьогодні залишається несприятливим.

Настоящее и будущее в медикаментозном лечении рака грудной железы

Поповская Т.Н.

ГУ «Институт медицинской радиологии
им. С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

Как известно, лечение рака грудной железы (РГЖ) комплексное, и включает в себя хирургический, лучевой и медикаментозный методы. За последние 20 лет, благодаря успехам молекулярной онкологии, произошел прорыв в расширении возможностей системной лекарственной терапии, что позволило значительно увеличить не только безрецидивный период, но и в общую выживаемость больных. В 2000 году были опубликованы ранние работы Charles M. Perou, позволившие в последующем выделить молекулярные типы рака грудной железы. Таким образом, биологические свойства опухоли стали ведущим фактором, определяющим лекарственную терапию.

С помощью ИHC4 было выделено четыре типа рака грудной железы: люминальный А, люминальный В, Her2 позитивный и триплет негативный. Данная классификация удобна для клиницистов, так как позволяет индивидуализировать лекарственную терапию, однако в настоящее время ее рассматривают как суррогатную. Практика показала, что, примерно у 10 % больных с люминальным А типом опухоли, несмотря на проведение гормонотерапии, отмечается ранняя прогрессия заболевания. А на химиотерапию, при люминальном В типе, отвечает не более 20 % опухолей. Дальнейшие исследования с помощью молекулярного тестирования PAM50 и OncotypeDX показали, что от 7 до 10 % опухолей нельзя отнести к истинно люминальному типу. Не менее гетерогенной группой опухолей грудной железы является так называемый Her2 зависимый рак. Среди этого типа опухолей имеются как гормон негативные, так и гормон позитивные раки. Отмечено, что некоторое количество опухолей данного типа характеризуется выраженной лимфоидной инфильтрацией, что отразилось в более успешном результате лечения такой категории больных.

Причем наиболее гетерогенной группой оказался тройной негативный тип. Последняя стратификация разделяет тройной негативный рак грудной железы на люминальный А/В (20–30 %) подтип с наличием андрогенных рецепторов, там же встречается и Her2 обогащенный рак. При этом, большая часть опухолей трижды негативного рака грудной железы (70–80 %) принадлежит к так называемому базальному подтипу. Особенностью данного типа является наличие в нем опухолей с иммуносупрессивным иммуноактивным вариантом.

Таким образом, успехи в изучении биологии РГЖ позволили систематизировать критерии выбора лекарственной терапии, что дало ощутимый успех в лечении данного заболевания. На современном этапе используется три группы препаратов: гормоны, цитостатики и таргетные препараты, направленные на определенные мишени. Среди большого разнообразия цитостатиков и различных схем предпочтение отдается антрациклинам и таксанам, при BRCA мутациях с добавлением препаратов платины в первой линии. Антиэстрогеновая терапия осуществляется селективными модуляторами (тамоксифен и торемифен), селективными инактиваторами (фулвестрант) и ингибиторами

Матеріали конференції «Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології»

ароматазы (анастрозол, эксеместан), синтетическими аналогами естественного гонадотропин-рилизинг гормона.

Таргетные препараты, применяемые при РГЖ, ограничены трастузумабом, пертузумабом, трастузумабэтанзином, лапатинибом, которые блокируют Her2 рецепторы, и бевацизумабом благодаря его антиангиогенному действию.

Углубленные исследования молекулярно биологических свойств опухоли способствовали стимуляции новых направлений в развитии лекарственной терапии. Так, например, в настоящее время проводится 2-я фаза клинических исследований нератиниба – необратимого ингибитора EGFR, Her1, Her2 и Her4, двойного ингибирования эпидермального фактора роста моноклональными антителами и малыми таблетками в комбинации с химиотерапией (ALLTO). Изучается эффективность применения ингибиторов 2-го типа EFG в комбинации с гормональной терапией, с ингибиторами mTOR (3-я фаза) при развитии резистентности к антиHer2 терапии. Проводятся исследования по эффективности комбинации трастузумаба и/или лапатиниба с ингибиторами белка теплового шока, мультикиназными ингибиторами.

Как очень перспективное направление рассматривается иммунотерапия трижды негативного рака грудной железы. Известно, что патогенетический путь через экспрессию PD1/PDL1 является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. Установлено, что наиболее высокая частота экспрессии PDL1 наблюдается при базальном РГЖ (81 %), но и большинство ER+ опухолей (люминальных A\B) также экспрессируют PDL1. Поэтому в настоящее время интенсивно исследуются клинический и патоморфологический эффект применения чекпойнт-ингибиторов: пембролизумаба, атезолизумаба, ипилиумаба и других иммунных препаратов.

Таким образом, разработки новых лекарственных технологий на основе молекулярно-генетических особенностей опухоли дают надежду на более успешное лечение гетерогенного заболевания, каким является РГЖ.

Для нотаток

УДК: 617+616+006

П-27

Редакційна рада

Красносельський М.В.,(голова)
Вінніков В.А. (заступник голови)

Відповідальний секретар Кулініч Г.В.

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Актуальні і перспективні напрямки клінічної онкології» в м. Харків 18 жов-
тня 2019 року.

/Ред.рада Красносельський М.В.(голова) та ін.

Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України» — Харків

Адреса редколегії:

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024

Органітет не несе відповідальності за зміст опублікованих тез

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України», 2019

Підп. до друку 3.10.2019
Умов. друк. арк. 1,4

Формат 60x84 1/16
Тираж 150 прим.

Спосіб друку - типографія.
Ціна договірна.

Віддруковано в типографії МАДРИД
61024, м. Харків, вул. Максиміліанівська, 11
Свідоцтво про державну реєстрацію 2548806169

info@madrid.in.ua
тел. 756-53-25