НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ
ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ОНКОЛОГІЧНИЙ ДИСПАНСЕР
БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД «ЄДНІСТЬ ПРОТИ РАКУ»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИХ ПУХЛИН»

15–16 жовтня 2015 р., Яремче

РЕГІОНАРНА ХІМІОТЕРАПІЯ ТА ХІМІОЕМБОЛІЗАЦІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИМИ ПУХЛИНАМИ

Ю.В. Авдосьєв[1,2], В.В. Бойко[1], О.С. Дудніченко[2], Д.О. Пілюгін[2]
[1]ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України»
[2]Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків
avdosjev@ukr.net

Вступ. Гормональна терапія є патогенетичним методом лікування злоякісних гормонозалежних пухлин. Однак у 15–30% хворих пухлина є гормонорезистентною, а в інших випадках розвивається вторинна гормонорезистентність протягом 1–2 років гормонотерапії. В останні роки в лікуванні пацієнтів із гормонозалежними пухлинами застосовують регіонарні методи лікування — внутрішньоартеріальну хіміотерапію (ВАХТ) і внутрішньоартеріальну хіміоемболізацію пухлинних судин (ВАХЕПС).

Мета: дослідити регіонарну дію цитостатиків на пухлину для досягнення резектабельності чи паліації.

Об'єкт і методи. За період 2000–2015 рр. нами виконано ВАХТ і ВАХЕПС у 34 хворих на рак: молочної залози — у 13, яєчника — у 6, передміхурової залози — у 4, надниркової залози — у 7, із хоріонепітеліомою матки — у 3, карциноїдом поперечно-ободової кишки — у 1 пацієнта. Інвазію пухлини в сусідні органи виявлено у 12 хворих, із них в печінку — 5, селезінку — 1, пряму кишку — 2, сечовий міхур — 2, матку і піхву — у 2 випадках.

Із геморагічними ускладненнями проліковано 5 пацієнтів, із них із гострою шлунково-кишковою кровотечею (ГШКК) — 1, макрогематурією — 2, метрорагією — 1, кровохарканням — 1. Синхронні метастази в печінці зафіксовано у 2 хворих, метахронні метастази в печінці — у 12 і в легенях — у 1, з механічною жовтяницею — у 2 пацієнтів, яким виконано антеградне черезпечінкове холангіодренування. У 27 (79,4%) хворих ВАХТ і ВАХЕПС виконано у зв'язку з прогресуванням пухлини після 6–12 курсів системної хіміотерапії.

Хіміопрепарати в стандартних дозах вводили в пухлинні судини (надниркові, внутрішні клубові, печінкові, верхні ректальні, бронхіальні артерії та ін.). Проведено 54 курси регіонарного введення, з них 1 курс — у 18 хворих, 2 курси — у 13, 3 курси — у 2 та 4 курси — у 1 пацієнта. Інтервали між курсами становили 3–4 тиж.

Результати. Після проведеної ВАХТ або ВАХЕПС у 6 (17,6%) хворих виконано радикальні оперативні втручання. Часткову регресію пухлини (оцінка КТ за RECIST) після 1–2 курсів ВАХЕПС відзначено у 13 (38,2%) пацієнтів, стабілізацію пухлинного процесу — у 15 (44,1%). Повної регресії пухлини не досягнуто у жодного хворого. Прогресування захворювання після 1 курсу ВАХЕПС зареєстровано у 6 (17,6%) пацієнтів із метахронними метастазами в печінці, з них у 4 зафіксовано появу нових метастазів у печінці, що не було протипоказанням до регіонарного лікування. При виникненні метастазів у легенях, кістках, очеревині призначали системну поліхіміотерапію.

Рецидив кровотечі після ендоваскулярного гемостазу відзначено у 2 із 5 хворих, яким була виконана повторна емболізація. У всіх пацієнтів після ВАХЕПС діагностовано постемболізаційний синдром. Серйозних ускладнень і летальних випадків не зафіксовано.

Віддалені результати внутрішньоартеріального лікування простежені у 27 (79,4%) хворих. Найкращих результатів досягнуто у 6 хворих після радикальних операцій. З них 2 пацієнтки після радикальної мастектомії живі протягом 10 і 14 років відповідно. Серед неоперабельних хворих кращі результати відзначено при раку молочної залози з метастазами в печінці: медіана виживаності після 2–3 курсів ВАХЕПС становила 21,3 ± 2,1 міс. У решти хворих медіана виживаності — 17,6 ± 2,4 міс.

Висновки. Внутрішньоартеріальна регіонарна терапія є ефективним і безпечним методом у комплексному лікуванні хворих із гормонозалежними пухлинами.

РОЗВИТОК ПЕРЕЩЕПЛЕНИХ ТА СПОНТАННИХ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У МИШЕЙ В УМОВАХ ДІЇ ПОРОШКУ З НАСІННЯ ФЕНУГРЕКА

В.В. Бентрад, С.П. Залеток
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
gilenkovv@yandex.ru

Вступ. Рак молочної залози є найбільш розповсюдженою формою онкопатології серед пухлин у жінок як в Україні, так і в більшості країн світу. Враховуючи те, що основні методи терапії онкологічних хворих (хірургічні, хіміо- та променева терапія) залишаються недостатньо ефективними і мають негативні побічні прояви, все більшого значення набуває пошук і застосування як препаратів супроводу нових протипухлинних агентів рослинного походження. Фенугрек (*Trigonella foenum graecum L.*) є джерелом багатьох біологічно активних сполук. Низкою дослідників, в основному на моделях *in vitro*, було показано, що фенугрек проявляє протипухлинні властивості. Разом з тим вплив фенугрека на розвиток пухлин *in vivo* та механізми його дії вивчено недостатньо.

Мета: дослідити вплив фенугрека на розвиток спонтанних пухлин молочної залози у мишей високоракової лінії C_3H/Sn і ріст перещепленої карциноми молочної залози Са755 у мишей та з'ясувати можливі механізми його протипухлинної дії.

Об'єкт і методи. Дослідження проведено на мишах ліній С57Bl/6 та C_3H/Sn. У роботі використано порошок із насіння фенугрека (Інститут рослинництва, відділення медичних і ароматичних рослин, Угорщина). Дослідні тварини отримували фенугрек щоденно разом зі стандартним комбікормом по 250 мг/кг маси (або по 0,2 та 2,0 мг/кг маси у дослідах із високораковою лінією мишей C_3H/Sn) з моменту перещеплення пухлин до кінця експерименту. Вміст поліамінів (ПА) визначали за допомогою методу рідинної хроматографії високого тиску. Малоновий діальдегід (МДА) визначали методом І.Д. Стальної, швидкість генерування супероксидних радикалів — методом електронного парамагнітного резонансу з використанням технології Spin Traps.

Результат. Встановлено, що фенугрек гальмує ріст карциноми молочної залози Са755 у мишей на 48 та 37,9% (на 17-ту та 23-тю добу відповідно) та призводить до збільшення середньої тривалості життя (СТЖ) тварин на 18,9% (43,9 доби порівняно з 36,9 доби у контрольній групі). Виявлено, що кількість спонтанних пухлин, що виникли у мишей високоракової лінії C_3H/Sn, які споживали фенугрек по 0,2 мг/кг маси, була вдвічі меншою (30%) порівняно з контрольною групою тварин (60%); в особин, які споживали фенугрек по 2,0 мг/кг маси, — 15%. СТЖ мишей лінії C_3H/Sn, які отримували фенугрек (по 0,2 та 2,0 мг/кг маси), також була більшою порівняно з контрольною групою тварин — на 11 та 24% відповідно. Виявлено, що фенугрек проявляє антиоксидантні властивості — знижує швид-

кість генерування супероксидних радикалів у мітохондріях печінки (10,5%) і нирок (23,4%) та рівень МДА (37%) у тканині печінки мишей із карциномою Са755. Встановлено, що фенугрек покращує показники периферичної крові у мишей із карциномою Са755 — збільшує кількість еритроцитів (на 29–30%) та гемоглобіну (на 35–37%). Виявлено, що гальмування росту пухлин під впливом фенугрека супроводжується зниженням у пухлинах вмісту ПА — маркерів росту і проліферації клітин (рівень путресцину, спермідину та сперміну в клітинах карциноми Са755 знижувався на 35; 11 та 12% відповідно).

Висновки. Встановлено, що фенугрек пригнічує розвиток пухлин молочної залози, в тому числі й гормонозалежних, знижує вміст ПА в пухлинах, покращує показники периферичної крові тварин та має антиоксидантні властивості. Одержані дані свідчать, що фенугрек має певні перспективи щодо його застосування як засобу супроводу при комплексній терапії хворих на рак молочної залози.

ЗІСТАВЛЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ мікроРНК-10в, -221, -29в В ЕСТРОГЕН-ПОЗИТИВНИХ ТА ЕСТРОГЕН-НЕГАТИВНИХ КЛІТИНАХ ЛІНІЙ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

Т.В. Борікун, Н.Ю. Лук'янова, В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

tborikun@gmail.com

Вступ. Високі показники захворюваності та смертності хворих на рак молочної залози (РМЗ) свідчать про необхідність пошуку додаткових маркерів пухлинного процесу і терапевтичних мішеней, які дадуть змогу покращити ефективність лікування. В останні роки значний інтерес зосереджений на дослідженні нової групи потенційних онкомаркерів — мікроРНК, що беруть участь у посттранскрипційній регуляції генів, відповідальних за інвазію та метастазування пухлин.

Мета: зіставити рівні експресії мікроРНК-10b, -221, -29b в естроген-позитивних (ER+) та естроген-негативних (ER-) клітинних лініях РМЗ людини.

Об'єкт і методи. Об'єктом дослідження були ER+ (MCF7, T47D) та ER– (MDA-MB-468, MDA-MB-231) клітинні лінії РМЗ людини. Експресію мікроРНК -10b,-221, -29b визначали за допомогою ЗТ-ПЛР у реальному часі.

Результати. Встановлено, що ER-позитивні клітини РМЗ людини характеризуються низьким рівнем експресії мікроРНК-10b: для лінії MCF7 цей показник становив 0,26 ± 0,06 ум.од., для лінії T47D — 0,4 ±0,05 ум.од. Рівні експресії мікроРНК-221 також були низькими — 0,19 ± 0,07 та 1,33 ± 0,09 ум.од. у T47D та MCF7 відповідно. Експресія мікроРНК-29b становила 11,34 ± 0,6 та 12,7 ± 0,9 ум. од. у T47D і MCF7 відповідно.

Для ER– ліній характерні вищі показники експресії мікроРНК-10b — 2,4 ± 0,9 ум.од. у MDA-MB-468 та 3,57 ± 0,87 ум.од. — у MDA-MB-231. Експресія мікроРНК-221 у ER– лініях також була високою — MDA-MB-468 — 2,03 ± 0,93 ум.од., MDA-MB-231 — 3,31 ± 0,67 ум.од., у той час, як експресія мікроРНК-29b була нижчою, ніж у ER+ культурах (0,54 ± 0,07 та 0,34 ± 0,06 ум.од. у MDA-MB-468 та MDA-MB-231 відповідно).

Виявлено, що показники експресії мікроРНК-10b та мікроРНК-221 у ER– клітинних лініях є значно вищими, ніж у ER+ лініях РМЗ, підвищення рівнів їх експресії асоціюється з більшою злоякісністю пухлинних клітин. МікроРНК-29b активніше експресується в ER+ порівняно з ER– культурами клітин.

Висновки. Встановлено відмінності експресії мікроРНК, що беруть участь у посттранскрипційній регуляції генів, відповідальних за прогресію пухлини у клітинах ER+ та ER– ліній РМЗ людини. Отримані дані свідчать про необхідність подальшого вивчення мікроРНК -10b, -221 та -29b у пухлинах хворих на РМЗ для з'ясування їх клінічного значення.

МОЛЕКУЛЯРНІ ПІДТИПИ ЯК ПАРАДИГМА ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЮ

Л.Г. Бучинська

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

laboncogen@yandex.ua

Рак ендометрія (РЕ) — це соціально значуща хвороба, яка займає одну з перших позицій у структурі онкологічної захворюваності як в Україні, так і в інших країнах світу. Важливою особливістю РЕ є його клінічний поліморфізм у межах одного гістологічного типу та стадії захворювання, що аргументує доцільність дослідження РЕ у площині вивчення біології пухлинного росту та молекулярної природи процесів малігнізації та прогресії пухлини. Саме поглиблене дослідження таких біологічних особливостей пухлини, як ступінь морфологічного і цитологічного диференціювання, чутливість епітелію до гормонально-метаболічного впливу організму, що визначає темп росту та метастазування новоутворення, дозволило Я.В. Бохману у 1972 р. сформулювати концепцію щодо двох патогенетичних варіантів розвитку РЕ. Перший — гормонозалежний патогенетичний варіант — виникає у 60–70% хворих на РЕ і характеризується поєднанням симптомів гіпоталамо-гіпофізарної та яєчникової гіперфункції, що зумовлює гіперестрогенію та порушення жирового та вуглеводного обміну. При цьому варіанті переважно виникають високо та помірно диференційовані пухлини. Другий (автономний) — патогенетичний варіант — розвивається у 30–40% хворих, які не мають ендокринно-метаболічних розладів, при цьому виникають пухлини низького ступеня диференціювання.

Прогрес у генетичних дослідженнях дозволив охарактеризувати молекулярний профіль РЕ, який асоціюється з двома патогенетичними варіантами цього захворювання та визначає шляхи регуляції проліферації епітеліальних клітин. В ендометріоїдних аденокарциномах при варіанті I детектують мутації гена-супресора *PTEN*, протоонкогена *K-Ras*, відзначають мікросателітну нестабільність. Для варіанта II є характерними мутація гена *TP53* та експресія HER2/neu; як наслідок, регуляція проліферації відбувається p53-незалежним шляхом. Натомість, згідно з даними літератури і результатами власних досліджень, у багатьох випадках ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія проявляються ознаки двох типів в одній пухлині. Поряд з останнім значна внутрішньопухлинна і міжпухлинна гетерогенність молекулярних змін визначається в пухлинах ендометрія в рамках помірного та низького ступеня диференціювання, що значною мірою впливає на перебіг та прогноз захворювання, і, на думку багатьох дослідників, пов'язане з існуванням певних генетичних підтипів цієї форми раку.

У доповіді буде представлена інформація щодо молекулярних підтипів ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія, які є підґрунтям корекції сучасної класифікації РЕ, об'єктивно відображають біологічні характеристики пухлини і можуть бути використані як предиктори індивідуалізованого лікування хворих.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ 4-ГІДРОКСІЕСТРАДІОЛУ НА ЛІМФОЦИТИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Л.Г. Бучинська[1], О.В. Брєєва[1], О.В. Гончарук[1], О.В. Турчок[2]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

[2]Національний інститут раку МОЗ України, Київ

laboncogen@yandex.ua

Вступ. Ризик розвитку багатьох гормоноасоційованих пухлин залежить від ефективності утилізації естрогенів, зокрема активності цитохрому CYP 1B1, під впливом якого естроген перетворюється на найбільш генотоксичний метаболіт — 4-гідроксіестрадіол (4-OHE_2). Низка досліджень вказують на те, що активність CYP 1B1 залежить від генетичних і зовнішньосередовищних факторів, у тому числі від менопаузального статусу жінки. Крім того, лікування при деяких гормонозалежних пухлинах, наприклад раку молочної залози за допомогою тамоксифену, може індукувати експресію CYP 1B1, що призводить до надмірної генерації 4-OHE_2 і підвищення ризику розвитку вторинних пухлин. У зв'язку з цим актуальним є пошук показників, які дозволяють оцінити чутливість до 4-OHE_2, що сприятиме ефективному формуванню груп високого ризику розвитку раку.

Мета: оцінити рівень дестабілізації геному у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) хворих на рак ендометрія (РЕ) та визначити їх чутливість до впливу 4-OHE_2.

Об'єкт і методи. Дослідження ЛПК проведено у 48 хворих на РЕ, середній вік яких становив 60,6 ± 1,4 року. Контролем слугували лімфоцити 15 практично здорових осіб (середній вік 46,0 ± 4,2 року). Для визначення чутливості до дії 4-OHE_2 лімфоцити інкубували у середовищі RPMI з додаванням розчину метаболіту в етанолі у кінцевій концентрації 50 мкМ протягом 6 год при температурі 37 °С. Аналіз рівня пошкодження ДНК лімфоцитів здійснювали за допомогою методу гель-електрофорезу ізольованих клітин. Рівень пошкодження визначали за відсотком ДНК у хвості комети.

Результати. Аналіз рівня спонтанних пошкоджень ДНК показав, що вміст ДНК у хвості комети у ЛПК хворих на РЕ у 2 рази перевищував аналогічний показник у контрольних зразках і становив 7,7 ± 0,7 та 3,3 ± 0,5% відповідно ($p < 0,05$). При порівнянні кількості пошкоджень ДНК у ЛПК хворих на РЕ репродуктивного і менопаузального віку достовірних відмінностей між цими групами пацієнтів не виявлено (6,3 ± 1,5 та 8,4±0,8% ДНК відповідно). Проте встановлено тенденцію до зростання кількості пошкоджень ДНК у пацієнток з тривалістю менопаузи > 10 років (9,6 ± 1,3% ДНК), у той час як у хворих з менопаузою < 10 років кількість пошкоджень була зіставною з цим показником у пацієнток зі збереженою менструальною функцією та становила 6,6 ± 0,6% ДНК.

Рівень індукованих пошкоджень визначали за різницею кількості ДНК-пошкоджень, що виникли після інкубації ЛПК з 4-OHE_2, та вихідної кількості спонтанних пошкоджень ДНК у ЛПК. Встановлено, що кількість індукованих пошкоджень у хворих на РЕ була вищою (29,7 ± 2,3% ДНК), ніж у здорових донорів (24,8±1,4% ДНК). При цьому у хворих на РЕ менопаузального віку виявлено тенденцію до збільшення кількості пошкоджень ДНК порівняно з хворими репродуктивного віку (31,6 ± 3,4 та 26,0 ± 0,8% ДНК відповідно). У пацієнток із тривалістю менопаузи >10 років кількість ДНК у хвості комети становила 33,7 ± 6,4%, тобто спостерігався максимальний рівень пошкодження ДНК.

Висновок. Встановлено, що ЛПК хворих на РЕ характеризуються збільшеною кількістю спонтанних пошкоджень ДНК і гіперчутливістю до дії 4-OHE_2 порівняно з лімфоцитами здорових осіб. Рівень дестабілізації геному є найбільш вираженим у пацієнток із РЕ з тривалістю менопаузи > 10 років, що може свідчити про порушення у них механізмів підтримки цілісності геному.

БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДЕНОКАРЦИНОМ ЕНДОМЕТРІЯ ХВОРИХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Л.Г. Бучинська[1], Н.П. Юрченко[1], Н.М. Глущенко[1], І.П. Несіна[1], С.В. Неспрядько[2]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
[2]Національний інститут раку МОЗ України, Київ
laboncogen@yandex.ua

Вступ. Відомо, що рак ендометрія (РЕ) є гормонозалежною пухлиною, асоційованою з хронічним впливом естрогенів на фоні порушеного естроген-прогестеронового балансу та їх рецепторів. У більшості випадків РЕ виникає у жінок у період менопаузи та характеризується варіабельністю клінічного перебігу. Рецептори естрогенів (ER) регулюють транскрипцію ряду генів, у тому числі пухлинних генів-супресорів *TP53* і *FOXP3*. Порушення координованої роботи цих генів може призводити до формування певних біологічних особливостей злоякісного новоутворення.

Мета: визначити зв'язок між експресією рецепторів естрогенів (ER), прогестерону (PR) і білка p53 у клітинах ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія, кількісними змінами деяких компонентів пухлинного мікрооточення, морфологічними характеристиками пухлин і клінічними особливостями хворих постменопаузального періоду.

Об'єкт і методи. Дослідження операційного матеріалу 99 хворих на РЕ (середній вік 56,8 ± 0,8 року) проводили з використанням морфологічного, імуногістохімічного методів і статистичного аналізу.

Результати. Аналіз клінічних даних показав, що у 30 (30,3%) хворих була збережена менструальна функція, у 69 (69,7%) спостерігалася менопауза тривалістю від 2 до 25 років. Дослідження ступеня диференціювання РЕ у хворих із різним станом менструальної функції показало, що пухлини пацієнток зі збереженою менструальною функцією характеризувалися високим і помірним ступенем диференціювання (93,2% випадків) та неглибокою (< ½) інвазією товщі міометрію (70,0% випадків). У хворих у постменопаузі переважали (52,1%) низькодиференційовані аденокарциноми (G3) і більшість пухлин глибоко (> ½) інвазували міометрій (74,6%). Встановлено, що у пухлинах пацієнток зі збереженою менструальною функцією визначалася менша кількість $p53^+$- (22,4 ± 3,9%; $p = 0,009$) і Ki-67^+-клітин (25,2 ± 3,1%; $p = 0,002$) та збільшена — ER^+- (41,0 ± 3,8%; $p = 0,05$) і PR^+-клітин (42,0 ± 4,0%; $p=0,2$) порівняно з цими показниками у хворих у постменопаузальний період тривалістю > 10 років (42,6 ± 3,6; 37,3±3,1; 30,1±3,9; 35,9±3,3% відповідно). Оцінка рецепторного фенотипу РЕ показала, що у хворих зі збереженою менструальною функцією кількість випадків із позитивним рецепторним фенотипом (ER^+PR^+) становила 83,3%, у пацієнток постменопаузального періоду — 69,6%. При оцінці складових мікрооточення РЕ у хворих репродуктивного віку виявлено зменшення кількості інтратуморальних ER^+- (37,9 ± 1,8%; $p = 0,2$) та $FOXP3^+$-лімфоцитів (25,4 ± 2,9%; $p = 0,02$) і пухлиноасоційованих макрофагів (ПАМ) (6,7 ± 2,0%; $p = 0,03$) порівняно з їх кількістю у пухлинах хворих на РЕ у постменопаузі: ER^+- (45,8 ± 1,8%; $p = 0,2$), $FOXP3^+$- лімфоцитів (37,2 ± 3,8%; $p = 0,02$), ПАМ (9,6 ± 2,4%). Встановлено високий корелятивний зв'язок ($R = 0,7$; $p = 0,04$) між кількістю ER^+- і $FOXP3^+$-лімфоцитів.

Висновки. В аденокарциномах ендометрія хворих із тривалістю менопаузи > 10 років встановлено зростання кількості $p53^+$-клітин, зменшення кількості рецепторів стероїдних гормонів, високу проліферативну активність та збільшення популяції інтратуморальних $FOXP3^+$-лімфоцитів і ПАМ. Визначені фенотипові особливості РЕ асоціювалися з низьким ступенем диференціювання та глибокою інвазією пухлини у міометрій, що свідчить про більш агресивний перебіг захворювання у групі пацієнток у менопаузі порівняно із пацієнтками зі збереженою менструальною функцією, що необхідно враховувати при призначенні відповідного лікування.

АНАЛІЗ ВІДПОВІДНОСТІ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ МІЖНАРОДНИМ КЛІНІЧНИМ НАСТАНОВАМ ТА ЛОКАЛЬНИМ ЛІКУВАЛЬНИМ ПРОТОКОЛАМ

Р.І. Верещако, О.С. Зотов, А.А. Мінасян

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
minasianann@gmail.com

Вступ. Інтеграція України в Європейський простір передбачає впровадження принципів доказової медицини в практику охорони здоров'я з метою оптимізації медичної допомоги з позицій ефективності, якості та безпеки. Найважливіший інструмент цього процесу — розробка і застосування *клінічних рекомендацій (настанов)* з діагностики та лікування найпоширеніших пухлинних уражень. Грунтуючись на розроблених (або адаптованих) клінічних настановах і стандартах, фахівці розробляють *регіональний (локальний) клінічний протокол* діагностики і лікування, який враховує організаційні, ресурсні особливості надання медичної допомоги в області чи окремому лікувально-профілактичному закладі. І досі підготовка, створення і найголовніше — практичне застосування зазначених документів в Україні має низку принципових методичних недоліків (Росс Г., Новічкова О. та ін., 2006).

Мета: визначити відповідність проведених програм лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) міжнародним рекомендаціям (європейським та американським) і чинним локальним протоколам клінічної бази.

Об'єкт і методи. Дані програм лікування отримані шляхом опрацювання та аналізування медичної документації 37 хворих на РМЗ (з яких T1N0M0 — 12, T1N1M0 — 5, T1N2M0 — 2, T2N0M0 — 8, T2N1M0 — 2, T2N2M0 — 3, T2(2)N0M0 — 2, T3N0M0 — 1, T4N1M0 — 1, T4N2M0 — 1 випадок), які проходили лікування в 2014–2015 рр. у клініці кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Київського міського клінічного онкологічного центру (КМКОЦ). Проведено порівняння фактично застосованих у пацієнток програм ад'ювантної терапії з локальними протоколами КМКОЦ, рекомендаціями Санкт-Галленського консенсусу (http://www.oncoconferences.ch) та National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org), які визначалися за допомогою електронної програми adjuvant (www.adjuvantonline.com).

Результати аналізу наведено в таблиці.

Лікування	*Фактичні значення*	*Рекомендації NCCN*	*Санкт-Галленський консенсус*	*Локальні протоколи*
Ад'ювантна поліхіміотерапія (ПХТ) не показана	2	2	4	2
FAC, AC, CMF	31	16	15	15
Таксанвмісні програми	4	15	15	10
Таксанвмісні програми після FISH-аналізу	0	4	3	3
Неоад'ювантна ПХТ	–	–	–	7
Гормонотерапія	13	13	13	13

Фактичне застосування низьковартісних програм ад'ювантної терапії (AC, CMF, FAC) є в 2 рази частішим, ніж рекомендується провідними Європейськими стандартами; таксанвмісних режимів — втричі

рідшим за рекомендовану частоту. Хворі отримували гормонотерапію згідно з усіма рекомендаціями. Відсутність показань до ад'ювантної ПХТ виправдовує себе майже в 100% випадків.

Висновки. Широке використання низьковартісних програм ад'ювантної ПХТ частково пов'язане з недостатнім фінансуванням лікувально-профілактичних закладів. Недосконалість розроблених локальних протоколів призводить до зниження якості надання медичної допомоги онкологічним хворим, яке, в свою чергу, впливає на віддалені результати терапії. Подальша оцінка якості медичних стандартів і протоколів лікування має здійснюватися з використанням опитувальника AGREE II. Локальні протоколи потребують подальшого удосконалення та гармонізації з національними клінічними настановами і рекомендаціями провідних світових онкологічних організацій.

