

ТЕЗИСЫ

постерных докладов и принятые к публикации

110	Меланома и опухоли кожи
114	Рак молочной железы
130	Рак легкого
142	Опухоли желудочно-кишечного тракта
161	Гепатоцеллюлярный рак
162	Онкогинекология
175	Онкоурология
187	Онкохирургия
191	Нейроонкология
200	Опухоли головы и шеи
212	Онкогематология
214	Онкогенетика
219	Саркомы
223	Сопроводительная терапия
232	Экспериментальная онкология
243	Морфология опухолей
245	Лучевая терапия
247	Эпидемиология
256	Другое
269	Детская онкология

■ МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

**СЛОЖНОСТИ ТЕРАПИИ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ АРТРИТОВ,
КАК ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Г.Г. Рахманкулова

Место работы: ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия**Эл. почта:** magvai_29@mail.ru**Цель доклада:** Представить собственный опыт наблюдения осложнений иммунотерапии (ИТ) при лечении метастатической меланомы кожи. Привлечь к участию ревматологов для формирования алгоритма терапии таких пациентов.**Материалы и методы:** Пациентка, 49 лет, с 2015 г. меланома, эпителиоидно-клеточная, без выявленного первичного очага TхNхM1 IV ст., с МТС в мягкие ткани, левую молочную железу (ЛМЖ), легкие, печень, поджелудочную железу (ПЖ), надпочечники. PD-L120%.**Результаты проведенной терапии:** Проведена ИТ пембролизумабом, 13 мес. с полным метаболическим ответом в течении 4 мес. и развитием артрита 3 ст. В апреле 2017 г. 1 прогрессия в легкие, лучевая терапия на аппарате Кибернож. В мае 2017 г. 2 прогрессия — новые МТС в мягких тканях правого плеча, ПЖ, ЛМЖ. Вакциноterapia в рамках протокола, выполнено удаление МТС в ЛМЖ и мягких тканях правого плеча. В октябре 2017 г. 3 прогрессия с увеличением всех МТС очагов. Ипилимумаб 4 введения по 6 мг/кг, с диспепсией 2 ст., болевым синдромом 2 ст. в области МТС, колитом 2 ст. В феврале 2018 г. 4 прогрессия в печень. Ниволумаб 240 мг, после 1 введения рецидив артрита плюсневых, плюснефаланговых, голеностопных суставов до 2 ст.

Снижение дозы ниволумаба до 3 мг/кг, ИТ до 53 курса. Между курсами рецидивирующий артрит до 2 ст. Частичный ответ опухоли от 05.2018 г. ИТ закончена в мае 2020 г. в связи с ухудшением артрита до 3 ст. с присоединением перикардита 1 ст., левостороннего гидроторакса 1 ст. Неоднократно консультирована ревматологом, диагноз: ревматоидный артрит, серонегативный, АЦЦП-отрицательный, эрозивный, развернутая стадия, активность 2, рентгенологическая стадия IV, с внесуставными проявлениями — РУ, лимфаденопатия, поражение сердца (перикардит), ФК II.

Вторичный остеоартрит с преимущественным поражением КС, ФК I–II. По поводу артрита пациентка последовательно получала: курсы преднизолона от 60 мг/сут до 7,5 мг сутки длительно, метотрексат 10 мг в неделю (отмена в связи с артралгией 2 ст.), азатиоприн (отмена в связи с диспепсией 2 ст.), гидроксихлорохин (отмена

в связи с диспепсией 2 ст.), лефлуномид 20 мг/сут. (отмена в связи с алопецией 2 ст. и диспепсией 2 ст.), сульфасалазин от 2 гр/сут. до 3 гр/сут. (отмена в связи с алопецией 2 ст., тромбоцитопенией 2 ст.). Артрит разрешился до 2 ст. В плане терапии артрита препаратами абатацепт и ритуксимаб. Пациентка продолжает наблюдение у общего онколога. При ПЭТ-КТ в октябре 2022 г. полный метаболический ответ.

Заключение: Данный клинический случай показывает, что онкологу необходимо уметь распознавать возможные НЯ при лечении ИТ и эффективно управлять ими, привлекая сопутствующих специалистов.

Но, одновременно с наличием колоссального опыта терапии НЯ глюкокортикостероидами у онкологов крайне мало информации о дальнейшей терапии пациентов у ревматолога. Актуальнейшим вопросом при этом является возможность назначения таргетной терапии (Ритуксимаб, Олокизумаб и т. д.) для лечения ревматоидного артрита. Отсутствует опыт и наблюдения за подобными пациентами, нет информации о возможности совместить терапию артрита и иммунотерапию при возникновении рецидива меланомы.

Подобные случаи, конечно, единичны, но нуждаются в мультидисциплинарном консилиуме с привлечением смежных специалистов и выработке алгоритма терапии и маршрутизации пациентов.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО-
МНОЖЕСТВЕННОГО БАЗАЛЬНО-
КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ
В ГБУЗ СК «СТАВРОПОЛЬСКИЙ
КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»**

С.В. Клестер, К.В. Хурцев, М.В. Томашевская, Л.А. Гулиева

Место работы: ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия**Эл. почта:** litva58@mail.ru

Борьба со злокачественными новообразованиями — одна из приоритетных задач в современной медицине. Важными направлениями в науке остаются методы ранней диагностики и лечения рака. При анализе онкологической заболеваемости в Ставропольском крае рак кожи занимает 1 место и составляет 17,71% онкологической заболеваемости среди всего взрослого населения. Основные методы, применяемые при этой локализации опухолей в нашем учреждении: хирургический, лазеркоагуляция, близкофокусная рентгенотерапия, фотодинамическая терапия (ФДТ). В данной публикации будет рассмотрена методика ФДТ и фотодиагностика (ФД) в лечении первично-множественного базально-клеточного рака кожи.

Методы ФД и ФДТ применяются в системе оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) и основаны на введении в организм пациента фотосенсибилизаторов (ФС), которые избирательно накапливаются в опухолевой ткани. При лазерном воздействии (с определенной длиной волны и режимом облучения) происходит излучение кванта света, что позволяет регистрировать флуоресценцию, и образование цитотоксических веществ, прежде всего синглетного кислорода и активных радикалов, которые приводят к разрушению жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели. ФДТ — многоэтапная процедура с многокомпонентными ответами. Наличие ФС в клетках опухоли вызывает прямое повреждение, а накопление ФС в богатой сосудами строме опухоли — ишемический некроз, вследствие тромбоза и разрушения сосудов. Достоинства ФДТ — способность полного разрушения опухоли при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей, сохранение функции органа, возможность повторных сеансов, хорошие косметические результаты, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций. Ставропольский краевой онкологический диспансер более 7 лет успешно применяет ФДТ в лечении онкологических заболеваний кожи.

По своему строению и количественному соотношению пролеченных больных рак кожи подразделяют: базально-клеточный 88%; плоскоклеточный 10%; метатипический 2%. Базально-клеточный рак кожи по количеству локализаций (при анализе пролеченных пациентов методом ФДТ): — единичные опухоли (58%); — множественный базально-клеточный рак (42%) с двумя и более локализациями.

Метод ФДТ хорошо переносится пациентами, не сопровождается системными осложнениями, поэтому широко применяется у пожилых пациентов и больных с выраженной сопутствующей патологией. Данный метод сопровождается хорошим косметическим эффектом. Мы применяем его для лечения опухолевых процессов с локализацией на коже лица, головы, шеи, туловища и конечностей. В нашей практике нередко встречаются случаи с первично-множественным базально-клеточным раком кожи, при котором у одного и того же человека выявляется два и более злокачественных новообразования одновременно или через определенный промежуток времени. История изучения первично-множественных опухолей началась ещё в XIX веке. В России первые наблюдения принадлежат Серебрякову А.А. — 1849 год. Самой частой локализацией первично-множественных опухолей является кожа. В литературе описываются случаи множественных, когда их количество достигало до 288 очагов. В нашем учреждении перед проведением курса ФДТ, все пациенты обследуются по онкопрограмме, их представляют на заседании онкологического консилиума. При обоснованном лечении методом ФДТ пациент подписывает согласие на лечение ФДТ с отказом от хирургического лечения или короткодистанционной рентгенотерапии. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагно-

стика опухолей кожи в ГБУЗ СК «СККОД» проводится на базе отделения радиотерапии-1, в специализированном кабинете ФДТ. Используется терапевтическое лазерное оборудование, аппарат «Лахта-Милон» 662 нм — 2,8 Вт. Для диагностики применяется оборудование: лазерная электронно-спектральная установка ЛЭСА-01-Биоспек и светодиодный аппарат «АФС Полироник». После ФДТ пациенты находятся в специально оборудованных палатах с соблюдением светового режима и сопроводительной терапии.

За 7,5 лет развития ФДТ в нашем учреждении накоплен опыт применения практически всех отечественных фотосенсибилизаторов, фотосенс, ФС-хлоринового ряда (Фотодитазин, Радахлорин и Фоторан Е6), Фотолон (Белоруссия). Лечение методом ФДТ проводится в нашем диспансере с 2015 года. Пролеченных пациентов более 500 (527 человек). Из них пациентов с первично-множественным базально-клеточным раком кожи 221 человек (48%). Отбор пациентов проводился на онкологическом консилиуме. Проводится пролонгированная, дистанционная, многокурсовая, интерстициальная, сочетанная фотодинамическая терапия.

Показания ФДТ при раке кожи:

1. множественные опухоли кожи;
2. опухоли кожи «неудобных» локализаций;
3. предполагаемый высокий риск осложнений хирургического лечения и лучевой терапии;
4. отказ пациента от оперативного лечения и лучевого лечения;
5. рецидивные опухоли после ранее проведенных методов: оперативное лечение, лучевое лечение.

После проведенного курса ФДТ через 3 месяца оценивается эффект терапии, динамика регрессии опухолевого процесса. Практически у всех пациентов отмечалась полная резорбция пролеченных опухолей. Отмечался хороший косметический эффект в зонах лечения. Далее пациенты находятся под динамическим наблюдением у онколога по месту жительства и в поликлиническом отделении ГБУЗ СК «СККОД» у онкодерматолога. Процент рецидивов при применении данной методики не превышает показателей при применении других методов лечения при раке кожи и в среднем составляет не более 7%.

Подводя итоги, можно считать, что данный метод лечения опухолей кожи хорошо переносится пациентами, не сопровождается системными осложнениями, у него практически нет противопоказаний, поэтому широко применяется у пожилых пациентов и больных с выраженной сопутствующей патологией. Данный метод сопровождается хорошим косметическим эффектом и приносит хорошие результаты. Мы планируем далее применять и развивать ФДТ в стенах нашего учреждения.

ПРИМЕНЕНИЕ НАВИГАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ "DECLIPSE SPECT" ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ «СИГНАЛЬНЫХ» ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЛОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

В.А. Кондратович, А.О. Гладышев, Е.Д. Гресская.

Место работы: УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Беларусь

Эл. почта: gresskaya98@mail.ru

Цель: Оценить эффективность применения навигационной системы "DeclipseSPECT" для интраоперационной визуализации сигнальных лимфоузлов при меланоме кожи и проанализировать данные, полученные при исследовании.

Материалы и методы: В исследование включены 58 пациентов, оперированных в Минском городском клиническом онкологическом центре по поводу меланомы кожи в 2021–2022 гг. Их средний возраст составил $58,7 \pm 14,4$ лет. При дооперационном обследовании данных за метастатическое поражение регионарных лимфоузлов не получено. Для проведения исследования использовался изотоп технеция ^{99m}Tc -СЕНТИ-СЦИНТ, который вводили за 1 сутки до операции в зону первичной опухоли. С помощью системы "DeclipseSPECT" интраоперационно выполнялась детекция сигнальных лимфатических узлов, после чего производилась их эксцизия со срочным морфологическим исследованием. При подтверждении метастатического поражения сигнального лимфоузла объем операции расширялся до стандартной лимфодиссекции.

Результаты: Визуализировать сигнальный лимфоузел удалось в 100% случаев. Поражение сигнальных лимфатических узлов было выявлено в 7 (12%) из 58 исследуемых случаев. При этом — в 6 из 7 случаев поражение сигнальных лимфоузлов было выявлено при толщине опухоли ≥ 4 мм, и только в одном случае при толщине опухоли равной 2 мм. В 5 из 51 (9,8%) случаев при отрицательном результате биопсии сигнальных лимфоузлов в сроки от 2 до 9 месяцев у пациентов развилось прогрессирование заболевания в виде метастазов в регионарных лимфоузлах этого же коллектора, что, по нашему мнению, вероятнее всего связано либо с наличием альтернативных путей лимфооттока и метастазированием по типу skip-метастазов, либо с недостаточным количеством срезов гистологического препарата (до 10 с шагом 4–5 мк), что не позволило адекватно оценить состояние сигнальных лимфоузлов данного коллектора.

Заключение: Метод определения сигнальных лимфатических узлов с помощью системы "DeclipseSPECT" является эффективным в диагностике их раннего поражения при меланоме кожи и адекватного стадирования заболевания. Применение метода наиболее оправдано при «толстых» меланоме кожи. Необходимо дальнейшее улучшение качества морфологической диагностики.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

З.Р. Магомедова^{1,2}, В.В. Назарова^{1,2}, К.В. Орлова², Д.С. Романов³, В.А. Яровая⁴

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД Медицина», Москва, Россия; 4. ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: zahra.magomedova@mail.ru

Цель: Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных метастатической увеальной меланомой при использовании иммунотерапии (анти-PD-1 или комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4) в сочетании со стереотаксической лучевой терапией на отдельные метастатические очаги.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ эффективности и безопасности комбинированной лучевой и иммунотерапии у 13 пациентов, обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2018 по 2023 гг. Один пациент исключен из анализа из-за множественного метастатического поражения печени, диагностированного перед проведением ЛТ, остальным проведена стереотаксическая лучевая терапия на отдельные метастатические очаги в печени (85%), в костях (7,5%) и мягких тканях (7,5%). 7 (64%) пациентов получили иммунотерапию анти-PD-1 препаратами, 4 (36%) — комбинацию анти-PD-1 с анти-CTLA4, один пациент не получил системную терапию из-за выраженной поливалентной аллергической реакции в виде анафилактического шока на введения лекарственных препаратов, в связи с чем был исключен из анализа.

Результаты: Частота объективного ответа на комбинированное лечение составила 36% (4), у одного пациента зарегистрирован полный ответ (9%), у троих был зарегистрирован частичный ответ (27%). При этом частота ответа по облученным очагам составила 73% (8). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,3 месяцев (95% ДИ 4,2–24,6), а медиана общей выживаемости — 34,8 месяцев (95% ДИ 13,3 — не достигнут). Нежелательные явления 3–4 степени на фоне иммунотерапии зарегистрированы только у 2 пациентов (18%), аутоиммунный гепатит (9%) и артрит (9%), потребовавшие с учетом выраженности нежелательных явлений отмены или приостановки терапии.

Заключение: Медиана безрецидивной и общей выживаемости при использовании комбинированного подхода (9,3 и 34,8 месяцев) значительно выше чем при использовании только системной терапии (2,6 и 7,6 месяцев для моноиммунотерапии; 3,3 и 12,7 месяцев для комбинированной) или локальных методов лечения (9,1 и 17,1 месяцев для ТАХЭ; 4,3 и 17,1 месяцев для изолированной

перфузии печени) и сопоставима с данными ОБ (25 месяцев для R0-резекции) у пациентов благоприятного прогноза после хирургического удаления метастатических очагов в печени.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

О.Г. Григорук, Е.Э. Пупкова, И.В. Вихлянов

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия

Эл. почта: cytolakod@rambler.ru

Цель: Оценить возможности цитологической диагностики пациентов при первичных и метастатических меланомах.

Материалы и методы: В исследование вошли 109 пациентов в возрасте от 30 до 88 лет, обследованных и пролеченных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение 2022 года. Тонкоигольная пункционная биопсия (ТИАБ) проведена у 80 пациентов, мазки-отпечатки с опухоли получены у 29 больных. Применяли традиционную и жидкостную методики приготовления препаратов. Окрашивали препараты по методу Паппенгейма и Папаниколау. В некоторых наблюдениях цитологический материал использовали для проведения молекулярно-генетических исследований на амплификаторах Cobas Z480 (Roche, США), CFX-96 (BioRad, США). Используя информацию канцер-регистра диспансера, результаты гистологического исследования, уточнения молекулярно-генетических данных, проводили окончательное суждение о каждом пациенте с применением методов доказательной медицины.

Результаты: Впервые установлена меланома у 64 (58,7%) пациентов. Прогрессирование процесса отмечено в течение года у 19 (17,4%), двух лет у 9 (8,3%), от 3 до 5 лет 11 (10,1%) человек, более 5 лет у 5 (4,6%) и одного (0,9%) пациента через 20 лет.

Эпидермальная меланома отмечена в 101 (92,7%) случае, в числе которых 9 пациентов с акральной меланомой, 2 — на вульве. Меланомы слизистых обнаружены в 5 наблюдениях (4,5%): в прямой кишке и анальном канале, влагалище, в 2 случаях — на твердом небе. Неэпидермальные (увеальные) меланомы диагностированы в пункционном материале печени у 3 пациентов (2,8%). Обнаружение элементов меланомы в цитологическом материале эпидермального, слизистого и неэпидермального происхождения полностью совпало с данными гистологических и иммуногистохимических исследований и $p < 0,001$. Цитологический метод диагностики при установлении метастаза меланомы при обследовании пациентов без установленного первичного очага являлся пусковым диагностическим процессом морфологической диагностики, опережая

гистологические с иммуногистохимическими исследованиями в среднем на месяц.

По результатам проведенной математической обработки, совокупность клеточных признаков характеризовала общий цитологический статус (тип) меланомы у 93,7% больных, который описывается как фактор «дискогезивно расположенных полиморфных клеток с пигментом и нейроэндокринными гранулами в цитоплазме». Значение F-критерия оказалось значимым для 5 признаков. Точность диагностики метастаза меланомы в лимфатических узлах с применением дискриминантного анализа составила 92,44%, различия статистически достоверны ($p < 0,00001$). Эпителиоидноклеточная меланома определена у 93 (85,3%) пациентов, в 10 (9,2%) наблюдениях смешанноклеточная, в 6 (5,5%) — веретенноклеточная.

Мутационный статус определен с цитологического материала у 8 пациентов. Всего молекулярно-генетические исследования проведены у 96 (88,1%) больных. В эпидермальных меланомах мутации в 600 кодоне 15 экзона гена BRAF обнаружены у 43 (44,8%) пациентов, из них 2 наблюдения в акральной меланоме. Мутации V600K, V600E/ES найдены по одному наблюдению (1,1; 1,1%). В слизистых меланомах — меланоме влагалища, мутация Q61R обнаружена в 3 экзоне гена NRAS; в меланоме анального канала определена мутация G12C в 2 экзоне гена NRAS. В увеальных меланомах оцениваемые мутации отсутствовали (необходимо определение мутаций GNAQ11 и BAP1).

Заключение: Цитологическая диагностика меланомы при тонкоигольных аспирационных биопсиях и отпечатках с образования является высокоинформативным методом, позволяющим диагностировать меланому с указанием варианта опухоли. Полученные результаты указывают на гетерогенность опухоли и различие мутационного статуса в зависимости от локализации меланомы. Молекулярная классификация меланомы не только интересна с точки зрения научных изысканий, но и практически значима при выборе индивидуализированной терапии.

ВЫПОЛНЕНИЕ БИОПСИИ «СИГНАЛЬНОГО» ЛИМФОУЗЛА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ОМЖ № 1 ГБУЗ СК СККОД

И.А. Лалак, Э.А. Байчоров, Н.В. Гринько

Место работы: ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия

Эл. почта: grechukhinairina@mail.ru

Цель: Оценить собственный опыт применения методики биопсии сигнального лимфатического у пациентов с меланомой кожи туловища, верхней и нижней конечностей в Ставропольском крае.

Материалы и методы: Проведен анализ выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов у 157 пациентов с диагнозом меланома кожи туловища, верх. и ниж. ко-

Рак молочной железы

нечностей в отделение опухолей молочной железы, кожи, костей и мягких тканей (хирургическое) № 1 ГБУЗ СК СККОД в период с 2019 по 2022 годы.

Результаты: Средний возраст составил 59 лет (от 24 до 84 лет). У 31 пациента (19,7%) диагноз был верифицирован цитологически до оперативного вмешательства. Этим пациентам выполнялась БСЛУ одномоментно с удалением первичной опухоли. Остальным пациентам (126, 80,3%) БСЛУ выполнялась отсрочено. Первым этапом выполнялась эксцизионная биопсия опухоли с отступом 0,5 см с патоморфологическим исследованием. Среднее количество удаленных СЛУ — 2,5. Среднее количество удаленных лимфоузлов при лимфодиссекции — 10,4. У 38 (24%) из 157 пациента произошла конверсия из N0 в N+. Из них у 10 (6,3%) пациентов метастаз меланомы выявлен только после проведения ИГХ. 5 пациентов отказались от лимфодиссекции, 33 выполнена лимфодиссекция. 34 пациентам было назначено адъювантное лечение (иммунотерапия или таргетная терапия или химиотерапия и/или ЛТ), 4 пациента подписали отказ от дальнейшего лечения.

Заключение: Использование радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc Нанотоп позволило визуализировать СЛУ в 100% случаев. У 38 пациентов (24%) методика биопсии сигнального лимфатического узла позволила выполнить более точный регионарный контроль, провести точное стадирование заболевания, назначить адекватное адъювантное лечение и возможно даже улучшить общую выживаемость.

■ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОГО
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Овчинникова

Место работы: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия

Эл. почта: darya_ovchinnikova_1995@mail.ru

Цель: Изучить редкое осложнение рака молочной железы — лептоменингеальное метастазирование с целью повышения уровня осведомленности клиницистов и своевременной постановки диагноза.

Материалы и методы: Анализ частоты встречаемости, медианы выживаемости, методов диагностики и лечения данного осложнения.

Результаты: По данным анализа статей базы данных PubMed, лептоменингеальное метастазирование (ЛМ) представляет собой распространение клеток злокаче-

ственной опухоли из первичного опухолевого очага в субарахноидальное пространство. ЛМ чаще всего регистрируется при солидных опухолях: раке молочной железы, легких и меланоме. Описаны случаи ЛМ у пациентов с серозной карциномой яичников, раком шейки матки и предстательной железы. Частота ЛМ у пациентов с солидными опухолями составляет от 3 до 5%. Медиана выживаемости — 2–6 месяцев. Наиболее распространенные симптомы — головная боль (39%), тошнота и рвота (25%), слабость в нижних конечностях (21%), мозжечковая дисфункция (17%), изменение психического статуса (16%), диплопия (14%) и онемение лица (13%). Диагностика — неврологический осмотр, МРТ с гадолинием (чувствительность — 76%). Изменения в ликворе были зарегистрированы у более 90% пациентов с ЛМ и представлены высоким давлением ликвора, повышенным уровнем белка, снижением уровня глюкозы, плеоцитозом, положительным цитологическим анализом ликвора. Из-за редкости ЛМ не существует стандартного лечения. Большинство пациентов получали интратекальную химиотерапию (метотрексат/цитарабин) и лучевую терапию на весь объем головного мозга. Клиническое наблюдение: пациентка К., 37 лет, жалобы на периодические головные боли в правой теменно-височной области, иррадиирующие в правую щечную область, умеренную шаткость походки, постоянный мелкий тремор рук, онемение правой половины лица. Из анамнеза: в 2015 году поставлен диагноз — рак левой молочной железы St IIIb cT4N1M0. Гистология: инвазивная карцинома, G2, HER2–2+, PR–, ER +, Ki67 до 10%. 6 курсов ПХТ. Радикальная резекция левой молочной железы. П/о гистология: карцинома in situ, лечебный патоморфоз 3 степени, опухолевые эмболы в сосудах. Послеоперационный курс ДЛТ СД 60 Гр. Гормонотерапия. В августе 2020 года отметила появление резких болей в правой теменно-височной области, онемение правой половины лица. Симптоматическое лечение. МРТ головного мозга от 2.2021 — лептоменингеальное метастазирование в левой лобной области. Консилиум от 2.2021 — показано проведение ЛТ на весь объем головного мозга.

Заключение: Метастазы в ЦНС менее чувствительны к химиотерапии из-за гематоэнцефалического барьера и молекулярных медиаторов в микроокружении мозга. ЛМ является новой проблемой в лечении рака, которая требует тщательного клинического и биологического исследования.

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ CDK4/6
У ПАЦИЕНТОК С HR HER2-
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Фатеева¹, Р.А. Зуков¹, А.В. Зюзюкина², Ю.В. Батухтина², Д.М. Пономаренко³, Е.И. Россоха⁴, Л.М. Рябова⁵, В.А. Комиссарова²

Место работы: 1. ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Россия, Владивосток; 2. КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Россия, Красноярск; 3. ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Россия, Иркутск; 4. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Россия, Барнаул; 5. ОП ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинского института Березина Сергея», Россия, Томск
Эл. почта: ralise@bk.ru

Цель: Выявление потенциальных предикторов эффективности терапии ингибиторами CDK4/6 в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В исследование включено 170 пациенток с первично метастатическим или рецидивирующим HR HER2-PMЖ, получавших ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб или рибоциклиб) в сочетании с эндокринотерапией (ингибиторы ароматазы и фулвестрант) независимо от линии терапии с 2019 по 2020 г. в пяти онкологических диспансерах Сибири и Дальнего Востока (Владивосток, Иркутск, Томск, Барнаул, Красноярск). Ретроспективно исследовали влияние различных факторов, включая нежелательные явления ингибиторов CDK4/6, на продолжительность комбинированной эндокринной терапии. Критерии разделены на две группы переменных: количественные и качественные. К количественным переменным отнесены: возраст, уровень Ki67, линия и длительность эндокринотерапии в месяцах. Качественные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Проводилась оценка зависимости длительности терапии от применяемой комбинации CDK4/6 эндокринотерапия, а также степени лейкопении от применяемой комбинации. Полученная база данных пациенток была разделена на две исследуемые группы. 1 группа (n = 140) — пациентки, у которых была лейкопения в ходе лечения, 2 группа пациенток (n = 30), в которой лейкопения в ходе лечения отсутствовала.

Результаты: В анализ вошли пациентки в возрасте от 31 до 85 лет, при этом средний возраст составил 58 лет. Наиболее часто комбинированная эндокринотерапия назначалась во второй линии. Наиболее часто фенотип опухоли в выборке был представлен люминальным В-подтипом (n = 124, 72,9%). Продолжительность комбинированной эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 составила 7 мес. (95% ДИ: 1–35 мес.) в общей популяции. На момент проведения анализа из 170 пациенток 46 (27,1%) завершили лечение, используя комбинацию ингибиторов CDK4/6, продолжили 124 (72,9%). В группе завершивших лечение у 40 (23/5%) наступило прогрессирование заболевания на фоне CDK4/6, у 6 пациенток терапия была отменена в связи с нежелательными явлениями.

В результате исследования не получено статистически значимых различий длительности терапии в зависимости от возраста (p = 0,191), линии эндокринотерапии (p = 0,774), стадии заболевания (p = 0,294), наличия висцеральных метастазов (p = 0,632), метастазов в головном

мозге или изолированных метастазов в костях. Кроме того, в ходе исследования установлено, что лейкопения также не влияет на длительность комбинированной эндокринотерапии (ингибитор CDK4/6 эндокринотерапия) в популяции пациентов (p = 0,215). В ходе корреляционного анализа показано отсутствие связи длительности лечения и уровня Ki67 с изучаемым показателем (p > 0,05). Зависимость длительности терапии ингибитором CDK4/6 от степени лейкопении показала статически значимую взаимосвязь (p = 0,00036). Влияние других нежелательных явлений, регистрируемых у пациенток в процессе лечения ингибиторами CDK4/6 (гепатотоксичность, диспепсия или др.), на длительность терапии не выявило статически значимых различий в ходе исследования (p > 0,05). Результаты исследования показали статистически значимую связь между длительностью терапии ингибиторами CDK4/6 и лейкопенией (p = 0,00036). Анализ времени до прогрессирования в группе пациенток с регистрируемой лейкопенией от 1 тыс. до 2,9 тыс. кл/мкл на фоне комбинированной эндокринотерапии показал удлинение медианы времени до прогрессирования до 35 мес. в отличие от группы пациенток, у которых лейкопения отсутствовала или уровень лейкоцитов не снижался до уровня менее 3 тыс. кл/мкл (в этой группе медиана составила 24 мес.).

Заключение: Результаты исследования показали статически значимую связь между длительностью терапии ингибиторами CDK4/6 и лейкопенией (p = 0,00036). Анализ времени до прогрессирования в группе пациенток с регистрируемой лейкопенией от 1 тыс. до 2,9 тыс. кл/мкл на фоне комбинированной эндокринотерапии показал удлинение медианы времени до прогрессирования до 35 мес. в отличие от группы пациенток, у которых лейкопения отсутствовала или уровень лейкоцитов не снижался до уровня менее 3 тыс. кл/мкл (в этой группе медиана составила 24 мес.). Большая продолжительность терапии ингибиторами CDK4/6 в группе пациенток с лейкопенией указывает на возможную роль лейкопении как предсказательного маркера более длительной терапии. Кроме того, исследование показало, что в группе пациенток без лейкопении прогрессирование заболевания наступало быстрее. Насколько известно авторам, связь лейкопении с длительностью терапии ингибиторами CDK4/6 в регистрационных и других клинических исследованиях ингибиторов CDK4/6 не описывалась. Характер изменений показателей клинического анализа крови в процессе терапии циклинзависимыми киназами является важным прогностическим аспектом для пациенток с метастатическим HR HER2-PMЖ. Регистрируемый уровень снижения лейкоцитов периферической крови может являться предиктором эффективности лечения заболевания. Таким образом, обнаруженная закономерность установлена в данной работе впервые и требует дальнейшего изучения.

Рак молочной железы

АБЕМАЦИКЛИБ ПРИ ГОРМОНОЗАВИСИМОМ (ГР+) И HER2 НЕГАТИВНОМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.В. Артамонова¹, М.Б. Стенина¹, Т.А. Титова¹, В.В. Карасева^{2,3}, Д.А. Аввакумова⁴, Т.М. Куко⁵, А.Ю. Горяинова⁶, С.С. Сидорова⁷, С.А. Тюлядин¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ГАУЗ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 3 г. Екатеринбург», Екатеринбург, Россия; 5. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», Москва, Россия; 6. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия; 7. ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Цель: Анализ эффективности терапии абемациклибом (А) в монотерапии и в комбинации с ГТ у больных ГР + HER2 отрицательным местнораспространенным или метастатическим РМЖ (мРМЖ) в первой и второй линиях лечения.

Материалы и методы: В ретроспективное исследование включено 136 больных, получавших А в различных линиях терапии, 96/136 пациентов — в первой и второй линиях терапии. У 18/96 (18,8%) больных диагностирован первично мРМЖ, местнораспространенный РМЖ у 7/96 (7,3%) и 71/96 (74,0%) зарегистрировано прогрессирование после радикального лечения РМЖ. Первичной конечной точкой исследования была медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП), вторичными — оценка непосредственной эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 (ОО — объективный ответ, ПЭ — полный эффект, ЧЭ — частичный эффект, стабилизация, прогрессирование).

Результаты В 1 линии терапии А в комбинации с ИА получили 28 пациентов и 19 — с фулвестрантом. Частота ОО в группе с ИА составила 57,2% (ПЭ — 17,9% ЧЭ — 39,3%) и 47,4% (ПЭ — 5,3% ЧЭ — 42,1%) в группе с фулвестрантом, стабилизация заболевания отмечена у 32,1% и 42,1% больных в лечебных группах, прогрессирование болезни зарегистрировано в 10,7% и в 10,5% случаях соответственно.

В 2 линии терапии А в комбинации с ИА получили 15 больных и 30 — с фулвестрантом. ЧОО группе с ИА составила 46,7% (ПЭ — 0% ЧЭ — 46,7%) и 53,3% (ПЭ — 6,7% ЧЭ — 44,7%) в группе с фулвестрантом, стабилизация заболевания отмечена у 32,1% и 42,1% больных в лечебных группах, прогрессирование болезни зарегистрировано у 10,0% пациентов в группе с фулвестрантом. В 6,7% случаев в группе ИА и А эффект лечения не оценен. В 2 линии 5 больных получали абемациклиб в монотерапии, во всех случаях зарегистрирована стабилизация заболевания.

В 1 линии терапии МВБП в группе А с ИА составила 20,3 мес. (95% ДИ 8,8–31,7) и 14,3 мес. (95% ДИ 5,0–23,6) в группе с фулвестрантом. В 2 линии лечения МВБП в группе А с ИА достигла 31,7 мес. (95% ДИ 23,3–33,7) и 14,3 мес. (95% ДИ 11,2–20,2) в группе с фулвестрантом. Однако в связи с малым числом больных в группах, различной распространенностью РМЖ и предшествующей терапией сравнение результатов лечения затруднительно. Так большинство пациентов, получавших фулвестрант в 2 линии, ранее получили как ИА, так и тамоксифен, что могло привести к гормонорезистентности. У 5 пациентов, получавших А в монотерапии, МВБП не достигнута.

Выводы: Абемациклиб в комбинации с ГТ в первой и второй линии терапии демонстрирует высокую эффективность, сопоставимую с результатами международных клинических исследований.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЛИМФЕДЕМЫ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ LYMPHA

И.В. Овчинникова, А.М. Гимранов, М.А. Бусыгин, Г.Р. Тазиева, Е.Г. Корунцова

Место работы: ГАУЗ «РКОД Минздрава Республики Татарстан», Казань, Республика Татарстан

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Актуальность: Частота лимфедем после лечения рака молочной железы (РМЖ) остается высокой. По данным Ассоциации лимфологов России эти цифры составляют 12–60%. Внедрение методик, уменьшающих объем лимфодиссекции, привело к уменьшению количества лимфедем. Но имеется большое количество пациентов, нуждающихся в полной лимфодиссекции. В 2009 г. F. Vercardo предложил методику LYMPHA (лимфатический микрохирургический профилактический подход к лечению), которая направлена именно на реконструкцию лимфатического коллектора после лимфодиссекции с помощью наложения лимфовенозных анастомозов (ЛВА) между лимфатическими протоками, дренирующими верхнюю конечность, и венами подмышечной области.

Цель исследования: Определить влияние применения методики LYMPHA на длительность операции, количество послеоперационных осложнений и частоту возникновения лимфедем верхней конечности.

Пациенты и методы: Работа основана на наблюдении за 89 пациентками с РМЖ, с признаками метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов, которым выполнялось хирургическое лечение, включающее в себя полную аксиллярную лимфодиссекцию, в отделении маммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ г. Казани в 2022–2023 гг. В 1 группе (41 пациентка) применялась методика LYMPHA

одномоментно с лимфодиссекцией. В 2 группе (48 пациенток) выполнялась лимфодиссекция без использования методики LYMPHA. В 1 группе пациенток проводилось наложение ЛВА между лимфатическими сосудами подмышечной области и ветвями подмышечной вены. Из них 10 пациенткам наложены анастомозы методом «конец в конец», а 31 пациентке — анастомозы по типу «Осторус».

Результаты: В 1 группе пациенток отмечалось увеличение длительности. Средняя длительность операции в 1 группе — 110 минут, в 2 — 65 мин. При этом количество послеоперационных осложнений, таких как кровотечения, воспаления ран, в обеих группах было примерно одинаковым, за исключением длительности лимфореи, которая была меньше в 1 группе (в 1 группе — 4,7 дня, в 2 — 14,2 дня). Оценка частоты возникновения лимфедем произведена через 12 месяцев после операции, составила 9,7% в 1 группе, 22,9% в 2 группе.

Выводы: Методика LYMPHA является перспективной в плане профилактики лимфедем. Чтобы оценить влияние данной методики на частоту лимфедем требуется более длительное наблюдение (наблюдение за пациентками планируется в течение 3 лет), но ранние результаты (12 месяцев) показали снижение количества лимфедем у пациенток, у которых методика LYMPHA выполнялась.

ПУТИ РАЗВИТИЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIEAP-ЛОСКУТОМ

И.В. Овчинникова, А.М. Гимранов, М.А. Бусыгин,
Г.Р. Тазиева

Место работы: ГАУЗ «РКОД Минздрава Республики Татарстан»,
Казань, Республика Татарстан

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Актуальность: Реконструкция молочной железы DIEAP-лоскутом являются востребованным методом при лечении рака молочной железы (РМЖ). Но сама методика этих реконструкций менялась со временем. И на сегодняшний день мы уже можем говорить о приоритетах в выборе реципиентных сосудов, сосудистых ножек и т. д., а также прогнозировать возможные изменения в будущем.

Материалы и методы: Работа основана на наблюдениях за 232 пациентками с РМЖ, которым была выполнена реконструкция с применением DIEAP-лоскута в отделении маммологии и реконструктивно-пластической хирургии РКОД МЗ РТ в 2016–2023 гг. Забор лоскута проводился на 1 и 2 сосудистых ножках. В качестве реципиентных использовались торакодорсальные и внутренние грудные сосуды. У 3 пациенток применена методика депонирования DIEAP-лоскута. При этом один гемиабдоминальный лоскут использовался для реконструкции молочной железы, а другой — после дезэпителизации сохранялся в области передней брюшной стенки.

Нами также разработана методика моделирования молочной железы, и применена у 43 пациенток. Данная методика оптимальна при односторонней реконструкции молочной железы и одномоментной Т-образной мастопексии или масторедукции другой молочной железы.

Результаты: При внедрении методики реконструкции молочной железы DIEAP-лоскутом приоритетными реципиентными сосудами были торакодорсальные, но в настоящее время в большинстве случаев в качестве реципиентных используются внутренние грудные сосуды. Также отмечается переход от забора лоскута на двух сосудистых ножках к одной. Применение методики моделирования DIEAP-лоскута позволило стабильно добиваться желаемого эстетического результата на операционном столе, что позволило снизить число последующих корректирующих операций. Благодаря внедрению данной методики удалось несколько сократить длительность операции (в среднем на 40 минут).

Выводы: В реконструкции молочной железы DIEAP-лоскутом мы проследили тенденции к деэскалации повреждения донорской зоны (уменьшение количества сосудистых ножек, возможное применение депонирования гемиабдоминального лоскута), к выбору реципиентных сосудов с достаточным перфузионным давлением (в приоритете внутренние грудные сосуды), а главное к достижению оптимального эстетического результата.

Предложенная нами методика моделирования DIEAP-лоскута оптимально подходит для пациенток при отсутствии птоза или при одномоментной Т-образной масторедукции (мастопексии) контрлатеральной молочной железы. Возможно применение этой методики и у пациенток с птозом молочной железы при соблюдении ряда условий.

Благодаря внедрению данной методики удалось не только прогнозируемо добиваться хороших эстетических результатов, но и несколько сократить длительность операции вследствие укорочения этапа моделирования молочной железы.

МНОГОЛИКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПАЦИЕНТ ПРОТИВ БОЛЕЗНИ

Ю.Ю. Стефанова

Место работы: Клинический онкологический диспансер № 1,
г. Краснодар

Эл. почта: stefanovajulia676@rambler.ru

Цель: Представить клинический случай с распространенной формой заболевания при раке молочной железы с многочисленными методами лечения.

Материалы и методы: Клинический случай у пациентки с распространенным раком молочной железы. Лучевое и лекарственное лечение.

Результаты: Пациентка с диагнозом: С-г правой молочной железы (МКБ-0, 8500/3. Инфильтрирующий прото-

Рак молочной железы

ковый рак) pT4aN1M0 IIIB St., после 3 курса индукционной ПХТ (DC) на фоне 6 ТТ (Трастузумаб + Пертузумаб), положительная динамика, после хирургического лечения от 14.05.2019., после п/о ДЛТ, на фоне ТТ (Трастузумаб + Пертузумаб — 16 введений (1 год), пр. пр. мтс в кости (02/2020), на фоне ТТ (2 введения Трастузумаб), пр. пр. мтс в ГМ (от 19.03.21.), в процессе БФТ + ТТ Трастузумаб Эмтанзин, после паллиативной ДЛТ на ГМ (СОД 40 гр), пр. пр. от 04/2021., после 6 курсов МХТ (Кадсила), БФТ, пр. пр., после 3 курсов МХТ (Эрибулин) + ТТ (Трастузумаб + Пертузумаб), разнонаправленная динамика. После 3 курса МХТ (Иксабепилон), на фоне ТТ (Трастузумаб, Пертузумаб). Пр. пр., после 3 курса ПХТ (Гемцитабин + Цисплатин), ТТ, пр. пр. мтс в головном мозге, после сеанса стереотаксической лучевой терапии, после 11 курса ПХТ (Гемцитабин/Цисплатин), на фоне ТТ (Трастузумаб), БФТ, овариальная супрессия. Пр. пр. (BRA), в процессе ТТ (Трастузумаб), на фоне ХТ (Капецитабин), БФТ, овариальной супрессии. пр. пр., после 2 приема ХТ (Винорелбин), на фоне ТТ (Трастузумаб). В процессе ТТ (Трастузумаб) II кл. гр. Пройдены многочисленные курсы лекарственного лечения и лучевой терапии. Удастся периодически сдерживать распространенность опухолевого процесса.

Заключение: Благодаря современным методам лечения, многообразию лекарственных препаратов, достижениям лучевой терапии удастся лечить метастатические формы РМЖ, добиваясь периодической стабилизации процесса, даже при сильно распространенном онкологическом процессе.

СРАВНЕНИЕ ПРОТИВОБОЛЕВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СТРОНЦИЙ-89 И САМАРИЙ-1253 ОКСАБИФОР У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Д. Глушанкова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Эл. почта: nataly_miss@mail.ru

Метастатическое поражение костей — одно из самых распространенных осложнений солидного рака. По данным литературы, частота метастатического поражения костной системы при раке молочной железы (РМЖ) на разных этапах заболевания колеблется от 47 до 85%, при раке предстательной железы (РПЖ) — от 33 до 85%, при раке легких — от 30 до 60%, почки — от 33 до 40%, щитовидной железы — от 28 до 60%.

Радионуклидная терапия множественного метастатического поражения скелета получила широкое распространение в мире с конца 80-х гг. прошлого века. Наибольший опыт успешного применения радионуклидов в паллиативной терапии накоплен при РПЖ и РМЖ, что объясняется

характером поражения костной системы (наличие выраженного бластического компонента). Самарий оксабифор, ^{153}Sm представляет собой бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений в 1 мл. которого содержится 240'740 МБк самария 153. Препарат стерил и апирогенен. Период полураспада ^{153}Sm — 46,2 часа.

Изотоп ^{153}Sm испускает бета-излучение энергией 640 кэВ, 710 кэВ, 810 кэВ выходами 30%, 50% и 20%, соответственно, и гамма кванты с энергией 103 КэВ. Стронций (^{89}Sr) — химический аналог кальция. Он включается в минеральную структуру, когда изотоп поступает в кости. Стронций накапливается преимущественно в местах остеобластической активности и в связи с этим имеет преимущества перед фосфором. ^{89}Sr является бета-излучателем, проникающая способность которого составляет 8 мм.

Это позволяет избирательно облучать кости в местах захвата. Во многих случаях болевой синдром является доминирующим фактором, ухудшающим качество жизни больных. Он формируется в результате взаимодействия многих патогенетических факторов: раздражения нервных окончаний медиаторами боли в результате остеолитического процесса, стимуляции остеокластов опухолевыми медиаторами, активации костной резорбции, периостального напряжения, патологических переломов, локальной опухолевой инвазии, компрессии и инфильтрация нервных стволов, рефлекторного мышечного спазма.

Для подавления болевого синдрома у больных раком молочной железы с метастазами в кости применяются различные методы: дистанционная лучевая терапия, введение бисфосфонатов, гормонотерапия, химиотерапия, лечение симптоматическое (обезболивающие препараты и др.), радионуклидная терапия. Необходимым условием для радионуклидной терапии является позитивный результат остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Показания для проведения радионуклидной терапии:

1. множественные метастазы в кости;
2. болевой синдром;
3. прогрессирование костных метастазов на фоне лечения;
4. ожидаемая продолжительность жизни более 3 мес.

Цель: Оценка противоболевой эффективности препаратов стронций-89, самарий-153 оксабифор у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы.

Материалы и методы: Были проанализированы медицинские документы (история болезни, амбулаторные карты, опросы 30 пациенток (15 пациенток, получивших стронций-89, 15 пациенток, получивших самарий-153 оксабифор). Анкета для опроса была составлена из адаптированных простых вопросов, на которые пациентка могла ответить на приеме или (при ее согласии) по телефону, полученные данные анонимизированы.

**КОГДА МАСТЭКТОМИЯ НЕИЗБЕЖНА
ИЛИ СВОБОДНАЯ ПЕРЕСАДКА СОСКОВО-
АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА В СОЧЕТАНИИ
С ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ****С.С. Скурихин**

Место работы: ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая
больница РАН», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: mollimed@yandex.ru

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) относится к одной из ключевых проблем в онкологии. В Российской Федерации по данным за 2019 год первично выявлено 73,9 тысячи пациентов. Несмотря на эволюцию хирургического лечения РМЖ, определенное количество пациенток подвергаются радикальному удалению молочной железы. По данным национального онкологического регистра Швеции мастэктомии составляют около 40% от всех операций, проведенных по поводу РМЖ. В Соединенных Штатах Америки (США) в 2021 году отмечена тенденция к превалированию выбора радикального удаления молочной железы в случае выявления рака. Тем не менее многим пациенткам выполняются как органосохраняющие операции, так и радикальные мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Сохранение сосково-ареолярного комплекса (САК) является одной из ключевых опций в придании необходимого эстетического вида молочной железы. Несмотря на длительную историю применения пересадки САК, остаются нераскрытыми вопросы онкологической безопасности метода, влияния различных вариантов эндопротезирования на приживаемость трансплантата и воздействия лучевой терапии на перемещенную ареолу.

Цель: Определить влияние различных типов эндопротезов молочных желез, неоадъювантной химиотерапии и лучевой терапии на возможность выполнения свободной пересадки сосково-ареолярного комплекса.

Материалы и методы: В период с июня 2021 г. по март 2023 г. в СПб больнице РАН выполнено 13 свободных пересадок САК у пациенток с РМЖ, подвергшихся проведению радикальной мастэктомии с различными вариантами одномоментной реконструкции. В 85% (n-11) получены хорошие результаты с полным приживлением САК, в 15% (n-2) развился некроз соска.

Результаты: Всем пациенткам выполнена РМЭ с одномоментной пересадкой САК. Трансплантат ареолы не отделялся от препарата непосредственно до времени выполнения пересадки. В 69,2% (n-9) пациентки прошли неоадъювантную химиотерапию (НХТ) перед выполнением РМЭ. Большую часть пациенток составила подгруппа с люминальным В РМЖ 46% (n-6), люминальным А РМЖ 15,5% (n-2), тройной негативным РМЖ 15,5% (n-2) и люминальным HER2 23% (n-3). При стадировании РМЖ 8 пациенток 46,1% (n-8) отнесены к IIA, В стадии, к IIIA2 — 15,5% (n-2), в 3 случаях 23% (n-3) установлена IIIB стадия. В качестве эндопротезов в 69,2% (n-9) использовались имплантаты с полиурета-

новым покрытием, в 15,5% (n-2) установлены текстурированные имплантаты и в 15,5% (n-2) тканевые экспандеры. Среднее время операции — 118 минут. У 4 пациенток 30,7% (n-4) в период от 4 до 6 недель после операции проведена лучевая терапия. Максимальный период наблюдения после выполнения пересадки составил 21 месяц.

Выводы: В 85% (n-11) получены хорошие результаты с полным приживлением САК, в 15% (n-2) развился некроз соска. Первичные результаты позволяют предположить, что НХТ и тип имплантата не влияют на приживаемость САК. Современная лучевая терапия не является ограничением для выполнения свободной пересадки ареолы.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВТОРОЙ ЛИНИИ
ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
НА ИНГИБИТОРАХ CDK4/6 В РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**О.А. Стативко, Е.В. Царева, Э.А. Хачатурян, И.А. Шангина,
К.С. Майстренко, Т.Г. Антонова, И.Э. Шумская, А.Б. Семе-
нова, М.М. Бяхова, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин**

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая
больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия
Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель: Характеристика и оценка эффективности терапии метастатического гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы (РМЖ) после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 (iCDK).

Материалы и методы: В ретроспективный анализ включены данные о лечении пациентов, получавших терапию с включением ингибиторов CDK4/6 в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» с декабря 2019 по декабрь 2022 года.

Результаты: 410 пациентов возрастом от 32 до 88 лет (медиана 63 года) получали терапию с iCDK по поводу распространенного гормонопозитивного HER2-негативного РМЖ. У 146 пациентов (36%) был исходно метастатический рак. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб назначались 51%, 47% и 2% пациентов соответственно. Из 188 (46%) тестированных пациентов у 70 (37%) выявлены мутации в гене PIK3CA. 274 (67%) пациента получали iCDK4/6 в первой линии терапии метастатического процесса, 97 (24%) — во второй линии, 39 (9%) — в поздних линиях. Из 274 пациентов, получавших iCDK в первой линии, у 94 (34%) зарегистрировано прогрессирование заболевания. Характер прогрессирования заключался в росте старых очагов (22%), появлении новых костных очагов (10%), появлении новых висцеральных метастазов (53%) и развитии висцерального криза у 15% пациентов, приведшего к их смерти. Вторую линию терапии после прогрессирования на iCDK4/6 получили 80 (85%) из 94 пациентов: 29 (36%) пациентам назначалась химиотерапия (ХТ), 11 (14%) получили алпелисиб с фулвестрантом, 33 (41%) — эверолимус с эксеместаном, 7 (9%) — фул-

Рак молочной железы

вестрант в монорежиме. Медиана ВБП на второй линии составила 5 месяцев (от 3,6 до 6,3 месяцев), при этом она оказалась достоверно больше в группе алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с группой эндокринотерапии (ЭТ): 10 месяцев vs 3 месяца $OR = 0,29$ (95% ДИ 0,1–0,8, $p = 0,002$). Статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости пациенток из группы ХТ и группы алпелисиба получено не было, мВБП составили 6 и 10 месяцев соответственно, $OR = 0,39$ (95% ДИ 0,13–1,14, $p = 0,086$). Медиана общей выживаемости в группе алпелисиба не достигнута, в группах ХТ и ЭТ — 16 и 18 месяцев, $OR 0,8$ (95% ДИ 0,35–1,78, $p = 0,56$).

Заключение: Прогрессирование болезни после iCDK чаще всего заключалось в появлении множественных висцеральных метастазов, что не позволило 15% пациентов начать вторую линию терапии. Выживаемость пациентов после прогрессирования на iCDK4/6 остается неудовлетворительной и не зависит от выбора между ХТ и ЭТ в качестве второй линии после CDK. Пациентки из группы алпелисиба имели наибольшую мВБП.

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С BRCA-АССОЦИИРОВАННЫМ ТРИЖДЫ- НЕГАТИВНЫМ И ЛЮМИНАЛЬНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Криворотько¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}, Д.А. Еналдиева¹,
Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, Л.Ф. Шайхелисламова³,
Т.Т. Табагуа¹, Л.П. Гиголаева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹,
К.Ю. Зернов¹, С.С. Ерещенко¹, Р.С. Песоцкий¹,
Н.С. Амиров¹, Н.Б. Беккелдиева¹, Д.Г. Ульрих¹, В.Е. Левченко¹,
А.С. Емельянов¹, В.В. Мортада¹, Я.И. Бондарчук¹,
В.Ф. Семглазов¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: dianaenaldieva932@gmail.com

Цель: Определить роль добавления препарата платины к стандартной неоадъювантной системной терапии у пациентов с первичным BRCA-ассоциируемым ТНПМЖ и люминальным HER2-негативным РМЖ. Оценить влияние препаратов платины на безрецидивную выживаемость у больных данной категории.

Материалы и методы: В исследование включены 114 больных с диагнозом первичный BRCA-ассоциированный РМЖ. Каждая группа подразделялась в зависимости от биологического подтипа, проводимой неоадъювантной систем-

ной терапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов.

Результаты: 114 пациентов с BRCA-ассоциируемым РМЖ были поделены на две группы в зависимости от биологического подтипа: 75 (65,8%) пациентов имели ТНПМЖ и 39 (34,2%) пациентов — люминальный HER2-негативный РМЖ. 75 пациентов с BRCA-ассоциируемым ТНПМЖ распределялись на 2 группы в зависимости от проводимой НАХТ. В I группу вошли 48 (64%) пациентов, получившие схему AC-T, во II группе, НАХТ по схеме AC-TCarb, 27 (36%) больных. Пациенты II группы показали более высокую частоту достижения pCR по сравнению с пациентами I группы (73,7% против 41,2% соответственно, $p = 0,0433$). Учитывая проводимые схемы неоадъювантной химиотерапии в группе пациентов с BRCA-ассоциируемым ТНПМЖ, пациенты I группы имели риск развития рецидива несколько выше по сравнению с пациентами II группы ($p = 0,099$). Аналогичным образом разделялись пациенты с BRCA-ассоциируемым люминальным HER2-негативным РМЖ в зависимости от проводимой НАХТ: в I группу вошли 32 (82%) пациента, получившие схему AC-T, во II группу, НАХТ по схеме AC-TCarb, 7 (18%) больных. Добавление препаратов платины к антрациклин-таксановой схеме неоадъювантной химиотерапии не оказало значимого клинического эффекта по достижению pCR и не уменьшало риск развития рецидива заболевания у данной категории больных.

Заключение: Пациенты с BRCA-ассоциируемым ТНПМЖ имеют более высокую тенденцию по достижению pCR при добавлении препаратов платины к стандартной антрациклин-таксановой схеме НАХТ по сравнению с бесплатиновым режимом НАХТ (73,7% против 41,2%), что сказывается на снижении рисков развития рецидива заболевания. У больных с BRCA-ассоциируемым люминальным HER2-негативным РМЖ добавление препаратов платины к стандартной антрациклин-таксановой схеме НАХТ не оказывает значимого клинического эффекта.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ КРАЕВ РЕЗЕКЦИИ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Криворотько, С.С. Багненко, Я.И. Бондарчук,
А.В. Черная, Е.К. Жильцова, А.С. Артемьева, Р.С. Песоцкий,
А.С. Емельянов, Н.Амиров, Н.Б. Беккелдиева,
В.В. Мортада, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, С.С. Ерещенко,
А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, Д.А. Еналдиева,
Д.Г. Ульрих, В.Е. Левченко, В.Ф. Семглазов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: yana_bondarchuk_2015@mail.ru

Цель: Оценить диагностические возможности интраоперационной рентгенологической оценки статуса краев резекции у пациенток после неоадъювантной системной терапии при органосохраняющих операциях в сравнении с плановым гистологическим исследованием.

Материалы и методы: Проанализировано 146 органосохраняющих операций после неоадъювантной системной терапии. Органосохраняющая операция подразумевала радикальное удаление остаточного/резидуального опухолевого узла в пределах здоровых тканей молочной железы с достижением негативных краев резекции. Все удаленные секторальные образцы интраоперационно транспортировались в гистологический блок для рентгенологической оценки краев резекции с использованием аппарата Faxitron PathVision, а также 61 образец транспортировался на рентгенологическое отделение для выполнения исследования на маммографическом аппарате Senographe с консультативной помощью рентгенологов.

Выполнялся рентгеновский снимок в 2 проекциях, в случае визуального оценивания «близкого» (опухоль в пределах 2 мм и менее от края разреза) расположения опухолевого узла выполнялось доиссечение подозрительного участка резекции и проводилась маркировка «истинного края» красителем. Рентгенологическими визуальными признаками опухолевого роста в крае резекции являлись наличие опухолевого узла и искажений (лучистых контуров опухоли) вблизи резецируемого участка и видимая распространенность микрокальцинатов. После проведения органосохраняющих операций выполнялось плановое морфологическое исследование краев резекций. При обнаружении патологами окрашенных инвазивных клеток или in situ (DCIS) в фиксированном в формалине препарате выполнялось повторное хирургическое вмешательство.

Результаты: При изучении двух рентгенологических аппаратов диагностические возможности совпали и продемонстрировали высокие результаты специфичности 96,8% и точности 96,2%. Среднее время выполнения составило 7 мин для аппарата Faxitron PathVision и 10 мин для маммографического аппарата Senographe, что не оказало существенного влияния на длительность операций. Из 146 исследуемых анатомических препаратов после органосохраняющих операций позитивный край резекции обнаружен в 4 (2,7%) случаях, у 2 пациенток отмечалась высокая рентгеновская плотность тканей молочной железы. У 3 пациенток позитивный край резекции был представлен остаточной DCIS, в 1 случае инвазивным раком. Истинно-положительный (TP) результат выявлен в 5 случаях, ложно-положительный (FP) у 2 пациенток, не повлиявший отрицательно на результаты хирургического лечения. В результате повторного хирургического вмешательства DCIS обнаружен в 1 случае. Также у 46 (31,5%) пациенток были обнаружены металлические метки, установленные до начала неоадъювантной системной терапии, края резекции интактны.

Заключение: Основным преимуществом неоадъювантной системной терапии является возможность хирур-

га выполнить оперативное вмешательство по сохранению молочной железы для улучшения качества жизни и эстетических результатов пациенток без ухудшения показателей безрецидивной и общей выживаемости. Интраоперационный рентгенологический контроль краев резекции при органосохраняющих операциях обеспечивает быструю и полноценную оценку отношения опухоли к краям резекции, в том числе наличие микрокальцинатов в удаленном образце, визуализацию установленных до начала неоадъювантной системной терапии металлических меток. Это быстрая и простая в эксплуатации воспроизводимая методика, которую, легко интерпретировать и использовать в клинической практике при выполнении органосохраняющих операций у больных раком молочной железы.

ДОЗООПЛОТНЕННЫЙ РЕЖИМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРОТИВ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ПРИ ЭР/HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. Вахитова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Э.Э. Топузов^{1,2,3}, М.И. Глузман^{1,2}, И.В. Авраменко², И.М. Иткин², Е.Л. Серикова^{1,2}, М.А. Петренко², Л.В. Бембеева², А.В. Красноперова², Т.Н. Коткова², И.О. Шарвашидзе²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: alberdovna@mail.ru

Цель: С учетом высокой распространенности гормончувствительного рака молочной железы как в России, так и в мире, крайне актуальным является решение вопроса о схемах и режимах проведения неоадъювантной или адъювантной химиотерапии. Целью данного инициативного исследования явилось сравнение эффективности двух стандартных режимов НАХТ при лечении рака молочной железы в отношении увеличения частоты объективного ответа, полного и выраженного патоморфологического регресса и частоты органосохраняющих операций.

Материалы и методы: На базе Санкт-Петербургского Городского онкологического диспансера было инициировано нерандомизированное проспективное исследование, которое включило 109 пациентов с ЭР/HER2-негативным раком молочной железы со стадией cT2–4bN0–3M0: из них 53 получили в качестве предоперационного лечения дозоуплотненный режим неоадъювантной химиотерапии с интервалом 14 дней с поддержкой ГКФ (ddNAXT),

Рак молочной железы

56 пациентов — стандартный режим НАХТ с интервалом 21 день.

Результаты: Частота объективного ответа (ЧОО) была высокой в обеих группах лечения и значимо не различалась: 64% в группе дозоуплотненной НАХТ (95% ДИ 0,49–0,78) и 72% в группе стандартной НАХТ (95% ДИ 0,57–0,84), p -value = 0,4. Полный патоморфологический регресс (RCB 0) наблюдался в 6,7% случаев при дозоуплотненном режиме и в 15% при стандартном режиме НАХТ, выраженный патоморфологический регресс (RCB I) в 8,9% и 13%, умеренный (RCB II) в 53% и в 38% соответственно, отсутствие патоморфологического регресса (RCB III) было достаточно высоким в каждой группе: 31% в группе дозоуплотненного режима, 34% в группе стандартного режима. Частота органосохранных операций в обеих группах была не столь высока и значимо не различалась: при дозоуплотненном режиме НАХТ составила 38% случаев, а при стандартном 28% ($p = 0,3$). При любом режиме НАХТ прослеживалась закономерность: чем выше стадия, тем реже выполнялись органосохранные операции ($p < 0,001$). Стадия опухолевого процесса, уровень пролиферативной активности, степень злокачественности опухоли, менопаузальный статус, возраст пациента не определяли преимущества того или иного режима НАХТ в рамках данного клинического исследования.

Заключение: В связи с отсутствием убедительных преимуществ по результатам собственного исследования и неоднозначностью литературных данных, назначение дозоуплотненных режимов НАХТ всем пациентам с ЭР/HER2-отрицательном раке молочной железы преждевременно.

ВАКУУМ-АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДЕ-ЭСКАЛАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДЕТАЛИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ NCT04293796

Н. Амиров, П. В. Криворотко, В. В. Мортада, А. С. Емельянов, Р. С. Песоцкий, С. С. Ерещенко, А. С. Артемьева, Т. Т. Табагуа, В. О. Смирнова, Е. А. Бусько, Я. И. Бондарчук, Д. А. Еналдиева, С. Н. Новиков, В. Ф. Семиглазов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: amirovn17@gmail.com

Цель: Оценить 2-летнюю частоту рецидивов в ипсилатеральной молочной железе в группе пациенток с трижды негативным и HER2-позитивным ранним раком молочной железы (РМЖ), у которых полный патоморфологический ответ (pCR) был подтвержден с помощью вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) и биопсии сигнальных лимфоузлов

(БСЛУ) и которым не проводилось стандартное хирургическое вмешательство.

Материалы и методы: В исследование включались пациенты с трижды негативным (ТН) и HER2-позитивным ранним раком молочной железы cT1–2N0–1. С августа 2020 г. в одноцентровое проспективное исследование были включены 45 пациентов с унифокальными опухолями без внутрипротокового компонента по данным трепан-биопсии. Всем пациентам выполнялась маркировка первичного очага и метастатически пораженных лимфоузлов с помощью рентгеноконтрастных меток. Пациентам с ТНРМЖ в неoadъювантном режиме проводилась химиотерапия по схеме AC (Доксорубин, Циклофосфамид) с последующим переходом на химиотерапию по схеме TCarb (Паклитаксел, Карбоплатин). Пациентам с HER2-позитивным биологическим подтипом проводилась двойная анти-HER2 таргетная терапия в комбинации с химиотерапией. При первичной диагностике и после НСТ всем пациентам выполнялись УЗИ молочных желез, маммография и маммолимфосцинтиграфия. Пациентам, достигшим полного клинического ответа (сCR) по данным трех исследований, выполнялась ВАБ с БСЛУ. С помощью иглы для ВАБ размером 7G под УЗ-навигацией проводился забор 6–12 образцов тканей в первую кассету. Полученный материал маркировался как «внутренний контур». Затем кассета заменялась и проводился повторный забор 6–12 образцов тканей. Повторно полученный материал маркировался как «внешний контур». С целью подтверждения удаления рентгеноконтрастной метки, установленной до НСТ, проводилось интраоперационное рентгенологическое исследование полученного материала. На последнем этапе в область проведения ВАБ помещались метки для проведения в последующем лучевой терапии. Перед патоморфологическим исследованием оба препарата маркировались гистологическими красками разного цвета. При микроскопическом исследовании оценивались фрагменты ткани молочной железы с обязательной фиксацией в заключении информации о наличии/отсутствии признаков «ложа опухоли». В случае, если по данным гистологического исследования в полученном материале не было обнаружено признаков инвазивного РМЖ или DCIS, то заключение формулировалось как pCR/ypT0N0. В случае инвазивной опухоли в материале после ВАБ для определения стадии ypT оценивали самый крупный непрерывный очаг инвазивной опухоли. Клеточность опухоли рассчитывали с использованием системы RCB. Для оценки опухолевого ответа на НСТ использовалась система Miller–Payne. Дальнейшее лечение проводилось согласно актуальным стандартам медицинской помощи и подробно описано в протоколе исследования.

Результаты: В промежуточный анализ были включены 32 пациента, которые достигли полного клинического ответа и которым была проведена процедура ВАБ. У 18 (56,3%) пациентов был HER2-позитивный РМЖ и у 14 (43,7%) пациентов ТНРМЖ. У 7 (21,9%) пациентов до НСТ были выявлены метастазы в подмышечные лимфатические узлы, подтвержденные пункционной биопсией.

Резидуальная опухоль была выявлена у 9 (28,2%) пациентов, а pCR достигли 23 (71,8%) пациента. Этим 23 пациентам проводилась только ВАБ с БСЛУ без дальнейшего хирургического вмешательства. Медиана наблюдения составила 16 месяцев. У одной пациентки через 15 месяцев после ВАБ диагностирован рецидив в ипсилатеральной молочной железе. У одной пациентки через 16 месяцев после ВАБ диагностирован рак de novo в контралатеральной молочной железе. Не зарегистрировано других случаев рецидива или прогрессирования опухолевого процесса у остальных пациентов с pCR, которым проводилась только процедура ВАБ с БСЛУ без дальнейшего хирургического вмешательства.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫПОЛНЕНИЯ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Д. А. Максимов¹, М. Ю. Рыков²

Место работы: 1. ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия
Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Сравнить частоту развития рецидивов рака молочной железы (РМЖ) после выполнения подкожной мастэктомии и радикальной мастэктомии по Маддену.

Материалы и методы: В исследование вошли 102 пациентки с диагнозом РМЖ с IIB–IIIA стадиями, которым на базе ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» с 2017 по 2020 гг. была проведена неоадъювантная лекарственная терапия с последующим хирургическим этапом лечения. Основная группа включала 50 пациенток, которым выполнена подкожная мастэктомия с одномоментным установлением эндопротеза: IIB стадия — 31 (62%) пациенток; IIIA стадия — 19 (38%) пациенток. В группу сравнения — 52 пациентки, которым оперативное лечение выполнено в объеме — радикальная мастэктомия по Маддену (РМЭ): IIB стадия — 34 (65,4%) пациенток; IIIA стадия — 18 (34,6%) пациенток. В зависимости от подтипа опухоли пациенты получали неоадъювантную лекарственную терапию.

Результаты: За трехлетний период наблюдения прогрессирование болезни после выполнения подкожной РМЭ выявлено у 7 пациенток (14%). Локальные рецидивы составляли 4 случая (8%), прогрессирование в отдаленные органы 3 случая (6%). После выполнения РМЭ по Маддену прогрессирование болезни выявлено у 6 пациенток (11,5%). Локальные рецидивы составляли 3 случая (5,7%), прогрессирование в отдаленные органы — 3 случая (5,7%). Выявленные очаги не всегда совпадали с пер-

вичным подтипом опухоли: в 5 случаях подтип отличался (38,5%), в 8 случаях совпадал (61,5%).

Заключение: Частота развития локальных и отдаленных метастазов статистически не зависела от объема хирургического вмешательства ($p > 0,05$). Обосновано проведение гистологического исследования в случае прогрессирования для определения тактики лечения.

ЭКСПРЕССИЯ МРНК ТИОРЕДОКСИНА, ГЛУТАРЕДОКСИНА И ИХ СОДЕРЖАНИЕ В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МОДУЛЯЦИИ РЕДОКС-СТАТУСА IN VITRO

Е. В. Шахристова¹, Е. А. Степова¹, О. Л. Носарева¹, Л. С. Литвинова², К. А. Юрова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия
Эл. почта: shaxristova@yandex.ru

Цель: сравнительный анализ экспрессии мРНК тиоредоксина и глутаредоксина, содержания этих белков и выявление взаимосвязей с пролиферативной активностью клеток аденокарциномы молочной железы при модуляции редокс-статуса.

Материалы и методы: Была использована культура клеток линии MCF-7. Модуляция редокс-статуса клеток достигалась путем добавления 5 мМ N-этилмалеимида (NEM) или 1,4-дифенилпикрилового азидоэстера (DTE). Методом вестерн-блоттинга определяли внутриклеточное содержание тиоредоксина и глутаредоксина, оценку экспрессии мРНК этих белков проводили ПЦР в режиме реального времени. Распределение опухолевых клеток по фазам клеточного цикла регистрировали методом проточной цитофлуориметрии. Достоверность различий выборок устанавливали с использованием непараметрических критериев Крускала–Уолиса и Манна–Уитни, применяли корреляционный анализ Спирмена.

Результаты: В клетках линии MCF-7 при действии NEM и DTE установлено увеличение содержания тиоредоксина, глутаредоксина и экспрессии мРНК гена GLRX 1. Кроме того, зафиксировано значимое увеличение экспрессии мРНК гена TXN 1 при культивировании опухолевых клеток в присутствии NEM. По результатам проведенного нами исследования было установлено, что при использовании редокс-модуляторов NEM и DTE происходила остановка пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 в S и G0/G1 фазах клеточного цикла соответственно. Установление корреляционной взаимосвязи между уровнем экспрессии мРНК тиоредоксина и количеством клеток линии MCF-7 в S фазе клеточного цикла позволило предположить ключевую роль этого редокс-белка в нарушении

Рак молочной железы

нии пролиферации в условиях блокирования SH-групп. Молекулы тиоредоксина, содержащие в своем активном центре аминокислотные остатки цистеина, защищают белки от свободнорадикального повреждения, поддерживают их дитиол-дисульфидную структуру, восстанавливают окисленный глутатион и выступают в роли ловушки гидроксильного радикала. Это способствует выживанию опухолевых клеток в условиях окислительного стресса. Глутаредоксин способен катализировать обратимое глутатионилирование белков, в том числе транскрипционных факторов и белков-регуляторов клеточного цикла, что может лежать в основе нарушения пролиферации клеток линии MCF-7 при действии DTE. В подтверждение этого предположения нами была установлена корреляционная связь между содержанием глутаредоксина и количеством клеток аденокарциномы молочной железы в G0/G1 фазах. **Заключение:** Таким образом, выявленные нами взаимосвязи между содержанием белков тиоредоксина и глутаредоксина, экспрессией их мРНК и фазами клеточного цикла при модуляции редокс-статуса клеток линии MCF-7 позволяют предполагать участие этих белков в регуляции пролиферации, в механизмах выживания опухолевых клеток и метастазировании. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для разработки подходов таргетной терапии опухолей молочной железы.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В БОРЬБЕ ЗА МИНИМИЗАЦИЮ РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А. С.-Х. Нартокова, А.А. Койчуев, А.Г. Марченко,
М.С. Сиволапова

Место работы: ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия

Эл. почта: aminatjolova@gmail.com

Цель: Проанализировать результаты развития поздних послеоперационных осложнений после выполнения миопластики подмышечной области при первично-операбельном раке молочной железы.