РОЛЬ ТОРАКОСКОПІЇ ТА МЕДІАСТИНОСКОПІЇ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Р.І. Верещако[1], О.М. Клюсов[2], М.Ф. Анікусько[2], С.П. Завертиленко[2], Р.В. Швидак[2], Ю.О. Тимовська[1], І.С. Бацей[1,2], Д.О. Токар[2], О.О. Піскорський[1]

[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
[2]Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ
romver@i.ua

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) — пухлина з вираженим метастатичним потенціалом. Успіх у лікуванні хворих із метастазуючим РМЗ залежить не лише від молекулярно-біологічних особливостей пухлини, але й від ступеня поширення пухлинного процесу. Виявлення метастатичних вогнищ на етапі, коли ще відсутні клінічні симптоми, важливе для початку адекватного лікування та отримання тривалого контролю над захворюванням. Однак вогнищеві зміни можуть бути спричинені не лише пухлинним процесом.

За даними доступної літератури та власним досвідом, метастатичне ураження плеври може бути маніфестацією рецидиву РМЗ. Цитологічне дослідження вмісту плевральної порожнини не завжди задовольняє потреби онкологів через досить високий відсоток псевдонегативних висновків і відсутність можливості додаткового гістологічного дослідження пухлини. Необхідність виконання гістологічного дослідження біоптату плеври зумовлена важливістю імуногістохімічного дослідження та потребою проводити диференційну діагностику ураження плеври. Тому морфологічна верифікація є не лише важливим етапом діагностики, а й основою для індивідуалізованої терапії.

Мета: підвищення рівня діагностики метастазуючого РМЗ.

Об'єкт і методи. У 2014–2015 рр. у клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця 23 пацієнткам із РМЗ була виконана торакоскопія (n = 18) та медіастиноскопія (n = 5). Показанням до виконання торакоскопії та біопсії плеври була наявність вільної рідини у плевральній порожнині за даними рентгенографії, ультрасонографії чи комп'ютерної томографії. Серед вищезазначених випадків у 3 пацієнток діагноз РМЗ встановлено вперше, а у 15 хворих наявність вільної рідини у плевральній порожнині трактували як рецидив захворювання. Шийну медіастиноскопію виконували у хворих, у котрих при контрольному моніторингу за допомогою онкомаркерів CA15–3 виявлено підвищення їхнього рівня в 1,5–3,0 раза порівняно з нормою. Під час рентгенографії, ультрасонографії та остеосцинтиграфії вогнищевих змін не виявлено. Хворим проведено позитронно-емісійну томографію та комп'ютерну томографію. Виявлено вогнищеве накопичення радіофармпрепарату в лімфатичних вузлах середостіння.

Результати. При проведенні торакоскопії метастатичне ураження плеври діагностовано у 2 із 3 пацієнток із вперше встановленим діагнозом РМЗ; із 15 хворих із підозрою на рецидив метастатичне ураження плеври підтверджено у 12. Результати медіастиноскопії: під час морфологічного дослідження у лімфатичних вузлах 3 пацієнток виявлено метастази РМЗ, призначено системну протипухлинну хіміотерапію. У 2 хворих при морфологічному дослідженні видалених лімфатичних вузлів виявлено зміни, характерні для антракозу, неспецифічного запального процесу. В однієї з цих пацієнток підвищення рівня онкомаркера було пов'язане з ревматизмом, в іншої — із післяпроменевим пульмонітом тяжкого ступеня. Усі хворі отримують лікування згідно з основним діагнозом і супутньою патологією.

Висновки. Торакоскопія та шийна медіастиноскопія завдяки біопсії парієтальної плеври та лімфатичних вузлів середостіння з метою морфологічної верифікації є важливим етапом діагностики, який дозволяє виключити чи підтвердити наявність метастатичного ураження як первинного, так і рецидивуючого РМЗ. Це надає додаткові переваги для подальшого лікування, а також запобігає необґрунтованому призначенню спеціальної терапії хворим без рецидиву РМЗ.

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК І САРКОМУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ Т1–Т2 СТАДІЇ

І.Й. Галайчук, Л.В. Нітефор, О.Р. Туманова

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Горбачевського, Тернопіль
halaychuk@gmail.com

Вступ. Основними операціями, які виконують у хворих на первинний рак молочної залози (РМЗ) у репродуктивному віці, є: мастектомія, білатеральна мастектомія з реконструкцією, органозбережні операції (резекція залози з лімфаденектомією), овариектомія, екстирпація матки з додатками. За даними Національного канцер-реєстру України станом на 2014 р., РМЗ I–II стадії діагностували у 77,4% пацієнток. Виходячи з цього, можна прогнозувати значне зростання частки органозбережних операцій у комплексному лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами молочної залози.

Мета: оцінити можливості проведення органозбережних операцій у хворих на рак і саркому молочної залози при стадії Т1–Т2.

Об'єкт і методи. У дослідження включено 39 пацієнток віком від 30 до 76 років: 21 — віком до 50 років (середній вік 39,5 ± 1,5 року), 18 — старше 50 років (58,0 ± 0,7 року). РМЗ I стадії діагностовано у 11, IIA — у 10, IIB — у 7, IIIA — у 6 хворих, ангіосаркому — у 5 пацієнток. Морфологічну верифікацію отримували шляхом тонкоголкової та трепан-біопсії пухлини. У 24 пацієнток проведено неоад'ювантні цикли (2–4) цитостатичної хіміотерапії з подальшою променевою терапією (^{60}Co) дрібними (16 хворих) або крупними (8 хворих) фракціями у дозі 33–40 Гр. У 15 пацієнток променеву терапію застосовували лише у післяопераційний період на оперовану молочну залозу і зони регіонарного лімфовідтоку, залежно від результатів гістологічного дослідження лімфатичних вузлів. На основі клінічних і сонографічних досліджень вимірювали об'єм молочної залози і об'єм пухлини, визначали їх співвідношення на момент встановлення діагнозу та після неоад'ювантної терапії. Онкопластичні органозбережні операції виконано з дотриманням правил абластики і антибластики під візуальним, цитологічним і гістологічним контролем країв резекції. Планування таких операцій ґрунтувалося на отриманні позитивної динаміки зменшення об'єму пухлинної маси в молочній залозі.

Результати. За даними УЗД встановлено зменшення (на 40–80%) «сонографічно активної» паренхіми пухлин після проведення неоад'ювантних циклів поліхіміо- та променевої терапії. Патогістологічними дослідженнями виявлено значну девіталізацію пухлин із заміщенням їх паренхіми сполучною тканиною на 60–70% в 10 різних полях зору. Післяопераційні ускладнення (набряк оперованої молочної залози у 66,7% хворих, лімфостаз верхньої кінцівки — 20,5%, серома — 36,0%, біль і тугорухомість у плечовому суглобі — 38,5%) не залежали від схем неоад'ювантного лікування. Період спостереження становив від 1 до 5 років, за цей час у 3 (7,7%) пацієнток встановлено прогресування хвороби з метастатичним ураженням юкстарегіонарних лімфатичних колекторів і легень.

Висновки. 1. Органозбережні операції у хворих на РМЗ можна безпечно виконувати після комбінованої неоад'ювантної хіміопроменевої терапії. 2. Неоад'ювантна променева терапія не підвищує частоти хірургічних ускладнень після виконання органозбережних операцій, тому її недоцільно вилучати зі схеми передопераційних методів лікування при РМЗ.

ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ РЯДУ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ І ГЕНЕАЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЗАЛОЗИСТУ ГІПЕРПЛАЗІЮ ТА РАК ЕНДОМЕТРІЯ КИЇВСЬКОГО РЕГІОНУ

Н.М. Глущенко, І.П. Несіна, Н.П. Юрченко, Л.Г. Бучинська

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
laboncogen@yandex.ua

Вступ. Вивчення проблеми патогенезу передпухлинних процесів і раку ендометрія (РЕ) є актуальним завданням сучасної онкології та зумовлено підвищенням захворюваності на цей вид раку.

Відомо, що трансформація гіперплазованого епітелію матки у злоякісний є одним із шляхів розвитку РЕ, проте досі не визначено найбільш інформативні клініко-генетичні характеристики хворих із залозистою гіперплазією ендометрія (ЗГЕ) та РЕ, які б дозволили виділити фактори ризику малігнізації епітелію ендометрія.

Мета: визначити міру інформативності клінічних, генеалогічних і морфологічних факторів ризику виникнення РЕ.

Об'єкт і методи: клініко-генеалогічний, морфологічний, математико-статистичний та оцінка інформативності за критерієм Кульбака (J). Електронну базу даних (БД) створено на основі клініко-генеалогічних і морфологічних відомостей про 791 пацієнтку Київського регіону, серед яких 264 хворі із ЗГЕ і 527 — РЕ I–II стадії. Середній вік пацієнток із ЗГЕ становив 48,0 ± 0,5 року, хворих на РЕ — 58,1 ± 0,4 року.

Результати. На сьогодні відома низка факторів ризику виникнення РЕ, проте залишається відкритим питання щодо внеску кожного окремо взятого чинника і їх комбінацій у розвиток РЕ. БД включала таку інформацію щодо хворих із ЗГЕ та РЕ: 1) загальний клінічний анамнез: вік, відомості про перенесені захворювання, у тому числі інфекційні; ріст, маса тіла, показники артеріального тиску, захворюваність на цукровий діабет, ожиріння, аденоматоз і поліпоз ендометрія, фіброміома матки та ін.; 2) генеалогічний анамнез: наявність пухлин у родичів I та II ступеня спорідненості відносно пробанда; 3) дані щодо контакту зі шкідливими чинниками середовища (хімічної, фізичної та біологічної природи); 4) особливості гінекологічного анамнезу: менархе, перебіг і порушення менструального циклу, характеристика менопаузального періоду, кількість пологів, медичних абортів, викиднів, мертвонароджених дітей, позаматкових вагітностей. На основі аналізу інформації у БД визначена інформаційна міра за Кульбаком системи клініко-генеалогічних та морфологічних ознак і встановлено найбільш значущі (більше порогового значення 0,5) показники: діагностування РЕ у віці до 45 років; наявність мітозів, у тому числі патологічних; дисфункціональні маткові кровотечі та кровотечі у менопаузі; аденоматоз; ожиріння III–IV ступеня. Слід зазначити, що хоча інформативність статусу сімейної історії раку, а саме агрегація у родоводах раку органів жіночої репродуктивної системи (J = 0,37), не досягала порогового значення, цей коефіцієнт свідчить про певний генетичний ризик розвитку раку у пацієнтів із гіперпластичними процесами ендометрія.

Висновки. Застосування методу інформаційної статистики для аналізу клініко-морфологічних і генеалогічних ознак дозволило визначити комплекс факторів ризику виникнення РЕ на фоні залозистої гіперплазії.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЗУМОВЛЕНІ ЗАСТОСУВАННЯМ ПАКЛІТАКСЕЛУ

С.І. Голотюк, І.С. Голотюк, А.Є. Крижанівська, С.С. Горошко
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер, Івано-Франківськ
2464343@i.ua

Актуальність. При застосуванні таксанів у схемах лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) часто виникає периферична нейропатія, яку поглиблено вивчають, але досі недостатньо даних щодо її симптомів і впливу на якість життя пацієнтів.

Мета: вивчення нейротоксичної дії паклітакселу, який застосовується у схемах лікування хворих на РМЗ, та його здатності впливати на центральну нервову систему із розвитком центральної нейропатії.

Об'єкт і методи. Обстежено 20 пацієнток із діагнозом РМЗ $T_{1-4}N_{1-3}M_0$, які отримували неоад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою АТ: паклітаксел (175 мг/м² довенно 1-й день), доксорубіцин (60 мг/м² довенно 1-й день). Обстеження проводили до початку лікування і після другого циклу ПХТ. Усім пацієнткам проводили оцінку неврологічного статусу. З метою визначення загального стану хворих застосовували шкалу ВООЗ — ECOG та індекс якості життя (індекс Карновського). Оцінку якості життя проводили за допомогою опитувальника EQ-5D, доповненого візуальною аналоговою шкалою, на якій пацієнт самостійно оцінює стан власного здоров'я. Визначення ступеня тяжкості індукованої паклітакселом периферичної нейропатії проводили згідно з критеріями токсичності CTC-NCI version 2.0.

Результати. На час неврологічного обстеження після другого циклу ПХТ найчастішими проявами були зниження больової (60%), температурної (40%), вібраційної (20%) та пропріоцептивної (50%) чутливості, а також зменшення глибоких сухожилкових рефлексів (50%). Ці прояви свідчать про токсичне ураження нервових волокон — як малого, так і великого діаметра. У 4 (20%) із 20 пацієнток були скарги на м'язову слабкість дистального характеру, що, згідно з градацією за критеріями токсичності, відповідає I ступеню моторної нейропатії. Відповідно до критеріїв токсичності у 20% хворих встановлено сенсорну нейропатію III, у 30% — II і у 30% — I ступеня тяжкості. Згідно зі шкалою ВООЗ (ECOG) 4 (20%) пацієнткам присвоєно оцінку «2», 5 (25%) — оцінку «1». За індексом Карновського стан 70% хворих оцінено як 90%, 20% — як 80%. Згідно з опитувальником EQ-5d 50% пацієнток оцінили свій стан здоров'я у 8 балів, 40% — у 9 і 10% — в 1 бал. За візуальною аналоговою шкалою свій стан як 90% оцінили 4 (20%), як 80% — 8 (40%), як 70% — 6 (30%), як 60% — 2 (10%) пацієнтки.

Висновок. Отримані результати вказують на виражену нейротоксичну дію паклітакселу, що потребує особливої уваги із пошуком шляхів профілактики та корекції. Терапія нейротоксичності має в основному емпіричний характер і проводиться при помірному (II) ступені порушень. Однак, як показує практика, у тих випадках, коли симптоми периферичної нейротоксичності погіршують якість життя пацієнток, лікування слід починати вже при порушеннях I ступеня.

МЕТАСТАТИЧНЕ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З РЕЦЕПТОРНИМ СТАТУСОМ ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ

Є.С. Готько, С.В. Жеро, В.Я. Ігнатко, Н.Є. Погорєлова
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород
viktor.ignatko@uzhnu.edu.ua

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) займає перше місце у структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України та смертності жінок від онкологічних захворювань. Метастазування РМЗ у головний мозок є одним із найнесприятливіших варіантів клінічного перебігу захворювання. Ефективні методи контролю мозкових метастазів наразі відсутні або недоступні основному загалу пацієнтів. На даний час відсутні прогностичні фактори ризику метастазування у головний мозок у хворих на РМЗ. Тому пошук предикторів метастатичного ураження головного мозку при РМЗ заслуговує на подальшу розробку. Дотепер не з'ясовано вплив особливостей рецепторного статусу пухлин молочної залози на розвиток метастазів у головному мозку.

Мета: оптимізація ранньої діагностики метастазів у головному мозку у хворих на РМЗ шляхом виділення груп ризику за допомогою прогностичних факторів, що спираються на доступні імуногістохімічні маркери.

Об'єкт і методи. Проведено ретроспективне дослідження у групі із 45 хворих на РМЗ із метастазами в головному мозку, яким на етапі первинної діагностики було проведене імуногістохімічне дослідження первинної пухлини (рецептори ER, PgR, Her/neu) в період з 2006 по 2014 р. У дослідження включені хворі віком від 31 до 75 років, середній вік пацієнтів — 52,4 ± 11,0 року. Пацієнток розподілено на 3 групи відповідно до результатів імуногістохімічного дослідження: люмінальний (A та B), Her2/neu-позитивний і тричі негативний типи. Розраховано період від дати встановлення діагнозу РМЗ до часу виявлення метастазів у головному мозку у вказаних групах (disease-free interval — DFI).

Результати. Час від дати встановлення діагнозу РМЗ до виявлення метастатичного ураження головного мозку варіював у широких межах у всіх трьох групах (від 1 до 88 міс в усій вибірці). Мінімальні коливання та найкоротший DFI спостерігали у групі хворих із Her2/neu-позитивними пухлинами (21,1 ± 4,6 міс). Група пацієнток із РМЗ тричі негативного типу мала довший DFI (24,1 ± 15,4 міс), при пухлинах люмінального типу (A та B) період від дати встановлення діагнозу РМЗ до виявлення метастатичного ураження головного мозку був найдовшим — 30,7 ± 27,5 міс.

Висновки. Наші дані дозволяють віднести до груп підвищеного ризику щодо метастазування у головний мозок хворих на РМЗ із Her2/neu-позитивними та тричі негативними пухлинами. Дещо менший ризик метастазування в головний мозок у хворих із люмінальним типом (A та B).

ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ МЕТАХРОННОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Є.С. Іотько, Д.Й. Цигика, С.В. Жеро

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород

yhotko@gmail.com

Вступ. Протягом останніх десятиліть дедалі частіше виявляють нові випадки метахронного раку молочної залози (РМЗ). Багато вітчизняних та закордонних дослідників зауважують, що однією з причин збільшення кількості хворих на цю форму раку є покращення можливостей виявлення цієї патології. Однак, незважаючи на удосконалення методів діагностики та вивчення етіологічних чинників, виживаність пацієнток із двобічним ураженням молочних залоз достовірно нижча порівняно з хворими з однобічним процесом. Запорукою успішного лікування будь-якого раку, у тому числі й метахронного РМЗ, є раннє виявлення. В Україні показники раннього діагностування первинних пухлин гірші, ніж у розвинених країнах, про що свідчать статистичні дані. Проте якою є ситуація з виявленням метахронних пухлин, зокрема молочної залози, нам не відомо, адже статистичний аналіз такого типу не ведеться.

Мета: визначити найбільш значущі фактори ризику розвитку метахронного РМЗ, оцінити якість моніторингу таких хворих і рівень раннього діагностування метахронного РМЗ в умовах спеціалізованих онкологічних закладів України.

Об'єкт і методи. В основу роботи покладено ретроспективний і проспективний аналіз результатів діагностики хворих на метахронний РМЗ. У дослідження включено 195 пацієнтів із метахронним РМЗ, які отримували лікування в період 1995–2011 рр. Вибірку пацієнток проводили в онкологічних установах 7 областей України. Для оцінки якості моніторингу хворих на РМЗ порівнювали стадію захворювання при виявленні первинної та метахронної пухлини.

Результати. Нами встановлено, що найбільш значущими клініко-морфологічними факторами, які впливають на вірогідність виникнення білатерального РМЗ, є менструальний статус пацієнток ($p = 0{,}00007703$), стадія розвитку першої пухлини молочної залози ($p = 0{,}000015$), ступінь ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p = 0{,}00006915$) і розмір новоутворень ($p = 0{,}000112$) на момент виявлення першої пухлини молочної залози. Наявність в анамнезі крупнофракційного опромінення з приводу унілатерального РМЗ призводить до значущого зростання ризику розвитку білатерального ($p = 0{,}00779$).

Хворих на метахронний РМЗ при першому захворюванні розподілили за стадією таким чином: I — 25,6%, IIA — 40,5%, IIB — 18,5%, IIIA — 8,7%, IIIB — 6,7%. Та сама група жінок при виявленні метахронної пухлини: стадія I — 25,8%, IIA — 35,1%, IIB — 23,2%, IIIA — 6,7%, IIIB — 5,7%, IV — 3,5%. Наведені показники свідчать про те, що первинну пухлину РМЗ частіше, ніж метахронну, виявляли на ранніх стадіях. Якщо у випадку первинного РМЗ тягар діагностики в основному лягає на плечі первинної ланки охорони здоров'я, то хворі на метахронний РМЗ вже перебувають під спостереженням у спеціалізованих лікувальних закладах, тому рівень раннього виявлення має бути вищим. Адже, крім професійної онкологічної настороженості лікарів-онкологів, така сама уважність має бути притаманна і жінкам, які отримали лікування з приводу РМЗ.

Висновки. Оптимальний алгоритм моніторингу групи пацієнтів підвищеного ризику виникнення білатерального РМЗ за перші 5 років спостереження має включати: щомісячні самообстеження, щоквартальні огляди мамолога, ультразвукове дослідження молочних залоз кожні півроку, щорічний мамографічний контроль.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ НЕСТЕРОЇДНИМ АНТИАНДРОГЕНОМ У СТАНДАРТНІЙ І РЕДУКОВАНІЙ ДОЗІ

В.М. Григоренко[1], С.С. Волков[1], Р.О. Данилець[1], М.В. Вікарчук[1], А.М. Вальчишин[2]

[1]ДУ «Інститут урології Національної академії медичних наук України», Київ

[2]Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

sergeyvolkovmd@gmail.com

Вступ. Антиандрогенна терапія — основний метод паліативного лікування при раку передміхурової залози (РПЗ). Частота побічних явищ і висока вартість лікування потребує перегляду загальноприйнятих доз і режимів прийому гормональних препаратів.

Мета: порівняти результати терапії хворих на РПЗ нестероїдним антиандрогеном у редукованій і стандартній дозі з метою оптимізації лікування.

Об'єкт і методи. У дослідження залучено 112 хворих на РПЗ II–IV стадії. Усі пацієнти пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведено: загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію передміхурової залози (ПЗ) з морфологічною верифікацією, визначення рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне дослідження, урофлоуметрію, ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію чи комп'ютерну томографію органів малого таза, дослідження гормонального стану — рівень тестостерону, лютеїнізуючого гормону, тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну, фолікулостимулюючого гормону, індекс вільного тестостерону, а також додаткові обстеження за показаннями. За даними трансректальної мультифокальної пункційної біопсії ПЗ, у всіх хворих гістологічно підтверджено наявність аденокарциноми ПЗ. Залежно від методики проведення антиандрогенної терапії пацієнтів розподілили на 2 групи.

У дослідну групу увійшли 28 хворих, що отримували флутамід у редукованій дозі (125 мг 4 рази на добу), у групу контролю — 84 пацієнти, що приймали флутамід у стандартній дозі (250 мг 3 рази на добу). До лікування рівень ПСА становив у середньому $46{,}6 \pm 5{,}9$ нг/мл у дослідній групі та $40{,}2 \pm 6{,}9$ нг/мл — у групі контролю. Усі хворі мали іритативну та обструктивну симптоматику різної інтенсивності, збільшення об'єму ПЗ за даними УЗД. Ефективність лікування оцінювали 1 раз на 3 міс. Середній час спостереження становив $77{,}4 \pm 36{,}6$ та $64{,}9 \pm 36{,}6$ міс відповідно в першій і другій групі.

Результати. За час спостереження померли 65 (58%) із 112 хворих: 14 (50%) — у дослідній групі та 51 (60,7%) — у групі контролю. Медіана виживаності досягла 96 та 78 міс відповідно. Вірогідної різниці між групами при порівнянні загальної та канцерспецифічної виживаності не виявлено ($p > 0{,}05$). В обох групах пацієнтів відмічали зниження інтенсивності скарг, достовірне покращення урофлоуметричних показників, зменшення об'єму ПЗ. Достовірної різниці між групами у змінах вказаних показників у динаміці не відмічено. У хворих дослідної групи частота побічних реакцій була нижчою на 62%.

Висновки. Ефективність лікування флутамідом у стандартній і редукованій дозі була подібною (симптоматика, результати пальцевого ректального дослідження, УЗД ПЗ, урофлоуметрії, гормональних досліджень) як за найближчими, так і за віддаленими результатами. Редукція дози флутаміду зменшує частоту побічних проявів лікування та не знижує загальну і канцерспецифічну виживаність.

АПРОБАЦІЯ ТЕСТ-СИСТЕМИ, СКОНСТРУЙОВАНОЇ НА ОСНОВІ КУРЯЧИХ ЕМБРІОНАЛЬНИХ БІЛКІВ, ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА МОНІТОРИНГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Г.В. Діденко, В.М. Базась, О.О. Гаращенко, А.П. Кузьменко, Є.Г. Шпак, О.О. Круць, Г.П. Потебня

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Gennadij_D@mail.ru

Вступ. Ефективність протипухлинної терапії багато в чому залежить від ранньої діагностики неопластичного процесу. Залишається актуальною розробка ефективних методів для скринінгу пухлинної патології у широких мас населення. На сьогодні існує панель діагностичних онкомаркерів, які використовують для діагностики та моніторингу пухлинного процесу, але практично кожен із них має певні недоліки (низька специфічність, недостатня чутливість, відсутність кореляції між динамікою (підвищенням/зниженням) маркера та розвитком (ростом/регресом) пухлини). Тому питання одержання більш ефективних маркерів пухлинного процесу є досить актуальним. Одним із напрямів такого пошуку може бути використання онкофетальних, або ембріоспецифічних білків, оскільки їх реекспресія часто супроводжує процес трансформації нормальної клітини у злоякісну.

Мета: експериментальна розробка та апробація оригінальної тест-системи, сконструйованої з використанням курячих ембріональних білків, для діагностики та моніторингу пухлинної патології молочної залози.

Об'єкт і методи. За допомогою низки біохімічних методів отримано фракцію курячих ембріональних білків (з молекулярною масою від 60 до 100 кДа), які в подальшому були використані для констру-

ювання тест-системи. Досліджено 56 сироваток крові (СК) пацієнток із фіброаденомою та раком молочної залози (РМЗ) у різних стадіях. Контролем були СК 20 жінок-донорів. Тест проводили з використанням імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати. При тестуванні СК хворих із патологією молочної залози в ІФА отримано такі результати: а) у 60% випадків реактивність СК пацієнток із РМЗ майже в 2 рази перевищувала цей показник у донорів; б) підвищення реактивності СК збігалося зі збільшенням стадійності процесу (від стадії I до III), але реактивність СК різко знижувалася у пацієнток з РМЗ IV стадії; в) реактивність СК пацієнток із фіброаденомою молочної залози втричі перевищувала реактивність СК донорів.

Висновок. Одержані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження сконструйованої тест-системи для скринінгу та моніторингу хворих на РМЗ у процесі лікування.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ: ВЗГЛЯД ХИМИОТЕРАПЕВТА

В.Г. Дубинина, О.В. Кузнецова, А.И. Рыбин

Одесский национальный медицинский университет, Одесса

Персонализированный подход к выбору метода лечения является одним из новых направлений в терапии ряда онкологических заболеваний. Он основан не на общепринятых данных о наибольшей эффективности и безопасности той или иной схемы химиотерапии или современной таргетной терапии, а зависит прежде всего от индивидуальных генетических особенностей пациента. На сегодня в мире сложилась определенная тактика лекарственного лечения больных с раком эндометрия (РЭ). Выбор схемы терапии зависит от гистологического варианта первичной опухоли, распространенности опухолевого процесса, возраста больной, наличия коморбидности, а также ряда других факторов.