Материалы и методы: Оперативные вмешательства проводились в период с 2018 по 2023 г. в хирургическом отделении опухолей молочной железы, кожи, костей и мягких тканей № 2 ГБУЗ СК СККОД. Всего выполнено 104 операции в объеме радикальная резекция молочной железы с миопластикой «мертвого» пространства передней зубчатой мышцей — основная группа. Сравнение проводилось с группой контроля, в которую вошли 114 пациенток, которым выполнили аналогичный объем хирургического вмешательства без миопластического компонента. Средний возраст пациентов основной группы составил 61 год

(32–81). Распределение по локализации первичной опухоли: центральный квадрант — 1,92%, верхненаружный квадрант — 9,61%, нижневнутренний квадрант — 7,69%, верхненаружный квадрант — 59,61%, нижненаружный квадрант — 19,23%, подмышечная область — 1,92%. Показатели в контрольной группе были сопоставимы. Критериями исключения были: ожирение 3 ст., первично-множественные онкологические процессы, наличие сопутствующей патологии опорно-двигательной системы, сахарный диабет 1, 2 типа, мужской пол, оценка по шкале MODS II (не более 4 баллов), рак соска (C 50,0), отказ от участия в исследовании. Контроль развития поздних послеоперационных осложнений проводился через 3 мес. после хирургического лечения.

Результаты: По результатам исследования у пациентов с выполненной миопластикой «мертвого» пространства поздние послеоперационные осложнения встречались реже. Так, через 3 мес. контроля в основной группе лимфедема I ст. встречалась в 2 раза реже (о. — 7,69%, к. — 15,79%) ($p = 0,033$). В контрольной группе лимфедема II ст. и III ст., наблюдался у 5 пациенток (4,39%), тогда как в основной данное осложнение не наблюдалось ($p = 0,004$). Паутиновый синдром у пациентов основной группы не наблюдался, тогда как в контрольной группе был зафиксирован у 3,51% ($p = 0,001$). Контрактура верхней конечности в основной группе наблюдалась в 2 раза реже, чем в контрольной (о. — 2,88%, к. — 7,02%) ($p = 0,156$). Хронический болевой синдром в основной группе наблюдался в 2 раз реже, чем в контрольной (о. — 10,58%, к. — 20,18%) ($p = 0,049$). Лимфедема IV ст. контроля не наблюдалась в обеих группах. В качестве метода обработки статистических данных использован анализ четырехпольных таблиц сопряженности.

Заключение: Сравнительная оценка результатов хирургического лечения больных раком молочной железы статистически достоверно показала преимущество применения миопластики «мертвого» пространства для сокращения частоты и тяжести поздних послеоперационных осложнений.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У HER2-НЕГАТИВНЫХ, ГОРМОН- ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

А.В. Шмидт, Д.М. Ростовцев, О.А. Гладков, Т.С. Новикова,
К.С. Аристархова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: smidt_av@mail.ru

Цель: Изучение влияния полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) после неoadъювантной полихимио-

терапии у Her2-негативных, гормон-позитивных пациентов с раком молочной железы и низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов.

Материалы и методы: Проанализировано 1513 амбулаторных карт пациентов с III стадией рака молочной железы с 2016 по 2019 гг. Данные были получены из Популяционного ракового регистра Челябинской области, МИС БАРС. Критерии включения: женский пол, известный ИГХ-статус. Критерии исключения: мужской пол, наличие диагноза, выставленного клинически (с учетом тяжести состояния пациентки на момент проведения консилиума). Расчеты проводились с помощью Microsoft Excel. Оценка эстрогеновых рецепторов — по ER/PR Scoring system и The Allred Scoring system: к категории ER-low относили уровень эстрогеновых рецепторов $1\% \geq ER \leq 10\%$.

Результаты: С 2016 по 2018 гг. на учете в Челябинской области находились 1513 пациентки с III стадией рака молочной железы. Из данной группы пациентов были выделены 1152 больных с известным ИГХ-статусом. Распределение по молекулярно-биологическим подтипам: Люминальный тип A — 22,13%; Люминальный тип B (Her2-) — 35,85%; Люминальный тип B (Her2) — 13,28%; Her2 (+) — 11,02%, Тройной негативный тип — 17,18%, Люминальный тип ER-low (Her2-) — 1,02%. Проведен сравнительный анализ когорт тройного негативного рака и ER-low по возрастным группам: максимальный возраст 88 лет и 92 лет соответственно; медиана 56 года и 58 лет соответственно. Распределение пациенток по степеням дифференцировки: в обеих группах преобладали опухоли с умеренно-дифференцированным раком (G2). По гистологическому типу преобладал неспецифический подтип в обеих группах. Данным группам пациенток проводилась неoadъювантная гормонотерапия по следующей схеме: 4 цикла AC (доксорубин циклофосфид), 1 раз в 3 нед., 4 цикла, далее паклитаксел, еженедельно, 12 введений в стандартных дозировках. Полный патоморфологический ответ достигнут при трижды негативном подтипе в 17,5% случаев, в группе ER-low — в 20%.

Заключение: В проведенном исследовании, оценивающим ответ на неoadъювантную химиотерапию ER-low (1–10%), HER2-негативный рак молочной железы по частоте полных патоморфологических ответов сопоставим с результатами группы трижды негативного подтипа. Необходимо продолжить поиск корреляции между уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов, уровня Ki67, степени дифференцировки опухоли и выживаемостью без прогрессирования.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УСТАНОВЛЕННЫМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. А. Ульрих^{1,2}, Е. А. Калинина¹, Е. Л. Дикарева¹, Е. Ю. Зорина¹,
П. В. Криворотько², О. Е. Лавринович², Д. Г. Ульрих²,

Э. В. Комличенко¹, И. Е. Зазерская¹, Н. А. Осипова¹,
Т. М. Первунина¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: evgenia_kalinina@list.ru

Цель: Оценить перинатальные исходы детей от пациенток со злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочных желез, ассоциированными с беременностью.

Материалы и методы: За период 2015–2020 гг. проанализированы данные 19 детей, рожденных в ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова от женщин ($n = 18$) с диагнозом рак молочной железы (РМЖ), выявленным во время беременности. Пациенткам во время беременности выполнялось УЗИ, при необходимости МРТ/КТ грудной клетки, а также обязательные регулярные обследования, направленные на оценку состояния плода: доплерометрия, фетометрия, кардиотокография.

Результаты: Средний возраст матерей составил $36,1 \pm 3,6$ лет, варьируя от 31 до 45 лет. Родилось 19 детей (одна дихориальная диамниотическая двойня). Во всех случаях беременность наступила самостоятельно. Все пациентки были заинтересованы в сохранении беременности. В 8 случаях (46%) был обнаружен трижды негативный РМЖ, в семи (38%) — люминальный B HER2 РМЖ. Из 18 пациенток 14 получали лечение ЗНО во время беременности: 72% ($n = 13$) — неoadъювантную химиотерапию (НАХТ), одна пациентка — комбинированное лечение (секторальная резекция и химиотерапия). В четырех случаях (22%) лечение начато после родоразрешения. В 3 случаях имел место категорический отказ пациенток от проведения химиотерапии во время беременности, в одном случае — в связи с поздним выявлением ЗНО (34/35 недель). Всем пациенткам ($n = 14$), получавшим медикаментозное лечение во время беременности, проводилась НАХТ по схеме AC (доксорубин циклофосфид) или EC (эпидорубин циклофосфид) от 2 до 5 циклов в зависимости от срока гестации, когда был установлен диагноз РМЖ. В двух случаях (HER2-позитивный и трижды негативный РМЖ) ХТ по схеме AC № 4, далее дополнялась еженедельными циклами дозоинтенсивной ХТ (паклитаксел/доцетаксел). Самый ранний срок проведения 1 цикла НАХТ составил 20 недель, самый поздний срок проведения последнего цикла НАХТ — 34 недели. Среди перинатальных осложнений у пациенток, подвергшихся медикаментозному лечению во время беременности — в 4 случаях были зарегистрированы нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК). Преждевременные роды были у 2 пациенток с НАХТ во время беременности, в одном из случаев была многоплодная беременность (дихориальная диамниотическая двойня). Во втором случае пациентка была родоразрешена путем операции КС в 35 недель в связи с некупируемым гепатозом (выраженное повышение транс-

Рак молочной железы

аминаз, ухудшение состояния пациентки). В группе пациенток, не получавших ХТ во время беременности ($n = 4$), преждевременное родоразрешение было в 3 случаях. Все эти пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения (2 в связи с отказом от лечения во время беременности для более раннего начала лечения ЗНО, в 1 случае — в связи с тяжестью состояния пациентки). Таких осложнений, как синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода, миелосупрессия новорожденного выявлено не было. Из 19 детей: 18 новорожденных родились с хорошими оценками по шкале Апгар (7/8, 8/9 баллов). В одном случае оценка по шкале Апгар составила 5/7 баллов, что было связано с осложнившейся акушерской ситуацией в родах (начавшаяся гипоксия плода в родах, дистония плечиков, вакуум-экстракция плода). Все дети, вне зависимости от срока родоразрешения и получения или нет их матерями ХТ во время беременности, соответствовали своему гестационному сроку (и доношенные, и недоношенные). Средний вес детей от матерей, получавших ХТ, составил 2903 ± 675 г и варьировал от 1560 г до 4390 г. В группе детей, чьи матери не получали ХТ во время беременности, данный показатель составил 2528 ± 887 г и варьировал от 1420 г до 3544 г. Все основные показатели клинического анализа крови новорожденных были в пределах референсных значений. Все 19 детей были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Тринадцать из 19 детей были выписаны домой на 4–5 сутки жизни, из них 12 — от матерей, получавших НАХТ во время беременности. Шесть детей были выписаны позже (от 6 до 44 суток жизни), 5 из них были недоношенными (от 30 до 35 недель беременности на момент родоразрешения).

Заключение: РМЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью. Лечение ЗНО во время беременности имеет определенные ограничения, однако, является абсолютно необходимым для лучшего прогноза для матери и может быть безопасным для плода при условии пристального динамического наблюдения команды врачей специализированных перинатальных центров, поскольку своевременное выявление и купирование осложнений позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока. В случае необходимости досрочного родоразрешения — имеются все необходимые условия для оказания полного объема специализированной помощи недоношенным новорожденным.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОСИТЕЛЕЙ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ РЕПАРАЦИИ ДНК ПУТЕМ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ (HRR)

А.И. Стукань^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{3,4},
Е.Н. Имянитов^{3,4}

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель: Изучить роль клинико-морфологических параметров в непосредственных и отдаленных результатах лечения рака молочной железы у носителей герминальных мутаций (ГМ) в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR).

Материалы и методы: В проспективное исследование кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ, проводимое на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» г. Краснодара, включено 188 больных раком молочной железы с выявленными герминальными мутациями в генах HRR — BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, BLM, NBN. Анализы выполнены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Статистический анализ корреляций клинико-морфологических параметров с мутационным статусом выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты: Выявлено 114 (60,6%) мутаций в гене BRCA1 (95 — по ПЦР, 19 — по методу NGS), 25 — в гене BRCA2, 10 — в CHEK2, 3 — ATM, 2 — PALB2, 2 — BLM, 6 — NBN. В 31% (59) случаев выявлена ГМ BRCA1. На момент среза данных в августе 2023 г. опухоль второй локализации выявлена у 44 (23%) пациентов: РМЖ — 35 (18,6%), 6 — рак яичников (3%), 3 — РШМ (3%), 2 — РЩЖ (1%), 2 — РТМ (1%), 1 — ХЛЛ (0,5%), 1 — ЛГМ (1%). В однофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса время до появления второй опухоли не зависело от мутированного гена ($p > 0,05$). При местно-распространенном РМЖ индукционная ПХТ (иПХТ) проведена у 55 (29%), 1 линия ПХТ — 5 (2,6%). Рецидив/прогрессирование заболевания выявлено у 96 (51%) больных: 9 (4,7) — локальный рецидив, 58 (31%) — отдаленное метастазирование. Медиана времени без прогрессирования — 22,5 мес. (30–19). Полный патоморфологический ответ опухоли на иПХТ выявлен в 8 (14,5%) и не зависел от схем иПХТ ($p > 0,05$), от возраста, размера опухоли (сТ), статуса N, мутированного гена, суррогатного подтипа, Ki67, экспрессии HER2 0/low. Регресс чаще отмечен у носителей ГМ BRCA15382insC (AIC 0,726, 95%ДИ 0,504–0,948, $p = 0,046$). В однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса выявлено, что на риск прогрессирования близко к статистической значимости влияло достижение полного патоморфологического ответа на иПХТ (ОР 0,31895% ДИ 0,096–1,048, $p = 0,06$). Статистически значимо на ВБП влияло наличие мутации BRCA2 (ОР 1,84595% ДИ 1,052–3,235, $p = 0,033$), HER2 статус (ОР 1,29695% ДИ 1,010–1,663,

$p = 0,041$), HER2 3+ (OR 2,55595% 1,209–5,418). Риск прогрессирования не зависел от распространенности, суррогатного подтипа, выполненного оперативного лечения, мутированного гена, стадии заболевания, степени дифференцировки ($p > 0,05$).

Заключение: Больные РМЖ с ГМ в генах HRR являются крайне разнородной группой пациентов, где люминальный и тройной негативный подтипы встречаются примерно с одинаковой частотой. При этом клиническое течение характеризуется развитием опухолей второй локализации, рецидивированием и высоким метастатическим потенциалом. Ответ на индукционную терапию вне зависимости от суррогатного типа зачастую выражен в остаточной опухоли, что требует планирования дальнейшего лечения. С учетом появления возможности назначения адъювантной профилактической терапии PARP-ингибитором и выполнения риск-редуцирующих операций, целесообразно в клинической практике тестировать больных РМЖ на этапе выявления опухоли с целью своевременно планирования объема радикальной и консервативной терапии для снижения риска развития инвазивного и метастатического заболевания.

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИБОЦИКЛИБА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹,
Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, И.А. Меньшикова³,
В.Е. Аскарлов¹, Р.Р. Рахимов¹, Д.О. Липатов^{1,2}

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа, Республика Башкортостан; 2. ГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан
Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель исследования: Оценить эффективность применения рибоциклиба в комбинации с различными эндокринными партнерами у пациенток с метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В ретроспективный анализ включена 101 пациентка, получавшая лекарственную терапию анти-CDK 4/6 препаратами в комбинации с различными эндокринными партнерами по поводу распространенного люминального Her2neu-отрицательного рака молочной железы в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ в течение 8 лет. Медиана среднего возраста пациенток составила 61 год (IQR (Interquartile range): 51–67). В исследование были включены 67 (66,3%) пациенток с прогрессией после радикального лечения и 34 (33,7%) пациентки с первично-диссеминированным раком молочной железы. В ретроспективный анализ включены преимущественно пациентки с люминальным В подтипом, их доля составила 61,4% (62/101).

Анализ кривых Каплана–Майера безрецидивной выживаемости на фоне терапии анти-CDK 4/6 в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы продемонстрировали статистически значимое различие ($p = 0,039$). Медиана срока прогрессии на фоне терапии анти-CDK 4/6 в группе пациенток люминального А подтипа рака молочной железы не достигнута. Медиана срока прогрессии на фоне терапии анти-CDK 4/6 в группе пациенток люминального В подтипа рака молочной железы составила $20,0 \pm 3,07$ месяцев от начала лечения [95% ДИ: 13,9–26]. Среднее время наступления прогрессии в группе люминального А подтипа составило $40,4 \pm 3,9$ месяцев [95% ДИ: 32,7–48,2 месяцев] и в группе люминального В подтипа — $28,9 \pm 3,1$ месяцев [95% ДИ: 22,8–34,9 месяцев]. Анализ кривых Каплана–Майера общей выживаемости в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы также продемонстрировали статистически значимое различие ($p = 0,007$). Медиана общей выживаемости в группе пациенток люминального А подтипа составила $185 \pm 4,5$ месяцев от начала лечения [95% ДИ: 176,2–193,8 месяцев], люминального В подтипа составила $123 \pm 10,4$ месяцев от начала лечения [95% ДИ: 102,7–143,3 месяцев]. Среднее время наступления смерти в группе люминального А подтипа составило $181,8 \pm 12,2$ месяцев [95% ДИ: 157,8–205,8 месяцев] и в группе люминального В подтипа — $145 \pm 19,1$ месяцев [95% ДИ: 22,8–34,9 месяцев]. При анализе частоты характера метастазирования выявлено, что в исследуемой группе чаще всего наблюдались как висцеральные, так и невисцеральные метастазы — у 67,3% (68/101), что свидетельствует о высокой опухолевой нагрузке. Реже наблюдались пациентки с невисцеральными метастазами 29,7% (30/101), только висцеральные метастазы зарегистрированы у 3% (3/101) пациенток. У пациенток с различными характерами метастазирования значимых различий показателя безрецидивной выживаемости на терапии анти-CDK 4/6 не установлено ($p = 0,6$). Анти-CDK 4/6 терапия в первой линии назначена 45,5% (46/101) пациенткам. В 2 линии назначен 31,7% (32/101) пациенткам, в 3 линии — 6,9% (7/101), в 4 линии — 6,9% (7/101), в 5 и более линиях — 8,9% (9/101) пациенткам. Анализ кривых Каплана–Майера безрецидивной выживаемости на анти-CDK 4/6 терапии в зависимости от количества предшествующих линий лекарственной терапии продемонстрировали статистически значимое различие ($p < 0,001$). Медиана срока прогрессии на фоне терапии анти-CDK 4/6 в группе пациенток на 1 и 2 линии не достигнута; в группе пациенток на 3 линии составила $13 \pm 1,3$ месяцев [95% ДИ: 10,4–15,6 месяцев]; в группе пациенток на 4 линии — $9 \pm 7,8$ [95% ДИ: 1,7–24,4 месяцев]; в группе пациенток на 5 линии — $6 \pm 1,5$ месяцев от начала лечения [95% ДИ: 3,1–8,9 месяцев]. Анти-CDK 4/6 препарат в 55,4% (56/101) случаях применялся в комбинации с ингибиторами ароматазы и 44,6% (45/101) с фулвестрантом. Анализ кривых Каплана–Майера безрецидивной выживаемости на анти-CDK 4/6 терапии в зависимости от эндокринного партнера продемонстрировал

Рак молочной железы

статистически значимое различие ($p = 0,048$). Медиана срока прогрессии на фоне терапии анти-CDK 4/6 с фулвестрантом составила $36 \pm 6,9$ месяцев, с ингибитором ароматазы составила $16 \pm 3,9$ месяцев. В связи с нежелательными явлениями, связанные с препаратом в 3,9% (14/101) случаях выполнялась редукция дозы. Анализы кривых безрецидивной выживаемости между группой пациенток с редуцированной дозой рибоциклиба и без редукции не продемонстрировал статистически значимых различий, что свидетельствует об эффективности редуцированного режима приема ($p = 0,7$). По данным анализа объективного ответа на анти-CDK 4/6 терапию у 78,2% (79/101) зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса. Частота нежелательных явлений отмечена у 44,6% (45/101) пациенток. Преимущественно НЯ носили гематологический характер: лейкопения 93,3% (42/45), нейтропения 84,4% (38/45). В связи с развитием нежелательных явлений отмена анти-CDK 4/6 терапии зарегистрировано только у 8,9% (4/45), при этом у 1 пациентки отмена терапии была обусловлена коронавирусной инфекцией.

Заключение: CDK4/6 ингибиторы действительно становятся незаменимой опцией в лечении люминального Her2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Применяемый у пациенток с метастатическим раком молочной железы рибоциклиб помогает добиваться стойкой ремиссии, что отражается и в реальной клинической практике. Известно, что рандомизированные клинические исследования включают однородные группы пациентов и полученные результаты невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики. В реальной клинической практике часто встречаются пациенты, которые не соответствуют критериям включения и критериям исключения клинических исследований. Доказательства из реальной клинической практики характеризуются фактическим использованием рибоциклиба. В реальной клинической практике у больных с распространенным раком молочной железы при применении рибоциклиба в комбинации с различными эндокринными партнерами нами демонстрируется положительная динамика и приемлемый профиль токсичности. Доказательства, собранные нами в реальной клинической практике, могут ответить на вопросы в области рутинного применения рибоциклиба.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРОТИВ СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЭР/HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А.А. Вахитова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Э.Э. Топузов^{2,3}, П.В. Криворотко^{3,4}, М.И. Глузман^{1,2}, И.В. Авраменко², Л.Д. Осидзе², М.А. Петренко², Е.Л. Серикова^{1,2}.

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: alberdovna@mail.ru

Цель: Оценить эффективность и переносимость неоадъювантной комбинированной гормонотерапии (НАГТ) при ЭР/HER2-негативном раке молочной железы стадии cT2–4N0–3M0 (IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC) у пременопаузальных женщин и сравнить со стандартной химиотерапией.

Материалы и методы: На базе Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера проведено рандомизированное контролируемое исследование, где одна группа пациентов получает неоадъювантную комбинированную гормонотерапию (НАГТ) 3–6 циклов по схеме: фулвестрант трипторелин рибоциклиб, а другая группа — стандартную неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме 4АС 4Т.

В настоящий момент набор пациентов завершен: общее число участников в группе НАГТ — 40 пациентов, в группе НАХТ — 39 пациентов, из которых завершили этапы комплексного лечения и проанализированы в настоящий момент по 23 пациента в каждой группе. В качестве первичной конечной точки взята частота объективного ответа в каждой группе.

Результаты: Частота объективного ответа не различалась в обеих группах лечения: по 74% в группе НАГТ и НАХТ. В процентном соотношении уменьшение опухоли на фоне лечения по данным инструментальных исследований было сопоставимым в обеих группах и составило 43% в экспериментальной группе и 51% в группе стандартного лечения (различия статистически не значимы). Полный патоморфологический ответ (RCB 0) развился в 1 случае (4,3%) в группе НАГТ и в 2 случаях (8,7%) в группе НАХТ; выраженный патоморфологический ответ (RCB I) отмечен в 1 случае (4,3%) в группе НАХТ, а в группе НАГТ не встречался; RCB II достигнут в 52% в экспериментальной группе и 70% в контрольной, в группе НАГТ чаще наблюдалось RCB III (даже при клинически достигнутом частичном регрессе опухоли) — в 43% случаев против 17% в группе НАХТ (различия статистически не достоверны). Несмотря на высокие показатели частоты объективного ответа в обеих группах, органосохранные операции встречались не так часто: в 39% случаев в группе НАГТ и в 48% случаев в группе НАХТ ($p = 0,6$). Самыми частыми нежелательными явлениями в группе НАГТ были: приливы (в 87% процентов случаев любой степени выраженности), эмоциональная лабильность (71% случаев любой степени выраженности), бессимптомная нейтропения; случаев фебрильной нейтропении отмечено не было. В группе НАХТ основными нежелательными явлениями были: алопеция, тошнота, рвота, нейтропения (в том числе 2 случая фебрильной

нейтропении), мышечно-суставной синдром, периферическая полинейропатия, астения. Явления печеночной токсичности (повышение АЛТ и АСТ) и нежелательные явления со стороны кожи редко встречались при любом типе лечения.

Заключение: Учитывая эквивалентную частоту объективного ответа при проведении комбинированной гормонотерапии и стандартной химиотерапии в предоперационном лечении ЭР/HER2-негативного рака молочной у пациентов в пременопаузе при очевидной лучшей переносимости экспериментального лечения, целесообразно дальнейшее изучение данного подхода в крупных рандомизированных исследованиях III фазы. Необходим более тщательный отбор пациентов, которые могут получить наибольшую выгоду от данного лечения и, возможно, избежать назначения химиотерапии в адъювантном режиме: это, прежде всего пациенты со стадией IIA, IIB, IIIA, а также при пограничном значении Ki67.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОПУХОЛИ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ HER2 (HER2 LOW)

М. В. Шомова, М. И. Виноградов, И. Ю. Виноградов,
А. Н. Демко

Место работы: ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань, Россия

Эл. почта: doc_mvs@rambler.ru

Цель: Her2 low статус опухоли в настоящее время определяется как 1+ или 2+/ISH- негативный при стандартном ИГХ исследовании. Этот уровень экспрессии выявляется у 55–60% всех раков молочной железы и встречается как в группе гормон рецептор позитивных (ГР позитивных), так и в группе трижды-негативных (ТН) опухолей. Согласно мнению некоторых авторов эту подгруппу следует отнести в отдельный молекулярно-биологический подтип опухолей. Однако большинство исследователей не поддерживают эту точку зрения, особенно на основании проведенных больших метаанализов. Целью нашего исследования было изучение некоторых биологических параметров опухоли у больных с низкой экспрессией Her2 в сравнении с Her2 0 (zero) опухолями, а также сравнительная оценка отдаленных результатов лечения в этих группах больных.

Материалы и методы: Данная работа является результатом ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт 667 пациенток, получивших лечение в ГБУ РО ОКОД за период с 2011 по 2019 год. Все пациентки имели ранний и местнораспространенный РМЖ и получали различные варианты комплексного и комбинированного

лечения с включением оперативного этапа. ГР позитивные опухоли были в 491 (73,6%) случаев. В 176 (26,4%) случаев установлен диагноз ТН РМЖ.

Результаты: Her2 low опухоли встречались достоверно чаще 368 (55,2%), чем Her2 zero — 299 (44,8%) в общей группе больных ($p = 0,0075$). При этом в группе пациенток с ГР позитивными опухолями отмечено достоверно более высокое процентное содержание Her2 low опухолей 295 (60,1%) по сравнению с Her2 0 — 196 (39,9%) ($p = 0,0000$), в группе ТН больных результаты были противоположными 73 (41,5%) по сравнению с 103 (58,5%) ($p = 0,0262$). При анализе индекса пролиферативной активности Ki67 в группе пациенток с Her2 0 опухолями отмечен достоверно больший процент опухолей с $Ki67 > 20\%$ по сравнению с группой больных с низкой экспрессией Her2 — 151/296 (51,0%) и 153/364 (42,0%) соответственно ($p = 0,0210$).

Однако при подгрупповом анализе в зависимости от наличия или отсутствия рецепторов эстрогенов, достоверных различий по индексу пролиферативной активности получено не было. В группе пациенток, получавших неoadъювантную химиотерапию мы не нашли достоверных различий в плане достижения 4 степени лекарственного патоморфоза в зависимости от экспрессии Her2. Однако отмечена тенденция в плане более высокой частоты встречаемости полной регрессии при Her 0 опухолях 14/25 (56%), чем при Her2 low статусе 11/25 (44%). Кроме того, в группе пациенток с ТН РМЖ полная морфологическая регрессия опухоли встречалась практически в 2 раза чаще в Her2 0 группе 10/16 (62,5%) по сравнению с Her2 low опухолями 6/16 (37,5%), хотя различия также статистически недостоверны. При анализе отдаленных результатов лечения на сроке наблюдения не менее 4 лет (критерий log-rank) мы не нашли достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости без инвазивного заболевания ни в общей группе, ни в подгруппах рецептор-позитивных и трижды негативных опухолей.

Заключение: Таким образом РМЖ с низкой экспрессией рецепторов Her2 встречается достоверно более часто в популяции больных с ГР позитивным раком молочной железы. Экспрессия Her2 рецептора, определяемая как «0», коррелирует с более высокими показателями агрессивности опухоли по уровню Ki67. Кроме того, отмечается тенденция увеличения частоты полного патоморфоза при Her2 0 опухолях по сравнению с Her2 low РМЖ. Это может быть связано с большей частотой обнаружения Her2 0 статуса опухоли при ТН раке. Однако на данном этапе мы не смогли показать определенной взаимосвязи уровня экспрессии Her2 и результатов лечения, как по уровню лекарственного патоморфоза, так и в плане показателей общей и безрецидивной выживаемости. Вероятно, статус опухоли по рецепторам гормонов имеет определяющее значение при неметастатическом РМЖ. А более четкое определение прогностического и предиктивного значения низкого уровня рецепторов Her2 требует более точных количественных методов определения степени Her2 экспрессии.

Рак легкого

■ РАК ЛЕГКОГО

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ЭКСПРЕСС-МЕТОД
ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ ОТВЕТА ОПУХОЛЕВОГО
ПРОЦЕССА ПО RECIST КРИТЕРИЯМ

В.В. Милафетнова², С.В. Чепоров^{1,2}, А.Е. Лебедев³,
Н.П. Ширяев^{1,2}, А.А. Петров³

Место работы: 1. ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; 2. ФГБОУ ВО «ЯГМУ Минздрава России», Ярославль, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», Ярославль, Россия
Эл. почта: vmilafetnova@mail.ru

Цель: Внедрение в медицинскую практику программы, позволяющей автоматизировать процесс оценки эффективности противоопухолевой лекарственной терапии больных раком легкого.

Материалы и методы: Разработана собственная компьютерная программа для оценки опухолевых очагов в легких. Для выполнения исследования использовался компьютерный томограф (КТ) GE Discovery RT. Были собраны и структурированы КТ изображения, взятые из базы PACS, в которой архивированы оригиналы рентгенологических исследований, выполненных на территории Ярославской области. Осуществлен анализ 30 исследований в динамике, после проведения лекарственной терапии рака легкого. Оценка выполнялась по измерению таргетных очагов в сравнении с результатами базового КТ исследования по RECIST критериям.

Результаты: Программная часть продукта включает в себя: чтение изображения и служебной информации из файла DICOM; масштабирование исходного диапазона значений пикселей изображения в соответствующий диапазон шкалы Хаунсфилда с целью «подсветки» тканей легкого; поиск на изображении объектов в области легкого; выбор аномальных объектов по геометрическим параметрам (размер, коэффициент формы); отображение границ найденных объектов на исходном изображении; определение размеров опухолей в миллиметрах и плотности в относительных единицах; определение неизмеряемых очагов (< 10 мм, плеврит, перикардит, костные метастазы, кистозные и некротические изменения очагов); выделение таргетных и нетаргетных очагов; сравнение с данными базового КТ исследования; оценка опухолевого процесса по RECIST критериям.

Время обработки одного кадра составляет 0,09 сек, выявляемый размер опухоли — от 1 до 50 мм. Проведен анализ заключений, выполненных врачами и автоматическим способом.

Заключение: Разработанный метод позволяет автоматизировать процесс анализа и точность измерения параметров опухолей легкого. Обеспечивает объективность оценки и избавляет врача от монотонной трудоемкой работы.

Сочетание оценки изображений, выполненных врачом в ручном режиме и автоматическим способом, повышает достоверность полученных результатов.

ИНТЕГРИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
С ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ
РЕЦЕПТОРА EGFR У ПАЦИЕНТОВ
С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО
И АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА EGFR

К.К. Лактионов^{1,2}, Д.И. Юдин¹, Ю.Н. Маевская³,
Л.Ю. Владимирова⁴

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: maeva-julia@inbox.ru

Цель: Целью данного исследования является улучшение результатов лечения у больных с IIIB/IV стадией НМРЛ и активирующей мутацией EGFR за счет включения в первую линию таргетной терапии 2-компонентной химиотерапии (паклитаксел 175 мг/м² карбоплатин AUC5).

Материалы и методы: В исследование были включены 105 человек с распространенным (IIIB/IV стадии) НМРЛ с подтвержденной активирующей мутацией гена EGFR в 19 или 21 экзонах. Исследование ретроспективное нерандомизированное, включающее в себя 2 группы пациентов. Первая группа включала в себя 57 пациентов, которым была начата таргетная терапия гефитинибом в дозе 250 мг ежедневно (с 1 по 56 день). Через 2 курса таргетной терапии всем пациентам после 2-недельного перерыва (с 57 по 70 день) было проведено 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² карбоплатин AUC5 (с 71 по 113 день) с последующим возобновлением таргетной терапии с 135 дня до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. В группу контроля были включены 48 пациентов, которые в качестве терапии 1 линии получали ИТК 1–2 поколения в монорежиме до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

В качестве первичной конечной точки была выбрана 1-годичная ВБП. Вторичной конечной точкой выбрана медиана ВБП в группах сравнения.

Результаты: ВБП у пациентов в группе интегрированной химиотерапии составила 79,6%. 2-летняя ВБП в нашем исследовании составила 38,9%. ВБП у пациентов, получавших интегрированную химиотерапию составила 20,0 мес., что достоверно выше аналогичного показателя в 14,8 мес. в группе монотерапии ИТК (p = 0,024). При анализе показателя общей выживаемости в группе интегрированной химиотерапии его медиана составила 40,6 мес. Медиана

ВБП у пациентов с делецией в 19 экзоне составила 20,6 мес. (16,8–24,4 мес., ДИ 95%), а у пациентов с точечной мутацией в 21 экзоне – 17,9 мес. (11,4–24,4 мес., ДИ 95%).

В группе интегрированной химиотерапии среди 34 пациентов, у которых определялся мутационный статус на наличии мутации T790M, данная мутация была выявлена у 16 человек, что составило 47,1% от числа протестированных больных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, получивших интегрированную химиотерапию, остаются перспективы на дальнейшее лечение ИТК 3 поколения осимертинином. В группе монотерапии ИТК среди 40 протестированных пациентов мутация T790M была выявлена у 16 человек (40%).

Заключение: Таким образом, несмотря на стремительное развитие и использование достижений молекулярной генетики, химиотерапевтический подход в лечении EGFRm пациентов не теряет своей актуальности, а может быть использован в качестве способа преодоления развития резистентности опухоли к ИТК 1–2 поколения и, как следствие, увеличения безрецидивной выживаемости.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПРОЛГОЛИМАБ В 1-Й ЛИНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО НМРЛ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ BCD-100-3/DOMAJOR

К.К. Лактионов¹, В.М. Моисеенко², А.В. Смолин³,
М.В. Дворкин⁴, Т.Т. Андабеков⁵, В.В. Козлов⁶, С.В. Оди-
цова⁷, С.Ю. Дворецкий⁷, Н.В. Фадеева⁸, Г.Х. Мусаев⁹,
Д.П. Удовица¹⁰, А.Ш. Пирмагомедов¹¹, Е.В. Поддубская¹²,
А.С. Мочалова¹³, Н.В. Варвянская¹⁴, А.И. Хасанова¹⁵,
Т.Ю. Семглазова¹⁶, Н.В. Кислов¹⁷, И.С. Шумская¹⁸, М.Н. На-
риманов¹⁹, А.В. Тарасова²⁰, О.А. Гладков²¹, И.В. Сорокина²²,
А.В. Зинкина-Орихан²², Ю.Н. Линькова²², Ф.Б. Крюков²²

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны России, Москва, Россия; 4. БУЗ «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; 5. ООО «АВ медикал групп», Санкт-Петербург, Россия; 6. БУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия; 7. ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 8. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; 9. Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; 10. БУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; 11. БУЗ «ГКБ № 1», Москва, Россия; 12. ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Универ-

ситет), Москва, Россия; 13. АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия; 14. ГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия; 15. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РТ», Казань, Республика Татарстан; 16. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 17. БУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; 18. БУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия; 19. БУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», Подольск, Россия; 20. БУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; 21. ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия; 22. АО «Биокад», Москва, Россия

BCD-100-3/DOMAJOR — рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3 фазы по оценке эффективности и безопасности BCD-100 (пролголимаб) в комбинации с платиновой химиотерапией (ХТ) у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и ALK независимо от уровня экспрессии PD-L1. Результаты подготовлены на основании субанализа финальных данных, полученных на выборке участников регионов РФ + ЕС. Субъекты были рандомизированы 1:1 и получали или BCD-1003 мг/кг 1 р/3 нед. (группа 1), или плацебо (группа 2) в комбинации с препаратом платины и пеметрекседом до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности (до 36 месяцев после начала исследуемой терапии). Всего 411 субъектов было включено в РФ + ЕС, 204 субъекта были рандомизированы, 203 субъекта получали терапию исследуемыми препаратами.

Медиана ОВ не достигнута в группе BCD-100 + ХТ, в группе Плацебо + ХТ составила 15,61 месяцев, (HR 0,49; 95% ДИ 0,32; 0,76). 2-летняя ОВ составила 63,1% в группе BCD-100 + ХТ и 37,5% в группе Плацебо + ХТ. При сравнении эффективности терапии по БПВ выявлено увеличение параметров группы BCD-100 + ХТ в сравнении с группой Плацебо + ХТ как по критериям RECIST 1.1 (HR = 0,58 [95% ДИ 0,42; 0,81]), так и по критериям iRECIST (HR = 0,57 [0,41; 0,80]). ОЧО также подтвердила превосходство изучаемой терапии; разница рисков BCD-100 к Плацебо по критериям RECIST 1.1 составила 0,22 (95% ДИ 0,09; 0,35), по критериям iRECIST — 0,24 (95% ДИ 0,11; 0,36).

Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к BCD-100.

Зарегистрированные нежелательные явления, связанные с терапией, являлись характерными и известными для ингибиторов иммунных контрольных точек. Отмена исследуемого препарата по причине развития нежелательных явлений потребовалась 10,1% субъектам в группе BCD-100 + ХТ, что полностью сопоставимо с контрольной группой — 9,6%.

Вывод: Результаты исследования DOMAJOR показывают достоверное увеличение ОВ и ВБП пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при добавлении пролголимаба к стандартной терапии пеметрекседом

Рак легкого

и препаратами платины. Данная опция лечения может быть стандартом первой линии терапии распространенного НМРЛ.

ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ III СТАДИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

О.А. Кучевская, Ю.С. Есаков, И.А. Покатаев, Т.Г. Антонова, З.Г. Туквадзе, Е.С. Кузьмина, О.А. Стативко, В.Н. Галкин.

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия
Эл. почта: olesya.kuchevskaya@mail.ru

Цель: Повысить эффективность лечения НМРЛ (немелкоклеточного рака легкого) за счет использования индукционной химиоиммунотерапии.

Материалы и методы: Исследование проводится на базе ГБУЗ ГКОБ № 1 ДЗМ г. Москвы. Является проспективным, нерандомизированным, исследованием II фазы, в которое включались пациенты с НМРЛ с III стадией без активирующих мутаций и транслокаций в генах EGFR, ROS1, ALK, BRAF. В качестве индукционной терапии пациентам было проведено 4 курса терапии пембролизумабом и платино-содержащим дуплетом (в зависимости от гистологического типа опухоли выбирался неплатиновый компонент: паклитаксел/наб-паклитаксел или пеметрексед). По результатам контрольного обследования при возможности хирургического этапа и согласия пациента проводилось оперативное лечение. При отказе от операции — лучевая терапия. Первичная конечная точка — выживаемость без прогрессирования. Вторичные конечные точки: оценить вероятность R0-резекции в зависимости от оценки эффекта по критериям RECIST после 2 и 4 курсов. Оценить ответ на неоадъювантную химиоиммунотерапию в зависимости от статуса курения, гистогенеза опухоли, уровня экспрессии PD-L рецептора.

Результаты: С 2021 по 2023 гг. в исследование было включено 34 пациента с III стадией НМРЛ: 8 (22%) женщин и 26 мужчин (78%). Медиана возраста — 64 года. Пациенты были распределены по стадиям следующим образом: IIIA — 20 (58,8%), IIIB — 10 (29,4%), IIIC — 4 (11,8%) пациентов; по гистологическому типу: аденокарцинома — 11 (32,4%), плоскоклеточный рак — 23 (67,6%) пациента; по статусу курения: 5 человек (14,7%) никогда не курили, 29 (85,3%) — имели стаж курения от 10 лет. По статусу PD-L, определенного набором 22C3: 0–1% — 11 (32,4%) человек, 1–49% — 4 (11,7%) человека, более 50% — 10 (29,4%) человек, еще у 9 (26,5%) уровень экспрессии определить оказалось невозможным ввиду малого количества материала, оставшегося после проведения иммуногистохимического (ИГХ) анализа на гистогенез опухоли. Среди пациентов с плоскоклеточным раком в состав терапии у 14 человек входил паклитаксел (60,9%),

у 9 человек наб-паклитаксел (39,1%). После 4 курсов терапии по результатам рентгенологической оценки ответа по критериям RECIST получены следующие данные: частичный объективный ответ (ЧОО) — 10 (29,4%) человек, полный ответ — 3 (8,8%), стабилизация — 18 (52,9%) прогрессирование заболевания — 2 (5,9%), 1 — прошел только 2 курса в виду токсичности и был прооперирован (2,9%).

После окончания индукционной химиоиммунотерапии 17 пациентов (50%) были прооперированы, 15 (44,1%) получили лучевую терапию, у 1 (2,9%) зарегистрировано прогрессирование заболевания, у 1 (2,9%) — планируется хирургическое лечение.

Полный патоморфологический ответ в группе прооперированных (pCR) выявлен у 10 пациентов (58,8%); выраженный патоморфологический ответ (MPR — менее 10% живой опухоли) — у 4 пациентов (23,5%).

При медиане длительности наблюдения 16,7 мес. время без прогрессирования (ВБП) в группе прооперированных составило 14,2 мес., в группе лучевой терапии — 16,1 мес., ВБП во всей группе — 14,3 мес.

Заключение: Добавление иммунотерапии в протокол предоперационной терапии демонстрирует многообещающие предварительные результаты в комбинированном и комплексном лечении III стадии НМРЛ. Данные нашего исследования согласуются с данными опубликованных недавно рандомизированных исследований.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА НА ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ СПОСОБНОСТЬ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ПО ВЫДЫХАЕМОМУ ВОЗДУХУ

Д.В. Перунов², Э.М. Гашимова¹, А.З. Темердашев¹, В.А. Порханов², И.С. Поляков²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия; 2. Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия
Эл. почта: perunov007@rambler.ru

Цель: Изучение влияния возраста на эффективность диагностики рака легких по составу выдыхаемого воздуха.

Материалы и методы: В эксперименте участвовали 110 пациентов с раком легких (возраст 37–77 лет), 112 здоровых добровольцев (возраст 21–35 лет) и 100 добровольцев (возраст 36–69 лет). Образцы пациентов с раком легких отбирали в НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского. Отбор проб всех добровольцев производили с утра натощак.

Результаты: Выявлены соотношения, статистически значимо отличающиеся (p-уровень < 0,05) у пациентов с раком легких и здоровых людей разных возрастов: 1 — пентанол/ацетон, 1 — метилтиопропан/ацетон, диметил трисульфид/диметил дисульфид, изопрен/ацетон,

пентаналь/ацетонитрил, гексан/ацетонитрил, 2 — бутанон/аллил метил сульфид, 2,3 — бутандион/ацетон, 2 — пентанон/ацетон. Построены 2 диагностические модели: «рак легких — молодые здоровые» и «рак легких — здоровые той же возрастной группы, что и пациенты». с применением технологии искусственных нейронных сетей (ИНС). На тестовой выборке чувствительность и специфичность модели «рак легких — молодые здоровые» составила 88% и 83% соответственно, в случае модели «рак легких — здоровые той же возрастной группы, что и пациенты» — 81% и 85%.

Заключение: Показано, что общая производительность моделей достаточно высока и примерно одинакова как для группы молодых здоровых людей, так и для группы здоровых той же возрастной группы, что и пациенты. Однако чувствительность моделей была выше в случае группы молодых людей, что может быть связано с возрастом. Следовательно, для получения более правильных результатов возрастная категория пациентов с раком легких и здоровых людей должна находиться в одном диапазоне.

О ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА» НА ТЕРРИТОРИИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.А. Кудяков, С.Ю. Обух, П.И. Хилимончик

Место работы: ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Эл. почта: obux.lana@mail.ru

В ряду многочисленных онкологических заболеваний злокачественные новообразования (ЗНО) легких отличаются агрессивным течением и высоким уровнем летальности. Распространенность и сложность лечения сделали рак легкого одной из ключевых проблем современного здравоохранения. Наибольшие шансы для положительного исхода дает только выявление болезни на ранних стадиях, поэтому во многих странах мира осуществляются программы скрининга рака легкого, основанные на низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ). Эффективность такого скрининга подтверждается достоверным снижением летальности.

Основным результатом таких проектов можно считать обоснование необходимости масштабирования его принципов и методологии. Однако, по предварительным подсчетам, расширение программы скрининга на общегосударственный уровень потребует дополнительно участия врачей-рентгенологов достаточной квалификации. По данным научных публикаций, в сфере лучевой диагностики сложился дисбаланс между оснащен-

ностью аппаратурой и обеспеченностью кадрами. В этих условиях изыскать дополнительные людские ресурсы практически невозможно. Этим объясняется необходимость внедрения современных методов цифровизации, в частности интеллектуальных технологий, для автоматизации первичного анализа НДКТ в программах скрининга. В Оренбургской области из пяти ведущих локализаций Рак легкого занимает 5 место по заболеваемости (47,6 случаев на 100 тыс. населения) и 1 место по смертности (37,9 случаев на 100 тыс. населения). Сейчас искусственный интеллект (ИИ) проходит фазу становления в лучевой диагностике, разрабатываются математические и технические аспекты.

С целью повышения диагностической эффективности компьютерной томографии при диагностике рака легкого на ранних стадиях у взрослого населения издано распоряжение министерства здравоохранения Оренбургской области «По реализации на территории Оренбургской области в период с 28.10.2022 по 31.12.2022 пилотного проекта «Совершенствование первичной диагностики рака легкого с применением технологий искусственного интеллекта» Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России».

На первом этапе этого проекта было проанализировано ИИ 21329 исследований НДКТ органов грудной клетки пациентов, которым вне зависимости от показаний были сделаны эти исследования в медицинских организациях Оренбургской области в течение 2022 года.

Возраст исследуемых пациентов выше 45 лет, с объёмом поражения лёгочной паренхимы при вирусных пневмониях не более 24%. На уровне второго этапа из 21329 просмотренных искусственным интеллектом выявлены очаговые изменения в 2406 случаях, 18923 случая без патологий. Далее, КТ-снимки пациентов с выявленными патологиями проанализированы врачами-рентгенологами ГАУЗ «ООКОД», и подтверждены очаговые изменения в 798 случаях, из них:

- 153 чел. умерли;
- 205 чел. рак легких в анамнезе;
- 89 чел. в анамнезе ЗНО других локализаций;
- 33 чел. обращались в ГАУЗ «ООКОД» с подозрением на ЗНО, но ЗНО легких не выявлено;
- 32 чел. не идентифицированы в ИС;
- 12 чел. удвоение случаев;
- 274 чел. нуждаются и направлены на дообследования в МО первичного звена.

Из 274 пациентов, направленных на дообследование:

- 30 чел. было (смена места жительства, смерть);
- 244 чел. направлены на контрольное НДКТ.

По результатам КТ:

- 117 человек патологии не выявлено;
- 127 человек выявлена очаговая патология.

Из 127 пациентов с очаговой патологией:

- 24 чел. консультированы онкологом;
- 28 чел. диагностирован туберкулез легких;
- 75 чел. доброкачественные образования.

Рак легкого

После консультации онколога установлено, что из 24 человек:

- 16 чел. доброкачественные образования;
- 1 чел. туберкулез легких;
- 7 чел. подтвержден рак легкого.

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод: 1. В 67% случаев искусственный интеллект ошибочно определяет, как узловое поражение, при этом поражение не подтверждается при прочтении врачами экспертами. 2. Подтверждение онкопатологии (рак легкого в анамнезе, метастатическое поражение легких) было 12,5% в случаях находок ИИ. 3. В 0,3% выявляются новые случаи ЗНО легких.

Нами рассмотрен начальный опыт внедрения алгоритмов искусственного интеллекта для выявления узлов и очагов в легких по данным КТ. Эти данные создают основу для реализации программ скрининга рака легкого нового типа с применением технологий ИИ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАТУСА МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТА С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. М. Казаков¹, К. К. Лактионов¹, М. Г. Гордиев²

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: Kazakovich873@gmail.com

Цель: Определение прогноза заболевания у пациента с локализованным немелкоклеточным раком легкого после проведения радикального оперативного лечения на основании статуса минимальной резидуальной болезни (МРБ), определенной в плазме крови.

Материалы и методы: Пациентка 69 лет с диагнозом аденокарцинома левого легкого pT1bN0M0 IA2. Прооперирована в объеме верхней лобэктомии слева 30.03.2020 года (R0). Перед операцией взята кровь в объеме 32 мл, выделена плазма, которая была заморожена для дальнейшего проведения NGS тестирования. На 7 сутки после операции проведена аналогичная процедура.

Опухолевый материал был протестирован на панели из 78 генов, мутации в которых наиболее часто встречаются в НМРЛ (KMT2C, STK11, KRAS, TP53, ALK, EML4, ITGA9, FGFR1,2,3, SYNE1, MLLT10, WT1, ATM, ERBB2,3, LTK, NF1, BRCA1,2, AKT1,2,3, CHEK2, KDM5C, TAF1, TRIM33, IKBKE, TCF7L1, LRP1B, PMS1, PIK3CB, PIK3CA, KIT, ADAMTS2, NOTCH4, ROS1, ETV1, ADGRA2, KAT6A, NBN, TSC1, RB1, CDH5, CDK12, CIC, DDR2, BRAF, PTEN, NTRK1,2,3, COL1A1, COL22A1, MPL, PTGS2, MSH2,6, PDGFRA, EGFR, GPC3, XPC, SLC34A2, NCOA4, HIP1, KIF5B, CDKN2A, NRAS, MET, FYCO1,

NBPF20, PBX1, ABL2, RNF2, PARP1, GPC3, SLC39A8, RET). На основании полученных в ходе генетического тестирования операционного материала данных был проведен NGS анализ заготовленной плазмы. Циркулирующая опухолевая ДНК выделялась из плазмы с помощью магнитных частиц SileksMagNA согласно инструкции производителя (Sileks). Мутации в плазме анализировались на панель праймеров Prep&Seq U-panel LUCARD согласно инструкции производителя (ООО Парсек) на секвенаторе Miseq покрытием не менее 5000х.

Результаты: По данным NGS тестирования у пациентки были выявлены мутации в генах PIK3CA (c.1544A > G), FGFR3 (c.48C > T), BRAF (c.980 + 43C > T), RB1 (c.1736G > A). В плазме до операции была выявлена мутация BRAF c.980 + 43C > T с концентрацией мутантного аллеля 0,05. В плазме крови после операции также была выявлена данная мутация с концентрацией мутантного аллеля 0,02. Из полученных данных был сделан вывод, что пациент МРБ положительный — присутствует опухолевая ДНК в плазме крови после операции. Концентрация мутантного аллеля уменьшилась, однако он все равно определялся в послеоперационной плазме, что говорило о присутствии в организме источника опухолевой ДНК. При проведении очередного контрольного обследования у пациентки были выявлены метастазы в ребро и седалищную кость слева. Прогрессирование зарегистрировано через 12 месяцев после операции.

Заключение: Клинический случай показывает прикладные возможности определения статуса МРБ. Пациенты с радикально прооперированным НМРЛ I стадии по данным мировой литературы имеют 24-месячную безрецидивную выживаемость порядка 94%. В нашем случае прогрессирование наступило через год после операции, что не характерно для пациентов с I стадией НМРЛ. Положительный статус МРБ был четко ассоциирован со значительно более коротким безрецидивным периодом.

БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННОМ ОДНОСТОРОННЕМ СИНХРОННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО. ПРИНЦИПЫ СТАДИРОВАНИЯ

И. В. Мосин, С. М. Нуралиев

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: ivmosin@mail.ru

Цель: Показать возможность выполнения бронхопластических операций или анатомических сегментэктомий в зависимости от стадирования и морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы: Хирургическое лечение при ПМСОРЛ выполнены 25 больным в возрасте от 37 до 68 лет. Мужчин было 16, женщин — 9. В 19 случаях было сочетание аденокарциномы и плоскоклеточного рака, в четырех плоскоклеточного рака и атипичного карциноида и в двух случаях плоскоклеточного и мукоэпидермоидного рака. Во всех случаях аденокарцинома имела периферическую форму роста, остальные виды рака исходили из долевого или сегментарного бронхов другой доли и выявлено при бронхоскопическом исследовании. Расширенная лоб- или билобэктомия с циркулярной резекцией бронха выполнена 18 пациентов, лобэктомия с анатомической сегментэктомией другой доли — у 7. Анатомическая резекция выполнялась при опухоли не более 3 см в наибольшем измерении в зависимости от морфологических характеристик опухоли.

Результаты: Руководствуясь рекомендациям международного ракового союза (UICC) и исходя из того, что вторая опухоль в том же легком была с другой гистологической верификацией, мы трактовали опухоль как новую. В связи с этим опухоли стадировались отдельно, как два отдельных рака.

Это дало возможность уменьшить стадию заболевания до T3N0M0 (IIB стадия) при периферической опухоли и до T1N0M0 (IA стадия) при центральной форме, из них в четырех случаях диагностирована при гистологическом исследовании как карцинома *in situ*. Такое стадирование в большинстве случаев позволило выполнить бронхопластическую операцию или лобэктомию. С сегментэктомией другой доли. У всех пациентов прослежены отдаленные результаты от одного года до восьми лет. Рецидива или прогрессирования заболевания не выявлено.

Заключение: При ПМСОРЛ необходимо стадировать каждую опухоль раздельно согласно рекомендациям международного ракового союза, что позволяет выбрать оптимальный вид хирургического лечения с возможным реконструктивно-бронхопластической операцией или лобэктомию с анатомической сегментэктомией.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ТИМУСА

И. Я. Мамедов, И. Ю. Фейдоров

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: mamedov.ilgar@bk.ru

Цель: Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Интенсивные показатели частоты возникновения нейроэндокринных опухолей лёгкого имеют тенденцию к увеличению за по-

следнее десятилетия. Это связано, в первую очередь, с расширением спектра диагностических методов, а также с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

Материалы и методы: С 2015 года в Московском клиническом научном центре им. А. С. Логинова ведется регистр пациентов с нейроэндокринными опухолями различной локализацией. В данной работе представлены результаты наблюдения и лечения больных с нейроэндокринными опухолями бронхопульмональной системы и тимуса. Под наблюдением в регистре находились все больные, которые обратились за помощью в МКНЦ им. А. С. Логинова.

Результаты: В Московском научном клиническом центре имени А. С. Логинова под наблюдением находится 719 пациентов с НЭО различной локализацией, среди которых 625 пациентов (87%) с НЭО желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ). Самой частой локализацией вне желудочно-кишечного тракта являются нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса — 26 пациентов (28%). Среди них было 7 (27%) женщин и 19 (73%) мужчин в возрасте от 21 до 75 лет. Средний период наблюдения составляет 26 месяцев (от 11 до 77). У 17 пациентов (65%) опухоль располагалась центрально, у 9 больных (35%) имела место периферическая форма роста опухоли. У 7 больных (27%) опухоль протекала бессимптомно и была выявлена случайно при профилактическом обследовании, 19 больных (73%) обратились за медицинской помощью в МКНЦ им. А. С. Логинова и были обследованы в связи появлением симптомов заболевания. Кашель беспокоил 11 больных (42%), лихорадка была у 4 (15%), одышка — у 5 (19%), боли в грудной клетке — у 7 (27%). АКТГ-эктопия диагностирована у 4 пациентов (15%).

Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. Лобэктомия выполнена в 16 случаях, 5 пациентам проведена билобэктомия, пневмонэктомия проведена 5 пациентам. У 15 пациентов при плановом гистологическом исследовании выявлен типичный карциноид, у 7 пациентов выявлен атипичный карциноид, в 4 случаях выявлен мелкоклеточный рак легкого. Лимфогенные и гематогенные метастазы при типичных карциноидах встречаются в 4 случаях, при атипичных — в 3 случаях, при мелкоклеточном раке легкого — в 4 случаях. Больным с метастатическим поражением лимфатических узлов в послеоперационном периоде проведена химиотерапия.

Заключение: Заболеваемость НЭО неуклонно растет. В общей структуре преобладают нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Среди локализаций вне желудочно-кишечного тракта преобладают нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса. Карциноидные опухоли характеризуются относительно благоприятным прогнозом. Ранняя диагностика позволяет проводить радикальное хирургическое лечение. Золотым методом выбора в лечении на данный момент является хирургический, однако требуется более длительный период наблюдения и большая величина когорты для формирования окончательной позиции.

Рак легкого

**ДИАГНОСТИКА ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИЙ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ
РАКЕ ЛЕГКОГО**

З.В. Григорьевская¹, Н.В. Каражас², В.В. Агинова¹, И.Н. Петухова¹, Н.Л. Пульнова², Л.А. Нелюбина¹, Н.С. Багирова¹, Л.В. Черкес¹, Р.Е. Бошнян², Т.Н. Рыбалкина², М.Н. Корниенко², И.В. Терещенко¹, В.В. Бредер¹, К.К. Лактионов¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: avkn@mail.ru

Цель: Изучить видовой состав и частоту встречаемости возбудителей оппортунистических инфекций у онкологических больных с диагнозом немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), получающих обследование/лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы и методы: В течение 2 месяцев (май-июнь 2023 года) в исследование включены 25 пациентов, из них у 18 пациентов, получающих химиотерапию, определяли антитела к герпесвирусам и пневмоцистам (группа 1), а у 7 первичных больных исследовали жидкость, полученную посредством бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) на наличие пневмоцист (группа 2). Средний возраст больных в 1 группе составил 56,5 лет (от 41 до 72 лет), в 2 группе — 67,0 лет (от 56 до 79 лет). Шестнадцати (88,9%) из 18 больных 1 группы проводилась химиотерапия (ХТ), в том числе 77,8% (n = 14) пациентов — ХТ первой линии, 5,5% (n = 1) — второй линии, 5,5% (n = 1) — третьей линии. 11,1% (n = 2) из 18 больных 1 группы получали иммунотерапию. Пациенты 2 группы были включены в исследование до начала противоопухолевого лечения. В 1 группе для выявления антител классов М (IgM) и G (IgG) к герпесвирусам и пневмоцистам были исследованы образцы сывороток периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование включало определение титров указанных антител к вирусу простого герпеса I и II типа (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). Для проведения тестов применяли стандартные наборы реагентов (ИФА на твердой фазе) производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). У них же для выявления антител к *Pneumocystis jirovecii* использовали набор реагентов (ИФА на твердой фазе) «ПневмоцистоСтрип» производства ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал, Россия, а для детекции пневмоцист — набор реагентов (НРИФ) «ПневмоцистоФлюоАгдиагностика» производства ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал, Россия.

Выявление общих антигенов герпесвирусов проводили методом НРИФ, применяя человеческие гипериммунные сыворотки, ФИТЦ-конъюгат и краситель Эванса синий. Ранние антигены, репродукцию герпесвирусов выявля-

ли быстрым культуральным методом (БКМ) на клеточных культурах Vero для детекции ВПГ-1,2, ВЭБ и ВГЧ-6, и варианте фибробластных культур М-19 для ЦМВ, а также с помощью специфических иммуноглобулинов, меченых флуорохромом ФИТЦ (изотиоцианат флуоресцеина). В 2 группе выявление пневмоцист проводили морфологическим методом и НРИФ.

Результаты: Антитела к герпетическим вирусам и/или пневмоцистам были выявлены у всех (n = 18) исследуемых пациентов с диагнозом НМРЛ (100%). При анализе сыворотки крови у 100% пациентов обнаружены антитела класса G (IgG) к ВПГ-1, из них у 55,5% (n = 10) в диагностическом титре, не превышающем сероконверсию, что свидетельствует о латентной инфекции (перенесенном ранее заболевании), а у 22,2% пациентов инфекционный процесс находился в активной фазе (стадия реконвалесценции). Относительное количество пациентов, у которых выявлены IgG к ВПГ-2 значительно меньше и составляет 16,7% (n = 3) пациентов. Титр антител указывает на латентную инфекцию, причем у 66,7% пациентов встреча с возбудителем прошла без развития заболевания.

Антитела к вирусу Эпштейна–Барр также выявлены у 100% пациентов, из них у 66,7% (n = 12) отмечается активная инфекция. Вызывает настороженность тот факт, что у 50% (n = 9) пациентов инфекционный процесс находится в стадии реактивации. Антитела к цитомегаловирусу выявлены у 100% участвующих в исследовании больных, при этом инфекционный процесс в активной фазе отмечен у 44,4% (n = 8) пациентов, из них острая стадия инфекции диагностирована у 16,7% (n = 3), стадия реактивации у 11,1% (n = 2), а стадия реконвалесценции у 16,7% (n = 3) обследуемых. ЦМВ-инфекция в латентной фазе выявлена у 55,5% (n = 10) больных. Маркеры ВГЧ-6 инфекции на различных стадиях заболевания регистрировались у 38,9% (n = 7) пациентов. Присутствие антител класса М (IgM) в сочетании с обнаружением антигенов, соответствует первичной острой инфекции и выявлено у 14,3% (n = 1), при этом высокие титры IgG, соответствующие стадии реконвалесценции, также отмечены у 14,3% (n = 1) больных. Более чем у 70% пациентов вирус ВГЧ-6 персистирует латентно. В большинстве случаев у обследуемых пациентов определено смешанное инфицирование различными возбудителями. Так, комбинация маркеров оппортунистических инфекций ВПГ-1 + ВЭБ + ЦМВ обнаружена у 55,5% (n = 10) больных НМРЛ, комбинация маркеров ВПГ-1 + ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 — в 33,3% (n = 6) случаев, ВПГ-1 + ВПГ-2 + ВЭБ + ЦМВ — в 5,5% (n = 1), ВПГ-1 + ВПГ-2 + ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 — также у 5,5% (n = 1) пациентов.

Наличие антител в диагностических титрах к пневмоцистам определено у 16,7% (n = 3), из них у 66,7% (n = 2) отмечена острая фаза заболевания. При исследовании БАЛ у 3 (42,8%) из 7 обследованных пациентов также были выявлены пневмоцисты.

Заключение: По результатам исследований сравнительно небольшой когорты пациентов у больных НМРЛ выявлен высокий процент обнаружения антител IgG и IgM, являю-

щихся маркерами моно- и сочетанных оппортунистических инфекций. Титры антител, соответствующие активной инфекции, были более характерны для ВЭБ и ЦМВ, при этом маркеры ЦМВ-инфекции чаще регистрировались в титрах, соответствующих острой стадии заболевания, а ВЭБ — в стадии реактивации. Из лаважной жидкости в 42,8% случаев выделены пневмоцисты. Однако явных клинических проявлений вирусной и/или пневмоцистной инфекции у этих больных не наблюдалось, возможно, в связи с тем, что неявная клиническая картина оценивалась как проявления основного заболевания, либо как побочные эффекты противоопухолевого лечения.

Проведенное пилотное исследование обозначило основной предмет внимания — проблему наличия оппортунистических инфекций у больных НМРЛ. Это чрезвычайно важно, так как особенностями герпетической инфекции являются рецидивирующее течение, диссеминированные формы болезни, плохо поддающиеся лечению. Они могут осложнять течение онкологического заболевания и затруднять проведение противоопухолевого лечения. Пневмоцистная инфекция характерна для больных с иммуносупрессией, что и определяет уязвимость онкологических пациентов к данному оппортунисту. Поражение ткани легкого (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная пневмония) возбудителями оппортунистических инфекций у больных с опухолевым заболеванием легких еще в большей степени нарушает легочную функцию,отягощает состояние больного.

Существует несколько перспективных направлений данной работы — это выявление причин частого развития вирусных инфекций у онкологических больных, изучение возможности данных инфекций осложнять или ограничивать противоопухолевое лечение и, наконец, их участие в канцерогенезе и клиническом течении основного заболевания. Приоритетной задачей является разработка условий и алгоритмов терапии оппортунистических инфекций у онкологических больных.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РИСКАХ РАЗВИТИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ УТЕЧКИ ВОЗДУХА, КАК МЕТОД РАННЕЙ ОЦЕНКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.Б. Сагакянц, К.М. Закарян, О.Г. Шульгина, К.Д. Иозефи, Д.А. Харагезов, Ю.Н. Лазутин, И.А. Новикова, Е.П. Ульянова, Е.Ю. Златник

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: asagak@rambler.ru

Цель: Изучить возможность использования уровня различных цитокинов для оценки длительной утечки воздуха у больных раком лёгкого (РЛ).

Материалы и методы: Объектом исследования явились пациенты с разными клинико-демографическими данными. Был проведен анализ результатов оценки особенностей цитокинового статуса сыворотки крови 60 больных РЛ: ср. возраст 63,3 лет (48–75); М — 75,7%, Ж — 24,3%; PS ECOG 0, которые были рандомизированы поровну в основную, с применением интраоперационного плеврореза (ИП), и контрольную, без профилактики длительной утечки воздуха (ДУВ), группы. В дооперационном периоде, используя номограмму для расчёта вероятности длительной утечки воздуха Attaar A., Winger D.G., Luketich J.D. et al., пациенты основной и контрольной групп были распределены на группы риска следующим образом: низкий (НР), средний (СР) и высокий (ВР). Забор крови осуществлялся до операции и на 4 сутки после операции. В сыворотке крови методом мультиплексного анализа определяли концентрацию цитокинов, используя набор Bio-Plex Pro Human Cytokine Assays, 17-Plex Panel (G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17, MCP-1 (MCAF), MIP-1 β , TNF- α), BIO-RAD, USA. Оценку результатов анализа осуществляли на Luminex 200 Analyser (BIO-RAD, USA) с программным обеспечением Bio-Plex Manager Software.

Результаты: Обнаружено, что у больных РЛ до операции в случае использования ИП (основная группа) увеличено содержание цитокинов по сравнению с контрольной группой — IL-6, MIP-1 β , IL-1 β , MCP-1, соответственно, на 100%, 78%, 77% и 53%, $p < 0,05$. Отмечена тенденция к снижению содержания IL-8 (ниже на 27%) и одинаковое содержание TNF- α . В СК больных контрольной группы содержание IL-7 и IL-10 составило 7,9 и 9,2 пг/мл, в то время как у больных основной группы они не определялись. У больных РЛ основной группы с НР ДУВ до операции содержание IL-6, MCP-1 и MIP-1 β превышало значения контроля, соответственно на 296%, 157% и 35%, $p < 0,05$, а содержание IL-8, напротив, было ниже на 87%, $p < 0,05$. У больных РЛ основной группы со СР ДУВ до операции содержание MIP-1 β , IL-8, MCP-1 и IL-6 превышало значения аналогичных показателей больных контрольной группы, соответственно на 130%, 96%, 89% и 52%, $p < 0,05$. В СК больных основной группы с ВР ДУВ до операции содержание IL-8, MIP-1 β и MCP-1 превышало значения аналогичных показателей больных контрольной группы, соответственно на 208%, 147% и 47%, $p < 0,05$, а содержание IL-6, напротив, оказалось ниже на 95%, $p < 0,05$.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование выявило определенные отличия в содержании определяемых цитокинов у больных РЛ с различным риском ДУВ на дооперационном этапе. Показано, что из всего спектра определяемых цитокинов (17) в СК обнаруживается только ряд (6), что может указывать на их вовлеченность в рассматриваемые процессы.

Рак легкого

**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ
ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ
ПРИМЕНЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ
И ИММУНОТЕРАПИИ НМРЛ**Ю.А. Кесельман¹, С.В. Чепоров^{1,2}, Н.П. Ширяев^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Эл. почта: yulk.smirnova@yandex.ru

Цель: В 2022 году на территории Ярославской области выявлено 6812 случаев заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО), что на 279 случаев больше, чем в предыдущем году. Показатель онкологической заболеваемости за три года увеличился на 18,1% и составил 555,0 на 100 тыс. населения (в 2021 году — 529,3, в 2020 году — 472,0), что на 39,5% выше среднероссийских показателей (в 2021 году — 397,9). Одной из ведущих локализаций в структуре заболеваемости ЗНО населения области является рак легкого. Из них около 80% приходится на немелкоклеточный рак (НМРЛ). Наибольший удельный вес в структуре онкологической смертности по Ярославской области составляют ЗНО легкого — 15,4% (в 2021 году — 16,3%, в 2020 году — 15,5%, по Российской Федерации — 16,8%).

Оценить медиану общей выживаемости (median overall survival, (m) OS) и время до прогрессирования (progression free survival, PFS) у пациентов с НМРЛ при проведении комплексного лечения и добавления в схему лечения препарата доцетаксел.

Материалы и методы: Были проанализированы 100 пациентов с диагнозом НМРЛ, проходивших лечение на базе ЯОКОБ за период с 2017 по 2022 г. Средний возраст больных составил $64,0 \pm 8,8$ года. Из них наибольшее число составляли мужчины — 82. Курящие пациенты — 79. По PDL статусу опухоли: положительный — 58, отрицательный — 7, неизвестный — 35. Пациенты с III стадией — 47, IV стадией — 31, любая стадия с отдаленными метастазами — 22. По гистологическому строению: аденокарцинома — 48, плоскоклеточный рак — 50, крупноклеточный рак — 2. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от проводимой терапии: 1 группа (n = 15) — получившие последовательное лечение: комбинированная химиотерапия иммунотерапия доцетаксел; 2 группа (n = 8) — иммунотерапия доцетаксел; 3 группа (n = 53) — комбинированная химиотерапия иммунотерапия; 4 группа (n = 24) — иммунотерапия. Дополнительно 31% больным было проведено паллиативное хирургическое лечение. Статистическая обработка данных проводилась программой STATISTICA version 10. Оценка (m) OS проводилась методом Каплана–Мейера.

Результаты: (m) OS в 1 группе составила 23 мес. (95% ДИ: 17,4–28,6), в 2 группе (m) OS 29 мес. (95% ДИ: 24,1–33,9);

в 3 группе (m) OS 28 мес. (95% ДИ: 21,8–34,2); в 4 (m) OS 19 мес. (95% ДИ: 14,2–23,8). Коэффициент достоверности $p = 0,002$. PFS сопоставима по результатам с (m) OS.

Заключение: Наилучшие результаты лечения пациентов НМРЛ были получены при комбинации химиотерапевтических препаратов с ингибиторами контрольных точек. Последовательность применения препаратов не имела большого значения. Использование иммунотерапии в качестве единственного метода лечения показало самый низкий результат в нашем исследовании. PFS сопоставима по результатам с (m) OS во всех группах.

**РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ:
ТЕРАПИЯ СИНХРОННОЙ ФОРМЫ ПЕРВИЧНО-
МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ЛЕГКИХ
И ПИЩЕВОДА**

М.С. Бобков

Место работы: ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия

Эл. почта: mikhail-bobkov@yandex.ru

Цель: Совершенствование методов ранней диагностики и появление новых методов лечения злокачественных опухолей приводит к увеличению продолжительности жизни онкологических пациентов, и, как следствие, росту вероятности возникновения у них новых опухолей других локализаций. Синхронный рак легких и пищевода встречается редко и представляет собой уникальную проблему как для торакальных хирургов, так и для онкологов и радиотерапевтов.

Материалы и методы: Пациент К., 64 лет. Диагноз: первично-множественное злокачественное новообразование, синхронный вариант: 1. Периферическая аденокарцинома G2 верхней доли левого легкого cT2bN2M0 (IIIA). 2. Плоскоклеточный рак средней трети пищевода cT3N0M0 (IIb). Проведен курс химиолучевого лечения, начата поддерживающая иммунотерапия.

Результаты: Причем при контрольных обследованиях на фоне поддерживающего лечения зафиксировано не только отсутствие рецидива рака пищевода, но и значительная положительная динамика по раку легких с практически полным регрессом опухолевых изменений.