Наиболее распространенным методом системной терапии РЭ считается гормонотерапия прогестинами, а также ингибиторами ароматазы и/или тамоксифеном, которые с успехом применяют при рецидивах и/или диссеминированном процессе. Адъювантная гормонотерапия РЭ ранних стадий неэффективна. Гормонотерапия целесообразна при высокодифференцированном эндометриоидном варианте РЭ с положительным статусом рецепторов эстрогена и прогестерона. В противном случае пациентка с распространенным РЭ нуждается в проведении только химиотерапии. Таким образом, персонализированный подход к лечению пациенток с РЭ в первую очередь должен быть направлен на поиск вероятного предиктора эффективности гормонотерапии. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) должно быть выполнено у каждой пациентки обязательно вне зависимости от стадии заболевания и объема планируемого лечения. В случае рецидива опухоли или диссеминации процесса врач-химиотерапевт не может вовремя начать специальное лечение без результатов ИГХ. Время, потраченное пациентом на ожидание результатов исследования, играет против него. Следовательно, игнорирование онкогинекологами проведения ИГХ в ранний послеоперационный период приводит к назначению химиотерапевтами эмпирическим путем неоправданного лекарственного лечения и ведет к сокращению продолжительности жизни пациентки. Кроме того, при проведении химиотерапии у больных РЭ наиболее эффективны таксаны, производные платины и антрациклины, обладающие широким спектром токсических проявлений и осложнений, что значительно ограничивает возможность их назначения пациенткам пожилого возраста. Частота частичных и полных ремиссий при гормонотерапии больных диссеминированным РЭ составляет 11–19%, а стабилизации опухолевого процесса — 15–52%. Эффективность монохимиотерапии доксорубицином диссеминированного РЭ составляет 25% по сравнению с комбинацией паклитаксела и карбоплатина — 43%. Перспективным вариантом лекарственного лечения при распространенном РЭ является комбинированная гормонотерапия (медроксипрогестерон и тамоксифен), позволяющая добиться объективного ответа у 71% больных и повысить общую выживаемость до 14,5 мес. Многие авторы рассматривают комбинированную гормонотерапию в качестве терапии 1-й линии у пациенток с распространенным гормонозависимым РЭ.

Выводы. Таким образом, тактика лечения пациенток с РЭ должна основываться на персонализированном подходе, первым этапом которого является обязательное выполнение ИГХ, а значит, определение предикторов эффективности лекарственной терапии. Широкое внедрение в практику ИГХ исследования и его возросшие возможности дают надежду больным онкологического профиля на то, что попадание лекарственных препаратов в цель будет максимально точным.

ЛІПОСОМАЛЬНИЙ ДОКСОРУБІЦИН В НЕОАД'ЮВАНТНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

О.С. Дудніченко

Харківська медична академія післядипломної освіти

КЗОЗ «Харківський обласний клінічний онкологічний центр», Харків

dudas_kharkov@ukr.net

Вступ. Радикальність оперативного втручання у хворих на рак молочної залози (РМЗ) досягається шляхом неоад'ювантної терапії.

Мета: поліпшення ефективності неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) шляхом використання ліпосомальної форми доксорубіцину.

Об'єкт і методи. Використовували ліпосомальну форму доксорубіцину (Біолік, Харків). НАХТ із застосуванням ліпосомального доксорубіцину (ЛД) проведено 64 хворим на РМЗ ПА–ІІІА стадії віком від 27 до 70 років за режимом 30 мг/м² у 1; 8; 15; 22-й дні. Порівнянням був стандартний режим хіміотерапії АС (доксорубіцин — вільна форма 60 мг/м² з інтервалом 21 день, 4 цикли) у 32 пацієнтів, ідентичних за віком і стадією.

Результати. Часткова регресія за RECIST у групі ЛД достовірно відрізнялася при ІІІА стадії — 60% *vs.* 36,3%. Медіана виживаності була достовірно вищою у групі ЛД при розмірі пухлини T1 (за TNM-6) — 50,0 *vs.* 41,5 міс; при T2 і T3 — у групах статистично суттєво не відрізнялася (37 *vs.* 35 міс і 32 *vs.* 29 міс відповідно). Досягнуто скорочення часу проведення НАХТ із 84 до 22 днів у групі ЛД. Кількість оперованих у групі ЛД становила 50,0%, у групі порівняння — 31,5%. Частота загальної токсичності у хворих у групі ЛД була значно нижчою: алопеція — 20% *vs.* 100%, нудота/блювання — 7,8% *vs.* 53,1%, нейтропенія — 4% *vs.* 10%; кардіотоксичність — 3,9% *vs.* 18,8%.

Висновки. Однакова ефективність, значно нижча токсичність, скорочення часу до операції в 4 рази дозволяє застосовувати ліпосомальну форму доксорубіцину як препарат вибору для НАХТ у хворих на РМЗ.

МАРКЕРИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ МЕТАСТАЗИ В КІСТКИ У ХВОРИХ НА РАК ПРОСТАТИ

Ю.В. Думанський[1], Є.Д. Єгудіна[2], О.В. Синяченко[1], Т.Ю. Синяченко[1], Ю.О. Потапов[1]

[1]Донецький національний медичний університет ім. Максима Горького, Красний Лиман

[2]Дніпропетровська державна медична академія, Дніпропетровськ

oncologdopc@gmail.com

Вступ. Рак простати (РП) — пухлина, що найчастіше метастазує в кістки. Якщо діагностика кісткових метастазів не викликає значних труднощів, то критерії їхнього надійного прогнозування залишаються недостатньо розробленими. Перспективним вважають вивчення пухлиноасоційованих білків і маркерів кісткового метаболізму.

Мета: на підставі штучних електронних мереж, варіаційного, одно- та багатофакторного дисперсійного, кореляційного й регресійного аналізу виділити найбільш інформативні критерії, що дозволятимуть прогнозувати процеси метастазування в кістковий апарат і контролювати хід лікувальних заходів у хворих на РП.

Об'єкт і методи. Спостережуваних пацієнтів із РП розподілили на 2 групи: 1) без метастазів — контрольна; 2) з метастазуванням у кістки (миска, хребці, ребра, череп) — основна. Для діагностики метастазів використали методи рентгенографії, комп'ютерної й магнітно-резонансної томографії (апарати «Multix Compact Siemens», Німеччина, «Somatom Emotion-6 Siemens», Німеччина, «Gyroscan Intera Philips», Нідерланди). У контексті поставленої мети дослідження в крові хворих на РП визначали показники загального, пов'язаного з альбуміном та іонізованого кальцію, фосфору, магнію, кобальту, міді, заліза, літію, марганцю, свинцю, стронцію та цинку, активності лужної фосфатази, остеокальцину, кальцитоніну, паратирину, С-реактивного протеїну, фібронектину, феритину, β2-мікроглобуліну, α2-макроглобуліну, ростових факторів (трансформуючого фактора бета 1, (TFRβ1), тромбоцитарного (PDGF), інсуліноподібного (IGF), фактора росту ендотелію судин (VEGF)), транскрипційного ядерного фактора NFkB, інтерлейкінів- 4 і -6, E- та P-селектинів. Використовували біохімічний аналізатор «Olympus-AU640» (Японія), рідер «PR 2100-Sanofi

Diagnostic Pasteu» (Франція), спектрометри з індуктивно пов'язаною аргоновою плазмою «IRIS Intrepid II XDL» та з електрографітовим атомізатором «SolAAr-Mk2-MOZe» (Велика Британія).

Результати. За своїм характером метастази в кістках розподілялися на остеолітичні й остеобластні. Інтерлейкін-4 інгібував утворення остеокластів, інтерлейкін-6, TFRβ1, IGF і паратгормон посилювали проліферацію остеобластів. Через E-селектин як адгезивну молекулу і ядерний чинник транскрипції NFkB відбувалося зв'язування пухлинних клітин із кістковим матриксом. Під дією фібронектину виникала активізація желатиназ (матриксних металопротеїназ-2 і -9), а пригнічувальні антиензимні властивості мав α2-макроглобулін. У хворих основної групи у крові був більшим вміст кальцію, лужної фосфатази, остеокальцину, свинцю, стронцію, фібронектину, інтерлейкіну-6, VEGF і TFRb1 на тлі низького вмісту α2-макроглобуліну. Рівні останніх двох показників (відповідно > 80 нг/мл і < 2 г/л) мали певну прогностичну значущість стосовно розвитку кісткових метастазів, а значення кальцію < 90 мг/л, остеокальцину > 10 нг/мл та фібронектину > 900 мкг/мл — щодо тяжкості метастатичного процесу.

Висновки. Мають прогностичне значення та свідчать про наявність і тяжкість кісткових метастазів при РП рівні загального кальцію, TFRβ1, α2-макроглобуліну, остеокальцину й фібронектину в крові.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУ ЗЛОЯКІСНОГО ПРОЦЕСУ

А.В. Жильчук[1], А.Я. Наумець[2], Л.Є. Хохлюк[2], Л.Ф. Козярчук[2], Ю.Й. Кудрявець[3]

[1]Рівненський обласний онкологічний диспансер
[2]Рівненська обласна лікарня, Рівне
[3]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Вступ. Персоніфікована терапія хворих на рак молочної залози (РМЗ) потребує створення панелі високочутливих і малоінвазивних методів прогнозування перебігу хвороби, що дозволило би вчасно модифікувати тактику лікування. Зокрема, високу ймовірність виникнення рецидиву злоякісного процесу (РЗП) дозволяє визначити так звана рідка біопсія (liquid biopsy) у вигляді виявлення комплексу факторів: дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) кісткового мозку (КМ) та цитокінового профілю КМ і периферичної крові (ПК).

Об'єкт і методи. Дослідження виконано із залученням даних 152 хворих на РМЗ: 33 з них становили історичну вибірку, у 119 була досліджена ефективність різних варіантів системної терапії. Використано клінічні, цитологічні, імунологічні та статистичні методи в пакеті IBM SPSS Statistics 20.0.

Результати. Ризик виникнення РЗП досліджено на історичному масиві спостережень (n = 33) за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. У матеріалі стернальних пунктатів КМ, отриманих у доопераційний період, вивчено наявність цитокератинпозитивних ДПК. Одночасно з цим у КМ і ПК проаналізовано рівень фактора некрозу пухлин (ФНП) і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (ГМ-КСФ). Отримано високі та статистично значимі показники кореляції ($p < 0,05$), які свідчать, що наявність ДПК у КМ та високий рівень активності ФНП і ГМ-КСФ у КМ та ПК хворих на РМЗ чітко вказують на надвисоку вірогідність виникнення РЗП. У 70,6% пацієнтів виявлено метастази в кістках ($p < 0,05$), що обґрунтувало застосування бісфосфонатів у післяопераційний період.

За допомогою ROC-аналізу визначено граничні значення факторів, при яких підвищується ризик РЗП, що дозволило розділити пацієнтів основної вибірки (n = 119) на групи за варіантами комбінації факторів ризику. Найбільш достовірним виявився прогноз на основі показників ДПК і ФНП. Група хворих із ДПК+, ФНП+ була визнана групою надвисокого ризику (частка пацієнтів із РЗП становила 81,8%), група хворих із ДПК−, ФНП− характеризувалися як група сприятливого прогнозу (РЗП — у 8,3%; $p < 0,05$).

Групи хворих були додатково розділені за варіантами системної терапії. У групі високого ризику РЗП (ДПК+, ФНП+) (n = 47) найбільш сприятливим виявилося лікування за схемою В (АС → Р + бісфосфонати). У цій групі ремісія настала у 85,2% хворих (n = 23/27), у той час як у групі поліхіміотерапії за схемою А (АС) — лише у 40,0% (n = 8/20) хворих ($p < 0,05$). У групі сприятливого прогнозу при лікуванні за схемою АС ремісію відзначено у 73,7% хворих (n = 19). Проаналізовано показники швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка та ФНП. Показано, що лікування за схемою В сприяло значному поліпшенню цих показників порівняно з аналогічними при лікуванні за схемою А ($p < 0,05$).

Проведений аналіз продемонстрував, що у 48,3% (n =14/29) хворих із позитивним статусом гіперекспресії Her2/neu були наявні ДПК у КМ ($p < 0,05$). Наявність ДПК не залежить від статусу рецепторів стероїдних гормонів. Разом із тим у 65,9% (n = 54/82) пацієнтів із гормоночутливим РМЗ виявлено високу активність ФНП у КМ ($p < 0,05$).

Висновки. Доведено, що наявність ДПК у КМ і високий рівень ФНП та ГМ-КСФ у КМ та ПК хворих на РМЗ є комплексом факторів високого ризику виникнення РЗП. Визначено, що за умов високого ризику РЗП ефективним є лікування за схемою АС → Р + бісфосфонати, при низькому ризику — за схемою АС.

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОТИПУХЛИННОЇ ДІЇ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ ІНГІБІТОРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ПОЛІАМІНІВ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПУХЛИНАХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

С.П. Залєток, С.В. Гоголь, О.А. Орловський, О.А. Самойленко, О.О. Кленов

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
seraban@yahoo.com

Вступ. Поліаміни (ПА) є облігатними чинниками проліферації клітин. Синтетичні інгібітори синтезу ПА розглядаються як перспективні протипухлинні агенти. З іншого боку, виявлено значну протипухлинну та водночас антиоксидантну активність поліфенолів (ПФ) чаю, винограду та деяких інших рослин, що надає можливість вважати доцільною розробку на їх основі препаратів супроводу протипухлинної хіміотерапії.

Мета: дослідити вплив ПФ зеленого чаю і червоного винограду (окремо та в комбінаціях із синтетичними інгібіторами біосинтезу ПА) на біосинтез ПА, а також на процеси активації фактора NF-kB та експресію білкових продуктів NF-kB-залежних генів, пов'язаних із проліферацією, в клітинах пухлин молочної залози.

Об'єкт і методи: експериментальні пухлини молочної залози (ПМЗ): карциносаркома Уокер щурів, карцинома Ca755 мишей. Гель-електрофорез, Western-blotting, метод поверхневого плазмонного резонансу, рідинна і тонкошарова хроматографія, флюориметричні, біохімічні методи та методи експериментальної онкології.

Результати. Окреме застосування ПФ призводило до гальмування росту ПМЗ у тварин на 50–60%, у комбінації з полігексаметиленгуанідином (ПМГ) — до 71%. Крім того, ПФ приблизно вдвічі посилювали терапевтичний ефект цисплатину на ПМЗ, разом із тим значно знижуючи його нефротоксичність. Водночас ПФ інгібували експресію білка орнітиндекарбоксилази та активність поліаміноксидази, тобто одночасно первинний синтез та інтерконверсію ПА. Це призводило до значущого зменшення вмісту ПА у пухлинних клітинах. Як синтетичні (ПМГ та α-ДФМО), так і природні (ПФ) інгібітори біосинтезу ПА спричиняли диспропорціонування біосинтезу білкових субодиниць фактора NF-kB, призводячи до утворення некласичної форми NF-kB, неактивної в умовах зниженого вмісту ПА, а також підвищували експресію інгібіторного білка IkBα. Відповідно, у пухлинних клітинах на 40–50% знижувалася експресія білкових продуктів NF-kB-залежних онкогенів *c-myc* та *Bcl-X_L*. ПФ знижували також експресію білків cox-2 та inos (на відміну від ПМГ та α-ДФМО, які її підвищували).

Висновки. Рослинні ПФ суттєво гальмують ріст експериментальних ПМЗ. Механізми протипухлинної дії досліджуваних ПФ пов'язані з пригніченням синтезу й інтерконверсії ПА, інгібуванням активності фактора транскрипції NF-kB і модифікацією спектра експресії білків, пов'язаних із проліферацією клітин. Досліджувані ПФ підсилюють протипухлинний ефект цисплатину та ПМГ і мають антитоксичні властивості. Отримані дані вказують на перспективність застосування ПФ окремо та в комбінаціях із синтетичними інгібіторами біосинтезу ПА у комплексних схемах протипухлинної хіміотерапії.

ДІАГНОСТИКА АДЕНОКАРЦИНОМИ ШИЙКИ МАТКИ МЕТОДОМ СПЕКТРОПОЛЯРИЗАЦІЇ НАТИВНИХ МАЗКІВ ТА ЗІСКРІБІВ ЦЕРВІКАЛЬНОГО КАНАЛУ

Н.В. Зелінська, О.П. Пересунько

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

zelya2201@mail.ru

Вступ. Аденокарцинома шийки матки (АШМ) є однією з найбільш прогностично несприятливих форм раку, яка патогенетично має спорідненість із раком ендометрія. І досі в клініцистів виникають великі труднощі у верифікації цієї форми раку та диференційній діагностиці з аденокарциномою тіла матки, яка розповсюджується на цервікальний канал, що має вирішальне значення для лікувальної тактики. Допомогу в об'єктивізації діагнозу АШМ може надати практичне застосування лазерно-оптичних досліджень, а саме спектрополяризаційного методу.

Мета: охарактеризувати діагностичну цінність методу спектрополяризації нативних мазків і зіскрібів цервікального каналу при АШМ.

Об'єкт і методи. Використовували нативні мазки зі слизом і мазки-відбитки зіскрібів зі стінки цервікального каналу. З метою виконання поставлених завдань під нашим спостереженням перебували 127 пацієнток, які були розподілені на такі групи: основна група — 50 пацієнток з АШМ; група порівняння — 56 пацієнток із плоскоклітинним раком шийки матки; контрольна група — 15 практично здорових жінок, ідентичних за віком основній групі та групі порівняння, без патології шийки матки. Лазерними методами детально вивчали систему «епітелій-слиз» та «епітелій-прилегла строма».

Результати. Методом лазерної поляриметрії встановлено параметр Стокса S_4 нативного мазка при АШМ (асиметрія — 0,0115 ± 0,0012, ексцес — 0,85 ± 0,05) і плоскоклітинному раку (асиметрія — 0,0092 ± 0,0004, ексцес — 0,74 ± 0,07), а також для зіскрібу з цервікального каналу при АШМ (асиметрія — 0,058 ± 0,01, ексцес — 1,78 ± 0,09) і плоскоклітинному раку (асиметрія — 0,012 ± 0,004, ексцес — 1,35 ± 0,07), що дозволяє достовірно ($p \leqslant 0,001$) диференціювати норму від раку в нативному мазку та АШМ від плоскоклітинного раку в мазку-відбитку. Параметри лінійного дихроїзму при раку шийки матки дають можливість диференціювати норму, аденокарциному та плоскоклітинний рак (нативний мазок при плоскоклітинному раку — 0,94 ± 0,21, при АШМ — 0,343 ± 0,041; зіскріб із цервікального каналу при плоскоклітинному раку шийки матки — 0,212 ± 0,014, при АШМ — 0,396 ± 0,081).

Висновок. Проведені лазерно-поляриметричні та спектрополяризаційні дослідження цитологічних препаратів шийки матки при аденокарциномі виявили важливі достовірні відмінності, які можуть бути критерієм діагностики та диференціації патології шийки матки.

ХВОРОБА ЦУШКА — ІМІТАТОР ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

О.С. Зотов, Ю.І. Зайвелєва

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

foreverpionerka@yandex.ru

Вступ. Хвороба Цушка (ХЦ) — патологія, що характеризується вогнищевими змінами в молочній залозі, клінічно схожими на рак молочної залози (РМЗ). Недостатня увага до пацієнток із цією нозологічною формою, складність у діагностиці призводить до гіпердіагностики, недоречних хірургічних втручань на молочній залозі, невмотивованого стресу у пацієнток.

Мета: здійснити аналітичний огляд медичних статей на зазначену тему, узагальнити дані з власної медичної практики.

Об'єкт і методи. Вивчено публікації, депоновані в інтернет-системі PUBMED, MEDLINE, HighWire Search, наукові статті фахових періодичних видань, база даних Кокранівської спільноти та база Evidence-Based Medicine (ключові слова: breast cancer, screening, population-based). Проаналізовано 6 випадків ХЦ молочної залози у пацієнтів з підозрою на РМЗ, які проходили лікування в клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в 2013–2015 рр.

Результати. У медичній літературі існує щонайменше 5 синонімів поняття ХЦ, що являє собою асептичний мастит. За перебігом частіше він хронічний, при приєднанні інфекції — гострий абсцедуючий. Пацієнтки скаржаться на утворення в тканині молочної залози, часто кам'янистої щільності, набрякові зміни шкіри над ним. Сонографічно виявляється гіпоехогенне неправильної форми утворення, ущільнення шкіри, можлива аксилярна лімфаденопатія на боці ураження. Мамографічно визначається затемнення неправильної форми без чітких меж. Ураження може бути як одно-, так і двобічним. Лабораторних змін зазвичай не виявляють.

При цитологічному дослідженні — багатоядерні клітини хронічного запалення, епітеліальні клітини у стані вираженої проліферації та метаплазії, що не суперечить попередньому діагнозу «підозра на РМЗ». Залежно від переважання у цитологічній картині тих чи інших запальних клітин, розрізняють нейтрофільний, гранулематозний, лімфоцитарний мастити тощо.

Окрім ідіопатичної ХЦ, у літературі описано випадки гранулематозного маститу як прояву туберкульозу, саркоїдозу, поліангіїту, цукрового діабету, наслідків ін'єкцій силікону.

В англомовній літературі стосовно цієї патології часто можна натрапити на поняття «субареолярний мастит», що пов'язано з частою локалізацією в субареолярній зоні, а також «синдром молочних нориць», що асоційовано з можливим утворенням фістул.

Протоколів терапії при ХЦ немає. Місцеве та системне лікування стероїдними препаратами потребує щонайменше 6 міс і не знижує ризику рецидиву. В Європі вдало використовують комбінацію глюкокортикоїдів і препаратів для зниження рівня пролактину в крові. При виражених запальних змінах можна застосовувати нестероїдні протизапальні препарати.

З огляду на рівень захворюваності на РМЗ і неоднозначність діагностичних тестів майже всі пацієнтки зазнають хірургічного лікування. Саме гістологічний висновок визначає кінцевий діагноз, а адекватний об'єм хірургічного втручання запобігає рецидиву в майбутньому. Подальша консервативна терапія не потрібна, але часто пацієнткам із профілактичною метою призначають антиестрогени. Обов'язковим є подальше спостереження жінок.

Висновки. ХЦ — запальне захворювання молочної залози. Незважаючи на доброякісний перебіг, найчастіше застосовують хірургічне лікування з метою виключення злоякісності процесу. На сьогодні не з'ясовано кореляцію між ХЦ і РМЗ, але безапеляційно відкидати цей зв'язок не можна.

СПОСІБ РАДИКАЛЬНОЇ ПІДШКІРНОЇ МАСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

О.С. Зотов[1], О.О. Катеринич[2], А.А. Самусєва[1]

[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

[2]Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

Вступ. Виконання мастектомії із застосуванням традиційних двох дугоподібних розрізів шкіри за П.А. Герценом має свої недоліки. Зокрема, при ушиванні формується косметично невигідний щодо подальшої пластики рубець, оскільки зовсім не залишається шкіри для формування шкірної кишені, що викликає низку труднощів при реконструкції молочної залози.

Мета: покращення функціональних і косметичних результатів оперативного лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ), що зазнали мастектомії.

Об'єкт і методи. Метод дозволяє виконувати підшкірну радикальну мастектомію (РМЕ), що включає дугоподібні розрізи, видалення частини шкіри залози з усією тканиною молочної залози, пахвових, підключичних, підлопаткових лімфатичних вузлів та клітковини зі збереженням більшої частини шкіри молочної залози, субмамарної складки та сосково-ареолярного комплексу. Такий спосіб відрізняється від традиційного розрізу за П.А. Герценом тим, що дугоподібні розрізи виконують по окружності ребра з подовженням до передньої аксилярної лінії. При ушиванні формується косметично вигідний рубець, який створює більш сприятливі умови для подальшої реконструкції молочної залози. Після відстроченої реконструкції рубець знаходиться не посередині відновленої залози (у потенційно найслабшому місці), а нижче. У клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Київського міського клінічного онкологічного центру цей метод лікування був застосований у 8 пацієнток. Групу порівняння становили 9 хворих, у яких виконано РМЕ з традиційного розрізу за П.А. Герценом. Статистичних і достовірних розбіжностей за віком, стадією захворювання та супутньою патологією між хворими в дослідній та контрольній групах не було.

Результати. З 8 прооперованих хворих на РМЗ ускладнень у післяопераційний період не відзначено у жодної. Середня тривалість післяопераційної сероми та кількість серозної рідини, яку евакуювали з рани, не відрізнялися від показників контрольної групи.

При контрольному огляді через 2 міс реконструктивний етап був запланований у 3 пацієнток.

Висновки. Описаний спосіб виконання мастектомії дозволяє досягти кращого косметичного результату при проведенні відстроченої реконструкції молочної залози як ендопротезом, так і аутологічними тканинами, а також скорочення часу до проведення відновлювального етапу, прискорення психічної та соціальної реабілітації жінок, що зазнали РМЕ.

ФІТОЕСТРОГЕНИ У ПОДОЛАННІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИХ ПУХЛИН

О.С. Зотов, О.В. Поступаленко, Р.І. Верещако, Г.О. Вакуленко, К.В. Харченко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
alena-postupalenko@yandex.ua

Вступ. Згідно з даними численних епідеміологічних досліджень, захворюваність на рак молочної залози (РМЗ), рак передміхурової залози (РПЗ), колоректальний рак (КРР) значно нижча у країнах з історично високим надходженням в організм фітоестрогенів (ФЕ). Досліджені естрогенні та неестрогенні механізми дії ФЕ слугували підґрунтям для вивчення ФЕ у терапії гормонозалежних пухлин і подоланні хіміорезистентності.

Мета: за даними світової літератури дослідити можливість застосування ФЕ у терапії гормонозалежних пухлин з метою зниження хіміорезистентності.

Об'єкт і методи: пошук літератури в мережах PubMed (пошукова комбінація слів — phytoestrogen, chemoresistance).

Результати. Геністеїн значно пригнічує NF-κB у пухлинних клітинах легені, підшлункової, передміхурової та молочної залози, тому він може посилювати протипухлинну активність традиційних режимів хіміотерапії, пригнічувати ангіогенез і метастазування. Геністеїн досліджується у перспективі подолання хіміорезистентності раку яєчника (РЯ). Експозиція геністеїну перед хіміотерапевтичним препаратом призводить до пригнічення клітинного росту через інактивацію NF-κB та пригнічення антиапоптотичних генів *(Bcl-2, Bcl-xL, c-IAP)* (Solomon L.A. et al., 2008). Він має виражений VEGF-інгібіторний вплив при РЯ, перевищуючи ефект цисплатину (Lee J.Y. et al., 2012). Спільна дія геністеїну з кальцитріолом пригнічує синтез і біологічні ефекти прозапальних простагландинів. Незалежно від гормонального профілю пухлинних клітин, геністеїн чинить інгібіторний вплив шляхом регулювання взаємодії між кальцитріолом і рецепторами естрогенів. Їх комбінація є перспективною у терапії РПЗ та КРР (Kallay E. et al., 2002; Cross H.S. et al., 2006; Bises G. et al., 2007).