Заключение: 1. Синхронный рак легких и пищевода является редко встречаемой патологией, в связи с чем в настоящее время отсутствуют однозначные подходы к их лечению. 2. При данной патологии особенно важен мультидисциплинарный подход с предельной индивидуализацией программы лечения пациента исходя из распространенности опухолевого процесса и общесоматического состояния пациента. 3. Проблема терапии пациентов с первично-множественными синхронными опухолями в полной мере не до конца решена и требует разработки более рациональных и эффективных схемы лечения.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАКА ЛЕГКОГО У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.Н. Нечаева, С.М. Молнар, О.А. Гладкобородова,
Г.Г. Рахманкулова

Место работы: ГБУЗ АО «Северодвинская городская клини-
ческая больница № 2 скорой медицинской помощи», Северо-
двинск, Россия

Эл. почта: sm_nechaev@mail.ru

Цель: Представить личный опыт применения иммуноте-
рапии в лечении прогрессирующего метастатического РЛ
у пожилого пациента.

Материалы и методы: Пациент с диагнозом рак правого
легкого T1bN0M0 IA стадия, 71 год, гистологически уме-
реннодифференцированная аденокарцинома, от 12.2018.
Выраженная сопутствующая патология: гипертониче-
ская болезнь 3 ст. риск 4. Ишемическая болезнь сер-
дца. Постинфарктный кардиосклероз. Острый инфаркт
миокарда от 2016 г. с сохраненной сократительной спо-
собностью миокарда, фракция выброса 64%. Состояние
после стентирования коронарных артерий от 2017 г. Ми-
тральная недостаточность 2 ст. Аортальная недостаточ-
ность 1 ст. Облитерирующий атеросклероз нижних ко-
нечностей. Состояние после шунтирования бедренных
артерий в 2010 г. и 2013 г. Хроническая обструктивная
болезнь легких. Язвенная болезнь желудка, опериро-
ванный желудок. Хронический гастрит культи желудка.
Хроническая болезнь почек 3А., нефросклероз с уме-
ренным снижением скорости клубочковой фильтрации
(49 мл/мин). Дислипидемия. При анализе в референсном
центре «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ
от 25.11.2022 уровень экспрессии генов PDL1 низкий, му-
тация в гене EGFR (exon 19, L858R, T790M) не обнаружена,
транслокации ALK, ROS 1, RET, NTRK 1–3 не обнаружены,
амплификации MET и HER2neu не обнаружены, мутации
в гене KRAS (кодны 12,13,61,146) и мутация в гене BRAF
(кодон 600) не обнаружены.

Результаты: Сублобарная резекция верхней доли правого
легкого с опухолью проведена 13.02.2019, объем опера-
тивного вмешательства выбран с учетом сопутствующей
патологии. Первое прогрессирование 10.08.2020 — мета-
стазы (МТС) в лимфоузлы средостения и местный рецидив.
Химиотерапия 1 линии: навельбин 100 мг перорально в 1, 8,
15 дни, 6 курсов с 23.09.2020 по 29.03.2021. Лучший ответ —
стабилизация. Второе прогрессирование 04.10.2022 — МТС
в лимфоузлы средостения, левое легкое, местный реци-
див, правосторонний осумкованный плеврит. Опухоле-
вая нагрузка увеличилась на 87% по маркерным очагам
по сравнению с наилучшим ответом. Проводится 2 линия
противоопухолевой терапии: иммунотерапия атезолизума-
бом 1200 мг в/в кап. 1 раз в 21 день с 06.12.2022 по настоя-
щее время. Проведено 10 курсов. Клинически значимых

негативных явлений не было. Лучший зарегистрирован-
ный ответ — стабилизация.

Заключение: Данный клинический случай показывает,
что современная иммунотерапия дает возможность пред-
ложить специализированную помощь даже пожилым па-
циентам с выраженной сопутствующей патологией.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ROS1-ПОЗИТИВНОГО РАКА ЛЕГКОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С ЧАСТИЧНЫМ ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ

М.Н. Нечаева¹, С.М. Молнар¹, М.Н. Конопляная²,
Г.Г. Рахманкулова¹

Место работы: 1. ГБУЗ АО «Северодвинская городская
клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи»,
Северодвинск, Россия; 2. ГБУЗ АО «Архангельский клинический
онкологический диспансер», Архангельск, Россия

Эл. почта: sm_nechaev@mail.ru

Цель: Представить личный опыт таргетной терапии в ле-
чении метастатического ROS1-позитивного РЛ.

Материалы и методы: Пациент 36 лет с диагнозом: цен-
тральный рак н/доли правого легкого cT4N3M1b 4a ст. Mts
в л/у средостения, брюшной полости, забрюшинного про-
странства, шейно-надключичные л/у, лимфогенный кан-
цероматоз от 11.2022. Гистологически крупноклеточная
аденокарцинома. Осложнения основного заболевания:
двухсторонний плевральный выпот, астения 1 ст., гид-
роперикард с тампонадой сердца от 11.01.2023, гипер-
фибриногенемия, синдром тромботической готовности
на фоне злокачественного новообразования. При оценке
мутационного статуса: EGFR, ALK, BRAF — не обнаружены,
PD-L1 не экспрессирует, обнаружена мутация ROS1. При по-
ступлении жалобы на одышку в покое. Состояние средней
степени тяжести. Сопутствующая патология: состояние
после тромбоза легочной артерии от 09.2022 г.,
01.2023 гг. Посттромбофлебитический синдром (ПТФС)
обеих нижних конечностей. ПТФС левой верхней конеч-
ности. Тромбоз поверхностной бедренной вены справа,
бассейна большой подкожной вены (БПКВ) слева, БПКВ
справа. Пликация правой общей бедренной вены (ОБВ)
от 01.09.2022. Оклюзия левой поверхностной бедренной
артерии (ПБА), обеих зад них большеберцовых артерий
(ЗБА). Митральная недостаточность 3 ст. Дополнитель-
ное образование задней створки митрального клапана
(ЗСМК) — вегетация mts-тромба.

Результаты: Проведены дренирование плевральной по-
лости и перикардиоцентез.
11.01.2023. Химиотерапия 1 линии по жизненным по-
казаниям (в период ожидания мутационного статуса)
16.01.2023: карбоплатин 615 мг и паклитаксел 350 мг
в/в капельно, в 1 день, интервал 21 день, проведен 1 курс.

Рак легкого

Далее пациент в его интересах переведен на таргетную терапию, с 10.03.2023 получает кризотиниб 250 мг 2 раза в день ежедневно непрерывно, по настоящее время. Проведено 6 курсов. Клинически значимых негативных явлений не было. Лучший зарегистрированный ответ — частичная регрессия. Состояние пациента после лечения удовлетворительное.

Заключение: Современная таргетная терапия эффективна у пациентов с драйверными мутациями даже при большой опухолевой нагрузке, что наглядно демонстрирует данный клинический случай.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МЕЗОТЕЛИОМЫ. ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ IMIG-2023. ЧАСТЬ 1: МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ

Т.Д. Барболина, С.Г. Багрова

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия
Эл. почта: katan4ik@list.ru

Цель: В статье отражены данные конференции iMig2023, касающиеся современных подходов к наиболее спорным вопросам при мезотелиоме плевры.

Материалы и методы: В период с 26 по 28 июля 2023 года в г. Лилль состоялась 16-я Международная конференция международной группы по изучению мезотелиом iMig2023. Россия принимала участие в этой конференции впервые. Представлены данные по эпидемиологии, молекулярно-генетическим основам развития мезотелиом, обновленная морфологическая классификация, новая терминология в хирургии мезотелиомы плевры, роль неоадьювантной терапии, данные клинических исследований по иммунотерапии и таргетной терапии неоперабельной мезотелиомы плевры.

Результаты: Новые достижения в диагностике и лечении мезотелиомы плевры и брюшины войдут в практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиом в 2023 г.

Заключение: Существует необходимость продолжения исследований по лекарственному лечению мезотелиом. Повышенный интерес к злокачественной мезотелиоме, несмотря на редкость данной патологии, в виде тематической международной конференции дает надежду на новые научные изыскания, которые, возможно, улучшат перспективы лечения этих больных. Целью участия в международных конференциях является предоставление возможностей для общения с ведущими учеными и исследователями, а также с пациентами и их ассоциациями, в первую очередь, для налаживания международного сотрудничества.

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ КАРЦИНОИДОВ ЛЕГКОГО НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

О.Г. Григорук, И.В. Вихлянов

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия
Эл. почта: cytolakod@rambler.ru

Цель: Оценить информативность цитологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого с использованием методов статистического анализа.

Материалы и методы: В исследование вошли 472 пациента с нейроэндокринными опухолями легкого, которые были диагностированы цитологическим методом, пролечены в течение трех лет в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Клеточный материал был получен при видеобронхоскопии, окрашен по Паппенгейму. Окончательным диагнозом являлись результаты гистологического исследования данных опухолей с проведением иммуногистохимических реакций. Для оценки полученных результатов использовали программу Statistica Microsoft Windows версия 10.0, StatSoft Inc. (США). Определяли значимые клеточные признаки (многофакторный анализ), а также оценивали различия между карциноидами с использованием F-критерия Фишера.

Результаты: Нейроэндокринная (мелкоклеточная) карцинома (НЭК) диагностирована у 459 пациентов, в число которых вошли больные (n = 39) с заключением: «клеточные элементы принадлежат карциноме, предположительно, мелкоклеточной», что соответствовало гистологическому результату. Мужчин было 418 (91,1%), женщин — 41 (8,9%). Средний возраст составил $65,6 \pm 5,5$ года. Карциноидные опухоли легкого установлены в 13 наблюдениях (2,8% от числа нейроэндокринных опухолей легких). Мужчин было 6 (46,2%), женщин — 7 (53,8%). Типичный карциноид (GI) диагностирован у 9 (72,2%) пациентов, Атипичный карциноид (GII) отмечен у 4 (30,8%). Средний возраст при типичном карциноиде (GI) составил $58,46 \pm 19,04$ и $63,2 \pm 4,66$ лет при атипичном (GII).

В цитологических препаратах при НЭК легкого отмечали обильную клеточность. Одним из основных цитологических признаков являлось расположение клеточных элементов в небольших скоплениях с формированием межклеточных связей по типу «фасеток» с факторным весом 0,90 выборки (дисперсии). Данный клеточный признак является убедительным критерием для НЭК, позволяющим диагностировать (или предполагать) данный тип опухоли даже при световой микроскопии. Типичный карциноид (G1) представлен клетками без выраженных признаков анаплазии с хроматин «соль-и-перец» с факторным весом 0,88 выборки (дисперсии). Клетки располагались отдельно или образовывали небольшие группы. В некоторых образцах сохранялись

нейроэндокринные розетки. Присутствовали микрокапилляры. Атипичный карциноид (G2) отличался от типичного карциноида (G1) более крупными клетками опухоли с присутствием видимых ядрышек. Отмечались митозы и участки некротических масс.

В выполненных ранее нами работах (2022 г.) по результатам дискриминантного анализа установлена частота точной цитологической диагностики мелкоклеточной карциномы легкого (НЭК) и типичного карциноида (G1), которая составила 96,69%.

В данной работе при дифференциальной диагностике типичного (G1) и атипичного карциноидов (G2) определены 14 наиболее значимых цитологических признаков, которые явились основой для статистического анализа. Совокупность клеточных признаков характеризовала цитологический тип карциноидов легкого как «мономорфные опухолевые клетки размером 12–20 мкм со структурой хроматина «соль-перец», с присутствием микрокапилляров». При дискриминантном анализе установлено, что различия типичного (G1) и атипичного карциноидов (G2) незначительны, составляют 37,97%, что статистически не значимо. Максимальные значения F-критерия определили «наличие видимых ядрышек» в атипичных формах карциноидов (G2), «обнаружение митозов» и присутствие более крупных клеток.

Заключение: По нашим данным, карциноидные опухоли составляют 2,8% от числа нейроэндокринных опухолей легких. Цитологический метод диагностики является надежным методом диагностики при световой микроскопии, точность которого составляет 96,69% ($p < 0,05$). Учитывая, что типичный (G1) и атипичный карциноиды (G2) имеют высокодифференцированную цитоморфологию, отличающуюся от нейроэндокринных карцином, на амбулаторном этапе обследования пациентов важно определить их как «карциноидная опухоль». Однако дифференциальная диагностика типичного (G1) и атипичного карциноидов (G2) затруднена и составляет всего 37,97%. Окончательная морфологическая диагностика основывается на гистологическом исследовании резецированного образца с использованием иммуногистохимических исследований.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЛНОГО ОТВЕТА ПЕРВОЙ ЛИНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ И ИПИЛИМУМАБОМ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Т.А. Санникова¹, О.А. Орлов²

Место работы: 1. ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия; 2. ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

Эл. почта: doctoron@mail.ru

Цель: Поделиться клиническим опытом полного ответа первой линии комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в сочетании с химиотерапией в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого. Терапия онкологического заболевания осложнилась рецидивирующим пневмонитом, что привело к полной отмене иммунотерапии.

Материалы и методы: В данной статье использованы анализы данных истории болезни пациентки с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получившая в первой линии комбинированную иммунотерапию ниволумабом и ипилимумабом в сочетании с химиотерапией.

Результаты: Пациентка, на момент постановки диагноза 58 год, с диагнозом: аденокарцинома левого легкого без драйверных мутаций IV ст. (cT4cN2M1) мтс в левый надпочечник, головной мозг. Иммуногистохимический анализ: аденокарцинома легкого. Молекулярно-генетическое исследование: драйверные мутации не выявлены, статус PDL неизвестен.

Получала комбинированную иммунотерапию ниволумабом и ипилимумабом в сочетании с химиотерапией пеметрекседом и карбоплатином в первой линии с мая 2021. На фоне проводимого лечения у пациентки отмечалась положительная динамика в виде частичного ответа опухоли с резорбцией опухолевых узлов на 50% со стороны первичного очага и полная резорбция Мтс в головной мозг при первом контроле. Курсы комбинированной иммунотерапии после окончания химиотерапевтического компонента осложнились эпизодом иммуноопосредованного пульмонита 2 степени через 4 месяца после старта терапии, что потребовало назначения глюкокортикостероидов в дозировке 1 мг/кг. В течение 6 недель признаки пульмонита были купированы и пациентке была полностью отменена терапия глюкокортикостероидами. В дальнейшем пациентке была предпринята попытка возобновления моноиммунотерапии ниволумабом в дозе 360 мг 1 раз в 3 недели, однако повторное введение привело к рецидиву пневмонита 3 степени тяжести, что сопровождалось падением сатурации до 86% и выраженной клинической картиной. Это потребовало полной отмены иммунотерапии и повторного назначения глюкокортикостероидов в дозе 1 мг/кг. В течение первой недели терапии была купирована клиника пульмонита и в течение 5 недель полностью разрешились явления пневмонита при рентгенологическом контроле. С учетом стабилизации процесса и дважды возникшего иммуноопосредованного пневмонита междисциплинарным консилиумом принято решение о дальнейшем наблюдении пациентки. При контрольном обследовании от февраля 2022 г. у пациентки вновь зарегистрированы признаки пневмонита, сопровождающиеся усилением одышки и появлением кашля.

Пациентке вновь назначена терапия глюкокортикостероидами 2 мг/кг с постепенной отменой, с успешным разрешением пневмонита. В настоящее время пациентка продолжает находиться на динамическом наблюдении, отмечается

Опухоли желудочно-кишечного тракта

нарастание положительной динамики на фоне проведенного лечения и при контрольных обследованиях. В ноябре 2022 г. у пациентки зарегистрирован полный ответ, который сохраняется по настоящее время — последние контрольные обследования от июня 2023 г. Длительность терапии 1 линии у пациентки составила 4 месяца и длительность ответа в настоящее время составляет 28 месяцев, время без лечения 22 месяца.

Заключение: Таким образом, несмотря на неполный курс лечения (согласно рекомендациям, курс терапии составляет 2 года) у пациентки получен полный ответ со стороны как первичной опухоли, так и метастатических очагов. Нам удалось справиться с рецидивирующими иммуноопосредованными нежелательными явлениями.

В результате анализа литературных данных получено небольшое количество клинических случаев и метаанализов пациентов с рецидивирующими и хроническими пневмониями на фоне комбинированной и моиммунотерапии. Основными принципами предотвращения рецидива являются адекватная длительность терапии (не менее 5 недель, с постепенной отменой глюкокортикостероидов), своевременное назначение антибактериальной терапии и антимикотической терапии на фоне длительного приема глюкокортикостероидов и тщательное динамическое наблюдение.

■ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У СОМАТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А. В. Шабунин, З. А. Багателья, Д. Н. Греков, В. М. Кулушев, Н. Ю. Соколов

Место работы: ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: kulushev@gmail.com

Цель: Улучшение результатов лечения соматически ослабленных больных с местно-распространенным раком ободочной кишки за счёт разработки стратегии персонализированного лечебного подхода.

Материалы и методы: В исследовании участвовали 46 пациентов с первично выявленным местно-распространенным раком ободочной кишки cT3–4 N0–2 M0 или T1–4 N1–2 со значимой сопутствующей патологией. Пациентам проводилась 2 курса CAPOX либо 3 FOLFOX. 216 пациентов — контрольная группа с хирургическим лечением.

Результаты: В большинстве случаев (34) имелся патоморфоз III, IV по Мандарду. Ранних послеоперационных осложнений было меньше, чем в контрольной группе. Разница пока не достоверна, так как продолжается набор пациентов.

Заключение: Периоперационная химиотерапия в лечении данной категории пациентов является безопасным методом лечения, требующим дальнейшего изучения.

ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ НА ФОНЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ

Д. Н. Костромицкий

Место работы: НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия

Эл. почта: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Актуальность: Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных форм рака во всем мире. В последние годы выживаемость больных с метастатическим заболеванием улучшилась благодаря развитию как химиотерапевтической, так и хирургической помощи. Усовершенствованные хирургические методы и показатели ответа на химиотерапию привели к увеличению числа пациентов, рассматриваемых как кандидаты на радикальное оперативное лечение, с 40–50% общей 5-летней выживаемостью.

Цель: Оценить влияние неоадъювантной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком на течение периоперационного периода.

Материалы и методы: В исследование включены результаты комбинированного лечения 23 больных колоректальным раком с изолированным поражением печени. Все больные получили 3 курса индукционной химиотерапии по схеме Folfoxiri (Иринотекан 125 мг/м², Оксалиплатин 85 мг/м², Лейковорин 200 мг/м² в 1 и 2 дни, 5-Фторурацил 3200 мг/м² в виде 46-часовой инфузии. В зависимости от мутационного статуса RAS больные дополнительно получали Цетуксимаб 500 мг/м² либо Бевацизумаб 5 мг/кг.

Результаты: Эффективность химиотерапии оценивалась по шкале Recist 1.1, и у 21 (91,3%) больного был отмечен частичный регресс, у 2 (8,7%) больных — полный регресс очагов в печени. Оперативное вмешательство заключалось в лапароскопическом удалении первичной опухоли согласно онкологическим принципам и симультанной резекции печени. Анатомические сегментэктомии и атипичные резекции выполнены 19 (82,6%) больным, левосторонние гепатэктомии — 2 (8,7%), правосторонняя гепатэктомия — 1 (4,3%), и одному больному выполнена правосторонняя трисекционэктомия. Средний объем кровопотери составила 417 мл (200–1200 мл). После резекций печени осложнения развились у 19 (82,6%) больных, из них у 18 (78,3%) на протяжении 3–4 дней была фебрильная температура (1 ст.

по Clavien–Dindo), которая купировалась симптоматической терапией (антипиретики). Кроме того, у 1 (4,4%) больного сформировался желчный свищ (3А ст. по Clavien–Dindo).

Выводы: Таким образом, применение химиотерапии на предоперационном этапе не влияет на течение периоперационного периода и не повышает частоту послеоперационных осложнений и летальности.

Финансирование: Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки».

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ОЦЕНКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Суворов

Место работы: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия
Эл. почта: oncologist.suvorov@gmail.com

Актуальность исследования определяется сохраняющейся высокой частотой послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака поджелудочной железы (РПЖ), а также нарастающим применением возможностей искусственного интеллекта (ИИ) в предиктивной аналитике и поддержке принятия врачебных решений в медицине.

Цель: Изучить результаты и установить факторы, влияющие на развитие осложнений после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и дистальной резекции поджелудочной железы (ДРПЖ) с помощью технологии машинного обучения.

Материалы и методы: Проведено контролируемое нерандомизированное исследование на клинической базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России — ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», в ходе которого оценены результаты лечения 232 (100%) пациентов, оперированных в марте 2017 – марте 2023 года. В 126 (54,3%) случаях выполнена ПДР, в 106 (45,7%) — ДРПЖ. Осложнения в послеоперационном периоде классифицировали по шкале Clavien–Dindo.

Сравнительную оценку прогноза развития осложнений после хирургического лечения РПЖ проводили с использованием логистической регрессии и нейросетевого анализа многослойным перцептроном. В качестве изучаемого исхода прогнозировали развитие осложнения III–V степени по шкале Clavien–Dindo. Значимость различий моделей прогноза определяли с помощью ROC-анализа. Расчёты проводили в программе IBM SPSS v. 26.

Результаты: Послеоперационные осложнения III–V степени по шкале Clavien–Dindo имели место у 22 (9,5%) пациен-

тов. Среди них панкреатическая фистула класса B по классификации ISGPF (International Study Group for Pancreatic Fistula) развилась у 6 (2,7%), класса C — у 4 (1,7%) пациентов. Повторные хирургические вмешательства потребовались 4 (1,7%): по поводу внутрибрюшного кровотечения — 3 (1,3%) и забрюшинного абсцесса — 1 (0,4%). Умерли 9 (3,9%) человек: от аррозивного кровотечения — 2 (0,9%), перитонита — 2 (0,9%), инфаркта миокарда — 2 (0,9%), тромбоэмболии лёгочной артерии — 2 (0,9%), двусторонней пневмонии — 1 (0,4%). При многофакторном анализе предикторами возникновения послеоперационных осложнений III–V степени по шкале Clavien–Dindo были уровень коморбидности выше 10 баллов по шкале Charlson, диаметр главного панкреатического протока менее 2 мм. Дополнительным фактором, повышающим вероятность развития панкреатической фистулы у больных, перенесших ПДР, был индекс массы тела выше 35 кг/м². Нейросетевая модель прогноза показала более высокую специфичность и чувствительность, чем логистическая. Площадь под кривой нейросети (AUC) составила 0,89, 95% ДИ 0,85–0,94, под кривой логистической регрессии — 0,71, 95% ДИ 0,66–0,75, $p = 0,001$.

Выводы: На сегодняшний день хирургическое лечение РПЖ в клиниках с высокой хирургической активностью в билиопанкреатодуоденальной зоне сопровождается сравнимым с российскими и мировыми данными показателями послеоперационных осложнений и летальности. Внедрение алгоритмов машинного обучения в клиническую практику даёт возможность с большей точностью прогнозировать развития осложнений после ПДР и ДРПЖ.

ПРОДУКЦИЯ ЭНДОГЕННОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

В.Н. Блиндарь

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: bld51@list.ru

Введение: Эритропоэтин (ЭПО) — гормон, центральный регулятор образования эритроцитов в костном мозге. ЭПО осуществляет контроль пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда. Другой важной особенностью эритропоэтина является свойство предотвращать апоптоз на поздних стадиях развития эритрокариоцитов путем торможения их фагоцитоза макрофагами.

Цель работы: Провести исследование продукции эндогенного эритропоэтина в периферической крови больных колоректальным раком (КРР) для дифференциальной диагностики и адекватного лечения анемического синдрома (АС).

Материалы и методы: Исследование проведено у 46 больных КРР с АС, из них 20 больных с железодефицитной

Опухоли желудочно-кишечного тракта

анемией (ЖДА) и 26 больных с анемией хронического заболевания (АХЗ). 20 чел. — условно здоровые люди (сотрудники Центра) с ЖДА. Контрольная группа — 30 сотр. без онкопатологии и АС. Клинический анализ проведен на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100 (Япония). В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия) и гепсидина (ГП25) — с использованием наборов Peninsula Laboratories International, Inc. (США), уровень ЭПО — наборы фирмы "Biomerica" (США). АС устанавливали на основании классификации Всемирной организации здравоохранения. Критериями для диагностики АС считались: у мужчин — уровень гемоглобина менее 13 gr/dl, у женщин — уровень гемоглобина менее 12 gr/dl.

Результаты: В контрольной группе, при HGB = $14,3 \pm 9,7$ gr/dl, среднее значение ЭПО составило $(15,9 \pm 3,8)$ мЕ/мл., ФР $(67,3 \pm 5,7)$ нг/мл, ГП25 $(4,5 \pm 0,3)$ нг/мл. У сотрудников с ЖДА (HGB = $10,2 \pm 1,9$ gr/dl, ФР $(14,2 \pm 1,9)$ нг/мл, ГП25 $(2,7 \pm 0,1)$ нг/мл, низкие концентрации этих значений свидетельствовали о дефиците железа (Fe). При этом показатели ЭПО $(195,3 \pm 11,2)$ мЕ/мл значительно превышали норму ($p < 0,001$). У больных КРР с ЖДА (HGB = $9,8 \pm 1,2$ gr/dl, среднее значение ЭПО $(102,5 \pm 9,3)$ мЕ/мл. Показатели ФР $(12,7 \pm 3,2)$ нг/мл и ГП25 $(1,9 \pm 0,1)$ нг/мл были снижены, что также свидетельствовало о недостатке Fe ($p < 0,001$). Напротив, у всех больных КРР с АХЗ (HGB = $8,9 \pm 0,7$ gr/dl, показатели ФР $(358,5 \pm 11,7)$ нг/мл и ГП25 $(44,3 \pm 8,2)$ нг/мл значительно превышали норму и больных КРР с ЖДА ($p < 0,001$). Значения ЭПО колебались от 3,2 до 43,0 мЕ/мл ($28,1 \pm 3,8$) мЕ/мл, что достоверно ниже, чем у сотрудников и больных КРР с ЖДА ($p < 0,001$). Следует отметить, что среди больных КРР с ЖДА преобладали больные с I–II стадией заболевания. Напротив, у большинства больных с АХЗ выявлена III–IV стадия КРР.

Заключение: Как показало наше исследование, уровень продукции эндогенного ЭПО наряду с показателями феррокинетики может быть использован в клинической практике для дифференциальной диагностики и адекватного лечения АС больных КРР. Неадекватная продукция ЭПО отмечалась у большинства больных КРР с АХЗ, а следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия), в меньшей степени у больных с I–II стадией заболевания КРР и ЖДА.

СТАДИРОВАНИЕ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ШКАЛЕ NODE-RADS ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

М.А. Дыкун¹, Н.Н. Семёнов¹, М.А. Данилов¹, В.А. Просиков²

Место работы: 1. ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия;

2. ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: dr.dykun@yandex.ru

Цель: Определить чувствительность и специфичность шкалы Node-RADS по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием брюшной полости и органов малого таза для прогнозирования риска метастатического поражения лимфатических узлов при планировании неоадъювантной химиотерапии рака ободочной кишки.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный сравнительный анализ данных компьютерной томографии и патоморфологического исследования 55 пациентов, оперированных в МКНЦ им. А.С. Логинова в период с 2022 г. по 2023 г. по поводу рака ободочной кишки. У этих больных была проведена оценка поражения регионарных лимфоузлов при рутинном исследовании (КТ с внутривенным контрастированием) и по шкале Node-RADS (от 1 балла — очень низкая вероятность, до 5 баллов — очень высокая вероятность). Степень риска оценивалась в зависимости от размера и конфигурации регионарных лимфоузлов. Полученные результаты определены в отношении чувствительности и специфичности с патоморфологическим исследованием.

Результаты: При рутинной оценке статуса лимфатических узлов по данным компьютерной томографии чувствительность составила 90%, специфичность лишь 48%. При оценке лимфатических узлов по шкале Node-RADS 1–2 балла (отсутствие метастазов в лимфоузлах), чувствительность и специфичность составила 95%. При повышении балла (3, 4 и 5 баллов) предполагалось поражение лимфатических узлов метастазами рака ободочной кишки. Стоит отметить, что при пороговых значениях 4 и 5 баллов чувствительность составила 82%, в то время как специфичность достигла 100%. При оценке в 3 балла чувствительность составила 75%, специфичность 77%.

Заключение: Шкала Node-RADS, используемая как универсальная шкала оценки лимфатических узлов при злокачественных заболеваниях, ранее не исследовалась при раке ободочной кишки. По результатам ретроспективного анализа выявлен высокий диагностический потенциал метода, позволяющий планировать исследования по проведению неоадъювантной химиотерапии с минимальными рисками перелечивания больных. Оценка по Node-RADS в 3 балла, на наш взгляд, не позволяет уверенно оценивать статус регионарных лимфоузлов и требует использования дополнительных критериев диагностики.

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ
И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПРИ РАКЕ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ**

А. Н. Поляков, Ю. И. Патютко, А. Ш. Умирзоков, И. С. Базин,
Д. Ю. Францев, Д. В. Подлужный

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Мин-
здрава России, Москва, Россия

Эл. почта: dr.alexpr@gmail.com

Цель: Изучить результаты хирургического лечения и факторы прогноза при раке проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков.

Материалы и методы: В исследование ретроспективно включены пациенты с диагнозом «рак проксимальных отделов ВЖП», оперированные с 2000 по 2023 гг. Статистический анализ проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6. ОВ и без рецидивная выживаемость (БРВ) рассчитаны по методу Kaplan–Meier, сравнение с использованием Log-Rank. Параметры, которые оказались значимыми при однофакторном анализе (в том числе в виде тенденции) включены в многофакторный.

Результаты: Включено 98 пациентов, которым выполнена курабельная резекция по поводу рака проксимальных отделов ВЖП. Медиана возраста — 57,5 лет (27–76 лет). Механическая желтуха отмечена у большинства (95,9%, $n = 94$). Желчная декомпрессия выполнена 88 пациентам (89,8%), предпочтение отдаем чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС), которая на первом этапе осуществлена 58 пациентам (65,9%), осложнения III–IV степени после вмешательства развились у 13 больных (22,4%). Шести пациентам потребовалось редренирование — установленные новые ЧЧХС (10,3%).

В 18 случаях (20,5%) выполнены эндоскопические ретроградные вмешательства, осложнения III–IV степени отмечены чаще, чем в группе антеградного дренирования ($n = 9$, $p = 0,037$). В этой группе чаще ($n = 8$), чем в первой, потребовалось выполнить ЧЧХС для коррекции осложнений (44,4% против 10,3%, $p = 0,003$). Иные желчеотводящие процедуры (анастомозы, интраоперационное дренирование, бужирование стриктуры) были выполнены 12 пациентам (13,6%). Для купирования осложнений после подобных процедур ЧЧХС потребовалась четырем пациентам. В итоге ЧЧХС выполнена 70 больным: или на первом этапе ($n = 58$), или в последующем ($n = 12$).

На хирургическом этапе выполнено 11 изолированных резекций ВЖП (11,2%). Резекция протоков с резекцией печени выполнена 87 пациентам (88,8%), при этом резекция воротной вены (ВВ) потребовалась в 26 случаях (26,5%), при отсутствии признаков вовлечения ВВ сосудистая резекция не выполнялась (62,2%, $n = 61$). Послеоперационная 90-дневная летальность составила 12,2% ($n = 12$). Осложнения отмечены у 81 больного (82,7%), осложнения III–V степени — у 39 (39,8%).

Объем операции (резекция ВЖП, резекция печени в сочетании с резекцией ВЖП или резекция печени в сочетании с резекцией ВЖП и ВВ) не повлиял на радикализм операции (63,6%, 63,9% и 76,9%, соответственно, $p > 0,05$) и уровень 90-дневной летальности (0%, 11,5% и 19,2%, соответственно, $p > 0,05$). Сосудистая резекция ($n = 26$) в группе с резекцией печени увеличила частоту осложнений $\geq$ III степени (61,5% против 36,1%, $p = 0,035$) и тромбоза ВВ (26,9% против 0%, $p = 0,0001$). Резекция ВЖП сопровождалась меньшей кровопотерей, чем резекция печени ($p = 0,0001$), реже возникали осложнения ($p = 0,002$). Первый сегмент резецирован в 51 случае (52,0%), это не увеличило уровень летальности и частоту осложнений $\geq$ III степени, однако в виде тенденции ($p = 0,085$) увеличило частоту R0-резекций в этой группе (76,5% против 59,6%). I или II стадия по Bismuth–Corellette установлена у 13 больных (13,3%), III стадия — у 56 (57,1%), IV стадия — в 29 случаях (29,6%). По AJCC I или II стадия установлена у 38 пациентов (38,78%), III стадия диагностирована в 47 случаях (47,96%), IVA стадия — в пяти случаях (5,1%), IVB стадия — в восьми (8,16%). Химиотерапия после операции проведена 47 пациентам (48,0%), Капецитабин в монорежиме назначался чаще (53,2%, $n = 25$). Гемцитабин и схемы, его содержащие, применялись в 21 случае (44,7%), еще в одном случае назначен FOLFOX (2,1%). При сравнении первых двух режимов (капецитабин или гемцитабин) значимой разницы между частотой осложнений ($p = 0,77$) и частотой осложнений $\geq$ III степени ($p = 0,73$) не отмечено. Фотодинамическая терапия проведена семи больным после R1–R2-резекции при локализации резидуальной опухоли в области проксимального края резекции ВЖП. Пятилетняя ОВ в общей группе прослеженных больных ($n = 96$), включая умерших от послеоперационных осложнений, 22,4%, медиана ОВ — 25 мес. При анализе результатов лечения 84 пациентов (исключены непрослеженные, $n = 2$, и умершие в послеоперационном периоде, $n = 12$) пятилетняя ОВ составила 28,1%, медиана ОВ — 29 мес. Макроскопически нерадикальная операция или наличие отдаленных метастазов ($n = 12$) ухудшили прогноз, медиана ОВ составила 16,5 мес. против 31 мес., $p = 0,0055$, для дальнейшего анализа пациенты были исключены. В анализируемой группе ($n = 72$) наличие регионарных метастазов, микроскопически нерадикальный характер операции, объем вмешательства, стадия заболевания (ни по AJCC классификации, ни по Bismuth–Corellette), антеградный способ дренирования, объем кровопотери, дифференцировка опухоли, сосудистая инвазия, высокий послеоперационный нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ $\geq 3,2$) не оказали достоверного влияния на прогноз. Осложнения III–IV степени оказали влияние на ОВ ($p = 0,05$) при однофакторном анализе, но этот показатель утратил свое значение при многофакторном анализе. Вмешательство на первом сегменте печени и лимфодиссекция с удалением шести и более регионарных лимфатических узлов оказали положительное влияние на безрецидивную выживаемость (БРВ), при многофакторном анализе влияние сохранилось,

Опухоли желудочно-кишечного тракта

$p = 0,042$ и $p = 0,007$ соответственно. Необходимость гемотрансфузии ($n = 39$) и высокий дооперационный нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ $\geq 2,15$, $n = 36$) оказались независимыми негативными факторами прогноза, которые ухудшили как ОБ ($p = 0,009$ и $p = 0,002$, соответственно), так и БРВ ($p = 0,002$ и $0,007$ соответственно). Адъювантная терапия ($n = 42$) достоверно улучшила БРВ ($p = 0,024$) при многофакторном анализе, схема химиотерапии на отдаленные результаты не повлияла.

Заключение: При раке проксимальных отделов ВЖП антеградное дренирование не ухудшило отдаленные результаты, но при сравнении непосредственных показателей выгодно отличается от ретроградного. Вмешательство на первом сегменте и адекватная лимфодиссекция с удалением не менее шести ЛУ должны выполняться при раке проксимальных отделов ВЖП. Обширная резекция печени с резекцией протоков является стандартным объемом вмешательства, но в отдельных случаях допустимо выполнение резекции ВЖП, при этом не отмечено увеличения частоты нерадикальных операций и ухудшения отдаленных результатов. Адъювантная терапия улучшила безрецидивную выживаемость. Гемотрансфузия и предоперационный НЛИ $\geq 2,15$ — независимые негативные факторы прогноза, высокий НЛИ перед планируемым вмешательством может использоваться для отбора пациентов на предоперационное лечение.