Дериват геністеїну ITB-301 має цитотоксичний ефект при хіміорезистентному РЯ та досліджується як потенційний засіб для подолання мультихіміорезистентності (Ahmed A.A. et al., 2011).

Феноксодіол (PXD) — синтезований із геністеїну аналог ізофлавонів, якому притаманна більш виражена біологічна активність порівняно з його попередником природного походження. Продемонстровано сенсибілізаційну здатність PXD при РЯ до паклітакселу, карбоплатину, гемцитабіну, доцетакселу та топотекану (Alvero A.B. et al., 2007); ресенсибілізацію платино- та таксанрезистентного РЯ (Constantinou A.I. et al., 2003; Mor G. et al., 2006). Окрім власної низької токсичності, PXD значно знижує індуковану препаратами платини нейротоксичність (Klein R. et al., 2007). Синергізм PXD із циплатином і карбоплатином продемонстровано при РПЗ (незалежно від чутливості до андрогенів) (McPherson R.A.C. et al., 2009; Mahoney S. et al., 2012).

Ресвератрол посилює цитотоксичний вплив цисплатину та доксорубіцину при РЯ зі зниженням кардіотоксичності доксорубіцину (Rezk Y.A. et al., 2006). Подолання хіміорезистентності можливе завдяки модулюючому впливу ресвератролу на апоптотичні шляхи, пригнічення транспортерів ліків, пригнічення клітинної проліферації та сигнальних шляхів NF-κB, STAT-3 (Gupta S.C. et al., 2011). Ресвератрол є модулятором апоптозу КРР, підвищує ефективність 5-флуороурацилу (Hotnog D. et al., 2013).

Висновки. ФЕ знижують хіміорезистентність гормонозалежних пухлин. ФЕ у комбінації з традиційними режимами поліхіміотерапії підвищують протипухлинну активність останніх і зменшують вираженість побічних явищ.

ВИКОРИСТАННЯ ТЕПЛОВОГО ПОТОКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЇЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

І.О. Іващук, В.Ю. Бодяка, І.Д. Постевка

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці
bodyka@mail.ru

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) продовжує залишатися найбільш розповсюдженим онкологічним захворюванням серед жінок. За даними зведеної статистики, кожна 8-ма жінка має ризик захворіти на РМЗ; імовірність виникнення цього захворювання особливо зростає після 40 років та підвищується з віком. На сьогодні єдиним ефективним способом боротьби із РМЗ є превентивна діагностика, що вказує на необхідність створення та впровадження нових неінвазивних технологій, які б доповнювали традиційні методи обстеження.

Показником швидкості перебігу біологічних процесів в організмі людини є тепловий потік внутрішніх органів, значення якого змінюється при різних патологічних станах.

Мета: дослідити тепловиділення тканин молочної залози у жінок зі злоякісними новоутвореннями цієї локалізації.

Об'єкт і методи. Обстежено 125 жінок віком від 18 до 45 років, які були розділені на 2 групи — контрольну та основну. До основної групи увійшли 93 хворі на РМЗ I–IIA стадії. Із них 52 (56,0%) пацієнтки були з раком правої молочної залози та 41 (44,0%) — лівої. Контрольну групу утворили 32 абсолютно здорові жінки, середній вік яких становив 32,2 ± 0,7 року. Обидві групи були зіставні за віком.

Вимірювання теплового потоку молочної залози проводили контактним способом, використовуючи термоелектричний медичний тепломір, впродовж 2-го тижня менструального циклу, до призначення спеціального лікування. Термоелектричний сенсор теплового потоку розташовували горизонтально, у кожному квадранті правої та лівої молочної залози. Вимірювання проводили впродовж 5 хв. Обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Thermologger 9004 TC-M.

Результати. Тепловий потік патологічно неураженої правої чи лівої молочної залози вірогідно не відрізняється та становить в середньому 73,13 ± 0,71 мВ, проте в 1,1 раза ($p < 0,05$) переважають показники верхніх квадрантів над нижніми. За наявності злоякісного новоутворення тепловий потік у кожному квадранті молочної залози приблизно в 1,23 раза ($p < 0,01$) нижчий від інших. При порівнянні теплового потоку патологічно неураженої молочної залози та за наявності в ній злоякісного новоутворення показники останнього вірогідно нижчі у всіх квадрантах органа, незалежно від того, в якому із них розташована пухлина.

Отже, тепловий потік молочної залози повною мірою відображає морфофункціональний стан її тканин, що може бути використано з метою додаткової діагностики злоякісних новоутворень цієї локалізації, особливо при проведенні масового скринінгу жінок.

Висновки. 1. Тепловий потік патологічно неураженої правої та лівої молочної залози однаковий, однак переважають показники верхніх квадрантів над нижніми. 2. При ураженні молочної залози злоякісним новоутворенням тепловий потік у кожному її квадранті вірогідно відрізняється від інших. 3. Права чи ліва молочна залоза, уражена злоякісним новоутворенням, має вірогідно нижчі показники теплового потоку у всіх її квадрантах, що може бути використано з метою додаткової діагностики даного захворювання, особливо при проведенні масового скринінгу жінок.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ МУТАЦІЇ 6174delC У ХВОРОГО НА РАК ПРОСТАТИ

В.Б. Катрій[1], Є.В. Городецька[1], С.В. Серга[1], Е.А. Стаховський[2], Ю.В. Вітрук[2], А.А. Кононенко[2], С.В. Демидов[1], І.А. Козерецька[1]

[1]Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології»
[2]Національний інститут раку МОЗ України, Київ
katriy.vlad@gmail.com

Вступ. Захворюваність на рак простати (РП) зростає протягом останніх двох десятиліть у більшості європейських країн. Розвиток РП пов'язують із мутаціями у генах *BRCA1 (breast cancer 1)* та *BRCA2 (breast cancer 2).*

Мета: дослідити частоту мутацій 5382insC у гені *BRCA1* та 6174delC у гені *BRCA2* у хворих на РП.

Об'єкт і методи. У дослідження залучено 48 хворих на РП (віком від 49 до 83 років), які лікувалися у Національному інституті раку МОЗ України. Клінічний діагноз підтверджено при морфологічному дослідженні пухлин. Геномну ДНК із периферичної крові виділяли фенол-хлороформним методом за стандартним протоколом. Як контроль обстежено 30 здорових чоловіків віком від 59 до 75 років. Мутації 5382insC у гені *BRCA1* та 6174delC у гені *BRCA2* визначали методом мутаційно-індукованої полімеразної ланцюгової реакції з використанням специфічних праймерів за Chan et al. (1999) із власними модифікаціями. Візуалізацію фрагментів ДНК проводили за допомогою поліакриламідного гель-електрофорезу.

Результати. Мутацій 5382insC гена *BRCA1* та 6174delC гена *BRCA2* у здорових чоловіків (контроль) не виявлено. Мутацію 6174delT у гені *BRCA2* виявлено у 1 хворого (53 роки) з клінічним діагнозом метастатичний РП IV стадії. Анамнестичні дані пацієнта: народився та проживав у м. Києві, мав звичку до тютюнопалiння протягом 25 років, його професійна діяльність протягом 2 років була пов'язана з підвищеним рівнем радіації; у родині хворого були випадки злоякісних новоутворень, зокрема батько і мати хворіли на рак шлунка. Хворому проведено хірургічне лікування, паліативна хіміотерапія доцетакселом (75 мг/м^2) — преднізолоном; симптоматична терапія за місцем проживання.

Таким чином, частота мутації 6174delT у периферичній крові обстежених хворих на РП становила 2,1% (1/48), що знаходиться у межах частоти таких мутацій у пацієнтів із РП, які проживають в інших країнах. Так, в Ізраїлі вона становила 0,6%, у Великобританії — 5,6%.

Висновки. Уперше в Україні виявлено мутацію 6174delC у гені *BRCA2* при РП. Для визначення ролі мутацій 5382insC у гені *BRCA1* та 6174delC у гені *BRCA2* у схильності до розвитку РП в осіб, що проживають в Україні, необхідні подальші дослідження.

Автори висловлюють глибоку подяку О.О. Коляді (Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України) за надані контрольні зразки.

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПУХЛИНАМИ ОБОДОВОЇ ТА ПРЯМОЇ КИШКИ

О.О. Колеснік, А.А. Шудрак, А.В. Лукашенко, Д.Е. Махмудов, А.П. Безносенко

Національний інститут раку МОЗ України, Київ
dmahmudoff@gmail.com

Вступ. Гастроентеропанкреатичні нейроендокринні пухлини (ГЕП-НП) являють собою рідкісний вид пухлин, що розвиваються із клітин дифузної ендокринної системи шлунково-кишкового тракту та становлять 3–4% всіх пухлин товстого кишечнику. Клініко-морфологічні характеристики та результати хірургічного лікування ГЕП-НП на сьогодні є маловивченими.

Мета: оцінити віддалені результати лікування пацієнтів із ГЕП-НП ободової та прямої кишки.

Об'єкт і методи. Проведено ретроспективний аналіз лікування 56 пацієнтів із ГЕП-НП ободової та прямої кишки за період 1992–2013 рр. Оцінено середній вік, локалізацію та ступінь злоякісності ГЕП-НП, комбінації спеціального лікування, частоту метастатичних форм, загальну 5-річну виживаність та медіану виживаності залежно від стадіювання за системою TNM і WHO.

Результати. Середній вік пацієнтів становив 58 ± 13 років. Серед скарг переважали первинні симптоми, у жодного пацієнта маніфестація захворювання не проявлялася карциноїдним кризом. ГЕП-НП із низьким ступенем злоякісності (NET-G1) були у 23 (41%) хворих (експресія Ki-67 ⩽2%); середнім (NET-G2) — у 13 (23%) (експресія Ki-67 3-20%); високим (NET-G3) — у 20 (36%) (експресія Ki-67 ⩾20%). Локалізацію пухлини в ободовій кишці зареєстровано у 36 (64%) хворих, у прямій — у 20 (36%). ГЕП-НП ободової кишки найчастіше визначалися в апендиксі та сліпій кишці (26%), прямій кишці — у нижньоампулярному відділі (16%). Первинну метастатичну форму відзначено у 12 (22%) пацієнтів — метастази в печінці (18%) та позапечінкові метастази (4%). Станом на січень 2013 р. 17 (31%) хворих загинули: 11 (20%) — від пухлинної прогресії, 6 (11%) — від непухлинних захворювань. Рівень загальної 5-річної виживаності та медіана виживаності у хворих зі стадією TNM I–II становила 76,0 ± 11,4% та 140 міс відповідно, зі стадією TNM III — 81,0 ± 9,0% та 120 міс відповідно, зі стадією TNM IV — 63,0 ± 7,5% та 90 міс відповідно. Рівень загальної 5-річної виживаності та медіана виживаності для хворих зі стадією WHO G1 досягли відповідно 100,0% та 260 міс, зі стадією WHO G2 — 87,0 ± 8,0% та 135 міс, зі стадією WHO G3 — 46,0 ±8,0% та 50 міс.

Висновки. ГЕП-НП ободової та прямої кишки демонструють значну клініко-морфологічну гетерогенність порівняно з аденокарциномами. Радикальне хірургічне лікування є оптимальним і раціональним методом.

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ОБ'ЄМНИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

В.С. Конопліцький[1], О.О. Калінчук[2], Д.В. Дмитрієв[1], В.Б. Лівандовський[2], В.В. Герасименко[1]

[1]Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
[2]Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Вінниця
konoplytsky@mail.ru

Вступ. Останнім часом патологія молочної залози (МЗ) має тенденцію до «омолодження» — прискорений статевий розвиток, ранній початок статевого життя, вплив акселерації, а також збільшення кількості дітей з латентними порушеннями ендокринного гомеостазу. При більш детальному вивченні проблеми новоутворень МЗ у дівчат віком до 18 років виявилося, що фактичного дослідницького матеріалу стосовно цієї проблеми дуже мало.

Досі залишається дискутабельним питання можливості трансформації фіброаденоматозних вузлів у дівчат пубертатного віку в рак у майбутньому.Також визначено, що збільшення кількості оперативних втручань на залозистій тканині МЗ у майбутньому підвищує вірогідність розвитку раку. Але, з іншого боку, на сьогодні змінюються підходи до необхідності виконання оперативних втручань та їх термінів при доброякісній патології, особливо стосовно термінів менструального циклу, в тому числі у пацієнток пубертатного віку. З'являються нові дані щодо доцільності виконання оперативного втручання до настання вагітності.

Мета: вивчити методологію лікування та обстеження цієї групи пацієнток із визначенням показань до консервативного та оперативного втручання.

Об'єкт і методи. Визначали базові рівні гормонального статусу: пролактин (5–7-й день менструального циклу), естрадіол (5–7-й день), прогестерон (19–21-й день менструального циклу), а також рівні ТТГ, Т3, Т4 та лютеїнізуючого гормону. Виконували УЗД МЗ, яєчників і щитоподібної залози.

Результати. Проаналізовано 75 новоутворень МЗ у дівчат віком від 13 до 18 років. Розподіл пацієнток: кістозні утворення — 5; дифузне ураження залозистої тканини МЗ — 5; множинне ураження однієї чи двох МЗ (більше 3 вузлів різних розмірів) — 25; солітарне ураження однієї МЗ — 35. При аналізі медичних карт амбулаторних і стаціонарних хворих визначалися епізоди порушення овариально-менструального циклу (дисменорея, альгодисменорея, олігоменорея, аменорея та ін.).

Проведене лікування: кістозні утворення до 2 см підлягали динамічному спостереженню кожні 6 міс; кістозні утворення діаметром > 2 см — пункція кісти під УЗ-навігацією з введенням склерозантів; дифузні ураження МЗ підлягали консервативній терапії; множинні ураження МЗ підлягали консервативній терапії з оцінкою динаміки регресу вогнищевих утворень; солітарні утворення розміром до 1,5–2 см — спостереження та консервативна терапія; солітарні утворення розміром > 2 см підлягали оперативному видаленню за умов підвищення рівнів досліджених гормонів, особливо естрадіолу та лютеїнізуючого гормону.

Висновки. 1. Оперативного втручання потребували 30% пацієнток. 70% проліковані консервативно за умов динамічного спостереження з позитивною динамікою патологічного процесу. 2. Транзиторні або стійкі порушення овариально-менструального циклу відзначено у 50% пацієнток. 3. Транзиторні або стійкі порушення з боку щитоподібної залози зафіксовано у 15% пацієнток.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ІННОВАЦІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

О.М. Кочет, П.Р. Петрашенко, І.І. Шевчук, І.О. Трубка, С.В. Уваренко

Міністерство охорони здоров'я України,
ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», Київ

Науково-технічний прогрес, визнаний у всьому світі як найважливіший чинник економічного зростання, все частіше пов'язують із поняттям інноваційного розвитку. При цьому варто зазначити, що інноваційний прогрес у системі охорони здоров'я залежить від багатьох факторів: якісних характеристик кадрового потенціалу, здатного до постійного підвищення професійного рівня та інноваційної активності; високих вимог до освітнього рівня (формування наукового мислення та етики у студентів, розширення їхнього соціального, медичного та загальнокультурного світогляду завдяки ознайомленню з основними досягненнями вітчизняної та світової медицини, прикладами із життя та діяльності видатних вчених і фахівців); створення інноваційних медичних технологій (нововведень) як результату пріоритетних фундаментальних досліджень і прикладних наукових розробок.

У сьогоднішніх умовах для прийняття майбутніх рішень щодо реалізації Національної стратегії реформування системи охорони здоров'я в Україні необхідно створити сприятливий інноваційний клімат для творчого підходу для всіх учасників.

Сучасний стан реформування та розвиток системи охорони здоров'я потребує провадження інноваційної діяльності шляхом підтримки та активізації послідовної цілеспрямованої інноваційної інфраструктури «медична освіта — медична наука — лікувально-профілактична практика».

Висвітлення нагальних науково-практичних проблем інноваційної діяльності у сфері охорони здоров'я дозволить запровадити на державному та регіональному рівнях заходи зі стимулювання реалізації інновацій, забезпечити науковий супровід процесу впровадження інновацій у практику, в тому числі трансфер технологій, організувати міжвідомчу координацію діяльності установ Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України щодо наукових досліджень і розробок, які виконуються в інтересах медичної галузі.

Процеси реалізації інноваційної практики є складними і неоднозначними, в тому числі й у сфері охорони здоров'я.

На нашу думку, необхідно в першу чергу створити умови для підтримки впровадження в практику перспективних медичних технологій, не ігноруючи наявні традиційні підходи до системи надання медичних послуг, які сформувалися у відповідних регіонах.

Нами досліджуються проблеми, що стримують інноваційні процеси у сфері охорони здоров'я.

По-перше, це недосконалість, навіть відсутність стратегії інноваційного розвитку — як на національному, так і на регіональному та місцевому рівнях. Це не дозволяє реалізовувати довгострокові цілі такої стратегії.

По-друге, відсутність фінансування інноваційної діяльності. Інноваційні процеси можуть бути витратні для реалізації. Впровадження низки нововведень у практичну діяльність потребує придбання відповідного обладнання, реактивів, лікарських засобів, виробів медичного призначення, стажування на робочому місці, навчання на циклах спеціалізації, передатестаційних циклах, курсах тематичного удосконалення тощо.

По-третє, неузгодженість дій усіх учасників інноваційних процесів (медичні навчальні заклади, заклади післядипломної освіти, наукові установи, регіональні органи управління, заклади практичної охорони здоров'я, широка громадськість).

По-четверте, недостатнє впровадження принципів клінічної епідеміології, доказової медицини та раціональної фармакотерапії у практичну діяльність учасників інноваційних процесів (реформування медичної освіти та післядипломної підготовки медичних працівників, проведення наукових досліджень і розробок).

По-п'яте, відсутність ефективного механізму визначення медичного, соціального та економічного впливу інноваційної діяльності на показники здоров'я населення.

Потребує подальшого удосконалення підготовка та підвищення кваліфікації організаторів охорони здоров'я з питань менеджменту та управління інвестиційною та інноваційною діяльністю у сфері охорони здоров'я.

Лише за реалізації таких умов сфера охорони здоров'я невдовзі зможе ліквідувати відставання в медичній практиці, медичні послуги населенню досягнуть сучасного світового рівня, а результати медичної науки стануть конкурентоспроможними.

ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

Б.Д. Кривокульський[1,2], І.В. Жулкевич[2], Д.Б. Кривокульський[1,2]

[1]КУТОР «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер»
[2]ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», Тернопіль
Danuk5@mail.ru

Вступ. Покращення результатів лікування онкологічних хворих полягає в проведенні не лише адекватної тромбопрофілактики, а також своєчасного виявлення порушень згортальної системи крові у пацієнтів, яким планується проведення оперативних втручань.

Мета: вивчити особливості системи гемостазу у хворих на рак тіла матки, яким проводили оперативне лікування, розробити персоналізований підхід для профілактики тромботичних ускладнень (ТУ).

Об'єкт і методи. Проведено аналіз стану системи гемостазу у 70 оперованих хворих із приводу раку тіла матки. Середній вік хворих становив 60,65 ± 1,02 року. Оперативне втручання виконували під загальним знеболенням, усім пацієнткам проводили комплексну профілактику венозних тромбоемболітичних ускладнень. Індивідуально у кожної пацієнтки визначалися фактори ризику тромбозів за шкалою Caprini. Активізацію пацієнток здійснювали на 2-гу добу після операції.

Результати. Встановлено, що до операції час зсідання в тесті протромбінів подовжений у 58% хворих, а активований частковий тромбопластиновий час скорочено у 32% осіб. У 24% пацієнтів показник Д-димеру в плазмі крові перевищував норму до операції. Підвищення Д-димеру відзначали у 58% хворих на 1–5-ту добу після операції, на 8-му добу — у 42% хворих. У 10 пацієнтів при оперативному втручанні проводили інтраопераційне визначення рівня Д-димеру за розробленою нами методикою (патент № 90383). Методика дозволяє: прогнозувати і виявити локалізацію тромбу в судинах малого таза, провести адекватну тромбектомію з підтвердженням рівня кореляції Д-димеру до наявності тромбів, що дає можливість здійснити корекцію лікування та попередити виникнення ТУ у хворих на рак шийки матки. При виконанні операції проводять детальну ревізію пересічених кукс судин для визначення локалізації тромботичних мас у судинах малого таза, з проведенням тромбектомії та визначенням рівня Д-димеру в плазмі крові під час оперативного втручання.

Висновки. Підвищений рівень Д-димеру виявлено у 58% хворих після операції на 1–5-ту добу, на 8-му добу — у 42% пацієнтів. Розроблений спосіб дозволяє виявити та підтвердити локалізацію тромбу, провести адекватну тромбектомію з верифікацією рівня кореляції Д-димеру до наявності тромбів, а також гістологічне підтвердження тромбозу, що дає можливість провести корекцію лікування та попередити виникнення ТУ у хворих на рак тіла матки, а персоналізований підхід для профілактики ТУ у пацієнтів із раком тіла матки дозволяє підібрати коректну дозу антикоагулянтів, що знижує ризик виникнення ТУ у післяопераційний період.

АНАЛІЗ ЧАСТОТИ МЕТАХРОННИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН МАТКИ ТА ЯЄЧНИКА У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

А.Є. Крижанівська, І.Б. Дяків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ
irynadjakiv@ukr.net

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) — найбільш поширена форма онкологічної патології у жінок, у патогенезі якої задіяні гормональні фактори. Відомо, що у хворих на РМЗ можуть виникати вторинні гормонозалежні пухлини, але їх частота остаточно не встановлена.

Мета: оцінити частоту метахронних злоякісних пухлин матки і яєчника у хворих на РМЗ після комплексного та комбінованого лікування.

Об'єкт і методи: клінічні та клініко-генеалогічні дані 49 хворих на РМЗ. Усі пацієнтки перебували на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківському клінічному онкологічному диспансері.

Результати. У хворих на РМЗ виникли метахронні злоякісні пухлини: рак тіла матки (РТМ) — 27 (42,2%), рак яєчника (РЯ) — 13 (20,3%). Вік пацієнток, у яких виникли метахронні пухлини, коливався від 24 до 83 років, становлячи у середньому 54,6 ± 12,3 року. Серед них переважали жінки віком не старше 55 років, тобто особи працездатного віку. Частка хворих, що не досягли пенсійного віку, становила 56,3%. Розподіл пацієнток показав, що метахронний РТМ виникав у хворих віком 60–69 років, пацієнток із РЯ — 50–59 років. У 64,7% хворих виявлено обтяжений онкоанамнез, у 45 (88,2%) — супутню патологію, в якій переважали захворювання серцево-судинної системи в 39 (76,5%) випадках. Серед супутньої патології друге місце посідають захворювання ендокринної системи; загалом 35 (68,6%): цукровий діабет II типу — 14 (41,2%), вузловий зоб — 9 (17,6%), синдром Іценка — Кушинга — 3 (5,9%), хвороба Аддісона — 1 (1,9%), метаболічний синдром — 18 (35,3%) випадків.

Висновки. Одержані результати свідчать, що у розвитку метахронних пухлин матки і яєчника після лікування хворих на РМЗ можуть мати значення гормональні фактори. Це потребує більшої деталізації клініко-анамнестичних даних при обстеженні пацієнток із РМЗ і зіставлення клінічних, ендокринологічних, клініко-генеалогічних і патоморфологічних особливостей РМЗ, РЯ і РТМ, що може бути покладено в основу розрахунку ризику розвитку метахронних пухлин.

ЛАЗЕРНА ДІАГНОСТИКА КРОВІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК ЕТАП ПОДАЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО СКРИНІНГУ

Т.В. Крук, О.П. Пересунько

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці
tanjakruk13@gmail.com

Вступ. На сьогодні актуальним залишається питання визначення груп для проведення молекулярно-генетичного скринінгу мутацій у генах *BRCA1, GSTP1, GSTT1* та *p53,* оскільки масове тестування жінок є складним і високовартісним методом, який може бути запропонований особам, що є вірогідними носіями мутацій. Виходячи з того, що при раку молочної залози (РМЗ) людини виявлено експресію інших онкогенів, перспективи молекулярно-генетичних обстежень родичів хворих на РМЗ видаються вельми привабливими, оскільки зміни онкогенів у пухлинах можуть мати прогностичне значення.

Мета: розробити попередні лазерні методи діагностики плазми крові пацієнток із РМЗ та їх родичів для подальшого відбору на генотипування.

Об'єкт і методи. Об'єктом дослідження при проведенні інфрачервоної спектрометрії (ІЧ-спектрометрія) була плазма крові: група I — практично здорові люди, у яких не визначаються мутації у генах *BRCA1, GSTP1, GSTT1* та *p53;* група II — родичі хворих і пацієнти контрольної групи, у яких не виявлено зазначених мутацій; група III — хворі на РМЗ із вищевказаними мутаціями. Генотипування мутацій у генах *BRCA1, GSTT1, GSTP1* та *p53* проведено у крові 101 пацієнтки, 50 родичів, 50 практично здорових жінок. Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно зі стандартним протоколом з використанням протеїнази К та додецилсульфату натрію як детергенту.

Результати. При проведенні генотипування мутацій генів глутатіон-S-трансферази та білка p53 показано наявність мутантних гомозиготних варіантів: за GSTP1 — у 9 (8,9%; $p < 0,005$) хворих на РМЗ, 3 (6%; $p < 0,005$) родичів, 4 (8%; $p < 0,005$) пацієнток групи порівняння; за GSTT1 — у 33 (32,7%; $p < 0,005$) хворих на РМЗ, 6 (12%; $p < 0,005$) родичів, 17 (34%; $p < 0,005$) пацієнток групи порівняння; за p53 — у 5 (5%; $p < 0,005$) хворих на РМЗ, 4 (8%; $p < 0,005$) родичів та 4 (8%; $p < 0,005$) осіб групи порівняння.

Методика лазерної поляриметрії дала можливість розділити пробандів тільки на дві групи (хворі на РМЗ і здорові пробанди). Спектри характеризуються наявністю смуг поглинання, серед яких ми виділяли дві: перша — 1000–1800 $см^{-1}$ та друга — 2800–3500 $см^{-1}$. Виявлено різницю в поведінці спектра поглинання в ділянці 1300–1700 $см^{-1}$ для пацієнтів груп II та III. Встановлено, що діагностична точність методу ІЧ-спектрометрії становила 78%, чутливість — 83%.

Висновки. Використання методу ІЧ-спектрофотометрії плазми крові дало можливість вперше експериментально розробити методику скринінгової спектрофотометрії крові, що як попередній додатковий тест дозволяє математично точно ($p < 0,001$) диференціювати доклінічний РМЗ. На основі узагальнення цих фактів є доречним питання про профілактику злоякісних новоутворень у загальній системі онкологічної служби шляхом організації спеціалізованих медико-генетичних консультацій.

ІНФОРМАТИВНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОГРАФІЇ З МЕТОЮ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

М.К. Куба, А.В. Жильчук, О.С. Лищук

Рівненський обласний онкодиспансер, Рівне
zhylchuk@mail.ru

Вступ. Ефективність передопераційної медикаментозної терапії у хворих на рак молочної залози (РМЗ) містить суб'єктивну, об'єктивну та морфологічну складову. У повсякденній практиці основним критерієм ефекту є зменшення розмірів пухлини, однак суб'єктивний клінічний результат, який оцінюється фізикально (пальпаторно), досить часто має тенденцію до переоцінки ефективності неоад'ювантної хіміотерапії (ХТ). Об'єктивний клінічний ефект (ультразвукове дослідження — УЗД, мамографія, магнітно-резонансна терапія) надає більш достовірну інформацію щодо розмірів пухлини, кількості та розмірів патологічно змінених лімфатичних вузлів, але ступінь морфологічного регресу пухлини (патоморфозу) залишається найважливішим критерієм ефективності неоад'ювантного лікування, який може бути наданий клініцистам вже після проведеного хірургічного втручання. З погляду вибору оперативного лікування у разі проведення конверсії цитостатиків при неефективності терапії досить цінною є інформація про поведінку пухлинного процесу до операції. З метою підвищення інформативності продовжується пошук методів, здатних забезпечити діагностику захворювань молочної залози на якісно новому рівні. До їх переліку входить розробка різних методів візуалізації зсувних пружних характеристик біологічних тканин — так званих методів еластографії (ЕГ). В основі ЕГ є зміна жорсткості та різна здатність до деформації від зовнішньої дії залежно від патологічного стану.

Мета: оцінити ефективність передопераційної ХТ у хворих на РМЗ за допомогою методу ультразвукової ЕГ до проведення оперативного лікування.

Об'єкт і методи. Проведено клінічні, лабораторні, рентгенологічні, гістологічні, ІГХ дослідження, УЗД, а також методи ультразвукової ЕГ молочних залоз у 39 хворих на РМЗ у стадії $T_{1-2}N_{0-2}M_0$. У всіх пацієнтів до початку лікування виконано діагностичну трепан-біопсію пухлини та ультразвукову ЕГ. Передопераційна поліхіміотерапія (ПХТ) за схемою АС — 30 хворих, за схемою АС-Р — 9 пацієнтів.

Результати. Повна регресія — 7 хворих, часткова регресія — 28, відсутність ефекту — 4. Органозберігаючі операції — 17 пацієнтів, радикальна мастектомія — 22. Гістологічна будова: інфільтративно-протоковий рак — 26, інфільтративно-часточковий рак — 9, тубулярний рак — 2, медулярний рак — 1, папілярний рак — 1. Молекулярно-генетичні типи: люмінальний А — 19, люмінальний В HER2/neu-негативний — 4, базальноподібний —12, HER2/neu-позитивний — 4 випадки. У процесі проходження ПХТ проводили ультразвукову ЕГ (початковий середній коефіцієнт деформації (КД) Strain ratio — 16,3 ± 1,7 ОД. У разі повного клінічного ефекту КД знижувався до 50% і становив 8,7 ± 0,9 ОД ($p < 0,05$), що відповідало IV–V ступеню патоморфозу (Miller I.D.); зниження КД до 20% відзначали за умов часткового клінічного ефекту: 12 ± 1,2 ОД (II–III ступінь патоморфозу), а у разі відсутності клінічного ефекту КД мав лише тенденцію до зниження (< 5%) — 15,8 ± 1,3 ОД, при цьому патоморфоз в пухлинній тканині був відсутній або не перевищував I ступеня.

Висновки. Поєднання ЕГ з традиційним УЗД молочних залоз при проведенні передопераційної ПХТ суттєво підвищує об'єктивну оцінку її ефективності.

mHealth-ДОДАТОК ДЛЯ УПРАВЛІННЯ МЕДИЧНИМИ ДАНИМИ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

В.М. Куліков, О.С. Дворщенко, Т.В. П'ятчаніна, В.В. Кравчук

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
dos031077@yandex.ru

Вступ. Сучасний стан ринку мобільних пристроїв характеризується домінуючою тенденцією до зростання кількості користувачів *Smartphone* і *Tablet PC.* Функціональні можливості сучасних мобільних пристроїв дозволяють використовувати їх як потужний інструмент у соціальній сфері загалом та системі охорони здоров'я зокрема. Ця тенденція реалізується у стрімкому розвитку нових напрямів

інформаційних технологій, таких як *mHealth або eHealth*, основна ідея яких полягає у розширенні можливостей громадян в управлінні власними медичними даними поза межами медичних закладів, заохоченні громадян до підвищення рівня самоосвіти і медичної компетентності щодо поширених і небезпечних захворювань, зміцнення здоров'я та профілактики, що в перспективі спрямовано на підвищення рентабельності систем охорони здоров'я та поліпшення показників здоров'я населення.

Мета: розробка для мобільних пристроїв на базі платформи *Android* довідково-інформаційного *mHealth*-додатку, орієнтованого на пошук, систематизацію і зберігання інформації, що надходить хворому на рак молочної залози під час обстеження, лікування і реабілітації.

Об'єкт і методи. Додаток розробляють мовами програмування *Java* та *Android API* з використанням елементів об'єктно-орієнтованого програмування. Візуальну частину додатку опрацьовують із застосуванням мови *XML*. Діаграми станів і діаграми використання розробляють мовою *UML*. Як інтегроване середовище розробки (IDE) використовують програму *Eclipse* із вбудованим *Android SDK*.

Результати. Розроблено макет додатку і описано його функціональні можливості в діаграмах UML і діаграмах станів; відповідно до макета опрацьовано всі типи форм (*layer*) на *Android*-емуляторі, завершено роботу з програмування переходів і сервісів, також закінчено підготовку інформаційних і довідникових матеріалів для його наповнення.

Як окремі функціональні блоки реалізовано такі модулі додатку: модуль «Гід по РМЗ» призначений для забезпечення хворих на рак молочної залози необхідною загальною медичною інформацією щодо особливостей захворювання: симптоми і ознаки, діагностика, методи лікування тощо; модуль «Історія хвороби» — для введення, зберігання та виведення на екран у зручній для сприйняття формі даних, що стосуються історії хвороби користувача: первинний, уточнений та остаточний діагноз, дані проведених обстежень, ведення щоденника суб'єктивних відчуттів (на базі опитувальників EORTC QLQ C-30 і QLQ BR23) з можливістю зберігання/друку/надсилання на вказаний *e-mail* результатів; призначення лікарів у хронологічній послідовності, а також дані про проведене лікування; модуль «Запитання лікарю» — для введення та зберігання переліку запитань, які слід поставити лікарю при відвідуванні медичного закладу; модуль «Ваш лікар» — для зберігання даних щодо фахівців групи медичного обслуговування; модуль «Довідник» — для забезпечення користувачів довідковою інформацією про онкологічні заклади України і термінологічний словник (глосарій). Передбачено введення, зберігання та перегляд інформації у форматі текстових даних, аудіофайлів і фотозображень.

Висновки. Розробляється *mHealth* додаток на платформі ОС *Android,* орієнтований на хворих на рак молочної залози. У робочій версії додатку реалізовано основні функціональні блоки програми, функції запису текстової, фото- та аудіоінформації, приєднання до певного структурного елементу додатку зображення та/або аудіофайлу та їх виклик. Проводиться комплектування функціональних блоків додатку, налаштування додатку до вимог Google Play.

МУТАЦІЯ 5382insC В ГЕНІ *BRCA1* У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Т.І. Лагута[1], Є.В. Городецька[1], С.В. Серга[1], С.В. Демидов[1], Н.М. Левкович[2], М.Ф. Анікусько[3], Ю.О. Тимовська[3], В.Є. Чешук[3], І.І. Смоланка[4], С.Ю. Скляр[4], С.Е. Поленков[5], О.І. Бойченко[6], І.А. Козерецька[1]

[1]Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології»
[2]Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
[3]Київський міський онкологічний центр
[4]Національний інститут раку МОЗ України, Київ
[5]Чернігівський обласний онкологічний диспансер, Чернігів
[6]Житомирський обласний онкологічний диспансер, Житомир
ceretern@gmail.com

Вступ. Онкологічні захворювання є однією з основних причин смерті в усьому світі; перше місце за захворюваністю у жінок в багатьох країнах, у тому числі в Україні, посідає рак молочної залози (РМЗ). Існує багато факторів ризику розвитку РМЗ, одним із яких є генетичні особливості. Так, до 10% пацієнток із РМЗ характеризуються наявністю мутацій у генах *BRCA1* (*breast cancer 1*) та *BRCA2* (*breast cancer 2*), які зумовлюють гірший прогноз перебігу хвороби. Частота та характер мутацій у цих генах мають етнічні особливості. Найбільш поширеною серед народів слов'янської групи є мутація 5382insC у гені *BRCA1* (Gaj et al., 2012). Ідентифіковано її також і в Україні (Боднарь Г.В., 2009, Кіцера Н.І. та ін., 2012, Крук Т.В. та ін., 2012), проте частота досліджена на невеликій кількості пацієнток.

Мета: дослідження наявності та частоти в Україні мутації 5382insC гена *BRCA1* у хворих на РМЗ і практично здорових осіб.

Об'єкт і методи. Наявність мутації 5382insC у гені *BRCA1* визначали методом мутаційно-індукованої полімеразної ланцюгової реакції з використанням специфічних праймерів (один — загальний, один — специфічний до мутації та один — до алеля дикого типу). Послідовності праймерів використано відповідно до Chan et al. (1999). Візуалізацію результатів проводили за допомогою поліакриламідного гель-електрофорезу. На наявність мутацій 5382insC у гені *BRCA1* було перевірено 304 особи. Виділення ДНК проводили за допомогою набору «ДНК-сорб В» (AmpliSens, Росія) із периферичної крові згідно з інструкцією фірми-виробника. У 193 пацієнток діагностовано рак (карцинома правої або лівої молочної залози чи білатеральна карцинома), залучено також 111 практично здорових людей.

Результати. Виявлено 11 мутацій. Частота мутації серед здорових осіб становила 1,8% (2 із 111), а серед хворих — 4,7% (9 із 193). У попередніх дослідженнях встановлено частоту досліджуваної мутації у хворих на РМЗ — від 2,5% (Кіцера Н.І. та ін., 2012) та 2,6% (Крук Т.В. та ін., 2012) до 7,0% (Zakhartseva L.M. et al., 2009), що статистично не відрізняється від отриманої нами частоти ($F = 0,18$; $P > 0,05$).

Висновок. Висока загальна частота мутації 5382insC серед жіночого населення України свідчить про необхідність проведення тотального скринінгу пацієнтів із РМЗ.

ДІАГНОСТИКА ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ МІНІМАЛЬНОЇ ЗАЛИШКОВОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

О.О. Литвиненко

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ
litvinenko_san@ukr.net

Вступ. У 20–30% пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами молочної залози, які були прооперовані на ранніх стадіях захворювання і не мали діагностованих регіонарних і віддалених метастазів, після видалення первинної пухлини протягом наступних 5–10 років розвиваються метастатичні ураження. Під час хірургічного втручання відмічається так званий масаж пухлини, який призводить до щонайменше десятиразового збільшення кількості пухлинних клітин (ПК), які залишають первинний пухлинний вузол. ***Мета:*** підвищення ефективності лікування мінімальної залишкової хвороби у пацієнток із РМЗ шляхом виявлення дисемінованих ПК у кістковому мозку та використання кріогенної деструкції пухлин для профілактики метастазування.

Об'єкт і методи. З діагностичною метою визначали наявність дисемінованих ПК у кістковому мозку хворих із первинними пухлинами Т1–Т4 залежно від ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів, яким було проведено стандартне хірургічне втручання (група контролю) чи хірургічне втручання із застосуванням передопераційної кріогенної деструкції пухлини (дослідна група). Оцінено безрецидивну та загальну виживаність хворих цих груп.

Результати. У кістковому мозку 52,1% хворих на РМЗ виявлено дисеміновані ПК. У групі пацієнтів із розміром пухлини категорії Т1 — 10,2%, Т2 — 51,0%, Т3 — 22,4% та Т4 — 16,3% випадків. Частота виявлення ПК та їх комплексів у хворих з категорією N0 становить 42,9%, N1 — 46,9%, N2 — 10,9%. Адекватне своєчасне лікування пацієнтів із ПК у кістковому мозку дозволило досягти рівня 5-річної виживаності — 73,6%. Аналогічний показник у групі хворих, у яких дослідження кісткового мозку не проводили і не корегували схему лікування, становив 47,3%.

У комплексному лікуванні хворих на РМЗ була застосована передопераційна кріогенна деструкція пухлини для забезпечення девіталізації клітинних елементів пухлини під час хірургічного втручання з метою підсилення абластики. 3-річна загальна виживаність у групі, де застосовували кріогенну деструкцію, становила 85,7%, у групі контролю (за відсутності кріогенної деструкції) — 65,0%. 3-річна безрецидивна виживаність — 84,1 і 60,5% відповідно.

Висновки. У кістковому мозку у 52,1% хворих на РМЗ виявлено ПК. Оптимізація термінів і режимів лікування на цій основі підвищує 5-річну виживаність. Застосування методу передопераційної

кріодеструкції пухлини підвищує 3-річну загальну виживаність хворих на РМЗ на 20,7%, безрецидивну виживаність — на 23,6%, знижує частоту виникнення місцевих рецидивів на 7,9%.

ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ МЕТАЛОВМІСНИХ БІЛКІВ З КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ РОЛЬ У ДЕТЕРМІНАЦІЇ ЧУТЛИВОСТІ ПУХЛИН ДО ЦИТОСТАТИКІВ

Н.Ю. Лук'янова, А.О. Павлова, Т.М. Яловенко, В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

E-mail: lu_na_u@rambler.ru

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) залишається однією з актуальних проблем онкології у зв'язку з високою захворюваністю та збільшенням кількості пацієнток з резистентними до хіміотерапії (ХТ) варіантами пухлин. Згідно з даними літератури, металовмісні білки можна розцінювати як потенційні маркери злоякісної прогресії та перспективні мішені для протипухлинної терапії. Проте поки не з'ясовано питання щодо стану цих білків при РМЗ, особливо у хворих із різною чутливістю пухлин до неоад'ювантної ХТ і різним перебігом пухлинного процесу.

Мета: дослідити зв'язок рівня металовмісних білків у сироватці крові (СК) та пухлинній тканині (ПТ) хворих на РМЗ з їх клініко-патологічними характеристиками та з'ясувати роль цих білків у детермінації чутливості до цитостатиків.

Об'єкт і методи. Дослідження прогностичного значення металовмісних білків проведено у 110 хворих на РМЗ I–II стадії. Вивчено зв'язок рівня досліджених білків з чутливістю до неоад'ювантної ХТ у 86 пацієнтів із РМЗ II–III стадії. Використано клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, імуноферментний методи, електронно-парамагнітний резонанс, статистичні методи.

Результати. Встановлено зв'язок рівня металовмісних білків у СК і ПТ з основними клініко-морфологічними характеристиками РМЗ. Високі показники трансферину у СК частіше відзначають у хворих на РМЗ I стадії ($r = -0,28$) та з люмінальним А підтипом пухлин ($r = 0,45$). Підвищення рівня гепсидину в СК виявлено у пацієнтів із РМЗ II стадії ($r = 0,33$), при протоковій будові ($r=0,38$), базальному молекулярному підтипі ($r = 0,42$) пухлин. Встановлено зв'язок показників гепсидину в СК із чутливістю до неоад'ювантної ХТ (режими FAC, AC) ($p < 0,05$). Найнижчий рівень церуплазміну визначено у хворих із РМЗ люмінального Б і базального підтипів ($r = 0,35$). Доведено залежність експресії гепсидину від ступеня диференціювання РМЗ ($r = 0,32$), стадії захворювання ($r = 0,27$) та розвитку метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,41$). Підвищена експресія трансферину була більш характерна для пацієнтів із РМЗ низького ступеня диференціювання ($r = 0,39$) та корелювала з наявністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів ($r = 0,48$). Найбільшу кількість гепсидин+ пухлин (72%) відмічено у групі з тричі негативним (базальним) підтипом РМЗ, у той час як експресію церулоплазміну — переважно у пухлинах Her2/neu+-підтипу (80%).

Висновки. Отримані дані щодо зв'язку рівня металовмісних білків із клініко-патологічними показниками, молекулярним підтипом і чутливістю РМЗ до неоад'ювантної ХТ свідчать про перспективність подальших досліджень з метою їх використання як додаткових прогностичних маркерів перебігу пухлинного процесу.

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО АНДРОГЕНІВ КЛІТИНАМИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Р.В. Любота[1], Р.І. Верещако[1], В.Є. Чешук[1], О.С. Зотов[1], М.Ф. Анікусько[2], І.І. Любота[2]

[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

[2]Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

lyubota@ukr.net

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні. За даними Національного канцер-реєстру України, стандартизований показник захворюваності на рак молочної залози у 2012 р. становив 67,1 випадку на 100 тис. жіночого населення. Останнім часом з'являється велика кількість досліджень, результати яких свідчать про прогностичне та терапевтичне значення наявності рецепторів до андрогенів (AR) у карциномах молочної залози.

Мета: вивчення частоти та клініко-біологічного значення експресії AR у хворих на РМЗ.

Об'єкт і методи. У дослідження включено 334 хворих на РМЗ віком від 26 до 87 років (середній вік 55 ± 1,4 року), які перебували на лікуванні в клініці кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру з 1 січня по 30 червня 2014 р.

У всіх хворих оцінювали вік на момент встановлення діагнозу, менструальну функцію, розмір, гістологічний тип, ступінь диференціювання, молекулярний підтип і проліферативну активність пухлини, а також наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (РЛВ). Усі хворі отримали ад'ювантне лікування згідно з Національними стандартами лікування РМЗ. Статистичну достовірність відмінностей між молекулярними підтипами РМЗ оцінювали за допомогою аналізу таблиць спряженості типу 2xK. Відмінності вважали статистично достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати. У результаті проведеного дослідження всіх хворих на РМЗ залежно від експресії AR пухлиною розділили на 2 групи: AR+ — 230 (69%) пацієнток з AR-позитивними пухлинами та AR− — 104 (31%) хворі з AR-негативними карциномами молочної залози. При аналізі даних виявлено, що експресія AR клітинами пухлини не залежить від віку, статусу РЛВ і менструальної функції на момент встановлення діагнозу, розміру й гістологічного типу пухлини. У групі хворих з AR− пухлинами статистично достовірно частіше (на 27%) трапляються низько- та недиференційовані карциноми молочної залози (G3, G4) порівняно з пацієнтками з групи AR+. У 67% хворих із AR+ групи відзначали прогностично сприятливі Luminal A (40%) та Luminal B HER2-негативний (27%) молекулярні типи РМЗ, натомість 73% пацієнтів із AR-негативними карциномами молочної залози мали прогностично несприятливий Basal-like (Triple negative) молекулярний фенотип. Частота виявлення HER2+ типу РМЗ в обох групах достовірно не відрізнялася. Низьку проліферативну активність на 43,5% достовірно частіше виявляли в AR+ пухлинах, а значення Ki-67 ⩾ 41% — на 16% частіше у хворих на РМЗ з AR− групи.

Висновки. Експресія AR виявлена у 69% хворих на РМЗ. Вона не залежить від віку, статусу РЛВ і менструальної функції на момент встановлення діагнозу, розміру й гістологічного типу пухлини. Наявність AR у пухлині залежить від молекулярного підтипу РМЗ і за отриманими в цій роботі даними становить: 40% — у Luminal A карциномах, 27% — у Luminal B HER2-негативних, 8,5% — у Luminal B HER2-позитивних, 15% — при HER2+ типі та 9,5% — у хворих на Basal-like (Triple negative) РМЗ. AR можна розглядати як потенційні терапевтичні мішені для лікування хворих на ER−/AR+ РМЗ, а антиандрогени — як новий метод у гормонотерапії.

РЕКОНСТРУКТИВНО-ВІДНОВНІ ОПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ДОСВІД ПРОВЕДЕННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

Г.І. Максимяк, Р.С. Божій, Л.Г. Курушина, С.С. Якубовський, А.В. Жильчук

Рівненський обласний онкологічний диспансер, Рівне

zhylchuk@mail.ru

Вступ. Втрата молочної залози (МЗ) після операції радикальної мастектомії призводить до серйозної психологічної травми у пацієнток із раком молочної залози (РМЗ), що досить часто є причиною незворотних змін в особистому житті жінки, унеможливлює повноцінну соціальну адаптацію, суттєво погіршує якість життя. Одним із важливих та ефективних реабілітаційних заходів у разі необхідності проведення радикального хірургічного втручання на МЗ з приводу пухлинного процесу є реконструкція, яка може виконуватися як одномоментно із мастектомією, так і відстрочено.

Мета: розробити та впровадити в повсякденну практику проведення реконструкції МЗ, що забезпечить відновлення її об'єму, симетрії з контралатеральною стороною, формування сосково-ареолярного комплексу (САК) у хворих на РМЗ.

Об'єкт і методи. Застосовано клінічні, рентгенологічні, гістологічні, імуногістохімічні методи дослідження під час лікування 90 хворих на РМЗ у стадії $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ віком від 28 до 60 років. Реконструктивно-відновні операції МЗ шляхом застосування силіконових імплантів виконано у 44 пацієнток (досліджувана група); радикальну мастектомію за Мадденом — у 46 (контрольна група).

Результати. Виконано одномоментну реконструкцію після підшкірної мастектомії зі збереженням САК і лімфодисекції з міо-

пластикою аксилярної ділянки та встановленням імплантів об'ємом 145–525 мл. Проведено у 26 хворих, в 1 — з видаленням САК; у 5 — одномоментну підшкірну мастектомію з лімфаденектомією та видаленням САК і встановленням експандера Беккера. Відстрочену реконструкцію МЗ виконано 11 хворим: із них 5 особам після мастектомії зі збереженням шкіри та видаленням САК встановлено високопрофільні експандери з укриттям нижнього полюса деепідермізованим клаптем, 6 пацієнткам імплантовано експандери після радикальної мастектомії в минулому. Ускладнення: тривала лімфорея та крайовий некроз шкіри в ділянці післяопераційного рубця у 6 пацієнток, видалення експандера — у 1 хворої. Поліхіміотерапію в ад'ювантному режимі проведено у 32 хворих, гормонотерапію — у 70. Спостереження тривали 36 міс. Безрецидивна виживаність: досліджувана група — 77,3 ± 2,6%, контрольна група — 78,3 ± 3,4%. Загальна виживаність: досліджувана група — 90,1 ± 4,3%, контрольна група — 89,2 ± 3,9%.

Висновки. Проведення реконструктивно-відновних операцій у хворих на РМЗ не збільшує кількості післяопераційних ускладнень, не порушує онкологічну безпеку, не впливає на безрецидивну і загальну виживаність. Реконструкція МЗ має бути інтегрована в план загального комплексного лікування; такий підхід формує сучасну ідеологію лікування при операбельному РМЗ.

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ З РІЗНИМ СТАНОМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

І.П. Несіна[1], Н.П. Юрченко[1], Л.А. Проскурня[2]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
[2]Національний інститут раку МОЗ України, Київ
laboncogen@yandex.ua

Вступ. Суттєву роль у патогенезі раку ендометрія (РЕ) відводять надлишковій стимуляції естрогенами проліферації епітеліальних клітин, яка поєднується з недостатністю прогестерону і призводить до порушень гормонального гомеостазу. У той же час розвиток РЕ пов'язаний з генетичними особливостями хворої, які зумовлюють чутливість клітин до впливу шкідливих чинників середовища (у тому числі естрогенів та їх метаболітів) і значно підвищують ризик розвитку раку.

Мета: оцінка концентрації стероїдних гормонів у сироватці периферичної крові хворих на РЕ та їхнього зв'язку з клініко-морфологічними та генетичними параметрами.

Об'єкт і методи. Сироватка і лімфоцити периферичної крові (СПК і ЛПК) 46 хворих на РЕ (середній вік 56,3 ± 7,3 року). Контроль — СПК 24 практично здорових жінок (середній вік 43,8 ± 9,9 року). Методи: імуноферментний аналіз, цитогенетичний, морфологічний, статистичний.

Результати. Встановлено, що середній рівень естрадіолу у СПК здорових пацієнток як зі збереженою менструальною функцією, так і при тривалості менопаузи від 1 до 5 років був нижчим, ніж у хворих на РЕ, та становив 69,8 ± 5,1 і 29,3 ± 4,1 пг/мл (p = 0,011) відповідно. У пацієнток з аналогічним статусом менструальної функції концентрація естрадіолу сягала 91,3 ± 7,6 і 39,3 ± 3,4 пг/мл відповідно. При подовженні терміну менопаузи (до 10 років і більше 10 років) концентрація естрадіолу у СПК хворих зростала до 41,6 ± 3,6 і 48,5±3,2 пг/мл відповідно. Водночас рівень прогестерону у здорових пацієнток зі збереженою менструальною функцією був вищим (9,3 ± 2,6 нг/мл; p = 0,0029), ніж у хворих на РЕ (2,3 ± 0,3 нг/мл), а у менопаузальний період — нижчим (0,2 ± 0,01 нг/мл), ніж у пацієнток у відповідний період (4,7 ± 1,3 нг/мл; p = 0,011). При тривалості менопаузи (до 10 років і більше 10 років) рівень прогестерону у хворих знижувався до 3,4±0,8 і 2,7±0,6 нг/мл відповідно. При цьому коефіцієнт співвідношення естрадіол/прогестерон (E_2/Pr) у пацієнток зі збереженою менструальною функцією становив $38,5 \cdot 10^{-3}$, що було у 4,7 раза вищим, ніж у здорових жінок ($8,2 \cdot 10^{-3}$). У хворих менопаузального періоду підвищення E_2/Pr було пов'язано з ожирінням III–IV ступеня, при якому відзначали високу концентрацію естрадіолу (56,7 ± 6,4 пг/мл) і високий коефіцієнт E_2/Pr ($32,7 \cdot 10^{-3}$), що свідчить про можливість позагонадного синтезу естрадіолу у жировій тканині. У пацієнток з нормальною масою тіла ці показники були низькими (відповідно 32,0 ± 6,4 пг/мл, p = 0,047 і $5,8 \cdot 10^{-3}$). Слід зазначити, що у 77,8% хворих менопаузального періоду з надлишковою масою тіла виявлено низькодиференційовані пухлини ендометрія, а у жінок з нормальною масою тіла і пацієнток зі збереженою менструальною функцією такі пухлини становили 30,0 і 27,3% відповідно.