КТ-МОРФОМЕТРИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ И ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

О.М. Асипович, И.Б. Уваров, Д.В. Андреев, С.Н. Дербенев, А.В. Яценко

Место работы: Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия
Эл. почта: uvarovivan@yandex.ru

Цель: Оценка значимости показателей КТ-морфометрии скелетных мышц и жировой клетчатки, а также нутритивного статуса у пациентов с раком желудка (РЖ) 0–III стадий, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, в качестве предикторов послеоперационных осложнений.

Материалы и методы: В исследование типа «случай — контроль» включены 116 пациентов, перенесших радикальные операции в период 2016–2022 гг.: 38 с осложнениями (I группа, «случай») и 78 — с неосложненным течением послеоперационного периода (II группа, «контроль»). Методом КТ-морфометрии определяли показатели толщины перинефральной жировой клетчатки (ПНЖК), жировой клетчатки передней брюшной стенки (ЖКПБС), площади поясничных мышц (ППМ), рассчитывали индекс скелетных

мышц L3 (ИСМ, $\text{мм}^2/\text{м}^2$). Значения конечных точек для пациентов с саркопенией приняты $492 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $362 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ для женщин. Регистрировали предоперационные показатели уровня общего белка (ОБ), альбумина плазмы, абсолютного количества лимфоцитов.

Результаты: Показатели КТ-морфометрии, характеризующие состояние мышечной системы, оказались более низкими в I группе (пациентов с осложнениями): суммарная ППМ в I группе $1250,9 \pm 408,0 \text{ мм}^2$ против $1692,3 \pm 524,0 \text{ мм}^2$ во II группе ($p < 0,001$); ИСМ $449,4 \pm 155,7 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ против $599,5 \pm 168,6 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ во II группе ($p < 0,001$). Количество пациентов с показателями ИСМ, соответствующими критериям саркопении, в I группе оказалось 20 (52,6%), в то время как во II группе — 11 (14,1%) ($p < 0,001$). Параметры, характеризующие состояние жировой ткани — ПНЖК и ЖКПБС — не имели статистически значимых различий между группами осложненного и неосложненного течения. Показатели общего сывороточного белка также не имели статистически значимой разницы у пациентов обеих групп, при этом уровень альбумина оказался более высоким с контрольной группой ($38,32 \pm 7,86 \text{ г/л}$ в I группе против $44,48 \pm 5,87 \text{ г/л}$ во II группе, $p < 0,001$). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены следующие независимые факторы прогноза, влияющие на исход: саркопения (ОР = 7,47 [95% ДИ: 2,48–22,43], $p < 0,001$), длительность операции (ОР = 1,02 [95% ДИ: 1,01–1,03], $p = 0,002$), уровень альбумина (ОР = 0,87 [95% ДИ: 0,79–0,94], $p = 0,001$). При проведении ROC-анализа получены результаты, позволяющие классифицировать качество полученной модели как хорошее. При пороге чувствительности 80%, пороговое значение ИСМ составило $587,8 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, сывороточного альбумина — $39,0 \text{ г/л}$; времени операции — 155,0 минут.

Заключение: Выявляемые при КТ-морфометрии показатели состояния скелетных мышц (ИСМ менее $587,8 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, наличие саркопении) а также уровень сывороточного альбумина (менее $39,0 \text{ г/л}$) и длительность операции (более 155,0 минут) являются независимыми предикторами развития осложнений после радикальных операций у пациентов с раком желудка 0–III стадий.

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Н. Лукмонов, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: drakhim46@gmail.com

Цель: Изучить роль предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Материалы и методы: Ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого были проанализированы

зированы данные истории болезни больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» и Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера за период с 2007 по 2020 г. Пациенты были разделены на 3 группы: группа лучевой терапии (5×5 Гр), группа неoadъювантной химиотерапии (пациенты получали 4 курса XELOX до операции) и хирургическая. Основным оцениваемым параметром было изучение 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). Также оценивали 3-летнюю общую выживаемость (ОВ), частоту послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности, резекций в объёме R0.

Результаты: В группу лучевой терапии включили 110 пациентов, в группу НАХТ — 188, в группу хирургии — 103. Между группами не было достоверных различий по параметрам, которые могли повлиять на течение заболевания. Послеоперационные осложнения III–V степени по Clavien–Dindo развились у 8 (6,8%) пациентов из группы НАХТ в сравнении с 11 (10,0%) пациентами из группы ЛТ ($p = 0,379$) и с 12 (11,7%) пациентами из группы хирургического лечения ($p = 0,208$). Между группами ЛТ и хирургии не было зафиксировано достоверных различий по этому показателю ($p = 0,698$). R0-резекции удалось провести у 117 (99,2%) пациентов в группе НАХТ в сравнении с 107 (97,3%) пациентами в группе ЛТ ($p = 0,280$) и с 103 (100%) пациентами в группе хирургического лечения ($p = 0,349$). Группы ЛТ и хирургии также достоверно не различались по показателю частоты проведения R0-резекций ($p = 0,091$). Летальный исход был зарегистрирован у 1 (1%) пациента из группы НАХТ, что достоверно не различается с группами ЛТ и хирургического лечения, в которых отсутствовали летальные исходы ($p = 0,283$). Медиана наблюдения составила 36,7 месяцев. По показателю 3-летней общей выживаемости (ОВ) между группами не было достоверных различий: ОВ составила 91,5% в группе НАХТ по сравнению с 93,2% в группе ЛТ ($p = 0,867$) и с 93,0% в группе хирургического лечения ($p = 0,627$). 3-летняя ОВ в группах ЛТ и хирургического лечения также достоверно не различалась ($p = 0,916$). 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) также достоверно не различалась: она составила 86,6% в группе НАХТ в сравнении с 81,1% в группе ЛТ ($p = 0,614$) и с 89,5% в группе хирургического лечения ($p = 0,516$). Между показателями 3-летней БРВ в группах ЛТ и хирургического лечения также не было достоверных различий ($p = 0,354$). Рецидивы наблюдались с частотой 3,4% в группе НАХТ по сравнению с 2,9% в группе хирургического лечения ($p = 0,831$) и отсутствием рецидивов в группе ЛТ ($p = 0,05$). Между группами ЛТ и хирургического лечения не было достоверных различий по показателю местного рецидивирования ($p = 0,071$). Частота метастазов не отличалась в группах НАХТ и хирургического лечения: она составила 11,9% и 10,1% соответственно ($p = 0,171$). Отдаленные метастазы развились у 18,2% пациентов в группе ЛТ, что достоверно не отличается от этого показателя в группе НАХТ ($p = 0,181$).

Заключение: В нашем исследовании не было получено достоверных различий в результатах лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки в зависимости от вида предоперационного лечения. Целесообразно рассматривать хирургическое лечение на первом этапе у большинства пациентов данной группы.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОГО С ДЕФИЦИТОМ БЕЛКОВ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК (dMMR)/ПРИЗНАКАМИ MSI-H

Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, А.В. Андросова^{1,2}, А.А. Варанкина¹, Е.К. Кушнирук¹, Е.А. Мгарь¹,
С.А. Наталенко^{1,2}, Н.В. Немченко¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: drnpb@mail.ru

Цель: Определение основных клиничко-морфологических особенностей опухолей желудка с выявленной микросателлитной нестабильностью.

Материалы и методы: В исследование включено 36 пациентов (16 (44,4%) женщин и 20 (55,6%) мужчин) со злокачественным новообразованием желудка. Определение статуса микросателлитной нестабильности (dMMR) проводилось с использованием иммуногистохимического исследования (ИГХ), экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR.

Результаты: Средний возраст пациентов составил $65,57 \pm 10,88$ лет (95% ДИ 62,84–70,31) и варьировал от 39 до 85 лет. Опухоль локализовалась в кардиальном отделе лишь у 2 пациентов (5,6%), в теле желудка — у 18 пациентов (50%), в антральном отделе — у 16 пациентов (44,4%). Наличие первично-множественного заболевания отмечено у 3 пациентов (8,6%). Дифференцировка опухолей G1–G2 — у 19 пациентов (52,8%), G3 — у 17 пациентов (47,2%). Муцинозный компонент в опухоли отмечен у 2 пациентов (5,6%), перстневидноклеточный — у 4 пациентов (11,1%).

Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 6 пациентов — 16,7%, местно-распространенный характер — у 83,3% пациентов. Хирургическое вмешательство проведено у 28 пациентов (77,8%). Распространенность: T4 — у 19 пациентов (52,8%), T3 — у 14 пациентов (38,9%), T2 — у 3 пациентов (8,3%), T1 — ни у одного. N0 — 3 (8,3%), N1 — 14 (38,9%), N2 — 9 (25%),

Опухоли желудочно-кишечного тракта

N3 — 10 (27,8%). Осложнения заболевания на момент установления диагноза отмечены у 29 пациентов (80,6%): кровотечение — у 5 (17,2%) пациентов, стеноз — 2 (6,9%), дисфагия — 2 (6,9%), анемия — 25 (69,0%). Лабораторные показатели: анемия 3 ст. выявлена у 4 (11,1%) пациентов, анемия 2 ст. — у 6 (16,7%) пациентов, анемия 1 ст. — у 4 (11,1%) пациентов, анемия 4 ст. — у 1 (2,8%) пациента. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) варьировал от 0,39 до 25,08, медиана НЛИ составила 3,28 [1,91–4,52]. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ) варьировал от 1,15 до 28,44, медиана ЛМИ составила 2,52 [2,02–3,96]. Данные по ИГХ оценке экспрессии всех белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 доступны у 27 пациентов. В 15 случаях (55,6%) выявлена утрата белков PMS2, MLH1. В 3 случаях (11,1%) — утрата белков MSH2, MSH6. В 9 случаях (33,3%) — утрата только 1 белка PMS2. Уровень экспрессии PD-L1, выраженный индексом CPS варьировал от 0 до 100, медиана уровня CPS составила 7 [2–15].

Заключение: Общими паттернами для рака желудка с признаками dMMR/MSI-H стали: местно-распространенная стадия заболевания, преобладание опухолей T3–T4, N2–3, осложненное течение заболевания. Данные опухоли крайне редки при локализации опухоли в кардиальном отделе желудка, при муцинозном/перстневидно-клеточном раке. В иммуногистохимическом портрете преобладает утрата экспрессии белков PMS2, MLH1/PMS2.

Клинико-морфологические особенности новообразований позволяют заподозрить и выявить пациентов с опухолями с феноменом микросателлитной нестабильности для проведения в дальнейшем эффективного лечения.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, рак желудка, дефицит белков системы репарации неспаренных оснований ДНК.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ FLOT У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

К. Д. Далгатова, Б. А. Поморцев, С. Ю. Синякин, М. В. Козодаева, А. О. Курсков, А. О. Лысенко, В. В. Бегиашвили, А. М. Евсеев, Г. Б. Ивахов, И. С. Лебедев, А. В. Сажин

Место работы: ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: b.pomortsev@gmail.com

Рак желудка занимает 5 место по частоте заболеваемости и 4 по месту по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире. Комбинированный подход, включающий химиотерапию и хирургическое лечение является основным в лечении больных местно-распространенным раком желудка (> T2N0). В многоцентровых проспективных исследованиях показаны преимущества периперационной химиотерапии, включающей как доопе-

рационное, так и послеоперационное лечение. Однако продолжают дискуссии о рисках хирургического лечения на фоне проведения химиотерапии, возможности применения лапароскопических технологий, а также возможности получить адъювантное лечение в полном объеме после химиотерапии.

Цель: Оценить безопасность и эффективность периперационной химиотерапии у больных раком желудка.

Материалы и методы: В период с сентября 2022 по сентябрь 2023 в многопрофильном центре «Коммунарка» было выполнено 189 радикальных вмешательств у больных раком желудка. Всем больным выполнено комплексное предоперационное стадирование: ЭГДС, гистология, МСКТ, лапароскопия со смывами, эндоУЗИ по показаниям. Неоадъювантная химиотерапия была проведена у 63,2% пациентов. В этой группе FLOT4 в полном режиме был проведен у 85% пациентов до операции. На первом этапе операция была выполнена у 37,8% пациентов. Пациенты не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела. Сопутствующая патология и предоперационная оценка по шкалам Lee, P-Possut, ASA не отличались в двух группах. В группе без химиотерапии было значимо больше пациентов с 1 стадией 76% vs 31%, а также больше выполнено дистальных резекций желудка 83% vs 56%.

Результаты: Средняя длительность операции составила 281 ± 12 мин в группе с химиотерапией и 275 мин ± 17 в группе без химиотерапии. Кровопотеря 108 и 81 мл соответственно. Лапароскопические вмешательства выполнены у 78,1% пациентов. Конверсия потребовалась в 6,9% и 3%. R0-операция выполнена в 97,4% случаев в 1 группе и у 100% в 2 группе. Осложнения возникли у 21,4% и 20,9% пациентов. «Большие» осложнения в 12% и 11,9%. Летальность возникла у 3% в 1 группе и не было в 2 группе пациентов. Несостоятельность анастомоза 5,1% и 6%. В группе, получившей неоадъювантную химиотерапию TRG по Mandard, полный патоморфоз — 30% пациентов; 2 степени — 29%; 3 степени — 36%; не было — 5%. Послеоперационную химиотерапию получили 79% пациентов в 1 группе и 23% в 2 группе.

Заключение: В нашем исследовании показана безопасность выполнения радикальных вмешательств у больных раком желудка после химиотерапии, высокая частота патоморфологических полных и практически полных ответов. Необходимы дальнейшие проспективные исследования.

HELICOBACTER PYLORI АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ПИЩЕВОДА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

А. А. Юсупбеков, Б. Б. Усманов, Х. Х. Хамидов

Место работы: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Эл. почта: khojji96@gmail.com

Цель: Изучить *Helicobacter pylori* контаминации и эффективность эрадикационной терапии при раке пищевода и кардиоэзофагеальной зоны.

Материалы и методы: В исследование включено 153 больных с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны, проходивших лечение в РСНПМЦОиР в период с 2019 по 2021 гг. Возрастная группа пациентов составляла от 30 лет до 78 лет (средний возраст $52,4 \pm 2,8$ лет). 108 (70,5%) пациентов находились в возрасте до 65 лет и 45 (29%) пациенты — старше 65 лет. Мужчины — 96 (62,8%), женщины — 57 (37,2%).

Результаты: Пациентам с нерезистентными к кларитромицину *H. pylori* штаммами проведена квадротерапия по схеме эрадикации (28 больных в изучаемой группе): рабепразол по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день, висмута трикалия децитарат 120 мг по 2 таблетке в день. Пациенты с верифицированным резистентным к кларитромицину получали вторую схему терапии, (20 больных в изучаемой группе): рабепразол по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день, нифуратель по 400 мг 2 раза в день, висмута трикалия децитарат 120 мг по 2 таблетки в день. Данная схема лечения позволила уменьшить выраженный диспептический синдром у 113 (73,8%) пациентов, у 133 (86,9%) пациентов убрать болевой синдром, что обеспечивает благоприятное течение специальной противоопухолевой терапии.

Заключение: С учетом результатов исследования проведение антихеликобактерной терапии является целесообразным, так как способствует улучшению медицинской реабилитации пациентов.

МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ CTLA4, PD-L1, LAG3 И ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА MMR ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

С. С. Наумов¹, Л. А. Таширева², А. В. Лукин³, Н. В. Крахмаль^{1,2},
Е. И. Губин³, С. В. Вторушин^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;
2. НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН» Томск, Россия;
3. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия
Эл. почта: serg.nau2011@gmail.com

Цель: Проанализировать взаимосвязь dMMR/pMMR статуса опухоли с экспрессией маркеров CTLA4, PD-L1, LAG3, а также количеством CD3+, CD8+ лимфоцитов, CD163+ макрофагов в опухолевом микроокружении больных раком толстой кишки.

Материалы и методы: Группу исследования составили 32 пациента с морфологически верифицированным ра-

ком толстой кишки T1–4bN0–2bM1. Пациенты проходили лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период 2019–2022 гг. Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 13,1$ лет. 19 пациентов мужского пола (средний возраст $62,1 \pm 16,3$ лет) и 13 — женского пола (средний возраст $64,3 \pm 12,1$ лет). Всем пациентам было проведено оперативное лечение в объеме гемиколонэктомии или резекции кишки, а также интраоперационная резекция отдаленных метастазов при их наличии. Критерием исключения являлся факт проведения неoadjuвантной терапии. Морфологическая оценка операционного материала проводилась на светооптическом уровне с применением микроскопа Nikon Eclipse Ni (Япония), гистотип опухоли определяли в соответствии с WHO Classification of Digestive System Tumours (5th Edition, Lyon 2019). Исследование проводилось в несколько этапов, иммуногистохимическая окраска проводилась с использованием автоматического иммуногистостейнера Bond RX (Leica Biosystem). На первом этапе оценивался dMMR/pMMR статус опухоли, применяли антитела к белкам системы репарации неспаренных нуклеотидов MLH1 (Clone ES05, RTU, Dako An Agilent Technologies Company, RTU); MSH2 (Clone FE1, RTU, Dako An Agilent Technologies Company); MSH6 (Clone EP49, RTU, Dako An Agilent Technologies Company); PMS2 (Clone EP51, RTU, Dako An Agilent Technologies Company). На втором этапе проводилось окрашивание опухолевой ткани антителами к белкам LAG3 (1:500, Cloud-clone, KHP), CTLA4 (1:500, Cloud-clone, KHP), PD-L1 (RTU, clone SP142, Ventana), а также к CD8+ (RTU, clone SP57, Ventana), CD3+ (RTU, clone 2GV6, Ventana) лимфоцитам и CD163+ макрофагам (RTU, clone 10D6, Diagnostic Biosystems). Следующим этапом была выполнена оптимизация мультиплексного иммунофлуоресцентного исследования по стандартному протоколу, в ходе которого было проведено совмещение одноцветных протоколов окрашивания ткани, заключающееся в оценке изменения экспрессии белков при многократных демаскировках и подборе пары флуоресцентного красителя. Окрашивание выполнялось шестичетверным ручным набором для ИГХ с помощью OPAL (NEL810001KT, Perkin Elmer), содержащим следующие флуорофоры: Opal 520, Opal 540, Opal 570, Opal 620, Opal 650, и Opal 690 с последующим нанесением светозащитной среды ProLong Mount with DAPI (Thermo, США). На заключительном этапе с помощью системы мультиплексного анализа ткани Vectra 3.0.3 (PerkinElmer) были получены многоцветные изображения, в которых производилась количественная оценка исследуемых маркеров. Статистический анализ выполнен при помощи пакета программ Scipy 1.11.1 для языка программирования Python 3.8.16 (Python Software Foundation 2022). При анализе применялись методы описательной статистики, непараметрического анализа и метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты: Группа опухолей со статусом dMMR была представлена 16 случаями (50%), из них морфология трех карцином (18,7%) соответствовала низкодифферен-

Опухоли желудочно-кишечного тракта

цированной аденокарциноме NOS (not otherwise specified). Высокодифференцированная аденокарцинома NOS была обнаружена в 8 случаях (50% от числа dMMR опухолей), в то время как 5 случаев были представлены муцинозной аденокарциномой (31,3% от числа dMMR опухолей). Группу сравнения составили 16 опухолей с pMMR статусом. Данная подгруппа опухолей была представлена следующими морфологическими подтипами: низкодифференцированная аденокарцинома NOS — 4 случая (25%), высокодифференцированная аденокарцинома NOS — 9 случаев (56,25%), муцинозная аденокарцинома — 3 случая (18,75%). Достоверных различий между dMMR/pMMR статусом опухолей и гистотипом обнаружено нами не было ($\chi^2 = 0,6$, $p = 0,7$). При этом среди пациентов с dMMR опухолями количество случаев с отдаленными метастазами составляло 1 (6,2%), а у пациентов с pMMR опухолями отдаленное метастазирование было выявлено в 9 случаях (56,2%) ($\chi^2 = 7,13$, $p = 0,008$). Проведенный на следующем этапе мультиплексный анализ с оценкой маркеров CTLA4, PD-L1, LAG3, а также CD3 +, CD8 + лимфоцитов, CD156 + макрофагов в строме опухолевого центра и на периферии инвазивного края позволил установить положительную взаимосвязь между dMMR статусом и инфильтрацией CD8 + лимфоцитами в строме центра опухоли и на периферии инвазивного края ($p = 0,026$; $gxy = 0,22$). В опухолях с dMMR статусом положительная взаимосвязь была также обнаружена между инфильтрацией стромы центра опухоли и периферии инвазивного края CD163 + макрофагами ($p = 0,019$; $gxy = 0,15$). При оценке экспрессии маркеров в опухолях с pMMR статусом была обнаружена прямая взаимосвязь между экспрессией CD3 + в центре стромы опухоли и на ее периферии ($p = 0,007$; $gxy = 0,07$). Обнаружена также положительная взаимосвязь между карциномами с pMMR статусом и экспрессией маркера LAG3 в таких компартментах опухоли, как ее строма и инвазивный край ($p = 0,04$; $gxy = 0,19$). Сравнительный анализ экспрессии изучаемых маркеров в строме опухоли и на периферии инвазивного края в зависимости от dMMR/pMMR статуса показал также достоверные различия. Так, положительная взаимосвязь была выявлена для следующих параметров: экспрессия CD163 + в строме опухоли ($p = 0,003$; $gxy = 0,006$) и на периферии ($p = 0,006$; $gxy = 0,12$), экспрессия CD3 + в инвазивном крае опухоли ($p = 0,006$; $gxy = 0,066$), соотношения CD3 + лимфоцитов к CD8 + в центре опухоли и на периферии инвазивного края (immune score) ($p = 0,01$; $gxy = 0,03$). В свою очередь наличие экспрессии CTLA-4 в строме инвазивного края опухоли в зависимости от dMMR/pMMR статуса показало отрицательную взаимосвязь ($p = 0,032$; $gxy = 0,13$). Достоверных различий между dMMR и pMMR группами карцином и экспрессией PD-L1 обнаружено не было.

Заключение: Результаты проведенного исследования демонстрируют различие опухолевого микроокружения в зависимости от dMMR/pMMR статуса опухоли. Так, было установлено, что в опухолях с дефицитом мистматч репарации преобладает инфильтрация CD8 + лимфоцитами и CD163 + макрофагами. В то же время группа кар-

цином с профицитом белков системы мистматч репарации характеризовалась инфильтрацией стромы опухоли и инвазивного края CD3 + лимфоцитами и экспрессией LAG3 в аналогичных компартментах опухоли. Полученные данные демонстрируют различия в параметрах опухолевого микроокружения и экспрессии в зависимости от dMMR/pMMR статуса опухоли.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ СИМУЛЬТАННОЙ ГАСТРЭКТОМИИ D2 И ВНУТРИБРЮШИННОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (PIPAC) ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ GASPACCO (CLINICALTRIALS. GOV № NCT04595929)

А. А. Захаренко, М. А. Беляев, И. А. Вервекин

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: 8628926@mail.ru

Цель: Оценить безопасность применения внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC), выполняемой интраоперационно во время радикальной гастрэктомии D2 по поводу местно-распространенного неметастатического рака желудка.

Материалы и методы: Представлены непосредственные результаты одноцентрового проспективного рандомизированного клинического исследования GASPACCO (ClinicalTrials.gov № NCT04595929), оценивающего преимущества применения метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного неметастатического рака желудка в сравнении со стандартным комплексным лечением.

В данный анализ включены 52 пациента с гистологически подтвержденным раком желудка (с) T3-4bN0-3M0, с отрицательными цитологическими перитонеальными смывами, взятыми до и после неоадъювантной химиотерапии по схеме FLOT и имеющими абсолютные показания к выполнению радикальной гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. Статус ECOG пациентов — 0-2. Больные рандомизированы на 2 группы: контрольная (24 пациента) — периоперационная химиотерапия с последующей гастрэктомией и лимфодиссекцией D2; группа PIPAC (28 пациентов) — периоперационная химиотерапия, гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 и интраоперационная внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC) препаратами: Цисплатин в дозе 7,5 мг/м² и Доксорубин — 1,5 мг/м².

В рамках данного анализа оценены следующие промежуточные конечные точки протокола клинического исследования:

- интраоперационная кровопотеря и продолжительность операции;
- лабораторные показатели в раннем послеоперационном периоде;
- частота серьезных нежелательных явлений;
- послеоперационная смертность;
- осложнения в течение 30 дней послеоперационного периода.

Результаты: В группе PIPAC не зарегистрировано увеличения времени операции, объема кровопотери, послеоперационного койко-дня в сравнении со стандартным вмешательством. Между группами практически отсутствовали различия в средних значениях большинства лабораторных показателей с 1–7 послеоперационные дни. Зарегистрирована разница в среднем уровне трансаминаз на 3 послеоперационный день между группами: так, в группе PIPAC уровень АСТ и АЛТ был выше, чем в группе контроля, однако клинической значимости в данном отклонении не обнаружено.

Суммарно послеоперационные осложнения 1–2 степени по Clavien–Dindo наблюдались у 2 пациентов группы PIPAC (3,8%) — внутрибрюшное кровотечение, возникшее на 1 сутки после операции, и инфицирование послеоперационной раны на 5 сутки послеоперационного периода. Осложнения 3–4 степени — суммарно у 6 больных в обеих группах (11,5%). Большинство осложнений 3–4 степени Clavien–Dindo наблюдались в группе контроля — у 4 пациентов (7,7%) в сравнении с 2 пациентами группы PIPAC (3,8%). В 5 случаях (9,6%) осложнения потребовали повторного хирургического вмешательства. Средний период п/о периода больных с осложнениями 3–4 степени по Clavien–Dindo составил 17 дней в обеих группах в сравнении с 8 днями у больных, протекавших без п/о осложнений. Наблюдался 1 (3,5%) летальный исход на 29 сутки после оперативного лечения по причине спаечной кишечной непроходимости с развитием септического шока, ранее больной был выписан на 7 послеоперационный день на фоне гладкого течения.

Заключение: Исследование GASPACCO (ClinicalTrials.gov № NCT04595929) представляет единственное РКИ по изучению отдаленных онкологических и непосредственных хирургических результатов профилактического интраоперационного применения метода внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC) во время радикального хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. В настоящий момент данный анализ является отражением опыта первого применения в стране метода аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC), выполняемого симультанно с радикальной операцией — гастрэктомией с лимфодиссекцией D2 и доказывает безопасность выполнения. Имеются ограничения исследования — сравнительно небольшая группа пациентов, включенная в анализ на настоящий момент.

Исследование продолжается, набор пациентов будет проводиться до 2025 года.

ОЦЕНКА МЕЖОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, А.В. Андросова^{1,2}, А.А. Варанкина¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: drnpb@mail.ru

Цель: оценить частоту встречаемости и гетерогенности основных молекулярных биомаркеров HER2, dMMR, PD-L1, FGFR2 в первичной опухоли и в метастазе в регионарные лимфатические узлы у пациентов с местно-распространенным раком желудка (N+), перенесших хирургическое лечение.

Материалы и методы: Всего включено 68 пациентов с первичной локо-регионарной (N+) аденокарциномой желудка, у каждого пациента было выбрано два фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) опухолесодержащих блока (один блок с первичной опухолью и один блок с метастазами в регионарный лимфатический узел) для иммуногистохимического (ИГХ) анализа биомаркеров HER2, dMMR, PD-L1 (CPS), FGFR2. Путем сравнения результатов ИГХ первичной опухоли с регионарным метастазом оценена межопухолевая гетерогенность экспрессии HER2, dMMR, PD-L1, FGFR2.

Результаты: В исследование включено 43 (63,2%) мужчины и 25 (36,8%) женщины, в возрасте от 32 до 82 лет (медиана возраста составила 67,00 лет [57,00–74,25]). Доля пациентов с кишечным типом аденокарциномы желудка по классификации Laurén's составила 48 (70,6%), с диффузным типом — 20 (29,4%).

Позитивная экспрессия HER2/neu была выявлена в 9 первичных опухолях (13,2%), 8 образцах метастаза в л/у (11,8%). Гетерогенность по уровню экспрессии HER2/neu была зарегистрирована в 6 образцах. В большинстве образцов (4/6) более высокий уровень экспрессии HER2/neu был зарегистрирован в ткани первичной опухоли, с отсутствием экспрессии в метастатически измененных регионарных лимфатических узлах. В двух случаях гиперэкспрессия HER2/neu определялась только в опухолевых клетках регионарного л/у при полном отсутствии признаков экспрессии в первичной опухоли. Нарушение компонентов, обеспечивающих микросателлитную стабильность, были выявлены в 6/68 (8,8%) образцах и характеризовались всегда вы-

Опухоли желудочно-кишечного тракта

падением PMS2 и MLH1. В двух случаях наблюдалась гетерогенность. Первый случай: только первичная опухоль характеризовалась dMMR (10% клеток характеризовались выпадением PMS2 и MLH1), а метастазы в лимфоузлах — pMMR. Второй случай: как первичная опухоль, так и метастаз в регионарный л/у характеризовались гетерогенным статусом dMMR (40% клеток с выпадением PMS2 и MLH1). Наиболее часто — в 10/67 образцах (14,92%) — встречалась гетерогенность уровня экспрессии PD-L1. Как в образцах первичной опухоли, так и в материале регионарных лимфатических узлов основным экспрессором PD-L1 были иммунные, а не опухолевые клетки. А в большинстве образцах показатель CPS был значимо выше в материале первичной опухоли. Уровень CPS до 5% встречался в 42 случаях первичной опухоли и 44 случаев метастатического лимфатического узла. Уровень CPS 6–10: встречался в 15 образцах первичной опухоли и в 15 образцах метастатической. Уровень CPS более 11: встречался в 10 образцах первичной опухоли и в 8 образцах метастатической. Медиана уровня CPS в первичной опухоли составила 3,00 [1,00–6,25], и была значимо больше ($p = 0,0387$), чем в метастатически измененном лимфатическом узле, где составила 2,00 [0,00–6,00]. Сверхэкспрессия/амплификация FGFR2 (3+) выявлена в 5 случаях (8,2%). В одном случае гиперэкспрессия/амплификация гена была обнаружена в первичной опухоли, которая «потерялась» в метастазах.

Заключение: Результаты исследования показывают, что межопухолевая гетерогенность экспрессии HER2 часто встречается у пациентов с РЖ, что может потребовать ребиопсий метастатических очагов для точной оценки HER2 статуса. Учитывая редкость выявления статуса dMMR, необходимо исследование на большем количестве пациентов, однако наши данные также подтверждают наличие гетерогенности в статусе dMMR и, вероятно, возможность метастазирования более агрессивного pMMR клона опухоли. Гетерогенность статуса PD-L1 встречается не так уж редко и составляет 14,92%, что также имеет важное практическое значение. Гетерогенность биомаркера FGFR2 оказалась достаточно редкой (выявлена только в 1 случае). Таким образом, по всем прогностическим молекулярным биомаркерам выявлены признаки гетерогенности, клиническую значимость которой планируется оценить в дальнейшем исследовании выживаемости пациентов.

ВЛИЯНИЕ ДОЗОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ОКСАЛИПЛАТИНА В 1 ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

С.А. Наталенко^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Н.П. Беляк^{1,2},
С.И. Кутукова^{1,3}

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: 79818438953@yandex.ru

Цель: Изучить влияние снижения дозовой интенсивности оксалиплатина на исходы системного лечения колоректального рака.

Материалы и методы: В ретроспективный анализ включено 145 больных метастатическим колоректальным раком (МКРР), которые перенесли 1 линию mFOLFOX6/- таргетная терапия с достижением объективного ответа. Рассчитаны показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости. С целью унификации режимов дозирования был использован показатель относительной дозовой интенсивности (RDI). На следующем этапе нашего исследования мы провели ROC-анализ с целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) индекса RDI у больных метастатическим КРР, получающих ХТ. Далее был проведен однофакторный анализ влияния уровня RDI на показатели выживаемости больных.

Результаты: В исследование включено 145 пациентов МКРР: 79 (54,48%) мужчин и 66 (45,52%) женщин в возрасте от 36 до 83 лет (средний возраст составил $62,64 \pm 9,61$ (95% ДИ 60,63–64,66)). С помощью ROC-анализа нами были определены пороговые значения уровня RDI оксалиплатина. Оптимальное пороговое значение RDI оксалиплатина в точке cut-off составило 55,93: уровень RDI оксалиплатина, равный или не достигающий 55,93, являлся фактором негативного влияния на выживаемость без прогрессирования больных. Напротив, значение RDI оксалиплатина, превышающее пороговое значение 55,93, оказывало положительное влияние на показатель выживаемости без прогрессирования больных МКРР. Оптимальное пороговое значение RDI оксалиплатина в точке cut-off составило 81,23: уровень RDI оксалиплатина, превышающий 81,23, являлся фактором негативного влияния на общую выживаемость. Напротив, значение RDI оксалиплатина равное или не достигающее порогового значения в 81,23, оказывало положительное влияние на показатель общей выживаемости больных МКРР.

Проведенный однофакторный анализ не выявил значимых различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных в зависимости от уровня RDI оксалиплатина. Медиана времени без прогрессирования больных, значение RDI оксалиплатина у которых достиг или был менее 81,23, составила 11,0 месяцев (95% ДИ 9,2–11,1) и на 2,5 месяца превышала медиану времени без прогрессирования больных, у которых значение RDI оксалиплатина было больше 81,23, где окна составила 7,5 месяцев (95% ДИ 5,0–12,0) ($p = 0,6607$; ОР 0,91: 95% ДИ 0,61–1,37). Медиана общей выживаемости больных, значение RDI оксалиплатина у которых превысил 55,93,

составила 30,0 месяцев (95% ДИ 24,0–35,0) и на 2,0 месяца превышала медиану общей выживаемости больных, у которых значение RDI оксалиплатина было равным или не превысило 55,93, где окна составила 28,00 месяцев (95% ДИ 20,0–82,0) ($p = 0,8036$; ОР 0,94: 95% ДИ 0,58–1,52).

Заключение: Проведенное нами исследование доказало, что снижение дозовой интенсивности оксалиплатина в 1 линии лечения схемой mFOLFOX6 не ухудшает показатели выживаемости больных мКРР, получающих лекарственную терапию с оксалиплатином. В настоящее время проводится анализ влияния RDI оксалиплатина на частоту и степень развития периферической нейропатии.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ 100 ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МР РПЖ)

В.И. Егоров, С.О. Дзигасов, П.П. Ким, А.В. Колыгин,
М.И. Выборный, Д.П. Атаян, Т.Е. Дахтлер, М.К. Аляния

Место работы: АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия
Эл. почта: egorov12333@gmail.com

Цель: Оценить непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения МР РПЖ.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ 100 радикальных резекций ПЖ с артериальными и венозными резекциями (2009–2023) с оценкой частоты осложнений, послеоперационной летальности общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS).