При цитогенетичному дослідженні у ЛПК хворих на РЕ з терміном менопаузи більше 10 років визначено приховану хромосомну нестабільність, яка характеризувалася зростанням не тільки спонтанного (8,4 ± 1,1%), а й індукованого блеоміцином рівня аберацій хромосом (34,7 ± 2,1%; p < 0,05), порівняно із цими показниками у хворих на РЕ зі збереженою менструальною функцією (6,0 ± 1,2 та 10,0±1,8% відповідно).

Висновки. РЕ є гетерогенним захворюванням за рівнем естроген/прогестеронового балансу у сироватці крові та хромосомною нестабільністю у ЛПК, яке пов'язане зі статусом менструальної функції та тривалістю менопаузального періоду у хворої і потребує врахування цих відмінностей при призначенні протипухлинної терапії.

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННО-МНОЖИННІ ПУХЛИНИ ОРГАНІВ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

О.В. Палійчук[1,2], З.І. Россоха[3], Л.З. Поліщук[1]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
[2]КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» , Черкаси
[3]ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», Київ
oncology@2upost.com

Вступ. Первинно-множинні злоякісні пухлини (ПМЗП) належать до маловивченої онкологічної патології. Молекулярно-генетичними дослідженнями встановлено роль спадкових факторів у розвитку ПМЗП органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС). З високим ризиком розвитку пов'язують високопенетрантні герміальні мутації у генах-супресорах пухлинного росту *BRCA1/2.*

Мета: провести клініко-генеалогічні обстеження хворих і молекулярно-генетичні дослідження пухлин на наявність мутацій 185delAG і 5382insC у гені *BRCA1* та 6174delT у гені *BRCA2* у хворих із ПМЗП ОЖРС.

Об'єкт і методи. Анкети медико-генетичного консультування, клініко-генеалогічний аналіз родоводів, хірургічно видалені пухлини молочної залози та яєчника. Методи дослідження: клініко-генеалогічний, загальноклінічні, цитологічний, гістологічний, молекулярно-генетичний, статистичний. Хворі із ПМЗП проходили комплексне або комбіноване лікування на базі КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» у 2012–2014 рр.

Результати. Дослідження проведено у 44 хворих із ПМЗП ОЖРС (синхронні та метахронні). Вік пацієнток коливався від 23 до 83 років. Клініко-генеалогічний аналіз показав, що у родинах цих жінок родичі I та II ступеня спорідненості хворіли на рак. Серед хворих із ПМЗП у 14 первинною пухлиною був рак молочної залози (РМЗ), у 10 — рак тіла матки (РТМ), у 7 — рак яєчника (РЯ), у 13 — колоректальний рак (з метахронними пухлинами ОЖРС). У 75% пацієнток метахронні пухлини виникали після 50 років. Серед метахронних пухлин найчастіше діагностували РТМ (39,6%), РЯ (20,8%), РМЗ (14,6%), що може свідчити про спільні механізми патогенезу первинних і вторинних пухлин. Результати клініко-генеалогічного дослідження свідчать про спадковий характер хвороби у пробандів: сімейний раковий синдром (СРС) I та II типу встановлено у 12,8% родоводів з агрегацією пухлин різного генезу; у 6% — спадковий РЯ, РТМ, РМЗ. За результатами молекулярно-генетичних досліджень пухлин у 8 (18,2%) із 44 хворих із ПМЗП виявлено мутації 5382insC у гені *BRCA1* та 6174delT — у гені *BRCA2,* що може свідчити про роль генетичних факторів у розвитку ПМЗП ОЖРС.

Висновки. 1. Результати дослідження свідчать про наявність мутацій в генах *BRCA1/2* пухлин хворих із ПМЗП ОЖРС з обтяженим раком анамнезом. 2. Клініко-генеалогічний аналіз родоводів і вивчення мутацій у генах-супресорах *BRCA1/2* слід розцінювати як невід'ємну частину комплексного обстеження хворих на рак ОЖРС для визначення генетичного ризику розвитку вторинних пухлин та розробки принципів генетичної профілактики раку в їхніх родичів. 3. Онкогенетичне консультування хворих зі злоякісними пухлинами ОЖРС є важливим кроком для створення реєстрів спадкових форм раку на базі онкологічних диспансерів.

ПАНЕЛЬ НУКЛЕЇНОВИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ КАРЦИНОМИ НИРКИ, ПРОСТАТИ ТА СЕЧОВОГО МІХУРА ЗА СЕЧЕЮ ПАЦІЄНТІВ

Г. Панасенко[1], О. Маньковська[1], М. Вікарчук[2], К. Некрасов[1], О. Кондратов[1], В. Кашуба[1], Е. Стаховський[2], А. Кононенко[2]
[1]Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
[2]Національний інститут раку МОЗ України
[3]ДУ «Інститут урології» НАМН України, Київ
oxanamankovska@gmail.com

Вступ. Злоякісні новоутворення сечостатевої системи становлять одну з найбільш поширених груп онкозахворювань. Загальна кількість нових випадків карцином нирки, сечового міхура і простати — близько 2 млн щороку. Розробка і впровадження нових молекулярних методів ранньої детекції карцином нирки, сечового міхура і простати є актуальним аспектом сучасної онкології, опрацювання якого дасть змогу вдосконалити діагностику раку і прогнозування перебігу захворювання.

Мета. Основною метою нашої роботи є створення специфічної диференційної панелі з використанням нових маркерів для підвищення ефективності діагностики та прогностичної оцінки злоякісних новоутворень сечостатевої системи. В основу панелі було покладено виявлення змін в метилуванні CpG-острівців генів-онкосупресорів і аналіз злитих і аберантних РНК-транскриптів (для карциноми простати) у фізіологічних рідинах організму, що дозволяє проводити диференційне визначення типу онкопатології сечостатевої системи, а також дати характеристику стану пухлини у разі її виявлення, оцінити результати відповідної терапії і можливість рецидиву.

Об'єкт і методи. Для створення маркерної панелі ми відібрали кілька десятків генів (набір з трьох груп) на основі аналізу 266 уже відомих гіперметильованих генів у тканинах досліджуваних пухлин (*CDH1, ESR1, NEUROG1, RARB, RUNX3, VHL, SOCS1, CDKN2A, DAPK1, GSTP1, MGMT, PTEN, RUNX3, TIMP3, VIM, TWIST, NID2, PENK69, RASSF1, CA1060, DBC1, MYO3A* та ін.) та систему детекції злитих і аберантних РНК-транскриптів. Крім того, проводили підбір маркерів на основі коротких некодуючих РНК (мікроРНК) для збільшення дискримінаційної сили панелі. Пошук маркерів здійснювали на вибірці пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями сечостатевої системи у їх фізіологічних рідинах; потенційні маркери усіх типів визначали паралельно для кожного зразка. Для встановлення наявності метилування «генів інтересу» використовували метод бісульфітної конверсії ДНК, виділеної з сечі пацієнтів, і подальший аналіз на основі полімеразної ланцюгової реакції зі специфічними праймерами.

Результати. На основі аналізу даних, отриманих у результаті опрацювання декількох сотень зразків сечі пацієнтів з карциномою нирки, простати і сечового міхура, стало можливим визначити три групи маркерів метильованих промоторів генів-онкосупресорів, що показали себе дієвими стосовно відповідної патології і не були виявлені в контрольній групі (умовно здорові особи).

Висновки. Вибрані групи маркерів гіперметильованих генів показали досить якісні результати щодо створення діагностичної панелі для неінвазивного дослідження з використанням сечі пацієнтів. Подальше дослідження має на меті формування панелі для виявлення і диференціювання типу пухлини, а також оцінки можливості рецидиву у післяопераційних хворих на основі відмінностей високоспецифічних, середньоспецифічних і спільних маркерів.

ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ ЛАЗЕРНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ

О.П. Пересунько[1], С.Б. Єрмоленко[2]
[1]ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»
[2]Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, Чернівці
aperesunko@rambler.ru

Вступ. Рання діагностика та скринінг злоякісних пухлин жіночих репродуктивних органів (ЗПЖРО) досі ґрунтується на стандартних, давно апробованих цитологічних і гістологічних методах, об'єктивність проведення яких часто залежить від кваліфікації морфолога та якості матеріалу. В останнє десятиріччя ці методи доповнюються пошуком та впровадженням у практику нових підходів (наприклад лазерної проточної цитофлуориметрії та ін.) з використанням комп'ютерних технологій обробки матеріалу. Новим підходом до діагностики ЗПЖРО може стати застосування лазерної оптики з використанням поляриметричного та спектрополяризаційного методів. Ці методики дозволять досліджувати зразки біоматеріалу без попередньої обробки, а також оптимізувати діагностичний алгоритм пухлин.

Мета: обґрунтувати доцільність використання поляриметричного та спектрополяризаційного методів лазерної діагностики ЗПРЖО і провести їхню порівняльну оцінку.

Об'єкт і методи. Ми вперше в медичній практиці використали методи лазерної поляриметрії та спектрофотометрії для дослідження біоматеріалу пацієнток з онкогінекологічною патологією (Єрмоленко С.Б., 2014). Об'єкти дослідження: нативні мазки із шийки матки (30 зразків), аспірат і зішкріби ендометрія (50 зразків), матеріал пунктату дугласовий простір (25 зразків) та кров хворих із пухлинами шийки матки, ендометрія та яєчника (відповідно 13; 16 та 23 зразки).

Результати. Теоретичне обґрунтування застосування цих методів для діагностики патологічних станів взагалі може бути сформульовано трьома положеннями: 1) біотканини як оптично неоднорідні середовища не руйнують, а змінюють тип і форму поляризації; 2) показники стану поляризації залежать від морфологічної структури тканини та фізіологічного стану рідини; 3) найбільш повно процеси перетворення поляризації біотканинами описуються за допомогою матричного методу, який базується на математичному обґрунтуванні (Angelsky O.V. et al., 2014).

Досліджувані біооб'єкти з погляду лазерної оптики являють собою двокомпонентну аморфно-кристалічну структуру, архітектоніка якої описується за допомогою матриці Мюллера для оптично одновісних кристалів. Важливим є те, що при проходженні лазерного променя через ці біооб'єкти змінюється стан його поляризації. Точне визначення стану поляризації і є основою методу діагностики, який ми пропонуємо. Патологічні процеси (у нашому випадку — малігнізація тканини) супроводжуються змінами в біоматеріалі, які формують або змінюють кристалічні білкові комплекси, агрегати тощо. Отже, ці процеси змінюють поляризацію лазерного променя при проходженні його через біооб'єкт. Її стан фіксується за допомогою точних математичних параметрів комп'ютерної обробки зображення.

Висновки. За допомогою методів лазерної оптики експериментально розроблено і клінічно апробовано в онкогінекології фотометричні та поляризаційні критерії, які вказують на наявність малігнізації, що може слугувати додатковим тестом для ранньої діагностики раку.

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю.Я. Присташ, Т.Г. Фецич
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів
yura-onko@mail.ru

Вступ. Лікування раку молочної залози (РМЗ) супроводжується високою частотою локальних рецидивів (Рц), поява яких часто буває непрогнозованою. У літературі трапляються поодинокі повідомлення, в яких автори досліджують експресію COX-2 при Рц РМЗ як прогностичний показник перебігу захворювання та ефективності протипухлинної терапії. Особливості зв'язку експресії COX-2 у пухлинних клітинах із клінічними прогностичними факторами виникнення Рц ще остаточно не визначено.

Мета: вивчити кореляційний зв'язок між показниками COX-2 і HER-2/neu, Er, Pr та їхній рівень у хворих на РМЗ із Рц та без нього.

Об'єкт і методи. Аналізу піддано 60 первинних пухлин у пацієнток, які проходили лікування в онкоцентрі Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького з 2000 по 2014 р. Хворих було розділено на 2 групи, однакові за віком, менопаузальним статусом, гістологічною структурою, стадією захворювання. У групу № 1 ввійшли 30 пацієнток, які отримали радикальне лікування (Мадден), ад'ювантну хіміотерапію і повторно звертались з приводу виникнення локального Рц РМЗ. Група № 2 складалася з 30 хворих без Рц. Усі пацієнтки отримали радикальне хірургічне лікування (Мадден) і ад'ювантну хіміотерапію: з них 80% — 6 циклів CMF, 17% — 6 циклів CAF, 3% — тамоксифен (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Показники	Групи	
	№ 1 – Рц, n (%) (n = 30)	№ 2 – без Рц, n (%) (n = 30)
Вік, років	44–68	45–69
Менопаузальний статус	Менопауза – 25 (83)	Менопауза – 25 (83)
Гістологічна структура первинної пухлини	Протокова карцинома – 22 (73) Часточкова карцинома – 8 (27)	22 (73) 8 (27)
Ступінь диференціювання: G1 G2 G3	 – 26 (87) 4 (13)	 9 (30) 20 (67) 1 (3)
Стадія захворювання: T1N0M0 T2N0M0	 18 (60) 12 (40)	 17 (57) 13 (43)
Обсяг оперативного втручання (Мадден)	30 (100)	30 (100)
Ад'ювантна хіміотерапія: CMF (6 циклів) CAF (6 циклів) Тамоксифен	 24 (80) 5 (17) 1 (3)	 24 (80) 5 (17) 1 (3)

Середній час до розвитку Рц становив 2,8 року. Як метод моделювання обрано множинну бінарну логістичну регресію, як залежні змінні — найбільш інформативні фактори Cox-2, Her-2/neu, Er, Pr (табл. 2).

Таблиця 2

Молекулярна характеристика пухлин

Показники	Групи	
	№ 1 – Рц, n (%) (n = 30)	№ 2 – без Рц, n (%) (n = 30)
COX-2		
0–20%	5 (17)	17 (57)
20–50%	9 (30)	11 (36)
50–100%	16 (53)	2 (7)
HER-2/neu		
(– –)	6 (20)	14 (47)
(+)	7 (23)	11 (37)
(+++)	17 (57)	5 (16)
Er		
(– – –)	10 (33)	4 (13)
(+)	12 (40)	5 (17)
(+++)	8 (27)	21 (70)
Pr		
(---)	16 (53)	7 (23)
(+)	12 (40)	11 (37)
(+++)	2 (7)	12 (40)

Для побудови статистичної прогностичної моделі прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. У цій математичній моделі рівень статистичної значущості становив $p < 0,0001$, що дає підстави стверджувати про її дієздатність. При інтерпретації одержаних результатів предиктивні фактори Cox-2 та Her-2 neu були найбільш інформативними, а їхній вплив на результат моделювання — однонаправленим. Побудована прогностична модель дозволила з імовірністю 83,33% прогнозувати виникнення Рц та з 80% імовірністю — його відсутність. Загалом адекватною модель була для класифікації 81,67% пацієнтів.

Результати. У нашому дослідженні простежується кореляційна залежність рівня експресії COX-2 та ампліфікації HER-2/neu у групі з Рц РМЗ (№ 1), на відміну від контрольної групи (№ 2), в якій незначно (7%) проявлявся високий рівень експресії COX-2. Паралельно відзначено досліджені фактори ризику розвитку Рц: висока ампліфікація HER-2/neu, негативний статус Er і Pr у групі з Рц РМЗ.

Висновки. COX-2 може бути предиктивним фактором виникнення Рц РМЗ поряд з іншими, такими як: розмір первинної пухлини, ступінь злоякісності, рецепторний статус — люмінальний тип B, ErbB2-позитивний тип, метастатичне ураження лімфовузлів.

ІНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ www.breast-cancer.org.ua ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Т.В. П'ятчаніна, О.С. Дворщенко, І.В. Шепеленко, А.М. Огородник, А.О. Павлова

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

dos031077@yandex.ru

Вступ. За останніми даними Національного канцер-реєстру України, рак молочної залози (РМЗ) лідирує за показниками захворюваності та смертності серед жіночого населення України. Одним із дієвих засобів профілактики РМЗ і поліпшення показників раннього виявлення хвороби є просвітницька діяльність серед населення, спрямована на підвищення рівня онкологічної обізнаності й настороженості та сприяння своєчасному зверненню у спеціалізовані медичні заклади онкологічного профілю.

Мета: розробка комплексної інформаційної системи стосовно первинної профілактики, діагностики, лікування хворих на РМЗ шляхом створення українськомовного інтернет-порталу як дієвого засобу інформаційно-просвітницької та профілактичної роботи.

Об'єкт і методи: науковий аналіз і синтез, побудова інтелектуальних карт (*mind-map*), концептуальне, логічне і фізичне *web*-проектування.

Результати. Розроблено логічну, концептуальну і фізичну моделі веб-порталу. Логічна модель порталу містить 3 модулі: «Для нефахівців», «Для фахівців», БД «Онкогеном РГЗ». Модуль «Для нефахівців» концептуально поділяється на науково-освітню, довідкову й інформаційну частини і складається з тематичних розділів: «Загальна інформація про РМЗ»; «Фактори ризику та профілактика РМЗ»; «Симптоми та діагностика РМЗ»; «Клінічна класифікація та стадіювання РМЗ»; «Лікування хворих на РМЗ».

Науково-освітня частина порталу (контент) являє собою набір унікальних текстових матеріалів (літературні огляди) з проблеми первинної профілактики, діагностики і лікування РМЗ, які створені на основі сучасних наукових уявлень щодо РМЗ, адаптовані для розуміння пересічними громадянами та доповнені ілюстративним матеріалом, авторськими навчальними лекціями і презентаціями, аудіо- та відеоматеріалами з цієї проблеми.

Довідкова частина порталу містить підрозділи: «Глосарій» — детальне тлумачення медичних термінів, що трапляються в текстах інтернет-порталу; «Запитання лікарю» — 13 груп запитань, які може поставити пацієнт лікарю перед проходженням курсу лікування, під час і після нього; «Перелік спеціалізованих медичних онкологічних закладів України», а також довідникові матеріали та рекомендації практичного характеру.

Інформаційна частина сайту містить власну постійно оновлювану RSS-стрічку новин (на сьогодні понад 120 повідомлень) і огляд подій (конференції, з'їзди). Представлено блок «стандартних» web-сторінок — «Про проект», «Карта сайту», «Форма зворотного зв'язку», «Підписка на розсилку новин порталу» тощо.

Портал розміщено в інтернеті за адресою http://www.breast-cancer.org.ua і відкрито для публічного користування. За період квітня–вересня 2015 р. портал відвідали понад 3000 користувачів.

Висновки. 1. Створено та розміщено в інтернеті українськомовний науково-освітній довідково-інформаційний портал із первинної профілактики, діагностики і лікування хворих на РМЗ, орієнтований на пересічних громадян України. 2. У системі заходів, спрямованих на подолання проблеми РМЗ, розроблений портал як засіб оперативного й ефективного забезпечення інформацією буде сприяти підвищенню рівня медичної компетентності, ступеня онкологічної настороженості, вмотивованості для своєчасного звернення в спеціалізовані медичні заклади, виявленню захворювання на ранніх стадіях та формуванню навичок здорового способу життя мешканок України.

ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД У ПОШУКУ МАРКЕРІВ РИЗИКУ РЕЦИДИВУ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Н.І. Семесюк, Н.О. Безденєжних, О.О. Лихова, А.Л. Воронцова, Ю.Й. Кудрявець

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

nadijka@inbox.ru

Вступ. Наявність дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) у кістковому мозку (КМ) хворих на рак молочної залози (РМЗ) є важли-

вим прогностичним маркером. Однак виявлення ДПК у КМ лише частково вирішує проблему оптимальної протипухлинної терапії на основі її індивідуалізації. Поведінка ДПК значною мірою залежить від їх мікрооточення, зокрема від рівня цитокінів, які не тільки впливають на біологічні властивості атипових клітин, але й є показниками реакції організму на розвиток пухлини. Особливе значення мають цитокіни, які асоційовані з пухлинним ростом і метастазуванням (фактор некрозу пухлин альфа (ФНП), інтерлейкін-1β та -6 (ІЛ-1β, ІЛ-6), колонієстимулюючий фактор 1 (КСФ-1), трансформуючий фактор росту бета 1 (ТФР-β1), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інтерферон (ІФН).

Мета: визначити наявність ДПК і рівень деяких цитокінів у КМ і периферичній крові (ПК) хворих на РМЗ та обгрунтувати можливість використання цих показників як комплексу маркерів ризику виникнення рецидиву захворювання.

Об'єкт і методи: культура тканин; цитологічні, морфологічні, імунологічні (імуноцитохімічний та імуноферментний аналіз), статистичні.

Результат. Встановлено, що наявність ДПК у КМ хворих на РМЗ асоціюється з прогресуванням злоякісного процесу. Однак рецидив може виникати і за відсутності ДПК у КМ. І, навпаки, може не виникати або бути значно відстроченим, незважаючи на наявність ДПК у КМ. Визначення спектра та рівня цитокінів значно підвищує достовірність ДПК як маркера перебігу захворювання, а також є важливим для корекції терапії. Вперше показано, що високий рівень ФНП (> 72 пкг/мл) у КМ і КСФ-1 (> 300 од/мл) у ПК корелює з високою частотою виявлення ДПК у хворих на РМЗ і розповсюдженістю пухлинного процесу (розвиток метастазів протягом 2 років після оперативного втручання). Доведено, що комплексне визначення в доопераційний період вищезгаданих маркерів може бути інтегральним показником ступеня ризику виникнення рецидиву пухлини. Встановлено негативний корелятивний зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1β, ІЛ-6), ТФР-β1 у КМ і КСФ-1 у ПК і тривалістю безрецидивного періоду у хворих на РМЗ. Уперше виявлено корелятивний зв'язок між рівнем ендогенного ІФН-α у ПК (> 7,5 МО/мл) та відсутністю ДПК у КМ і ремісією захворювання. Встановлено, що рівень ФНП у КМ є достовірно вищим у хворих з Her-2/neu-позитивним і тричі рецептор-негативним типом РМЗ.

Висновки. Виявлення ДПК у КМ та показники цитокінового профілю КМ і ПК до хірургічного втручання у хворих на РМЗ можна розцінювати як комплекс параметрів визначення ризику рецидиву пухлинного процесу.

ПРОФІЛАКТИКА КАРДІОТОКСИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ АНТРАЦИКЛІНВМІСНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Л.А. Сивак, А.В. Аскольський, М.Ю. Кліманов, С.А. Лялькін, Н.М. Майданевич, Н.В. Касап

Національний інститут раку МОЗ України, Київ
anton.askolsky@gmail.com

Вступ. Більшість хворих на рак молочної залози (РМЗ) у процесі сучасного комплексного лікування отримують поліхіміотерапію (ПХТ) з антрациклінами.

Мета: поліпшення результатів хіміотерапевтичного лікування та якості життя хворих шляхом профілактики і лікування ранньої антрациклінової кардіотоксичності.

Об'єкт і методи. У дослідження включено 146 хворих на РМЗ, у яких при комплексному лікуванні застосовували ПХТ за схемою FAC (4–6 курсів). На початку, після кожних 2 курсів ПХТ і після закінчення лікування досліджували клінічні, а також інструментальні маркери кардіотоксичності: збільшення корегованого інтервалу *Q–T*, зменшення кінцевого діастолічного об'єму та фракції викиду лівого шлуночка. Застосовано розроблений алгоритм терапії супроводу подолання кардіотоксичності хіміотерапевтичного лікування: триметазидин щоденно в дозі 60 мг/добу, за наявності синусової тахікардії та нормального або підвищенного тиску — атенолол у дозі 50 мг/добу, за наявності нормокардії чи брадикардії — еналаприл у дозі 5 мг/добу.

Результати. При застосуванні алгоритму профілактики кардіотоксичності у хворих із групи високого ризику частота виникнення синусової тахікардії знизилася на 11,4% (з 20% — у контрольній групі до 8,6% — в основній), артеріальної гіпертензії — на 9,7% (з 20% — в контрольній групі до 10,3% — в основній), аритмії — на 3,8% (з 7,2% — у контрольній групі до 3,4% — в основній). Крім того, кількість випадків подовження інтервалу *Q–Tc* зменшилася на 25,1%, а зниження фракції викиду лівого шлуночка — на 15,2%.

Висновки. Застосування розробленого алгоритму профілактики кардіотоксичності у хворих на РМЗ дозволяє зменшити кардіотоксичні прояви ПХТ і покращити якість життя хворих.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОМУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна, С.А. Лялькін, Н.М. Майданевич, А.В. Аскольський, М.Ю. Кліманов, Н.В. Касап, О.М. Грабовий, М.С. Кротевич

Національний інститут раку МОЗ України, Київ
15a78nataliia@gmail.com

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) є надзвичайно розповсюдженою онкологічною патологією, у розвинених країнах уражує майже кожну десяту жінку і посідає одне з перших місць у структурі захворюваності жіночого населення на злоякісні пухлини. Особливо важливим є розуміння взаємодії клітин РМЗ та імунокомпетентних клітин, що в майбутньому дозволить здійснювати відбір хворих для персоніфікації лікування.

Мета: оцінити вплив інфільтрації строми пухлини CD3+, CD4+ і CD8+ лімфоїдними клітинами на ефективність хіміотерапії при місцево-поширеному РМЗ.

Об'єкт і методи. Проаналізовано результати лікування 25 хворих на місцево-поширений РМЗ IIB–IIIB стадії. Після верифікації діагнозу та виконання стандартного алгоритму обстеження пацієнти отримували неоад'ювантну хіміотерапію за схемою FAC (циклофосфамід 500 мг/м² — 1 день, доксорубіцин 50 мг/м² — 1 день, флуороурацил 500 мг/м² — 1 день). Оцінку ефективності терапії проводили після кожних 2 курсів (згідно з критеріями RECIST 2.0). Після досягнення пухлиною критеріїв резектабельності виконано оперативне лікування. Лікувальний патоморфоз оцінювали в операційному матеріалі за класифікацією D.M. Sataloff (1995) шляхом морфологічного та імуногістохімічного дослідження (ступінь патоморфологічної відповіді на хіміотерапію; індекс проліферативної активності за експресією Ki-67; експресія рецепторів ER, PR, HER-2/neu; антигени CD3, CD4, CD8 на лімфоїдних клітинах у стромі пухлини). Визначали безрецидивну та загальну виживаність. Математичну обробку виконували з використанням пакета Statistica 10.0.

Результати. Відзначено, що повної або вираженої патоморфологічної відповіді досягнуто у 12 (48%) пацієнток, частковий патоморфоз — у 13 (52%). Високий рівень експресії антигена CD4 на лімфоїдних клітинах у стромі пухлини визначено у 11 (44%) хворих, низький — у 14 (56%). У 7 (28%) пацієнток виявлено високий рівень експресії антигену CD8 на лімфоїдних клітинах у стромі пухлини, низький — у 18 (72%). Залежно від рівня експресії CD4 і CD8 на лімфоїдних клітинах пухлини пацієнтів було розподілено на 2 групи: 1-ша група — з високим рівнем експресії CD4 і CD8, 2-га — з низькими відповідними показниками. Встановлено, що ступінь лікувального патоморфозу мав достовірну обернену кореляцію з рівнем експресії маркера Ki-67 та рівнем інфільтрації пухлини клітинами CD8+ ($p = 0,02$ та $p = 0,04$ відповідно). Так, у групі пацієнтів із частковим і незначним лікувальним патоморфозом у резидуальній пухлині виявлено високий рівень експресії Ki-67 та низький рівень інфільтрації строми лімфоїдними клітинами CD8+. Високий ступінь інфільтрації пухлини лімфоїдними клітинами CD4+ був асоційований із високим ризиком недосягнення патоморфологічної ремісії (OR = 2,3). Медіана безрецидивної виживаності на момент оцінки результатів становила 17,0 ± 9,2 міс (від 4 до 35 міс). Довший безрецидивний період асоціювався з високим рівнем CD8+ лімфоцитів у стромі резидуальної пухлини ($r = 0,53$; $p = 0,07$), коротший — з високим рівнем Ki-67 ($r = 0,37$; $p < 0,1$). У групі з високим рівнем Ki-67 та вираженою інфільтрацією лімфоїдними клітинами CD8+ відмічали тенденцію до погіршення загальної виживаності ($p = 0,05$). При збільшенні інфільтрації строми резидуальної пухлини лімфоїдними клітинами CD4+ та CD8+ виявлено кращу загальну виживаність ($r = 0,39$; $p = 0,03$). Ризик смерті підвищувався в групі пацієнтів із високим рівнем інфільтрації строми резидуальної пухлини клітинами CD4+ (OR = 14,6) та високим рівнем Ki-67 (OR = 7,7).

Висновки. Попередні результати дослідження показали, що лімфоїдна інфільтрація строми пухлини у хворих на РМЗ має прогностичне значення і потребує подальшого вивчення.

ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГІПОПАРАТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ШИЇ

В.Д. Скрипко, А.Я. Пасько, Ю.В. Скрипко
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ
skripko.vasil@gmail.com

Вступ. Рак щитоподібної залози (ЩЗ) є найбільш частою злоякісною пухлиною органів ендокринної системи. Широке впровадження в клінічну практику ультразвукової діагностики із прицільною біопсією ЩЗ і подальшою цитологічною діагностикою призвело до збільшення кількості випадків виявлення раку ЩЗ в усьому світі. Частота метастатичного ураження лімфатичних вузлів шиї досягає 70%, що зумовлює виконання екстрафасціальної тиреоїдектомії з лімфодисекцією передньої та бокової поверхні шиї. Тому одним із ускладнень, у зв'язку з труднощами профілактики, є післяопераційний гіпопаратиреоз (ГПТ). Він виникає на фоні травматизації паращитоподібних залоз (ПЩЗ), що призводить до ішемії та гіпоксії тканини залоз, і може досягати 70%, що суттєво знижує якість життя пацієнтів у післяопераційний період. Таким чином, обґрунтованим є вивчення ефективності призначення препаратів з антигіпоксичною дією, що мають суттєвий вплив на відновлення функціональної здатності ішемізованої тканини ПЩЗ.

Мета: покращити результати хірургічного лікування хворих зі злоякісними пухлинами ЩЗ шляхом розробки та впровадження в клінічну практику комплексного підходу до профілактики та лікування післяопераційного ГПТ.

Об'єкт і методи. Ефективність лікування оцінювали на основі визначення рівнів загального та іонізованого Са, паратгормону, рівнів продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) і ферментів антиоксидантної системи (АОС), яке проводили на 1-шу, 3-тю і 7-му добу післяопераційного періоду. Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням стандартного пакета програм «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft, США).

Результати. У досліджувану групу були включені 32 хворих, які перебували на лікуванні в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері та Івано-Франківській центральній міській клінічній лікарні з 2013 по 2015 р. Середній вік пацієнтів становив 49 років. Серед хворих переважали жінки — 23 (71,9%), чоловіків було 9 (28,1%). У 20 (62,5%) пацієнтів виконано тиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією, у 4 (12,5%) — із футлярно-фасціальним висіченням клітковини шиї. Папілярний рак діагностовано в 11 (34,4%) осіб, фолікулярний — у 6 (18,8%), у 7 (21,9%) — медулярний рак, у 8 (25,0%) — фолікулярну неоплазію на фоні багатовузлового зобу. Залежно від ведення пацієнтів у післяопераційний період хворих з ознаками післяопераційного ГПТ було розподілено на 2 групи. Пацієнти групи I отримували базову терапію в післяопераційний період згідно з наказом МОЗ України від 05.08.2009 р. № 574. Хворі групи II додатково до базової терапії отримували препарат Цитофлавін (бурштинова кислота + нікотинамід + рибоксин + рибофлавіну мононуклеотид) внутрішньовенно по 10 мл на 0,9% NaCl 200 мл протягом 7 днів. У 21 (65,6%) пацієнта ми відзначили достовірне зниження рівня іонізованого Са і паратгормону на 1-шу добу післяопераційного періоду ($p < 0,05$), тобто виявили у них ознаки ГПТ.

Аналізуючи результати лікування хворих, ми відзначили достовірне підвищення рівнів іонізованого Са і паратгормону тільки у групі II ($p < 0,05$), яке відбувалося вже на 3-тю добу лікування, а на 7-му добу ці показники практично у всіх пацієнтів достовірно не відрізнялися від групи норми ($p > 0,05$), що пояснюється антигіпоксантним ефектом комбінованого препарату, внаслідок якого покращується оксигенація тканин.

На 1-шу добу післяопераційного періоду ми відзначили достовірне підвищення продуктів ОМБ ($p < 0,05$) і достовірне зниження ферментів АОС ($p < 0,05$) в обох досліджуваних групах порівняно з групою норми. У пацієнтів, яким додатково призначали комбінований препарат, зазначені показники досить швидко нормалізувалися і вже на 7-му добу достовірно не відрізнялися від групи норми практично у всіх хворих ($p > 0,05$), що пояснюється антиоксидантним ефектом препарату, в основі якого лежить здатність до підвищення рівнів клітинних антиоксидантів за рахунок активного компонента бурштинової кислоти.

Висновки. З метою покращення результатів хірургічного лікування хворих на РЩЗ для профілактики та лікування післяопераційного ГПТ патогенетично обґрунтованим є призначення антигіпоксантно-антиоксидантної терапії, що сприяє активному відновленню функції ПЩЗ.

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ПЕРВИННО НЕОПЕРАБЕЛЬНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

І.І. Смоланка, В.С. Іванкова, О.М. Іванкова
Національний інститут раку МОЗ України, Київ
oksana_ivankova@ukr.net

Вступ. У багатьох країнах світу швидко збільшується тривалість життя населення і разом з тим підвищується захворюваність на рак у людей похилого віку, загальний стан здоров'я яких суттєво відрізняється від стану здоров'я хворих інших вікових груп, що зумовлено наявністю супутніх захворювань. Це часто є перешкодою до застосування комплексного лікування в повному обсязі. У зв'язку з цим передопераційна протипухлинна терапія при первинно неоперабельному раку молочної залози (РМЗ) у хворих похилого та старечого віку, у яких соматичні хвороби є протипоказанням до проведення передопераційної поліхіміотерапії, а хірургічне втручання на першому етапі лікування неможливе через місцеву розповсюдженість процесу, потребує нестандартного та індивідуального підходу. У дослідженні вивчали ефективність променевої терапії (ПТ) на тлі радіомодифікатора в неоад'ювантному режимі.

Мета: підвищення ефективності неоад'ювантного лікування хворих похилого віку на первинно неоперабельний РМЗ шляхом подолання радіорезистентності та підсилення контролю над пухлиною.

Об'єкт і методи. Під час дослідження проводили спостереження за 53 хворими на місцево-поширений РМЗ IIБ–IIIБ стадії віком від 60 до 83 років. Пацієнткам контрольної групи (27 жінок) курс дистанційної ПТ застосовували за радикальною програмою — опромінювали молочну залозу (разова вогнищева доза (РВД) 2 Гр, до сумарної вогнищевої дози (СВД) 40–45 Гр), пахвові лімфатичні вузли (РВД 2 Гр, до СВД 40 Гр), парастернальну та надключичну ділянки (РВД 2 Гр, до СВД 40-45 Гр). У хворих основної групи (26 жінок) курс ПТ проводили на фоні щоденного прийому цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду. Застосовували капецитабін у дозі 1000 мг/м^2 2 рази на добу (зранку та ввечері), який приймали курсами по 2 тиж з подальшою тижневою перервою, чи тегафур у дозі 750 мг/м^2/добу щоденно впродовж усього курсу ПТ (розподіляючи добову дозу на 2 прийоми) з метою радіомодифікації. Усім хворим проводили відповідну терапію супроводу.

Результати. Ефект від терапії, згідно з даними моніторингових досліджень, був більш вираженим у хворих основної групи, в якій проводили опромінення на фоні фторпіримідинів. У 73,08% випадків відзначено часткову або повну регресію пухлини. У пацієнток контрольної групи, де застосовували традиційні курси ПТ, показники повної та часткової регресії були значно нижчими (48,15%). При оцінці токсичності відмічено, що різниця у змінах показників гемопоезу (які не перевищували II ступеня токсичності) серед хворих дослідної та контрольної груп не була вірогідною. Вираженість побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту не перевищувала I ступеня токсичності.

Висновок. Застосування ПТ у поєднанні з фторпіримідинами сприяє посиленню циторедуктивного ефекту протипухлинної терапії та подоланню резистентності пухлин і є доцільним при лікуванні пацієнтів із первинно неоперабельним РМЗ, у т. ч. у хворих похилого віку.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ МАГНІТОТЕРМІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

І.І. Смоланка, В.Е. Орел, І.В. Досенко, О.Ф. Лигирда, А.Д. Лобода
Національний інститут раку МОЗ України, Київ
antonloboda@gmail.com

Мета: підвищити ефективність лікування хворих на місцевопоширені форми раку молочної залози (МП РМЗ) шляхом розробки та впровадження методики комплексного лікування з використанням магнітотермії (МТ).

Об'єкт і методи. Завдяки тривалому терміну використання МТ при лікуванні хворих на МП РМЗ у клініці Національного інституту раку стало можливим оцінити безпосередні та віддалені результати використання МТ. Проаналізовано результати комплексного лікування 244 хворих на МП РМЗ стадії IIБ–IIIБ: основну групу склали 119 пацієнток, яким проводили неоад'ювантну поліхіміотерапію (НПХТ) за схемою FAC із використанням МТ, контрольну — 125 пацієнток, у яких застосовували НПХТ за схемою FAC без використання МТ.

За даними клініко-рентгенологічного дослідження у хворих, які отримали НПХТ із використанням МТ, повної регресії пухлин досягнуто у 9,2% проти 4,8% хворих контрольної групи. Часткову регресію пухлини зареєстровано у 46,2% пацієнток основної групи та у 37,6% — контрольної. Стабілізацію процесу виявлено у 40,3 та у 50,4% пацієнток відповідно. Прогресування пухлинного процесу в основній групі відзначено у 4,3% пацієнток, у контрольній групі — у 7,2%. Вивчення 3-річної безрецидивної та загальної виживаності продемонструвало перевагу ефективності лікування з використанням МТ. Дослідження триває.

Висновок. Отримані результати свідчать, що проведення НПХТ із використанням МТ при комплексному лікуванні хворих на МП РМЗ покращує результати терапії.

ПРОВЕДЕННЯ ДЕТЕКЦІЇ СТОРОЖОВОГО ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ. РОЗШИРЕННЯ ПОКАЗАНЬ

І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, О.І. Костриба, О.Ф. Лигирда
Національний інститут раку МОЗ України, Київ
anvalvi@yandex.ru

Вступ. Однією з актуальних проблем в онкомамології залишається визначення раціонального обсягу лімфодисекції при початкових стадіях раку молочної залози (РМЗ). Проведення повної регіонарної лімфодисекції призводить до численних післяопераційних ускладнень і часто не є виправданим.

Мета: покращення якості життя пацієнток, оперованих з приводу РМЗ.

Об'єкт і методи. Донедавна вважалося, що наявність неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) в анамнезі є протипоказанням до детекції сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) у хворих на РМЗ. У світі розпочато дослідження в цьому напрямі. Попередні результати дають оптимістичні прогнози. Нами досліджено 95 пацієнток із РМЗ у початкових стадіях при розмірі пухлини < 3 см та 7 пацієнток зі стадією IIа–IIб при розмірі пухлини > 3 см віком від 39 до 65 років. Хворим до операції проводили КТ-дослідження та лімфосцинтиграфію з метою оцінки стану регіонарних ЛВ. При встановленні РМЗ T *in situ*, T1N0M0 та T2N0M0 (T < 3 см) інтраопераційно проводили дослідження СЛВ. У пацієнток з IIа–IIб стадією (T2N0M, де T > 3 см, та T3N0M0) спочатку застосовували НПХТ (2–4 курси), а потім інтраопераційно виконували дослідження СЛВ. Методика сцинтиграфічної візуалізації та інтраопераційної детекції СЛВ за допомогою гамма-лічильника (25 хворих із початковими стадіями) складалася з двох етапів. Для проведення статичної сцинтиграфії мічений ^{99m}Tc нанокол (0,4 мл, активністю 200–400 МБк) вводили перитуморально (підшкірно, над пухлиною). У разі успішної візуалізації СЛВ на шкірі пацієнтки відмічали його проекцію та через 1 добу виконували інтраопераційну детекцію СЛВ за допомогою портативного гамма-лічильника, проводили його резекцію та гістологічний експрес-контроль. Для детекції СЛВ хромографічним методом (70 хворих із початковими стадіями) під час операції було використано 1% водний розчин метиленового синього, 3 мл якого вводили навколо пухлини. Накопичення препарату в місцях розташування СЛВ спостерігали через 15 хв, забарвлений СЛВ вилучали та проводили гістологічне експрес-дослідження, за результатами якого виконували регіонарну лімфодисекцію в необхідному обсязі. Аналогічним хромографічним методом було проведено детекцію СЛВ у 8 хворих після проведеної НПХТ.

Результати. Візуалізація СЛВ із використанням ^{99m}Tc-наноколу була успішною у 92%. При візуалізації СЛВ у хворих з початковими стадіями розчином барвника ефективність методу становила 91,4%. При «негативних» СЛВ та морфологічному підтвердженні N0 у пацієнток із РМЗ *in situ* та T1N0M0 повну регіонарну лімфодисекцію не виконували, що не вплинуло на віддалені результати лікування та допомогло уникнути багатьох післяопераційних ускладнень. У хворих після НПХТ невдалу детекцію СЛВ відзначено в 1 випадку, ефективність методу становила 87,5%.

Висновки. Інтраопераційне дослідження СЛВ є сучасним й ефективним методом детекції стану ЛВ, яке дозволяє визначити показання та обсяг лімфодисекції при лікуванні пацієнтів із початковими стадіями РМЗ, що суттєво покращує якість їхнього життя. Детекцію СЛВ у хворих після НПХТ доцільно і перспективно продовжувати й надалі.

ІНГІБІТОРИ 5-АЛЬФА РЕДУКТАЗИ В ПРОФІЛАКТИЦІ РАКУ ТА ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, П.С. Вукалович, О.В. Буйвол, О.А. Кононенко, Р.А. Литвиненко, М.В. Пікуль, М.В. Чепурнатий
Національний інститут раку МОЗ України, Київ
uvitruk@ukr.net

Вступ. Інгібітори 5-альфа редуктази перешкоджають перетворенню тестостерону в значно активнішу його форму — дигідротестостерон. Цей механізм дії лежить в основі як лікування доброякісної гіперплазії, так і профілактики раку передміхурової залози.

Мета: оцінити ефективність використання інгібітору 5-альфа редуктази (фінастерид) у лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Об'єкт і методи. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування 103 хворих на гіперплазію передміхурової залози, які з квітня 2008 р. по березень 2015 р. перебували під амбулаторним спостереженням у Національному інституті раку. Вік пацієнтів коливався від 56 до 82 років (65,5 ± 11,2 року). Рівень загального простатспецифічного антигену (ПСА) у сироватці крові становив від 3 до 50 нг/мл (26,2 ± 14,6 нг/мл). Індекс простатспецифічних симптомів (I-PSS) — від 5 до 20 балів (13,4 ± 6,3 бала). Об'єм передміхурової залози за даними трансректального ультразвукового дослідження становив від 42 до 83 см^3 (61,4 ± 10,7 см^3). Урофлоуметричний індекс (УФІ) в середньому становив 9,3 ± 2,2 мл/с. У всіх хворих даних стосовно раку передміхурової залози до рандомізації не виявлено.

Залежно від виду лікування хворих розділено на дві групи: до I групи увійшли 52 (50,5%) хворих, яким було призначено блокатори альфа-адренорецепторів у стандартній дозі, до II групи — 51 (49,5%) пацієнт, яким призначено фінастерид у дозі 5 мг/добу. У подальшому всім пацієнтам проводили щорічний огляд кожні 3 та 9 міс, що включав контроль рівня ПСА та ректальне обстеження. Якщо виявляли зміни при ректальному обстеженні або рівень ПСА ставав вищим за початковий, пацієнтам виконували трансректальну мультифокальну біопсію передміхурової залози щонайменше із 6 ділянок. При виявленні раку передміхурової залози хворим проводили лікування згідно зі стандартами, прийнятими в Україні. Якщо рак не був виявлений, пацієнтів далі лікували відповідно до розподілених груп. Статистичної різниці між групами за віком, рівнем ПСА, I-PSS, об'ємом передміхурової залози та УФІ не виявлено ($p > 0,2$).

Результати. Період спостереження за хворими становив від 6 до 84 міс (39,6 ± 24,2 міс). У цьому проміжку часу померли 8 (7,8%) пацієнтів від супутньої патології, 4 (7,7%) та 4 (7,8%) особи відповідно в I та II групі ($p > 0,1$). Рак передміхурової залози ді-

агностовано у 9 (17,3%) хворих I групи та у 6 (11,8%) — II групи, що свідчить про те, що фінастерид на 30% знижує відносний ризик виникнення раку передміхурової залози ($p < 0,001$). У подальшому всім хворим, у яких діагностовано рак передміхурової залози, була виконана радикальна простатектомія.

Порівнюючи показники в обох групах в середньому через 3 роки від початку лікування, статистичної різниці в індексі I-PSS ($8,9 \pm 2,4$ та $8,7 \pm 2,1$) та УФІ ($12,3 \pm 3,1$ та $12,0 \pm 2,9$) не виявлено ($p > 0,05$). Проте статистично достовірним було зменшення об'єму передміхурової залози в групі фінастериду, ніж у I групі (42,9 проти 56,5 см^3), що є свідченням того, що блокатори альфа-адренорецепторів не усувають гіперплазію передміхурової залози, а лише покращують сечовипускання.

Висновки. Фінастерид зменшує об'єм передміхурової залози, покращує чутливість ПСА, біопсії передміхурової залози та пальцевого ректального обстеження, що сприяє виявленню раку передміхурової залози на ранніх стадіях. Профілактика раку передміхурової залози, завдяки прийому фінастериду, дозволяє знизити ризик виникнення цього захворювання на третину, крім цього, є ефективним у лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози на фоні якої розвивається її аденокарцинома.

ЧИ МОЖЕ ЗМЕНШЕННЯ ПОПУЛЯЦІЇ ЖИТТЄЗДАТНИХ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН СЛУЖИТИ РЕЛЕВАНТНИМ КРИТЕРІЄМ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ?

О.О. Фільченков

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

apoclub@i.ua

Як відомо, клітини первинних і вторинних пухлинних новоутворень постійно «скидаються» у кров- і лімфотік, забезпечуючи тим самим дисемінацію пухлинного процесу. Слід зазначити значущу роль циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК) не тільки в процесах метастазування, а й у повторній інфільтрації первинного пухлинного вогнища. Хоча в кровотік може потрапляти велика кількість пухлинних клітин (наприклад, з карциноми молочної залози діаметром 1 см у систему циркуляції щодня надходить близько 2 млн клітин), у системі циркуляції ЦПК мають вкрай низьку виживаність: частота їхнього виявлення там становить близько 1 клітини на 10^6–10^7 лейкоцитів або навіть рідше. При цьому ЦПК можна спостерігати на будь-якій стадії захворювання, у тому числі до виявлення первинного пухлинного вузла. Визначення ЦПК у крові є доцільним у більшості хворих із солідними пухлинами, оскільки дозволяє: 1) більш точно визначити поширення пухлинного процесу гематогенним шляхом; 2) прогнозувати ступінь ризику виникнення рецидивів і метастазів і 3) оцінити ефективність призначеної терапії. Діагностично значущий поріг кількості пухлинних клітин у периферичній крові становить 5 ЦПК у 7,5 мл крові (технологія CellSearch™, схвалена Управлінням з санітарного нагляду за якістю продуктів харчування і лікарських засобів США). Наявність понад 5 ЦПК у тому самому об'ємі периферичної крові завжди асоціюється з поганим прогнозом.

При застосуванні хіміотерапевтичних засобів ЦПК можуть бути сурогатним маркером для оцінки відповіді на лікування та вибору тактики ведення хворого. Визначення ЦПК у периферичній крові дає можливість моніторити ефективність терапії в режимі реального часу, уникаючи інвазивних повторних біопсій. При цьому в більшості досліджень у пацієнтів із повною або частковою відповіддю на проведену терапію переважно виявляють апоптотичні ЦПК, тоді як наявність життєздатних ЦПК найчастіше пов'язують з прогресуванням захворювання. Разом з тим є дані, які не підтверджують вищезазначений факт.

У доповіді висвітлено аналіз сучасних технологій виявлення ЦПК, обговорено результати оцінки вмісту ЦПК у хворих на рак молочної і передміхурової залози залежно від типу пухлини, стадії захворювання, статусу пацієнта (до, під час або після застосування лікарських засобів), а також розглянуто перспективи повсякденного використання ЦПК-тесту в онкологічній практиці.

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ОБРОБКИ ДАНИХ МІКРОАРЕЙ ЕКСПЕРИМЕНТІВ НА ВИЗНАЧЕННЯ ПРОФІЛІВ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ В ЗРАЗКАХ РАКОВИХ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

А.О. Фролова[1], В.С. Бондаренко[2], М.Ю. Оболенська[1]

[1]Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

[2]Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ

a.o.frolova@imbg.org.ua

Вступ. Розвиток мікроарей-технологій сприяв накопиченню великої кількості даних з визначення профілів генної експресії раку молочної залози (РМЗ) людини. Генні сигнатури — набори конкретних генів, чий профіль експресії асоціюється з певним фенотипом ракової клітини, вже зараз застосовують разом з різними клінічними параметрами для більш точної класифікації типів РМЗ. Однак використання цього методу ускладнене високою гетерогенністю даних, що спричинено застосуванням різних мікроарей-платформ і застарілими анотаціями проб мікроарей-чипів.

Мета: дослідити, як впливають методи обробки даних мікроарей-експериментів, отриманих на різних платформах, на визначення профілів генної експресії.

Об'єкт та методи. Оброблено та інтегровано дані з 871 зразка РМЗ, отриманих у 4 різних дослідженнях з використанням 3 різних платформ: Affymetrix HG U133 Plus 2.0, Affymetrix HuGene 1.0 ST та Illumina HumanWG-6 v3.0. Обробку та аналіз даних, зокрема переанотування проб, нормалізацію та усунення варіативності даних експресії, спричиненої технічними відмінностями в проведенні експериментів (так званий batch-effect), і класифікацію зразків за профілями генної експресії виконали в програмному середовищі R із застосуванням програмних додатків Bioconductor і власних скриптів.

Результати та висновки. 1. Переанотування проб мікроарей-чипа, тобто встановлення відповідностей нуклеотидних послідовностей проб до оновленої версії нуклеотидної бази транскриптому, суттєво впливає на визначення профілів генної експресії з платформи HG U133 Plus 2.0, меншою мірою — з платформи HuGene 1.0 ST та майже не впливає на дані з платформи Illumina HumanWG-6 v3.0. З-поміж використаних платформ проби на платформі Illumina HumanWG-6 v3.0 мають найбільшу чутливість і специфічність до транскриптів-мішеней.

2. Об'єднання даних різних досліджень із різних платформ дозволяє отримати більш зважені результати і, зокрема, розділити зразки РМЗ за профілем експресії генів (молекулярним типом) більш точно, ніж у кожному дослідженні окремо.

ДИСГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН — ФАКТОР КЛІТИННОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ ПУХЛИН ТА ПРОБЛЕМА ТЕРАПІЇ ХВОРИХ

В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

chekhun@yahoo.com

Дослідження в галузі молекулярної онкології кінця XX століття ознаменовані ідентифікацією факторів формування молекулярного профілю злоякісних клітин. Однак з'ясувалося, що отриманої лавини інформації є недостатньо для визначення гетерогенності клітинної спільноти та оцінки їх поведінки, яка може ініціюватися комплексом факторів позапухлинної мережі складного і динамічного мікрооточення. Активація стромальних клітин і компонентів екстрацелюлярного матриксу паренхіми пухлини сприяє інтерактивній взаємодії пухлини й організму. Згідно з численними дослідженнями і теоретичними узагальненнями широкий діапазон клінічних проявів пухлинного процесу зумовлений клітинним поліморфізмом у межах однієї гістологічної форми і навіть молекулярних підтипів.

Значна дестабілізація молекулярно-генетичних та епігенетичних параметрів, а також факторів мікрооточення впливає на ієрархію клітинної популяції, агресивність перебігу злоякісного процесу, чутливість до хіміопроменевої терапії та розвиток метастатичного потенціалу. Сучасні можливості імуногістохімічних досліджень дозволяють виявляти їх відмінності за маркерами проліферативної активності, змінами сигнальних шляхів, адгезивних, інвазивних властивостей. Особливого значення при гормонозалежних пухли-

нах має визначення рецепторного статусу як ключового маркера та етіопатогенетичного фактора злоякісного процесу.

Відомо, що за нормальних умов гормони діють як елементи фізіологічної регуляції поділу, диференціювання та процесу апоптозу. Гормональний дисбаланс є тим фоном, який підвищує не лише ризик розвитку злоякісного процесу, але й маскує виникнення, перебіг та ефективність терапії. Незаперечним фактом є виникнення пухлинного процесу у період зміни гормонального статусу організму. До лідерів формування вікового стресового синдрому, перш за все, належать статеві стероїдні гормони — естрогени, андрогени і прогестерон, які реалізують свої ефекти через численні метаболічні та сигнальні мережі. Існує думка, що дефіцит стероїдних гормонів сприяє розвитку передусім раку молочної залози (РМЗ) та раку передміхурової залози (РПЗ). Крім того, і феномен резистентності, і рівень злоякісності клітин часто пов'язані також з експресією рецепторів гормонів.