Результаты: Для операций с резекцией артерий среднее время вмешательства составило 384 ± 163 минуты, средняя кровопотеря — 351 ± 196 мл, частота R0-резекций и резекций вен — 92% и 67%. Верхняя брыжеечная артерия была резецирована в 12, чревный ствол и/или печеночные артерии — в 99 случаях. Соотношение ПДР/дистальная/тотальная панкреатэктомия (ТДПЭ) — 12%/53%/35%, общая частота осложнений 65%, Dindo–Clavien > 3–24%, гастростаз — 29%. Послеоперационная летальность — 7,3% (n6): кровотечение (3), инфаркт миокарда (1), сепсис (1), ишемия кишки (1). Ишемический гастрит — 5 (6,8%), ишемия печени — 0, послеоперационная панкреатическая фистула POPF В/С — 21 (24,6%). Для ПА ПЖ (n69) OS — 28 месяцев, PFS — 20 months, общая 5-летняя выживаемость — 28% в общей группе, после ≥ 6 курсов химиотерапии — 35%. Для оценки адекватности кровоснабжения печени, желудка и кишечника всегда использовались ИО УЗИ и ICG-ангиография. Все рецидивы, кроме четырех, были отдаленными. Для операций с резекцией вен (n74, 75% случаев) соотношение ПДР/дистальные резекции/ТДПЭ составило 20%/45%/35%. В 15 случаях резекция вен была выполнена без резекции артерий, в 54 — резекция артерии и вен, в 32 — только артерий. Реконструкции ВВ-ВБВ были выполнены прямым анастомозом (n13), заплатой (n9) или протезированием (n12). После резекции ВБВ со всеми притоками реконструкция была сделана посредством анастомозирования ВВ/ВБВ с одной из кишечных ветвей (n22), анастомозом между нижней брыжеечной и селезеночной венами (n8) и в 10 случаях реконструкция вен не выполнялась, что предоперационно было запланировано на основании данных КТ. Среднее время операции составило 355 ± 154 мин, средняя кровопотеря — 330 ± 170 мл, частота R0-резекций — 91,4%, общая частота осложнений — 63%, Dindo–Clavien > 3 — 23%, гастростаз — 25%, панкреатическая фистула после операции (POPF) В/С — 26%. Послеоперационная летальность — 6,1%, 0 — при резекции только вен, 6,4% — при резекции вен и артерий и 6,3% — при резекции только артерий. Не выявлено различий в частоте осложнений и летальности в группах артериальных, венозных и комбинированных резекций, равно как и в группах различных венозных реконструкций. Специфическим осложнением резекций ВБВ без реконструкции (n5) был 3–5-дневный отек тонкой кишки. Медиана общей выживаемости (MeOS) при ПАПЖ (n74) составила 24 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования (MePFS) — 18 месяцев, общая 5-летняя выживаемость — 23% в общей группе.

Заключение: 1. Артериальная резекция при резекции поджелудочной железы или ТДПЭ может быть онкологически и технически обоснованной опцией лечения пациентов с метастазировавшими опухолями ПЖ, отобранными с помощью химиотерапии. 2. Резекция вен во время резекций ПЖ и ТДПЭ по поводу МР ПАПЖ может быть спланирована с помощью КТ и быть выполнена без реконструкции или анастомозированием селезеночной и нижней брыжеечных вен. Использование этих возможностей в ряде случаев позволяет преодолеть ограничения хирургии МР ПАПЖ.

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИЕЙ

Я.В. Бельнская, С.С. Гордеев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Эл. почта: yana-belenkaya@bk.ru

Цель исследования: Оценка эффективности применения ХЛТ у пациентов с рПК в сравнении с пациентами с аденокарциномой прямой кишки и с плоскоклеточным раком анального канала (пРАК).

Материалы и методы: Наша работа основана на анализе базы данных медицинских записей пациентов с кодом МКБ-Х С20 и МКБ-О 8070/3, 8070/3.1, 80703 за 2010–2022 гг., полученной из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии

Опухоли желудочно-кишечного тракта

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследуемую группу включили пациентов с пРПК, которым проводили ХЛТ на 1 этапе. Методом псевдорандомизации 1:2 с учетом пола, возраста, cN, степени дифференцировки и размера опухоли были подобраны группы пациентов с аденокарциномой прямой кишки и пРАК.

Оцениваемыми параметрами были 3-летняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, частота полного клинического ответа и частота полного клинического или морфологического ответа через 6 месяцев, частота развития рецидивов, возникновения метастазов, проведения операции.

Результаты: В группу пРПК включили 15 пациентов, в группы аденокарциномы прямой кишки и пРАК — по 30 пациентов. Между группами не было достоверных различий по параметрам, которые могли повлиять на течение заболевания. Полный клинический ответ достигался у 7 (46,7%) пациентов с пРПК по сравнению с 3 (10,0%) пациентами с аденокарциномой ($p = 0,005$) и с 24 (80,0%) пациентами с пРАК ($p = 0,005$). Частота выполнения операций при пРПК составила 26,6% (4 пациента), при пРАК — 6,67% (2 пациента), при аденокарциноме — 90% (27 пациентов) ($p < 0,001$). Частота развития рецидивов составила 26,7% (4 пациента) при пРПК по сравнению с 10,0% (3 пациента) — при аденокарциноме ($p = 0,146$) и с 6,7% (2 пациента) — при пРАК ($p = 0,063$). Частота возникновения метастазов при пРПК составила 26,7% (4 пациента), при аденокарциноме — 26,7% (8 пациентов) ($p > 0,99$). В группе пРАК метастазы развились у 1 (3,3%) больного, что достоверно различается от показателей в группе пРПК ($p = 0,019$).

Медиана наблюдения составила 44 месяца. 3-летняя ОВ при пРПК составила 78,8% по сравнению с аденокарциномой — 91,0% ($p = 0,675$) и с пРАК — 86,3% ($p = 0,953$). 3-летняя ОВ при аденокарциноме и пРАК также не имела достоверных различий ($p = 0,996$). 3-летняя БРВ составила 34,7% при пРПК по сравнению с 55,6% — при аденокарциноме ($p = 0,504$) и 82,9% — при пРАК ($p = 0,031$). Различия 3-летней БРВ при аденокарциноме и пРАК были достоверны ($p = 0,041$).

Заключение: Нами были получены важные данные о сравнительной эффективности ХЛТ у больных пРПК, пРАК и аденокарциномой прямой кишки. Высокая частота достижения полного клинического ответа при пРПК позволяет рассматривать применение ХЛТ в качестве основного метода лечения пациентов с данным заболеванием. Результаты нашего исследования могут быть использованы для планирования тактики лечения пациентов с пРПК.

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И ИНДИКАТОРЫ СОСТОЯНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА 0–III СТАДИЙ

О.М. Асипович, И.Б. Уваров, Д.В. Андреев, С.Н. Дербенев,
А.В. Яценко

Место работы: Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

Эл. почта: uvarovivan@yandex.ru

Цель исследования: Оценка нутритивного статуса (НС) и состояния скелетной мускулатуры у пациентов с операбельным раком желудка (РЖ) 0–III стадий.

Материалы и методы: В исследование включены 102 пациента с РЖ, 64 мужчины (62,7%), 38 женщин (37,3%), возраст 31–77 лет.

Проводили оценку по системе NRS 2002, определение лабораторных маркеров НС, расчет индекса нутритивного (NRI), оценку состояния жировой ткани и скелетной мускулатуры методом КТ. Методом КТ-морфометрии определяли показатели толщины перинефральной жировой клетчатки (ПНЖК), жировой клетчатки передней брюшной стенки (ЖКПБС), площади поясничных мышц (ППМ), рассчитывали индекс скелетных мышц L3 (ИСМ, $\text{мм}^2/\text{м}^2$). Значения конечных точек для пациентов с саркопенией приняты 492 $\text{мм}^2/\text{м}^2$ для мужчин и 362 $\text{мм}^2/\text{м}^2$ для женщин.

Результаты: У 70,6% пациентов выявлена та или иная степень НН: у 52% — менее 3 баллов, у 18,6% — 3 и более баллов по NRS-2002. Факторами риска НН оказались локализация опухоли в кардиальном отделе, III стадия процесса. Лабораторными маркерами НН оказались уровень трансферрина плазмы и значение NRI.

Саркопения среди обследованных пациентов ($n = 80$) выявлена у 10 (12,5%): среди пациентов без НН — у 1 (1/25; 4,0%), в группе NRS-2002 < 3 баллов — у 6 (6/42; 14,3%), в группе NRS-2002 ≥ 3 баллов — у 3 (3/13; 23,1%), ($p = 0,212$).

При КТ-морфометрии статистическая разница между группами выявлена в толщине ПНЖК и ППМ на уровне L3, при этом различия по ИСМ оказались статистически. Толщина ЖКПБС не имела статистически значимых различий у пациентов с нутритивными нарушениями и без таковых, различия обнаружили только в количестве висцеральной жировой ткани (суммарная толщина ПНЖК).

При многофакторном логистическом регрессионном анализе независимыми факторами, ассоциированными с саркопенией, явились возраст ($OR = 1,12$ [95% ДИ: 1,01–1,22], $p = 0,037$), ИМТ ($OR = 0,74$ [95% ДИ: 0,58–0,93], $p = 0,010$) и уровень общего белка ($OR = 0,88$ [95% ДИ: 0,75–0,99], $p = 0,047$).

Заключение: Всем пациентам с РЖ, которым планируется радикальное хирургическое лечение, необходимо проводить скрининг НС с использованием специальных инструментов (NRS-2002, NRI), а также оценку индикаторов состояния скелетной мускулатуры. Саркопения может наблюдаться у пациентов с отсутствием клинических и лабораторных проявлений НН.

Пациентам с РЖ, находящимся в группе риска по питанию, необходимо рассматривать пред- и послеоперационную нутритивную поддержку для уменьшения связанных с НН рисков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ

И.Я. Мамедов, И.Ю. Фейдоров

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр
им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: mammedov.ilgar@bk.ru

Цель: Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки являются редкими и медленно растущими опухолями, которые возникают из нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта, синтезирующих вазоактивные молекулы. Внедрение в повседневную клиническую практику современных методов инструментальной и морфологической диагностики привело к увеличению частоты заболеваемости за последние десятилетия.

Материалы и методы: Проведен анализ результатов обследования и лечения 65 пациентов с НЭО ТК. Мужчин было 33, женщин — 32. Возраст пациентов варьировал от 23 до 91 года, составив в среднем $(59,1 \pm 14,5)$ года. Средний период наблюдения составляет 38 месяцев (от 4 до 74). У 32 больных первично диагностированы метастазы в печени, у 14 пациентов имелись локорегионарные метастазы, в 19 случаях диагностирована локальная опухоль. По результатам морфологической верификации у 34 больного диагностирована НЭО G1, у 28 пациентов — НЭО G2 и в 3 случаях — НЭО G3.

Результаты: По результатам проведенного анализа было установлено, что причиной обращения за медицинской помощью у 24 (36,9%) больных явились боли в животе. Проявление карциноидного синдрома диагностировано у 9 пациентов (13,8%), среди которых метастатическое поражение печени установлено. Развитие осложнений опухолевого процесса привело к выявлению НЭО ТК у 10 (15,4%) пациентов в виде острой кишечной непроходимости. У 21 (32,3%) пациентов диагностировано случайно при профилактическом осмотре. Изучение результатов исследования маркеров НЭО позволило установить менее чем 3-кратное повышение уровня ХГА, серотонина и 5-ГИУК. Осмотр терминального отдела тонкой кишки при проведении ФКС обеспечил визуализацию НЭО у 13 пациентов.

Применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/TATE позволило локализовать НЭО в тонкой кишке, а также определить метастатические очаги и уточнить распространенность процесса у 23 пациентов. В зависимости от объема замещения печеночной паренхимы метастазами поражение печени I типа (единичные метастазы в одной доле) установлено у 7 пациентов, II типа (множественные метастазы в одной доле и единичные в другой) — у 6 пациентов, III типа (множественные метастазы в обеих долях) — у 12 пациентов. Хирургическое лечение проведено 34 (52,3%) из 65 пациентов, в том числе в 10 случаях — по пово-

ду тонкокишечной непроходимости. Послеоперационные осложнения, которые повлекли за собой повторное хирургическое вмешательство, были у 1 пациента. Эндоскопическое удаление опухоли выполнено у 2 пациентов, резекция тонкой кишки — у 28 пациентов, правосторонняя гемиколэктомия — у 4 пациентов. Средний размер удаленных новообразований составил 31 мм (от 7 до 130 мм). В настоящее время 27 пациентов (41,5%) получают противоопухолевую терапию АСС, в том числе в 6 случаях — эверолимус по поводу прогрессирования на первой линии лечения.

Заключение: Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки чаще всего диагностируют, как метастатическую или местно-распространенную опухоль. Основной причиной поздней диагностики является длительное бессимптомное течение заболевания, а также наличие неспецифических клинических проявлений. Наибольшую информативность в диагностике НЭО ТК демонстрируют МСКТ и ПЭТ-КТ. Хирургический метод является основным в лечении больных НЭО ТК, в свою очередь ранняя диагностика позволяет проводить радикальное хирургическое лечение.

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ НИЗКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Л.И. Гайнуллина, А.А. Свечкова, А.А. Захаренко

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: leyla.gaynullina202@gmail.com

Цель: Оценить влияние неоадъювантного лечения на частоту возникновения и выраженность синдрома низкой передней резекции (СНПР) у пациентов со средне- и нижеампулярным раком прямой кишки после радикального оперативного лечения.

Материалы и методы: Ретроспективное одноцентровое исследование. Проанализировано 52 пациента с гистологически верифицированной неметастатической аденокарциномой прямой кишки средне- и нижеампулярного отдела. 26 пациентам было проведено неоадъювантное лечение в объеме курса химиолучевой терапии. 26 пациентов были первично прооперированы. Характеристики пациентов обеих групп сопоставимы. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение в объеме передней резекции прямой кишки (ПРПК) с тотальной мезоректумэктомией.

Первичная конечная точка: частота встречаемости СНПР в данной когорте пациентов с проведенным неоадъювантным лечением и без него. Вторичная конечная точка — степень тяжести СНПР по шкале LARS.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Средние значения параметров в группах сравнивались при помощи U-теста Манна–Уитни. За статистически значимый уровень достоверности принято значение $p \leq 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics.

Результаты: В группе пациентов без неадьювантного лечения СНПР встречается статистически значимо реже, чем в группе пациентов с неoadьювантным лечением: 19% против 54% соответственно ($p \leq 0,05$). По шкале LARS в группе пациентов, получивших неoadьювантное лечение, тяжелый СНПР наблюдался у 11 пациентов, незначительный СНПР — у 3 пациентов. В группе без неoadьювантного лечения незначительный СНПР выявлен у 5 пациентов, у 21 пациента СНПР выявлено не было.

Заключение: Предоперационное лечение в объеме химиолучевой терапии является значимым фактором риска развития СНПР у пациентов с раком прямой кишки низкой локализации. У пациентов, получивших неoadьювантное лечение, СНПР тяжелой степени встречается чаще, чем у пациентов без преоперационного лечения. Необходимо дальнейшее изучение влияния факторов риска на развитие СНПР и оценка влияния данного синдрома на качество жизни пациентов в исследованиях более высокого доказательного уровня на большей когорте пациентов.

КОРРЕКЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ПЕРОРАЛЬНОГО СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.Р. Алексеева, А.А. Захаренко, А.Х. Хамид

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: leyla.gaynullina202@gmail.com

Цель: Оценка эффективности парентерального и перорального препаратов железа в рамках периоперационной коррекции анемии у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы: Когортное одноцентровое пилотное исследование на базе онкологического отделения № 1 ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В исследование было включено 118 пациентов с гистологически верифицированной местно-распространенной или локализованной аденокарциномой ободочной кишки, осложненной анемией смешанного генеза, в том числе железодефицитной. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: коррекция с помощью парентерального железа и перорального железа. Характеристики пациентов обеих групп сопоставимы. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение.

Первичная конечная точка: разница уровня гемоглобина исходно и через месяц после операции.

Вторичные конечные точки: частота ранних послеоперационных осложнений, уровень железа, ферритина, трансферрина и ОЖСС исходно и через месяц после оперативного лечения.

Результаты: Анемия 1 степени тяжести была у 30 и 33 пациентов, 2 степень тяжести — у 23 и 22, 3 степень — у 6 и 4 пациентов, в группе парентерального и перорального железа соответственно. Выявлена статистически значимая разница между группами по показателю исходного уровня гемоглобина и гемоглобина через месяц после операции ($p < 0,05$). По показателю железа сыворотки крови и ферритина также наблюдается статистически значимая разница между группами ($p = 0,046$ и $p = 0,005$ соответственно). В обеих группах выявлена слабая корреляционная связь между уровнем гемоглобина после коррекции и наличием послеоперационных осложнений.

Заключение: В исследуемой когорте препараты внутривенного железа демонстрируют более эффективную коррекцию периоперационной анемии, выявлена статистически значимая разница по показателям гемоглобина, ферритина и железа сыворотки крови. Разница наличия ранних послеоперационных осложнений сопоставима для обеих групп.

АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Д.В. Фирсов², К.В. Веденков², А.В. Сажин², И.С. Лебедев¹, К.Д. Далгатов¹, А.О. Атрошенко¹, Л.Ф. Кашапова¹, Н.С. Донченко¹, Д.М. Пугаев¹, А.А. Аюбян¹, С.Г. Гайдаров¹

Место работы: 1. ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: dr.atroshchenko@yandex.ru

Цель: Анализ непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Материалы и методы: За период с июня 2022 по июль 2023 в отделении абдоминальной онкологии ММКЦ «Коммунарка» было радикально оперировано 674 пациента с КРР. Из них у 50 (7,4%), по данным предоперационного обследования (на основании данных компьютерной томографии), диагностирован местно-распространенный рак ободочной кишки (МРРОК) — T2–3N2bM0; T4a/T4bNлюбоеM0. Пересмотр данных методов лучевой диагностики референс-специалистами лучевой диагностики ММКЦ «Коммунарка» позволил получить результаты чувствительности метода 89,7%, а специфичность составила 77,8%. Группа больных с МРРОК состояла из 28 (56%) женщин и 22 (44%)

мужчин, средний возраст составил 69 лет. Симптомное течение заболевания отмечено у 36 (72%) пациентов, из них: нарушения стула — 6 (12%), кишечное кровотечение — 3 (6%), токсико-анемический синдром — 27 (54%), стойкий болевой синдром обусловленный распространением опухоли — 13 (26%), снижение массы тела — 4 (8%). Показатель индекса Charlson 5 баллов отмечен у 8 больных, 6 и 7 баллов — у 13 и 29 соответственно. Степень анестезиолого-операционного риска по ASA: II степень установлена у 16, III степень — у 34 пациентов. Распределение пациентов по локализации первичной опухоли было следующим: 19 (38%) — сигмовидная кишка, 4 (8%) — слепая кишка, в 5 (10%) — левый изгиб ободочной кишки, 12 (24%) — восходящая ободочная кишка, в 6% — правый изгиб ободочной кишки, в 8% — поперечная-ободочная кишка, в 3 (6%) — нисходящая ободочная кишка. Вторично пораженным органом при интраоперационной ревизии в 4% являлся мочевой пузырь, диафрагма — в 4%, селезенка — в 2%, матка с яичниками — в 2%, семенные пузырьки — в 2%, поджелудочная железа — в 2%, тонкая кишка — в 8%, паранефральная клетчатка — в 14%, большой сальник — в 16%, желудок — в 6%, желчный пузырь — в 4%, печень — в 2%, брюшина — в 34%.

Результаты: Средняя длительность операции в группе МРРОК составила 294 мин, при этом 9 (18%) операций выполнено лапароскопическим методом. Частота конверсий составила 22% и в основном была связана с трудностью осуществления безопасной тракции массивного опухолевого конгломерата лапароскопическим инструментом, а также инвазией первичной опухоли в органы гепато-панкреато-билиарной системы. При этом вовлечение в опухолевый процесс передней брюшной стенки, петель тонкой кишки, большого сальника, паранефральной клетчатки, дна мочевого пузыря не создавали значимых трудностей для мобилизации органокомплекса en block, в том числе и с использованием на этапе выделения и клипирования сосудов лапароскопического метода, а вот врастание опухоли в 12-перстную кишку и поджелудочную железу чаще приводило к конверсии доступа на срединную лапаротомию. Средняя величина кровопотери составила 180 мл, интраоперационная гемотрансфузия потребовалась в одном случае у пациента с распространением опухоли на селезенку и диафрагму. В группе локализованного рака ободочной кишки частота выполнения лапароскопических операций достигает 81%, частота конверсий не превышает 4%, а средняя продолжительность операции составляет 239 мин.

Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (10%) пациентов: Clavien–Dindo II — 1 (нарушение ритма сердца, восстановлено инфузией кордарона); IIIA — 3 (2 — нагноение послеоперационной раны, 1 — гематома в ложе резецируемого сегмента печени); IIIB — 1 (несостоятельность межкишечного анастомоза). Умерло 2 пациента от прогрессирования полиорганной недостаточности (после комбинированной правосторонней гемиколэктомии с панкреато-дуоденальной резекцией и резекцией верхней бры-

жечной вены, а также после комбинированной левосторонней гемиколэктомии со спленэктомией и резекцией левого купола диафрагмы). По результатам патоморфологического исследования в 4% случаев опухоль стадирована как T2N2b, в 30% — T3N2b, в 30% — T4a, в 36% — T4b; инвазия в лимфатические сосуды присутствовала в 56% случаев, венозная инвазия — в 42%, перинеуральная инвазия — в 32%; R1-резекция выполнена у 1 пациента при инвазии опухоли в головку поджелудочной железы с вовлечением верхнебрыжеечной вены (положительный край резекции по сосуду).

Заключение: Анализ результатов хирургического лечения больных МРРОК показывает, что наибольшие трудности в выполнении радикального вмешательства возникают при вовлечении первичной опухолью органов гепато-панкреато-билиарной системы, также у этих пациентов выше риск послеоперационных осложнений и летальности. Возможно, попытка проведения предоперационной химиотерапии у данной группы больных позволит повысить частоту объективного ответа, что, в свою очередь, дает надежду на уменьшение объема оперативного вмешательства и повышение частоты R0-резекций. Важное значение в первичной диагностике местно-распространенного рака ободочной кишки отводится компьютерной томографии, которая демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности метода.

ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ

Л.Т. Газиев, Д.М. Алмурадова, А.А. Юсупов, Ч.О. Юсупова,
Р.С. Бобокулов, Н.И. Садуллаева

Место работы: Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент,
Республика Узбекистан

Эл. почта: adham_yusupov96@mail.ru

Цель: Повысить эффективность лечения больных раком ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов прямой кишки путем выполнения первично-восстановительных и реконструктивно-восстановительных операций.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили данные о 860 больных раком проксимальных отделов прямой кишки, оперированных в РСНПМЦО-иР за 10-летний период. Из них 410 (47,7%) мужчин и 450 (52,3%) женщин. Возраст больных колебался от 22 до 78 лет, средний возраст составил 55,5 года. Доля больных старше 50 лет составила 61,9%. В большинстве случаев опухоль поражала верхнеампулярный отдел у 468 (54,4%) больных, реже, у 372 (43,2%) пациентов — ректосигмоидный. Одновременное поражение опухолевым процессом ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов наблюдалось наиболее редко — в 20 (2,4%) случаев. Наиболее часто опухоль имела строение аденокар-

Опухоли желудочно-кишечного тракта

циномы — у 787 (91,5%) больных. Среди 726 пациентов, подвергнутых хирургическим вмешательствам в радикальном объеме, местная распространенность опухолевого процесса соответствовала T4 у 383 (44,5%) больных, T3 — у 415 (48,3%) пациентов. На долю пациентов, у которых опухоль классифицировалась, как T1–2, приходилось 7,2% (62 больных). У 315 (36,6%) больных были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 114 (13,3%) пациентов — отдаленные метастазы. Из 860 больных раком проксимальных отделов прямой кишки у 243 (28,3%) пациентов имелись 59 различных осложнений опухолевого процесса.

Результаты: Из 860 больных раком проксимальных отделов толстой кишки в 725 (84,3%) случаях были выполнены хирургические вмешательства в радикальном объеме. У 135 (15,7%) пациентов выполнены симптоматические операции или пробная лапаротомия. Резектабельность составила 84,3%. Следует отметить, что резектабельность была выше среди больных с неосложненным опухолевым процессом, чем среди пациентов, у которых имели место различные осложнения основного заболевания — 88,6% и 73,5% соответственно ($p < 0,001$). Первично-восстановительные операции выполнены у 688 (80%) больных. Удельный вес первично-восстановительных операций при неосложненном опухолевом процессе был достоверно выше, чем при осложненном — 88,7% и 77,2% соответственно ($p < 0,001$). Среди хирургических вмешательств, выполненных в радикальном объеме, наиболее часто выполнялись внутрибрюшная резекция — 305 (35,5%) случаев, и брюшно-анальная резекция прямой кишки — 272 (31,66%) наблюдения. У 100 (11,6%) больных раком проксимальных отделов прямой кишки были выполнены комбинированные оперативные вмешательства с резекцией 1020 органов и/или анатомических структур. Из 860 больных, оперированных по поводу рака проксимальных отделов прямой кишки, интраоперационные осложнения отмечены у 65 (7,6%) пациентов, послеоперационные осложнения — у 131 (15,2%) больных, у которых было 198 осложнений. Послеоперационная летальность составила 4,2%.

Заключение: Применение разработанных способов хирургических вмешательств у больных раком проксимальных отделов прямой кишки позволило выполнить хирургические вмешательства в радикальном объеме у 84,3% больных, в том числе 73,5% при осложненном опухолевом процессе. Это позволило выполнить первично-восстановительные операции у 95,9% больных, в том числе у 87,2% пациентов с осложненным опухолевым процессом, и в 98,7% у больных без таковых. Частота интра- и послеоперационных осложнений составила, соответственно, 7,6% и 15,2%, послеоперационная летальность — 4,2%. Несостоятельность швов анастомоза привела к летальному исходу только в 2 (0,4%) случаях, что свидетельствует о высокой надежности разработанных и применяемых в клинике способов формирования одно- и двухрядного инвагинационных (дупликатурных) анастомозов.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ОТЯГОЩЕННЫХ ПО ФАКТОРАМ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Д. В. Фирсов, К. В. Веденков, А. В. Сажин, И. С. Лебедев,
К. Д. Далгатов, Д. М. Пугаев, А. А. Акопян, А. О. Атрошенко

Место работы: ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ,
Москва, Россия

Эл. почта: artashes83@mail.ru

Цель: Совершенствование оснащенности и уровня хирургии в стационарах, расширение показаний к активной хирургической тактике у пожилых и отягощенных коморбидных пациентов, а также повышение частоты ранней выявляемости опухолей ободочной и прямой кишки на амбулаторном этапе ведут к ежегодному росту оперативной активности и, соответственно, к росту числа послеоперационных осложнений. Из них наиболее распространенными в колоректальной хирургии являются раневые инфекции, послеоперационный парез и несостоятельность анастомоза. Последнее является наиболее серьезным осложнением, встречающимся в 2,9–20% случаев и обуславливающим треть всех летальных исходов после колоректальных операций.

Наличие в анамнезе артериальной гипертензии, заболеваний легких, неврологических нарушений и ишемической болезни сердца увеличивает вероятность развития любых послеоперационных осложнений в особенности у пожилых пациентов. Факторы риска послеоперационных осложнений общеизвестны, к ним относятся факторы, связанные с пациентом (возраст, наличие сахарного диабета, анемии, ожирение и др.), и факторы, обусловленные самой опухолью (местнораспространенный процесс, размеры опухоли, наличие отдаленных метастазов). Кроме того, также выделяют независимые факторы: возраст, пол, выполненные ранее операции на брюшной полости, сопутствующие заболевания, наличие метахронного/синхронного опухолевого процесса, и факторы зависимые, такие как нутритивный статус, наличие морбидного ожирения, прием кортикостероидов, курение, злоупотреблением алкоголем.

Целью настоящего исследования явилась изучение частоты и характера клинического течения несостоятельности толстокишечных анастомозов после радикального хирургического лечения, а также оценка их взаимосвязи с независимыми факторами риска послеоперационных интраабдоминальных осложнений.

Материалы и методы: Был проведен анализ непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с колоректальным раком, отягощенных по факторам риска послеоперационных интраабдоминальных осложнений за период с июня 2022 г. по июль 2023 г. Всего за данный период по поводу злокачественных новообразований

ободочной и прямой кишки было радикально прооперировано 674 пациента с неметастатическим колоректальным раком. В 43,9% случаев имелась II стадия заболевания, в 31,6% была III стадия, в 26,6% случаях — I стадия, с IV стадией пациенты в исследование не включались. Профиль коморбидной патологии включал в себя наличие ХСН 2–3 ст. по NYHA (19,5%), постинфарктный кардиосклероз (7,3%), хроническую почечную недостаточность 1–3 ст. (7,3%), хроническую обструктивную болезнь легких (5,9%) и другие заболевания. Показатель индекса Charlson составил в 12,1% 5 баллов, в 24,3% — 6 баллов, в 63,4% — ≥ 7 баллов. Всем пациентам проводилась адекватная предоперационная подготовка, направленная на коррекцию витальных функций. В исследование не включались пациенты, оперированные в экстренном порядке по поводу осложненного течения опухолевого процесса, а также пациенты с наличием отдаленных метастазов. 12,5% пациентов имели II степень и 87,5% пациентов — III степень анестезиолого-операционного риска по ASA. Факторами риска, способными повлиять на развитие несостоятельности колоректального анастомоза, считали возраст ≥ 75 л, наличие тяжелых хронических сосудистых заболеваний (стентирование коронарных артерий, ОИМ либо ОНМК с наличием неврологического дефицита в анамнезе, гипертоническая болезнь III стадии), мужской пол, сахарный диабет 2 типа, наличие исходной анемии (уровень гемоглобина 90 г/л и ниже), оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе, наличие местнораспространенного, а также метастазного/синхронного опухолевого процесса, ожирение (ИМТ 30 кг/м² и более), гипоальбуминемию (снижение уровня сывороточного альбумина менее 35 г/л). Факторы хирургического вмешательства в настоящем исследовании не изучались. Объемы хирургического вмешательства включали в себя выполнение резекций прямой кишки с тотальной либо парциальной мезоректумэктомией с лимфодиссекцией D2 (19,5%), резекций сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D2 (17%), левосторонних гемиколэктомий с лимфодиссекцией D2 (12,1%), правосторонних гемиколэктомий (46,3%). Формирование анастомозов производилось как аппаратным, так и ручным способами.

Результаты: Инструментально подтвержденная несостоятельность колоректального анастомоза в послеоперационном периоде суммарно была диагностирована у 18 пациентов (2,67%). По указанным факторам риска эти пациенты распределились на 3 группы: 1 группа (до 3 факторов риска) — 7 пациентов, 2 группа (до 5 факторов риска) — 10 пациентов, и 3 группа (более 5 факторов риска) — 1 пациент. Согласно консенсусу International Study Group of Rectal Cancer (2010) по тяжести клинических проявлений пациенты с несостоятельностью анастомоза в исследуемых группах распределились следующим образом. В 1 группе: степень А (субклиническое течение осложнения) была у 1 пациента, степень В (потребовавшая применения минимальноинвазивных методов лечения) — у 3 пациентов, степень С (потребовавшая формирования отключающей стомы

либо разобщения колоректального анастомоза) — у 3 пациентов. В 2 группе: степень А была у 1 пациента, степень В — у 1 пациента, степень С — у 8 пациентов. В 3 группе: степень С — у 1 пациента. Летальность, как результат развившейся несостоятельности анастомоза, составила 0,3% (2 пациента). Средний койко-день в указанных группах пациентов составил — $21,7 \pm 4,03$. Многофакторный анализ позволил считать наиболее значимыми независимыми факторами риска, влияющими на развитие несостоятельности анастомоза наличие тяжелых хронических сосудистых заболеваний, мужской пол, наличие местнораспространенного, а также метастазного/синхронного опухолевого процесса, анемию, ожирение.

Заключение: Подавляющее большинство случаев развившейся несостоятельности анастомоза было в группах пациентов с наличием 5 и более факторов риска (11 пациентов, 61,1%). Наиболее часто в исследуемых группах встречалось тяжелое (степень С) течение несостоятельности анастомоза (12 пациентов, 66,6%). Оценка риска несостоятельности анастомоза с помощью интегральных шкал балльной оценки, планирование объема хирургического вмешательства и уровня лимфаденэктомии с учетом отягощающих факторов риска и своевременная их коррекция на предоперационном этапе могут позволить снизить вероятность развития несостоятельности анастомоза после операций по поводу колоректального рака.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА: ФОНОВЫЕ ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО- ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (СЗФО)

А. В. Тряпицын, А. Ю. Барановский

Место работы: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: tryapitsin@gmail.com

Цель: Изучить фоновые хронические заболевания и факторы риска нейроэндокринного рака желудка и у жителей СЗФО.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 6007 пациентов, проходившие обследование в клинике «Высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова» Санкт-Петербургского государственного университета в 2020–2021 г. в связи с симптомами диспептического характера в рамках планового предоперационного обследования и/или в процессе динамического наблюдения по поводу хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Большинство пациентов были представителями Северо-Западного федерального округа. Всем обследуемым выполняли видеоэзофагогастродуоденоскопию высокого разрешения на оборудовании экспертного класса, по показаниям выполнялся быстрый гистохимический уреазный тест на *Helicobacter Pylori* и биопсия.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Образцы окрашивали гематоксилином и эозином, оценивали выраженность воспаления, активность, атрофию и систематизировали данные по классификации OLGA. При подозрении на гиперплазию нейроэндокринных клеток и нейроэндокринный рак желудка осуществляли иммуногистохимическое типирование с дополнительными антителами. В случае выявления неопластических изменений доброкачественных из злокачественных новообразований слизистой оболочки желудка их градация осуществлялась согласно классификации ВОЗ от 2019 г. У пациентов с нейроэндокринным раком желудка детально анализировались общепринятые и возможные факторы риска, состояние слизистой оболочки желудка и сопутствующие хронические заболевания.

Результаты: Всего НЭО желудка было выявлено у 23 пациентов. Из них на долю женщин пришлось 19 человек а на долю мужчин 4 человека. Возрастной интервал составил от 32 до 75 лет, средний показатель — 54,8 лет. Из 23 случаев НЭО желудка в 20 случаях была выполнена биопсия и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) по OLGA для диагностики фонового хронического заболевания. В 1 случае из 20 фонового хронического заболевания выявлено не было, в остальных 19 случаях присутствовал хронический фундальный атрофический гастрит, характерный для аутоиммунного поражения СОЖ. Выраженность атрофии по OLGA составляла 2 или 3 стадию. Во всех исследуемых случаях фундального гастрита отмечалась псевдопилорическая и кишечная метаплазия эпителия. В 3 случаях была выявлена гиперплазия нейроэндокринных клеток и в 2 случаях — ацинарноклеточная метаплазия. В одном случае была выявлена инфекция *H. Pylori* с обсеменением как в антральном, так и в фундальном отделе желудка на фоне активного воспалительного процесса. В остальных случаях воспалительного процесса в антральном отделе инфекции обнаружено не было. Гиперпластические полипы желудка были выявлены в 7 случаях, в том числе в 2 из тех 4, при которых не проводилась мультифокальная биопсия по OLGA. Образования данного характера локализовались в фундальном отделе желудка. В одном случае была зафиксирована интраэпителиальная неоплазия СОЖ низкой степени, также с локализацией в фундальном отделе. В 12 из 19 случаев фундального гастрита определялись антитела к париетальным клеткам желудка в крови, при этом в 10 случаях они были повышены.

У 12 пациентов из 23 удалось установить наличие анемии, при этом все они были женского пола. У 4 из них анемия была на момент проводимого исследования, в остальных случаях она была ранее. Проведенный анализ анамнеза позволил выявить, что у некоторых анемия начала отмечаться за 30 лет до поставленного диагноза НЭО желудка. Во всех описанных случаях имела место гипохромная анемия: в 10 случаях определялся уровень сывороточного железа и витамина B12, фолиевая кислота. Во всех 10 случаях отмечался дефицит сывороточного железа.

В 5 случаях был дефицит витамина B12, дефицита фолиевой кислоты выявлено не было. Ещё у 10 пациентов удалось установить наличие аутоиммунного тиреоидита и узлового зоба, у двоих из которых на этом фоне развилась аденокарцинома щитовидной железы.