Згідно з нашими дослідженнями процес вироблення резистентності в клітинах РМЗ людини лінії MCF-7 під дією підвищення концентрацій цисплатину та доксорубіцину супроводжується зміною в гормонально-рецепторному статусі клітин, що пов'язано зі зниженням рецепторів стероїдних гормонів. Також доведено, що рецепторний статус клітинних ліній РМЗ корелює з рівнем популяції стовбурових пухлинних клітин і порушенням обміну заліза, а у порушенні обміну заліза значна роль відводиться гепсидину — гормональному фактору печінки, який регулює обмін заліза та впливає на його концентрацію при розвитку злоякісного процесу.

В одному з наших клініко-генетичних досліджень РМЗ були ідентифіковані гени, різниця експресії яких була доведена при рецепторпозитивному та негативному статусі пухлин. Так, зокрема, експресія маркерів медикаментозної резистентності (P-gp, GST, MT та ін.) визначалася переважно (82%) в пухлинах хворих на РМЗ базального (тричі негативного) підтипу. Ефективність неоад'ювантної терапії пацієнтів із РМЗ базального (тричі негативного) підтипу не перевищувала 20%.

Отже, популяційна нестабільність клітин пухлинного вогнища викликана гормональним дисбалансом як елементом селективного тиску факторів мікрооточення, сприяє створенню «турбулентної» зони в динамічній екосистемі організму, яка потребує значного удосконалення логістики та дизайну фармакотерапії.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ЛАКТОФЕРИНУ В ДОБРОЯКІСНИХ І ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ МОЛОЧНОЇ ТА ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗ

В.Ф. Чехун[1], Н.Ю. Лук'янова[1], Л.З. Поліщук[1], Т.В. Задворний[1], С.О. Собченко[1], Ю.В. Вітрук[2], М.В. Чепурнатий[2], О.Е. Стаховський[2], О.А. Войленко[2], Е.О. Стаховський[2]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
[2]Національний інститут раку МОЗ України, Київ
tito132007@ukr.net

Вступ. Дослідження ролі залізовмісних білків у патогенезі та прогресії пухлинного росту є актуальною проблемою онкології, оскільки вони задіяні не тільки у багатьох фізіологічних процесах, але й у пухлинному рості. Зокрема, проведеними нами у 2013–2015 рр. дослідженнями встановлено зміни експресії феритину і трансферину у хворих на рак молочної залози (РМЗ), високі показники яких асоційовані з агресивністю пухлинного росту. Інший, менш вивчений, залізозв'язуючий білок лактоферин (ЛФ) також має низку важливих біологічних функцій — протипухлинну, антибактеріальну, антиоксидантну та імунорегулюючу, контроль проліферації та диференціювання клітин. Проникаючи в ядра клітин, він зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК і активує процеси транскрипції, але його значення у патогенезі гормонозумовлених злоякісних пухлин залишається остаточно не вивченим. Це повною мірою стосується РМЗ і раку передміхурової залози (РПЗ), які є найбільш розповсюдженими формами онкологічної патології як в Україні, так і в усьому світі та пов'язані зі змінами гормонального статусу організму жінок і чоловіків.

Мета: оцінити клініко-патологічні характеристики та особливості експресії ЛФ у клітинах доброякісних та злоякісних пухлин молочної та передміхурової залоз.

Об'єкт і методи. У дослідження залучено 48 хворих на РМЗ I–II стадії (16 — фіброаденома, 32 — РМЗ) та 13 пацієнтів із РПЗ I–II стадії (7 — аденома, 6 — РПЗ). Вік хворих на РМЗ коливався від 28 до 72 років, на РПЗ — від 42 до 84 років. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження експресії ЛФ за стандартною методикою проведено на парафінових зрізах біоптатів та операційного матеріалу. Як контроль використано результати імуногістохімічного дослідження візуально незміненої тканини молочної та передміхурової залоз. Оцінку результатів імуногістохімічного дослідження проводили за допомогою методу H-score (бальна оцінка). Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму STATISTICA 6.0.

Результати. Аналіз перших результатів порівняльного клініко-морфологічного та імуногістохімічного дослідження встановив різноспрямований характер експресії ЛФ у немалігнізованих і пухлинних клітинах молочної та передміхурової залоз. Найбільші середні показники експресії ЛФ (246 ± 8,6 бала) з індивідуальними коливаннями від 210 до 270 балів відзначено в клітинах немалігнізованої тканини передміхурової залози та пухлинних клітинах хворих на РМЗ, тоді як низькі показники експресії ЛФ (< 100 балів) — у немалігнізованих клітинах молочної залози та у клітинах РПЗ. Фіброаденоми молочної залози та аденоми передміхурової залози характеризувалися середнім рівнем експресії ЛФ з індивідуальними коливаннями від 110 до 167 балів.

Висновки. Одержані результати, незважаючи на невеликий обсяг клінічного матеріалу, вказують на асоціацію ЛФ зі злоякісними пухлинами та різноспрямований характер його експресії у пухлинних клітинах хворих на РМЗ і РПЗ. Безумовно, такі комплексні дослідження будуть продовжуватися з метою встановлення ролі цього залізовмісного білка у патогенезі та прогресії пухлинного росту у молочній та передміхуровій залозах. Подальші узагальнення результатів клініко-патологічних і молекулярно-біологічних досліджень РМЗ і РПЗ, зокрема експресії ЛФ, дозволять виділити нові діагностичні і прогностичні маркери гормонозумовлених злоякісних пухлин, що важливо для проведення персоналізованої терапії.

ЕКСПРЕСІЯ ФЕРИТИНУ У ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ ТА ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЯ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК ПОКАЗНИКИ МІЖПУХЛИННОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

С.В. Чехун[1], Н.Ю. Лук'янова[1], Л.З. Поліщук[1], О.Є. Новак[2], С.О. Собченко[2]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
[2]Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ
chekhun@yahoo.com

Вступ. Метаболізм заліза при онкологічних захворюваннях привертає пильну увагу багатьох дослідників протягом останніх двох десятиріч. Нагальна необхідність вивчення залізовмісного білка феритину (ФЕР) у хворих на рак молочної залози (РМЗ) диктується його біологічним значенням у пухлинному рості, метаболізмі пухлинних клітин і формуванні резистентності до цитостатиків (Davis M., Clarke S., 2013; Chekhun V.F. et al., 2013, 2014).

Мета: дослідити експресію ФЕР у клітинах РМЗ і концентрацію ФЕР у сироватці крові (ФЕРС) хворих залежно від клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу, у тому числі від молекулярного підтипу РМЗ.

Об'єкт і методи: хірургічно видалені пухлини і сироватка крові хворих на РМЗ; загально-клінічні, гістологічний, імуногістохімічний, імуноферментний, статистичні методи дослідження.

Результати. Обстежено 151 хвору на РМЗ I–II стадії (N1N0M0 — N2N1–2M0). Середній вік хворих — 56,5 ± 9,6 року. При морфологічному дослідженні пухлин діагностовано інфільтративні варіанти протокового та часточкового раку. Імуногістохімічне дослідження показало варіабельність експресії ФЕР у пухлинах залежно від віку хворих: частота ФЕР+ пухлин (62,3%) була вищою у пацієнток старше 60 років порівняно з хворими віком до 60 років (37,7%; $p < 0,05$). Кількість ФЕР+ пухлин була достовірно більшою: у хворих на часточковий рак порівняно з протоковим; у пацієнток з низьким ступенем диференціювання пухлини — порівняно з високим; у хворих на РМЗ базального молекулярного підтипу — порівняно з люмінальними А та Б підтипами.

Дослідження концентрації ФЕРС виявило гетерогенність показників з індивідуальними коливаннями від 121,4 до 387,3 нг/мл і перевищення максимальних референтних значень у 67% хворих. Встановлено достовірне підвищення концентрації ФЕРС у хворих

віком старше 50 років, за наявності низького ступеня диференціювання пухлини, при РМЗ базального підтипу (234,9±23,3 нг/мл) порівняно з люмінальними А та Б підтипами (відповідно 157,6 ± 22,1 та 157,6 ± 19,1 нг/мл). Між експресією ФЕР і показниками ФЕРС виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок (r = 0,46).

Висновки. Одержані результати вказують на асоціацію змін метаболізму ФЕР на рівні пухлинних клітин і організму. Встановлено міжпухлинну гетерогенність РМЗ різних молекулярних підтипів залежно від експресії ФЕР, що найбільше виражена у хворих на РМЗ базального підтипу, для якого характерний несприятливий прогноз. Зазначене свідчить про можливість використання ФЕР як показника агресивності РМЗ і необхідність розробки персоналізованих схем лікування хворих з урахуванням порушень метаболізму заліза.

ОЦІНКА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ГОРМОНО-РАДІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НЕМЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

П.Г. Яковлев[1,2], Л.В. Вінцевич[1], Р.І. Верещако[2]

[1]Київський міський клінічний онкологічний центр
[2]Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ
Pavel_3@hotmail.com

Вступ. Дистанційна променева терапія (ДПТ) належить до ефективних методів лікування при раку передміхурової залози (РПЗ), що забезпечує радикальний контроль при органо-локалізованому процесі. При місцево-поширеному перебігу захворювання ДПТ займає важливе місце в комплексі заходів з покращення онкологічної виживаності хворих. Комбінація ДПТ із гормональною терапією має на меті підвищення як функціональних, так і морфологічних показників ефективності лікування.

Мета: оцінити ефективність комбінованої гормоно-променевої терапії при РПЗ за допомогою морфологічних і функціональних критеріїв.

Об'єкт і методи. За період з 1997 по 2013 р. у відділенні радіології Київського міського клінічного онкологічного центру пролiковано 1041 хворого на РПЗ. Для досягнення мети роботи методом випадкових цифр для ретроспективного аналізу було відібрано 70 історій хвороб. Середній вік хворих становив 72 роки (від 58 до 88 років). Усі пацієнти були обстежені в повному обсязі згідно зі стандартами обстеження. Гормональна терапія за схемою максимальної андрогенової блокади (флутамід 250 мг 3 рази на добу, аналог лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону — 1 ін'єкція на 28 діб) була призначена протягом 3 міс до ДПТ та 3 міс з моменту початку ДПТ. Усі хворі проходили лікування на лінійному прискорювачі Siemens Oncor Impression Plus з енергією променя фотонів 6 та 15 МВ. Загальна доза опромінення становила 74–78 Гр, поділена на дві фракції: 40 Гр — на малу миску, 34–38 Гр —на передміхурову залозу. Разова добова доза становила 2 Гр. Оцінку стану хворого проводили до початку лікування, перед початком ДПТ та через 3; 6; 9 та 12 міс після її завершення. Критерії оцінки: скарги хворого з боку сечовипускання, показник ПСА загального, дані ректального огляду передміхурової залози, обсяг передміхурової залози за даними трансректального ультразвукового дослідження. За сукупністю цих критеріїв загальну ефективність оцінювали як повну ремісію (нема скарг з боку сечовипускання, ПСА стабільний у межах норми, ректально передміхурова залоза незмінена, зменшення обсягу передміхурової залози, немає потреби в спеціальному лікуванні), стабілізацію процесу (пацієнт потребує інтермітуючого гормонального лікування при погіршенні будь-якого показника), прогресію хвороби (хворий потребує постійної гормональної, хіміо- чи/та симптоматичної терапії).

Результати. Повної ремісії досягнуто у 34 (48,6%), стабілізацію процесу — у 22 (31,4%) пацієнтів, прогресію захворювання зареєстровано у 14 (20,0%) хворих.

Висновок. Комбінована гормональна радіотерапія є ефективним методом лікування при неметастатичному раку передміхурової залози у 48,6% хворих. Це потребує вдосконалення діагностичного та лікувального алгоритмів для підвищення ефективності терапії.

СОЛІДНО-ПСЕВДОПАПІЛЯРНА ПУХЛИНА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІЧНІ ТА ЦИТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Т.М. Ярощук, Л.С. Болгова, Є.О. Логінова, Т.М. Туганова, О.І. Алексеєнко, С.В. Мариненко, М.Г. Махортова

Національний інститут раку МОЗ України, Київ
yaroshuk.tat1980@gmail.com

Вступ. Солідно-псевдопапілярна пухлина (СППП) підшлункової залози — рідкісна пухлина з невизначеним походженням, що розвивається переважно у жінок молодого віку та має епітеліальний, мезенхімальний та ендокринний імунофенотип.

Мета: визначити найбільш характерні цитоморфологічні ознаки СППП підшлункової залози та зіставити їх із клініко-рентгенологічними даними.

Об'єкт і методи. Проведено аналіз архівних даних Національного інституту раку за 25 років (1990–2015 рр.): ретроспективний перегляд цитологічних препаратів, забарвлених за методом Папенгейма, аналіз клініко-рентгенологічних даних, результатів цитологічних і гістологічних досліджень.

Результати. Виявлено 4 випадки СППП. Усі хворі — жіночої статі віком від 12 до 47 років. Пухлина в 2 випадках локалізувалася в хвості, в 2 — у тілі підшлункової залози. За даними ультразвукового дослідження, пухлини гіподенсні, з чіткими рівними контурами, розмірами від 3 до 6 см у діаметрі. У результаті цитологічного дослідження матеріалу, отриманого при пункційній біопсії новоутворення, встановлено діагноз злоякісної пухлини з більшою ймовірністю нейроендокринної природи. Мікроскопічно СППП представлена солідними, папілярними структурами у вигляді скупчень мономорфних дрібних клітин навколо фіброзно-судинних утворень (тонкостінних капілярів), рідше — у вигляді псевдорозеток. Цитоплазма клітин еозинофільна, переважно без чітких контурів, у деяких клітинах — світла, прозора, з чіткою облямівкою по периферії, інколи дрібновакуолізована. Ядро займає ⅓ клітини, розташоване переважно центрально. Ядра клітин округлої та овальної форми, нормохромні, з ніжним дрібнозернистим малюнком хроматину та поодинокими дрібними ядерцями.

Висновки. 1. Схожість цитоморфологічної картини СППП підшлункової залози з епітеліальними та нейроендокринними пухлинами зумовлює деякі діагностичні труднощі. 2. Встановлення цитологічного діагнозу СППП на доопераційному етапі потребує комплексного підходу з урахуванням клінічних (переважно жінки молодого віку), рентгенологічних (чіткі контури пухлини) і найбільш характерних цитоморфологічних особливостей (значна кількість мономорфних клітин у вигляді папілярних структур і псевдорозеток). 3. Уточнення морфологічного діагнозу СППП можливе із застосуванням імуноморфологічного дослідження.

THE FREAQUENCY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF CANCER STEM CELLS CD44+/CD24– IN PATIENTS WITH BREAST CANCER OF BASAL SUBTYPE

S.V. Chekhun, N.O. Novak

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv
chekhun@yahoo.com

Background. Breast cancer (BC) is one of the most widespread of female cancer forms in many countries of the world. BC has a feu molecular subtype (luminal A, luminal B, HER2/neu positive, basal) and various clinical courses, that is the basis for more pronounced study of BC biology.

Aim: To determine the histological type, molecular subtype and frequency of tumors with immunohistochemical markers of cancer stem cells (CSC) CD44+/CD24– in BC.

Object and Methods. Surgical material of 132 patients with BC stage I–II (mean age — 50.2 ± 3.1 years) was studied. Clinical, morphological, immunohistochemical (expression CD44+/CD24– in tumor cells), statistical methods were used.

Results. BC is characterized by heterogeneity of histological type (ductal and lobular), and molecular subtypes, and expression of CSC

markers (CD44+/CD24−). Immunohistochemical study of CSC markers expression has detected their expression in 34 (25.8%) patients with BC of different molecular subtypes. The highest frequency of cells with expression of CSC markers was in patients with basal molecular subtype (44.8% patients). Most of patients with cell phenotype CD44+/CD24− had BC stage I (34.3%). Statistical processing of data has shown that Yule colligation coefficient equal to 0.28 ($p > 0.05$) that argues poor correlation between stage of tumor process and number of tumors with positive expression of CSC markers. But the high correlation between presence of cells with expression of CSC markers and BC metastases in regional lymph nodes was shown (Yule colligation coefficient equals 0.943; $p < 0.05$). Difference in overall survival of patients with BC of basal molecular subtype depending from expression in tumor cells of markers of CSC CD44+CD24− was detected. Survival of patients with BC basal subtype were lower at presence of such cells in tumors ($p < 0.05$). The significant changes in survival of other patients from expression of CSC markers was not determined ($p > 0.05$).

Conclusion. The quantity of tumor cells with CSC markers CD44+CD24− within of BC basal molecular subtype may be additional criterion for value of such important biological characteristic of BC as metastatic potencial, and for predictive evaluation of individual potential of tumor to aggressive clinical course.

PROGNOSTIC VALUE OF MOLECULAR MARKERS FOR PATIENTS WITH BREAST CANCER

D.O. Shapochka[1], T.V. Shapochka[2], S.P. Zaletok[1], M.I. Gnidyuk[3]
[1]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine
[2]Taras Shevchenko National University, Kyiv
[3]Ivano-Frankivsk Regional Oncology Dispensary, Ivano-Frankivsk

Background. The basis for the choice of breast cancer (BC) treatment strategy for today is the status of ER, PR and Her2/neu, but it is appropriate to expand the range of studied markers because they give additional information about tumor and promote the individualization of therapeutic schemes.

Object and Methods. 132 patients with invasive ductal carcinoma with different Grade were included in the study. Expression of molecular markers was determined by immunohistochemistry on FFPE tumor tissue. Her2/neu status in specimens with IHC 2+ was verified by CISH. To identify the correlation between factors the Pearson coefficient was defined, and verified by χ^2 test. To study the prognostic value of investigated factors the Cox's regression model and Kaplan — Meier method with log-rank test were performed.

Results. Analysis of clinical, morphological and molecular features of tumors showed the relationship between many of them. Thus, the inverse correlation of NF-κB expression with ER ($r = -0.186$, $p = 0.016$), PR ($r = -0.139$, $p = 0.056$) and Bcl-2 ($r = -0.205$, $p = 0.009$); and direct correlation — with Nottingham prognostic index (NPI: $r = 0.191$, $p = 0.014$) and Her2/neu status ($r = 0.199$, $p = 0.011$) were found. It was shown the direct correlation of ODC expression level with p53 ($r = 0.271$, $p = 0.002$) and E-cadherin ($r = 0.201$, $p = 0.016$), which biological sense is controversial and require further research. In addition, it has been found increasing of NPI ($r = 0.399$, $p < 0.01$), proliferation rate (Ki-67: $r = 0.632$, $p < 0.01$) and expression of p65 NF-κB subunit ($r = 0.239$, $p = 0.03$) in the direction: Luminal A (ER+/PR+/Her2-) → Luminal B (ER+/PR+/Her2+) → Her2/neu enriched (ER−/PR−/Her2+) → Basal-like (ER−/PR−/Her2-) subtype. Also, the increasing of p53 ($r = 0.310$, $p < 0.01$) accumulation and decreasing of Bcl-2 ($r = -0.548$, $p < 0.01$) expression in tumors was shown in the direction: Luminal A → Luminal B → Basal-like → Her2/neu enriched subtype.

Statistical analysis of prognostic value of studied factors shown that proliferation rate (Ki-67: $\beta = 1.352$, $p = 0.022$) and number of metastasises in axillary lymph nodes ($\beta = 1.856$, $p = 0.008$) are independent prognostic factors. Also, Grade, NPI, stage, Basal-like and Her2/neu enriched subtypes was shown as negative predictors for progression-free and overall survival, while ER, PR, Bcl2 and Luminal subtypes — as positive. Moreover, NF-κB and ODC expression were negative predictive factors, but their value was not significant.

Conclusions. According to our results the highest level of NF-κB detected in Basal-like and Her2/neu enriched subtypes of BC. These subtypes as shown in literature and in our study are associated with poor prognosis. These data and negative predictive value (but not significant) of NF-κB expression may indicate poor prognosis and chemoresistance of BC patients with activated NF-κB, but this, in our opinion, requires further research.

STUDY OF ANTITUMOR ACTIVITY OF CISPLATIN IN COMBINATION WITH HORMONAL DRUGS IN EXPERIMENTAL USE *IN VIVO*

I.G. Tkalia[1], L.I. Vorobyova[1], A.N. Grabovoy[1], V.S. Svintsitsky[1], N.Yu. Lukianova[2], I.N. Todor[2], V.F. Chekhun[2]
[1]National Cancer Institute
[2]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv
j.tkalya@gmail.com

Aim: to study antitumor activity of triptorelin — agonist of gonadotropin-releasing hormone and exemestane — inhibitor of aromatase in monotherapy and in combination with cytostatic drug cisplatin on the model of receptor-positive for estrogens and progesterone transplantable malignant ascites ovarian tumor (OT), to assess tumor response to treatment — treatment pathomorphosis and VEGF expression in tumor cells using different combinations of cytostatic and hormonal drugs.

Object and Methods. 72 female Wistar rats, which underwent intraperitoneal transplantation of ascites OT, by $5 \cdot 10^6$ cells per animal, have been involved in the study. Rats were divided into 8 groups, 9 rats in each group: group 1 — control, animals received physiological solution intraperitoneally and orally; group 2 — rats, which were administered cytostatic cisplatin intraperitoneally; group 3 — animals, which were treated with triptorelin intraperitoneally; group 4 — rats, which were administered exemestane orally; group 5 — animals, which received combination of cisplatin and triptorelin; group 6 — rats treated with combination of cisplatin and exemestane; group 7 — animals, which were administered combination of cisplatin, triptorelin and exemestane; group 8 — rats, which received combination of triptorelin and exemestane. Histological study with assessment of treatment pathomorphosis in OT and immunohistochemical study have been carried out to analyze VEGF expression in OT cells. Survival of animals in the studied groups has been evaluated.

Results. Among animals treated in regimen of monotherapy (groups 2, 3, and 4), the most pronounced antiangiogenic activity in OT has been observed on application of hormonal drugs (triptorelin — 39.4 and exemestane — 33.9%, $p < 0.01$), the highest grade of treatment pathomorphosis in OT has been observed at treatment with cisplatin (relative part of viable tumor tissue (RPVTT) — 11.7%, $p < 0.01$). Combination of triptorelin and exemestane has amplified antiangiogenic activity in OT (12.2%, $p < 0.01$), but has not significantly changed rates of treatment pathomorphosis (RPVTT — 22.1%, $p < 0.05$) and survival of animals (32.2%, $p < 0.01$) as compared with the same rates in rats treated by these hormonal drugs in monotherapy. Combination of cytostatic agent with triptorelin or exemestane has demonstrated significantly high rates of treatment pathomorphosis (RPVTT — 10.1 and 16.2%, respectively) and antiangiogenic activity in OT (21.4 and 15.0%, respectively) as well as the highest survival of animals (100.0 and 85.7%, respectively) as compared with the same one in rats treated in regimen of monotherapy with cisplatin, triptorelin, exemestane or by combination of hormonal drugs. Among animals treated by combination of cytostatic drug with triptorelin, two were cured, and among rats, which received cisplatin and exemestane, one animal was cured.

Conclusions. Triptorelin and exemestane increase antitumor activity of cisplatin in respect to the malignant ascites OT and significantly increase survival of animals, especially when triptorelin and cisplatin are used in combination.

EFFICACY OF ANTICANCER AUTOVACCINE IN COMPLEX TREATMENT IN BREAST CANCER PATIENTS (ANALYSIS OF 10-YEAR SURVEILLANCE DATA)

V.V. Zaychuk[1], R.I. Vereshchako[1], V.E. Cheshuk[1], O.V. Ponomarova[2], O.M. Karaman[2], G.P. Potebnya[2], Z.D. Savtsova[2]
[1]O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv
v.zaychuk@meta.ua

Over the years, the attention of the researchers attracted by application at different stages of treatment for patients with breast cancer

(BC) immunotherapy, the purpose of which is to prevent progression of the disease by destroying residual malignant cells. In 2000–2003 years in Ukraine were conducted clinical trials using cancer autovaccine (CAV) made from the cells of resected tumors by their processing products of *B. subtilis* 7025 according to original method developed in R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine (Patent 7A61K35/12, 38/01, 38/17 № 57869 UA, 2003).

Aim: to assess the efficacy of the application of CAV in complex treatment of patients with BC on the basis of the 5- and 10-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS; without progression of disease and development of relapses and metastases), depending on the stage of the disease, histological type tumor, dynamics of T-cell responses *in vivo* in response to the administered CAV.

Object and Methods. Results of treatment of 176 patients with BC stage IIA–IIB were analyzed. All patients carried out radical surgery. Adjuvant treatment was applied in accordance with national standards. A control group consisted of 119 patients who received standard treatment, basic — 57 patients, who were administered in adjuvant regimen CAV (3-fold injection with an interval of 7 days, revaccination later 1 and 3 months). Statistical analysis of the data were conducted by StatSoft Statistica 6.1 program and GraphPad Prism, version 6.05, using the Kaplan — Meier method, double sided log-rank test, regression unstratified Cox method. Control and basic group practically did not different in patients age, stage of diseases, histological types of BC, and administered therapy.

Results. 10-year PFS in control group was 31.2%, in basic group — 51.9%, the median of PFS in control group was 4.0 years, in basic group was not achieved, hazard ratio (HR) 0.589 (95% CI 0.389–0.846; $p = 0.008$). The median of OS in control group — 6.0 years, in basic group was not achieved, HR 0.640 (95% CI 0.415–0.932; $p = 0.03$). Patients with BC of the stage of IIA positive effect of CAV (both PFS and OS) showed up at the level of tendencies. An effect of including of CAV in treatment of patients with BC of the stage of IIB was statistically reliable, reducing HR more than by 50% (HR of disease progression — 0.468 (95% CI 0.283–0.817; $p = 0.011$); HR of lethal outcome — 0.495 (95% CI 0.283–0.868; $p = 0.020$)); the median of PFS exceeded such in a control group more than in 3 times (9.0 versus 2.8 years). Vaccinotherapy of patients with infiltrate lobular BC did not render statistically reliable influence on the indexes of PFS and OS, while realization of vaccinotherapy at infiltrative ductal BC reliable improved them (decreasing HR by 64% ($p = 0.003$) and by 52% ($p = 0.009$) respectively). According to our observation adjuvant vaccinotherapy to patients with infiltrating scirrhous BC is not recommended. It is shown that higher 10-years PFS, the increase of its median and decline of risk of progress of disease (OS < 1.0) take place at the height of delayed hypersensitivity reaction > 20% from an initial level. In the same time, for increasing the statistical power and correct recommendation of the delayed-type hypersensitivity reaction as the prognostic immunological test under vaccinotherapy of patients with BC is advisable additional study with a greater number of observations.

Conclusion. The use of CAV can be recommended in the complex treatment of patients with BC IIA and IIB stages.