Анализ наследственности, табакокурения, потребления алкоголя и жалоб не показал каких-либо значимых отличий, которые могли бы насторожить терапевта или гастроэнтеролога в отношении как самого заболевания, так и связанных с ним факторов риска.

Заключение: Проведенный анализ открывает картину заболевания, принципиально отличающегося от классического представления, которое сформировалось преимущественно на данных по аденокарциноме и перстневидноклеточного рака. Аутоиммунное воспаление СОЖ, при котором практически не встречается инфекция *Helicobacter pylori*, тесная связь заболевания с аутоиммунной патологией, наличие патогенетической связи с дефицитом железа и витамина B12, высокая частота встречаемости у женщин ставит вопрос о более тщательном обследовании пациентов с данной фоновой. Основываясь на этих параметрах, можно создать автоматические алгоритмы скрининга, которые по результатам диспансеризации позволят в десятки раз снизить круг поиска лиц и с высокой вероятностью диагностировать данную патологию на ранней стадии.

ОПЫТ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Д. О. Корнев^{1,2}, Е. С. Кузьмина^{1,2}, Е. В. Прохоров¹,
В. К. Лядов^{1,2,3}.

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия; 2. Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк, Россия; 3. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: Korn3v.dmit@yandex.ru

Цель: Железодефицитная анемия (ЖДА) является частым следствием рака толстой кишки, а ее наличие приводит к увеличению числа осложнений противоопухолевого лечения. Нами изучены результаты коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) с помощью внутривенного введения железа карбоксималтотата III (ЖК (III)) до начала противоопухолевого лечения — на этапе обследования в центре амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП).

Материалы и методы: В рамках исследования проведен анализ эффективности и безопасности коррекции ЖДА у 164 пациентов (женщины — 96, мужчины — 68), прошедших лечение в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» г. Москва с июля 2022 года по июнь 2023 года. Средний возраст составил

67,8 ± 10 лет (34–91). В исследование были включены пациенты, получавшие как хирургическое (103 чел., 71,5%), так и паллиативное лекарственное противоопухолевое (61 чел., 28,5%) лечение. Наличие ЖДА на амбулаторном этапе было подтверждено лабораторно у всех пациентов: легкой степени у 92 (56,1%), средней — у 66 (40,3%) и тяжелой — у 6 больных (3,6%). Средний уровень гемоглобина (Гб) в крови до коррекции составил 93,12 ± 10,81 г/л, железа (Fe) крови — 4,48 ± 2,02 мкмоль/л. Среднее количество внутривенных введений ЖК (III) составило 1,25 ± 0,51. Среднее количество препарата ЖК (III), полученного каждым пациентом, составило 1184,29 ± 426,33 мг. Контроль уровня Гб и Fe в крови в среднем проводился на 15 сутки. **Результаты:** Введение препарата ЖК (III) проводили в условиях дневного стационара ЦАОП. Нежелательных лекарственных реакций не было отмечено ни у одного пациента. Уровень Гб в среднем увеличился до 111,3 ± 3,42 г/л, Fe — до 22,1 ± 11,63 мкмоль/л. Средний прирост уровня Гб составил 18,51 ± 6,35 г/л, средний прирост уровня железа достиг 17,6 ± 11,53 мкмоль/л. При сравнении уровней железа и гемоглобина до и после парентерального введения ЖК (III) отмечены статистически значимые различия ($p < 0,0001$).

При анализе результатов хирургического лечения пациентов отмечено, что летальности, а также случаев несостоятельности анастомоза после операции не было. Общее число осложнений составило 23%, при этом тяжелые осложнения (требовавшие инвазивных методов лечения или лечения в условиях отделения интенсивной терапии) выявлены менее чем у 5% пациентов.

Заключение: Коррекция ЖДА с помощью внутривенного введения карбоксимальтозата железа III на амбулаторном этапе позволяет добиться статистически значимого повышения уровня гемоглобина и железа крови при раке толстой кишки. Мы считаем такой подход важнейшим звеном в комплексе мер по профилактике развития послеоперационных осложнений и плохой переносимости лекарственной терапии.

■ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

ПРОБЛЕМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Беляева¹, П.Г. Балабанова¹, Е.В. Напольская^{1,2},
Б.В. Сигуа¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специа-

лизированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: belyaeva-niio@yandex.ru

Цель: Развитие современной онкологии преимущественно связано с появлением новых препаратов и комбинаций для системной противоопухолевой терапии. Однако всё более частое назначение такого лечения сопряжено с возрастающей частотой развития его осложнений, в частности — с лекарственно-индуцированными поражениями печени (лекарственной гепатотоксичностью). Создание четких рекомендаций и протоколов коррекции гепатотоксичности является необходимым аспектом профилактики и коррекции осложнений противоопухолевой терапии.

Материалы и методы: Основным механизмом развития гепатотоксичности на фоне противоопухолевой терапии является прямое воздействие лекарственных препаратов, поскольку большинство цитостатиков метаболизируется преимущественно через клетки печени. Однако появление некоторых таргетных и иммунологических препаратов создало дополнительные риски гепатотоксичности путем возможного ухудшения кровотока, а также возможного аутоиммунного поражения печени. Помимо факторов риска гепатотоксичности, связанных с конкретными препаратами (доза, механизм действия и метаболический профиль вещества, липосомальная форма) существует риск взаимодействия препаратов между собой (преимущественно за счет воздействия на систему цитохромов P450), а также факторы риска, связанные с пациентом: возраст, пол, наличие фоновых заболеваний печени, генетическая предрасположенность и терапия сопутствующей патологии. Среди вариантов гепатотоксичности основными являются гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный фенотип, развитие которых определяется по лабораторным показателям уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и их соотношения, что диктует необходимость оценки данных параметров перед каждым введением противоопухолевых препаратов. Для оценки риска развития гепатотоксичности может быть использована шкала CIOMS/RUCAM, оценивающая токсический потенциал препарата, наличие сопутствующей терапии и течение заболевания, а также временную связь между приёмом препарата и развитием клинических проявлений. Степень тяжести гепатотоксичности оценивается согласно критериям Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI), включающим не только биохимические показатели, но и параметры портального кровотока, и наличие печеночной недостаточности. Оценка данных параметров позволяет определить возможность начала противоопухолевой терапии и скорректировать ее дальнейшее проведение в случае развития гепатотоксичности.

Результаты: В настоящее время не существует единого протокола коррекции гепатотоксичности. Лечение проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями с учетом особенностей конкретной клинической ситуации. Поскольку гепатотоксичность на фо-

Онкогинекология

не противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинক্রазией, возможности лекарственной коррекции весьма ограничены и часто невозможны без редукции доз противоопухолевых препаратов. Для большинства схем противоопухолевой терапии существуют конкретные рекомендации по коррекции дозы на основании степени тяжести лекарственного поражения печени. При 1 степени гепатотоксичности возможно продолжение химиотерапии с тщательным мониторингом лабораторных показателей пациента 1–2 раза в неделю. При лекарственном поражении печени 2 степени необходимо рассмотреть возможность редукции дозы или временного прекращения противоопухолевого лечения с оценкой динамики биохимических показателей крови каждые 3–4 дня. Развитие гепатотоксичности 3–4 степени диктует необходимость временной или полной отмены химиопрепарата, проведение оценки биохимических показателей крови каждые 2 дня для обеспечения своевременной диагностики развития фульминантной печёночной недостаточности. В клинических рекомендациях для коррекции гепатотоксичности у онкологических больных указаны лишь два метионин-содержащих препарата: S-аденозилметионин и комбинация инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота, а также бициклол. Общая продолжительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и может составлять от 3 до 6 месяцев.

Заключение: Отсутствие единых стандартов диктует необходимость создания единой шкалы оценки риска гепатотоксичности. Необходимость коррекции гепатотоксичности на фоне противоопухолевой терапии должна быть учтена при расчете фармакоэкономических стандартов онкологической помощи населению.

■ ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ НЕАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА СТЕПЕНЬ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ И ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ

А. Ю. Шаманова^{1,2}, В. В. Саевец^{1,2}, Л. В. Ярина^{1,2}

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Эл. почта: anna-sha@bk.ru

Цель: Оценить влияние неадекватной химиотерапии на степень клеточной адгезии и пролиферативную активность опухолевых клеток в серозных карциномах яичника.

Материалы и методы: Ретроспективно исследован операционный материал случаев серозной карциномы яичников с января 2018 по декабрь 2021 годы. Выборку составили две группы исследования (ГИ): 1 ГИ — РЯ после проведения неадекватной химиотерапии (НАПХТ) (n = 51), 2 ГИ — РЯ с первичной циторедукцией с адекватной химиотерапией (АПХТ) (n = 41). В каждом случае было проведено иммуногистохимическое исследование с применением маркеров клеточной адгезии Е-кадгерин и пролиферативной активности Ki67.

Результаты: Опухолевые клетки случаев РЯ с НАПХТ в анамнезе имеют различия в интенсивности экспрессии ИГХ маркеров клеточной адгезии и пролиферативной активности. Нами впервые разработан полуквантитативный метод оценки (в баллах) степени клеточной адгезии опухолевых клеток в серозных карциномах яичников. Слабая степень опухолевой клеточной адгезии соответствовала 1–2 балла, умеренная степень — 3–4 балла, выраженная — 5–6 баллов. Для первой ГИ степень клеточной адгезии составила 2–3 балла (пограничные значения слабой-умеренной степени), для второй ГИ — 5–6 баллов (выраженная). Медиана Ki67 для 1 ГИ — 19 (7;35), для 2 ГИ — 28 (22;42). При расчете кривых функции дожития (выживаемость без прогрессирования (ВБП)) в 1 группе медиана ВБП составила 14,44 (12,005; 16,874), в 2 группе — 17,987 (15,683; 23,0) (показатель LogRank (Mantel–Cox), 0,011). При расчете кривых функции дожития с оценкой 2-летней выживаемости, в 1 группе — медиана 2-летней выживаемости составила 21,815 (20,473; 23,157), в 2 группе 22,569 (21,160; 23,978), (показатель LogRank (Mantel–Cox), 0,401). При оценке корреляционных связей между интенсивностью экспрессии маркера клеточной адгезии (Е-кадгерин) и клеточной пролиферации (Ki67) статистически значимых результатов в 2 группах не обнаружено.

Заключение: В исследовании получена четкая тенденция по ВБП у пациенток при проведении адекватной химиотерапии после первичной циторедукции, что соответствует результатам отечественных и зарубежных исследований [1,2,3]. После проведения НАПХТ адгезивная способность и пролиферативная активность клеток серозной карциномы снижается. Выявлена тенденция с формированием положительных корреляционных связей в группах исследования при оценке интенсивности экспрессии Е-кадгерин и Ki67.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ВУЛЬВЫ

В. В. Саевец^{1,2}, А. Ю. Шаманова^{1,2}, А. А. Мухин¹, А. В. Таратонов¹, Н. К. Кузьмин¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Эл. почта: anna-sha@bk.ru

Цель: Оценить наличие и структуру послеоперационных осложнений в зависимости от объема лимфаденэктомии.

Материалы и методы: На базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины за период с января 2022 года по апрель 2023 года исследованы 25 пациенток в возрасте от 33 до 78 лет с диагнозом: рак вульвы IV стадия. На догоспитальном этапе всем больным проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза. Всем больным выполнена вульвэктомия, разделение по группам было в зависимости от уровня ЛАЭ. На основании критериев включения и исключения сформированы 3 группы исследования. В первую группу включено 7 пациенток с размером опухоли от 2–4 см с латеральным расположением опухоли, с отсутствием по данным обследования признаков метастазирования. Всем проведена биопсия сторожевого лимфоузла (ЛУ) с Технецием. Во вторую группу включено 8 пациенток с размером опухоли до 4 см с центральным расположением без признаков поражения ЛУ. Всем пациенткам выполнена ЛАЭ 2 уровня. В третью группу включено 10 пациенток с размером опухоли до 4 см, с увеличенными паховыми ЛУ по данным МРТ малого таза, всем больным проведена классическая пахово-бедренная ЛАЭ. Во всех группах выполнена вульвэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом.

Результаты: После проведенного хирургического лечения у пациенток 1 группы метастатического поражения паховых ЛУ не выявлено. В 2 группе у 1 (12,5%) пациентки диагностирован метастаз в паховый ЛУ без экстранодального роста. Данной пациентке выполнено повторное хирургическое лечение в объеме классической пахово-бедренной ЛАЭ. В 3 группе у 2 (20%) пациенток диагностированы метастазы в паховые ЛУ с распространением за капсулу. Осложнений после выполнения ЛАЭ 1 и 2 уровня ни в одном случае не зарегистрировано. Среднее время пребывания в стационаре — 2–5 дней. В третьей группе пациенток при выполнении классической ЛАЭ осложнения зарегистрированы у 7 (70%) в раннем послеоперационном периоде: лимфедема — 5 (50%), лимфорея — 7 (70%), инфекция области хирургического вмешательства — 2 (20%). В позднем послеоперационном периоде еще у 1 (10%) пациентки диагностировано рожистое воспаление. У всех пациенток первой и второй группы за период наблюдения признаков прогрессирования и рецидива не выявлено. У 1 (10%) пациентки 3 группы с метастатическим поражением пахового ЛУ диагностированы метастазы в легкие и тазовые ЛУ. Разработан алгоритм по выбору уровня ЛАЭ при РВ в зависимости от размера опухоли, ее расположения и инвазии.

Заключение: С учетом существенно высокого процента осложнений при выполнении пахово-бедренной ЛАЭ разработка модифицированной ЛАЭ и новой классификации по уровню ЛАЭ является крайне актуальной и вынужденно необходимой.

ОТ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ К МАЛОИНВАЗИВНЫМ ТРАНСКРИПТОМНЫМ МАРКЕРАМ РАКА ЯИЧНИКА

Д. С. Кутилин¹, М. Р. Цандекова², О. Н. Гуськова¹,
Н. В. Порханова²

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 2. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цель: Метаболомное профилирование методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (УВЭЖХ-МС) позволяет получить информацию обо всех низкомолекулярных метаболитах в биологических жидкостях больных раком яичников (РЯ), отражающих протекающие в организме процессы. А выявленные метаболиты могут стать потенциальными маркерами заболевания. Однако, метод УВЭЖХ-МС доступен не во всех учреждениях здравоохранения. Соответственно, интерес исследователей в последние годы был направлен на изучение генетических, эпигенетических и транскриптомных маркеров РЯ. В случае последних (а именно микроРНК) достигнуты существенные результаты, но ни один из этих маркеров так и не вошел в клиническую практику. Поэтому целью исследования стало выявление новых не инвазивных молекулярных маркеров РЯ с использованием омиксных технологий (метаболомного профилирования, биоинформационного анализа и транскриптомного профилирования).

Материалы и методы: Работа выполнена на 60 пациентках с РЯ и 35 условно здоровых добровольцах (контрольная группа). Для анализа собиралась первая утренняя моча, которая обрабатывалась по стандартному протоколу для метаболомного анализа. Разделение метаболитов проводили на хроматографе Vanquish Flex UHPLC System, сопряженном с масс-спектрометром Orbitrap Exploris 480. Идентификацию метаболитов проводили в ПО Compound Discoverer Software. Поиск генов-регуляторов метаболитов и микроРНК регуляторов генов осуществляли с использованием метода машинного обучения Random forest. РНК выделяли с помощью набора RNeasy Plus Universal Kits. Уровень транскриптов микроРНК в моче определяли методом ПЦР-РВ. Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты: Методом УВЭЖХ-МС в моче обследуемых было идентифицировано 438 метаболитов. У больных РЯ 26 соединений имели аномальную концентрацию по сравнению с контрольной группой (жирные кислоты, ацилкарнитины, фосфолипиды, аминокислоты и их производных, производные азотистых оснований и стероиды). Методом Random forest были установлены взаимосвязи метаболит-ген регулятор (47 генов) и метаболит-микроРНК

Онкогинекология

регулятор (613 микроРНК). Выявленные микроРНК были валидированы методом ПЦР-PB. Обнаружены изменения уровня микроРНК miR-33b-5p, miR-423-5p, miR-6843-3p, miR-4668-3p, miR-30c-5p, miR-6743-5p, miR-4742-5p, miR-1207-5p и miR-17-5p в моче пациенток с РЯ относительно контрольной группы.

Заключение: С использованием метаболомного и транскриптомного профилирования в моче больных РЯ выявлен аномальный уровень микроРНК miR-33b-5p, miR-423-5p, miR-6843-3p, miR-4668-3p, miR-30c-5p, miR-6743-5p, miR-4742-5p, miR-1207-5p и miR-17-5p. Эти микроРНК имеют потенциал в качестве неинвазивных маркеров РЯ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ, ПРЕИНВАЗИВНОГО И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ОЦЕНКОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЯХ

П. И. Ковчур, О. И. Курмышкина, Т. О. Волкова

Место работы: ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Эл. почта: pkovchur@mail.ru

Недостаточная эффективность стандартных методов лечения рака шейки матки (РШМ) связана с малоизученными механизмами формирования воспалительного микроокружения, системой «контрольных иммунных точек», внутриклеточных сенсоров врожденного иммунитета, иммуносупрессорных и проангиогенных цитокинов при развитии преинвазивного и микроинвазивного РШМ.

Цель исследования: Оценить влияние иммунотерапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN/cr in situ) и микроинвазивного (IA1) РШМ с оценкой молекулярно-иммунологических показателей, выделенных из образцов опухолевой ткани и периферической крови пациенток с CIN1-2, CIN2, CIN3/cr in situ и IA1 РШМ.

Материалы и методы: Проведен анализ частоты CD4+/CD8+ периферической крови, общего количества CD25+, FoxP3+, CD4+CD25+, CD4+CD25high и CD4+FoxP3+ лимфоцитов, с оценкой концентрации TGFβ в сыворотке, экспрессии CD95 и уровня апоптоза в Т-клетках в 3 группах. 1 группа (n = 145) — пациентки с осложненным эктропионом, кондиломатозом и лейкоплакиями шейки матки, где выделили 2 подгруппы: а) подгруппа с ВПЧ (n = 63) и б) подгруппа без ВПЧ (n = 82). 2 группа (n = 32) — с CIN1-2, CIN2 степени с ВПЧ в 90,6% (29) случаев. 3 группа (n = 120) — с CIN3 (n = 75) и IA1 (n = 45) РШМ (ДНК ВПЧ в 90,4% и 96,7% случаев соответственно). Контроль — 30 здоровых женщин без патологии ш/матки и ВПЧ. Всем пациентам с ВПЧ в 3 группах 1 этапом проводилось хирургическое лече-

ние, 2 этапом — курс «Аллокина-альфа» (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин) по 1,0 мг 6 раз через день, подкожно. Оценка эффективности лечения шейки матки проводилась с помощью ПЦР-контроля ВПЧ, цитологического и кольпоскопического исследований через 3 месяца с начала лечения. Иммунологические показатели сравнивали с аналогичными показателями здоровых женщин (контроль), выполненными на проточном цитометре MACSQuant Analyzer (Miltenyi Biotec, Германия). Содержание TGFβ1 в плазме крови больных и контрольной группы оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием набора Platinum ELISA («eBioscience», США). Определение активности каспаз-3, -6, -8 и -9-спектрофлуориметрическим методом с использованием AFC-меченных тетрапептидных субстратов («BioRad», США). Экспрессия мРНК каспаз оценивалась методом ПЦР в режиме реального времени. Для иммунофенотипирования опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) образцы ткани подвергались ферментативной диссоциации с последующей проточной цитофлуориметрией клеточной суспензии и оценки экспрессии ключевых маркеров ЛА и ЭМП: VEGFR3/FLT4, c-Met/HGFR, транскрипционных факторов мезенхимального фенотипа (SLUG и EpCAM). Обследовано CIN1 (n = 7), CIN3/рак in situ (n = 12), микроинвазивный рак IA1 (n = 7) и морфологически нормальный эпителий шейки матки (контроль, n = 5). Результат выражался в процентах, характеризующих наличие в крови клеток, типизируемых по маркерам PD1 и TIM3, либо PD1 и LAG3 в общей популяции CD3+CD8+Т-лимфоцитов.

Результаты: В периферической крови у пациентов с CIN3 и IA1 РШМ показана высокая частота CD4+CD25+ и CD4+CD25high лимфоцитов ($p < 0,001$) и увеличение CD4+CD25+FoxP3+ клеток среди CD4-положительных лимфоцитов ($p < 0,01$). Численность CD8+CD25+ лимфоцитов в образцах крови больных CIN3 и IA1 РШМ выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Частота CD25+FoxP3+ клеток в популяции CD8+ лимфоцитов увеличивалась при CIN3 и IA1 РШМ и доля CD8+CD25+FoxP3+ и CD8+CD25+CD127low/neg клеток ($p < 0,05$), повышение концентрации белка TGFβ1 ($p < 0,01$). Показано увеличение численности в периферической крови CD95+Т-клеток за счет CD4+CD95+ ($p < 0,05$) и снижение (%) CD8+CD95+ клеток ($p > 0,05$) при формировании инвазивного рака. Изучено функциональное состояние лимфоцитов, обусловленное уровнем совместной экспрессии PD1/PDL1, TIM3 и LAG3 и принадлежностью к определенной субпопуляции Т-клеток. При сравнении уровня экспрессии (в % окрашенных клеток) PD1 и PDL1 в общих популяциях CD4 и CD8 ЛПК значительно в группе больных, и более выражено для CD3+CD8+Т-лимфоцитов. При CIN3 количество клеток с фенотипом CD3+CD8+PD1+TIM3+ и CD3+CD8+PD1+LAG3+ в каждом из вариантов не превышал 5% от общей популяции CD3+CD8+Т-лимфоцитов. Напротив, при IA1 РШМ количество таких клеток в каждом из указанных случаев более 5% ($p < 0,05$). В составе иммунного микроокружения

(на локальном уровне) изучена популяция CD4(+) и CD8(+) ОИЛ, для которых оценивался паттерн PD-1/-L1, TIM3, LAG3. В популяциях CD4 и CD8 Т-клеток в образцах CIN3 и IA1РШМ показано увеличение клеток, экспрессирующих PD1/PDL1, TIM3 и LAG3 ($p < 0,01$). Выявлено увеличение активированных Трег в ОИЛ и увеличение CD8+FOXP3+CD25+Т-клеток, экспрессирующих PD1 и TIM3 +. Аналогичная тенденция наблюдалась для CD25+CD127low/neg Т-клеток. Показано, что эти изменения в составе ОИЛ параллельны соответствующими изменениями Трег-клеток в периферической крови при переходе от CIN3 к IA1 РШМ, что является дифференциальным признаком инвазивного РШМ. Для неиммунного компонента микроокружения изучен паттерн коэкспрессии спектра генов, контролируемых ключевые точки сигнальных путей ЛА и ЭМП-рецепторы (VEGFR3, c-Met), транскрипционные факторы мезенхимального фенотипа SLUG и EpCAM. Полученные результаты позволили нам обсуждать перспективные варианты иммунотерапии в комплексном лечении CIN и РШМ.

В группе осложненной патологии ш/матки, CIN1–2, CIN2 степени шейки матки. В 1 группе ($n = 145$) у женщин в подгруппе с ВПЧ ($n = 63$) эффективность лечения составила в 96,8% (61) случаев через 3 месяца после комплексного лечения (лазерная деструкция Аллокин-альфа). В 3,2% отмечена неполная эпителизация и йод-негативные зоны и ВПЧ в клинически малозначимых концентрациях вируса ($< 2lg 105$). В 2 подгруппе без ВПЧ ($n = 82$) эффективность только лазеролечения без иммунотерапии составила 85,4% (14,6% — неполная эпителизация и ВПЧ в клинически малозначимых концентрациях вируса). В 2 группе ($n = 32$) у пациенток с CIN1–2, CIN2 степени ВПЧ ($n = 29$) после комплексного лечения эффективность составила 93,1%.

В группе CIN3 и IA1 РШМ. ВПЧ у больных с преинвазивным и микроинвазивным РШМ имел место у 90,4% и 96,8% случаев соответственно, при этом в сочетании с продукцией онкобелка E7 в 69,3% и 66,7%. 1 группа — только хирургическое удаление очага неоплазии ($n = 30$) — в 26,7% (8) определялась значимая вирусная нагрузка и в 13,3% (4) — выявлен онкобелок E7 с тенденцией к восстановлению молекулярных и иммунологических показателей в течение 3 месяцев ($p > 0,05$). 2 группа ($n = 120$) — при комплексном лечении происходит эффективная нормализация Т-хелперов, Tregs, уровня экспрессии CD95-маркера, TGF- β 1, FOXP3, уровня активности каспаз -8, -9, -3 и -6 в циркулирующих лимфоцитах ($p < 0,01$) и снижение ВПЧ-позитивных пациенток (1,7%). Таким образом, изменения апоптотической программы в лимфоцитах периферической крови, молекулярных и иммунологических показателей у больных с CIN/cr in situ и IA1 РШМ носят системный, но обратимый характер и не наблюдаются через 3 месяца после комплексного лечения.

Заключение: Полученные результаты обосновывают необходимость проведения комплексного изучения иммунного, воспалительного и ангиогенного профиля опухоли при разработке и прогнозировании эффективности стра-

тегий комбинированной терапии преинвазивного и микроинвазивного РШМ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Н.Н. Цаплина¹, Н.В. Порханова¹, Д.С. Кутилин²

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;
2. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цель: Во всем мире рак шейки матки (РШМ) по заболеваемости занимает 4 место среди онкогинекологических заболеваний. В стандарты лечения ранней стадии РШМ входит радикальная гистерэктомия или лучевая терапия (ЛТ), а местнораспространенные формы рака лечат только ЛТ. При ЛТ полный клинический ответ достигается лишь у определенной когорты больных, что обусловлено формированием устойчивости опухолевых клеток к ЛТ. В настоящее время в клинической практике отсутствует перечень маркеров для предсказания чувствительности опухолевых клеток к ЛТ. Поэтому целью исследования стало изучение показателя копийности генов у больных РШМ чувствительных и резистентных к ЛТ.

Материалы и методы: Работа выполнена на 500 больных РШМ (IB1, IB2, IIA1). Для исследования использовали срезы тканей из FFPE-блоков. Поиск потенциальных маркеров осуществляли с помощью базы данных The Cancer Genome Atlas, используя пакет TCGABiolinks языка R. Для идентификации областей генома, размер которых значительно изменялся, в ряде образцов опухолей применяли алгоритм GISTIC. Выявленные маркеры валидировали методом ПЦР-РВ в образцах ДНК, выделенной из опухолевых и нормальных клеток модифицированным методом фенол-хлороформной экстракции. Опухолевые и нормальные клетки из тканей шейки матки выделяли с помощью лазерной микродиссекции с бесконтактным захватом Palm MicroBeam. Дистанционная ЛТ выполнялась на линейном ускорителе Varian TrueBeam в режиме VMAT/IMRT (СОД 50 Гр). Для оценки различий показателя копийности генов применяли критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты: По результатам ЛТ пациентки были разделены на 2 группы — чувствительные к ЛТ ($n = 280$, группа 1) и резистентные ($n = 220$, группа 2). На этапе биоинформационного анализа был выделен ряд генов, изменяющих копийность и ассоциированных с чувствительностью к ЛТ — BIRC2, TRPC6, YAP1, LRRC31, SPRED3, MIR4456, CYP1A, -A2, CYP11A1, MIR4786, TIGD1, GPX4, ST14, LINC00167, LINC00558, LINC00400, FOXO1, ENOX1, EPST1, NEK5, KCTD4,

Онкогинекология

SERP2, MIR621, PTEN, SOD2, MIR3939, ATM, CASP-1, -4, -5, CHEK1 и H2AFX. Показатель копийности этих генов был проанализирован в ДНК опухолевых и нормальных клеток тканей шейки матки. У пациенток группы 1 обнаружено снижение ($p < 0,001$) числа копий генов H2AFX, ATM, CHEK1, LINC00400 и увеличение ($p < 0,05$) числа копий генов CASP-1, -4, -5, CYP1-A1, -A2 и GPX4 в опухолевых клетках относительно этих показателей в нормальных клетках. У пациенток группы 2 обнаружено снижение ($p < 0,01$) числа копий генов CASP-4, CASP-5, CYP1-A1, YAP1 и увеличение ($p < 0,05$) числа копий генов H2AFX, CHEK1 и BIRC2 в опухолевых клетках относительно этих показателей в нормальных клетках. Копийность генов H2AFX, CHEK1, LINC00400, CASP-4, -5 и CYP1-A1 статистически значимо ($p < 0,0001$) отличалась в опухолевых клетках у двух групп больных РШМ.

Заключение: Показатели копийности генов H2AFX, CHEK1, LINC00400, CASP-4, CASP-5 и CYP1-A1 можно использовать для прогнозирования чувствительности к ЛТ у больных РШМ.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ВЛАГАЛИЩА

В.А. Иванова, В.П. Никитина, Е.В. Вереникина, О.Е. Женило

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: vera_nikitina_00@bk.ru

Цель: Изучить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) преинвазивного рака влагалища.

Материалы и методы: Проанализированы результаты ФДТ у 24 больных с верифицированным преинвазивным раком влагалища от 32 до 68 лет (средний возраст 53,2 года). Всем пациенткам в условиях стационара проводили сеансы ФДТ с использованием полупроводникового лазера «Латус» с фотосенсибилизатором «Фоторан» (Хлорин Е) в дозировке, соответствующей весу пациентки (2 мг на 1 кг). Размер полей облучения варьировал от 1,5 до 2 см, число полей — от 1 до 4, плотность мощности — от 0,1 до 0,17 Вт/см², доза света — от 40 до 100 Дж/см². Длительность сеанса ФДТ варьировалась от 10 до 30 мин в зависимости от количества полей облучения. В зону облучения обязательно включали участок нормальной ткани, отступая от краев зоны поражения 3–5 мм. Для восстановления нормального пласта многослойного плоского эпителия требовалось от 4 до 6 процедур. Оценку противоопухолевой эффективности ФДТ осуществляли на основании данных визуального наблюдения за изменением площади пролеченных патологических очагов и информации о наличии или отсутствии клинических симптомов заболевания через 3, 6 и 12 мес. после проведенного лечения (критерии ВОЗ), данных расширенной вагиноскопии, цитологической и морфологической картины.

Результаты: Все пациентки перенесли процедуру удовлетворительно. Полная регрессия через 6 мес. отмечена у 74% ($n = 17$) пациенток. Проведение повторных курсов ФДТ было связано с обширной зоной распространения патологических очагов и невозможностью их единовременного облучения и потребовалось ($n = 8$) 30% пациенток. В срок наблюдения 6 мес. отмечена стойкая ремиссия клинических симптомов заболевания. Аллергическая реакция не отмечена ни в одном случае. Через 6 и 12 месяцев после ФДТ отрицательных изменений в морфологической картине так же не выявлено.

Заключение: Таким образом, приведенные данные клинического использования метода ФДТ преинвазивного рака влагалища свидетельствуют о его высокой терапевтической эффективности, минимальном количестве нежелательных реакций, что позволяет данную медицинскую технологию считать одним из наиболее перспективных направлений, открывает широкие возможности в онкогинекологии и может быть рекомендовано при лечении преинвазивного рака влагалища.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ IА СТАДИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

С.Е. Шелкович¹, О.П. Матылевич², Е.Г. Милишкевич²

Место работы: 1. ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь;
2. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Эл. почта: s.shelkovich@mail.ru

С увеличением доли населения, страдающего ожирением, заболеваемость раком эндометрия (РЭ) среди женщин репродуктивного возраста увеличивается. Стандартное лечение (гистерэктомия с придатками) приводит к необратимой потере фертильности. Для сохранения репродуктивной функции возможно использование гормонотерапии. В настоящее время в качестве альтернативы хирургическому удалению матки возможно применение перорального/системного прогестина или использование внутриматочного устройства (ВМС Мирена), высвобождающего левоноргестрел.

Цель исследования: Изучить эффективность различных вариантов гормонотерапии у женщин репродуктивного возраста с неинвазивным высокодифференцированным РЭ.

Материалы и методы: В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 01.08.2017 г. по 01.04.2023 г. проведена гормонотерапия 34 пациенткам с РЭ IА стадии. Средний возраст пациенток составил 32,6 года (диапазон 24–39 лет). Все женщины

ны были заинтересованы в сохранении репродуктивной функции и отказались от удаления матки. Репродуктивная функция была нереализована у 29 (85,3%) женщин. У 7 (20,5%) пациенток диагностирован синдром поликистозных яичников, 15 (44,0%) страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²). Для лечения использовались две схемы: (1) в 14 случаях — пероральный прием Проверы по 500 мг ежедневно 6–9 месяцев; (2) в 20 случаях — ВМС Мирена. Распределение по группам проводилось на основе рекомендаций врача и выбора пациентки. ВМС Мирена была применена у 11 (55%) пациенток с ожирением и у 9 (45%) — без ожирения. Остальные 14 получали Проверу перорально, из них ИМТ ≥ 25 кг/м² был у 4 (28,6%) и менее 25 кг/м² — у 10 (71,4%). Состояние эндометрия контролировалось ультразвуковым исследованием с последующей аспират-биопсией эндометрия каждые 3 месяца.

Результаты: Полный ответ (наличие атрофии эндометрия в морфологическом заключении) на гормонотерапию был отмечен у 28 (82,4%) пациенток: через 6 месяцев у 13 (46,4%) и через 9 месяцев ещё у 15 (53,6%). В 6 (17,6%) случаях эффект не достигнут в течение года терапии: при использовании Проверы — у 5 (35,7%) из 14, при ВМС Мирена — у 1 (5,0%) из 20. Они были прооперированы и выбыли из дальнейшего наблюдения. Средний срок наблюдения составил 37 месяцев (диапазон 6–66 месяцев). В процессе наблюдения у 4 из 28 (14,3%) женщин развились рецидивы: в группе Проверы — у 3 (33,3%) из 9, в группе ВМС Мирена — у 1 (5,2%) из 19.

Таким образом, при лечении 14 пациенток с РЭ пероральным приемом Проверы неудачи в лечении отмечены в 8 (57,1%) случаях: в 5 (35,7%) — неэффективность терапии в течение года и в 3 (21,4%) — рецидив через 12–22 месяца, при использовании ВМС Мирена из 20 пациенток только в 2 (10,0%) случаях: у 1 (5,0%) — неизлеченность и у 1 (5,0%) — рецидив.

Заключение: Полный ответ на гормонотерапию у пациенток с РЭ IA стадии отмечен в 82,4% случаев. Частота неудач в лечении РЭ препаратом Провера оказалась более высокой (57,1% против 10,0%), чем у пациенток с применением ВМС Мирена ($p = 0,006$).

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНО- МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ РАКА ВУЛЬВЫ

А.В. Бусарова¹, Н.В. Порханова¹, Е.П. Ульянова², А.Б. Саганец², О.Г. Шульгина².

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского Края, Краснодар, Россия;
2. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: ellina_ue@bk.ru

Цель: Оценить экспрессию Е- и N-кадгерина, ZEB1 в качестве прогностического фактора у пациентов с раком вульвы.

Материалы и методы: Исследование проводилось на ретроспективном материале 50 больных с верифицированным диагнозом плоскоклеточный рак. Больные были распределены на 2 группы: контрольная группа — рак вульвы T1–N0–M0 (G2); основная группа — рак вульвы T1–N1–M0 (G2) с метастазами в паховые лимфоузлы. Для иммуногистохимического метода использовали моноклональные мышиные антитела к Е-кадгерину (12#, Cloud-Clone Corp.), N-кадгерину (389, Invitrogen) и поликлональные кроличьи антитела к ZEB1 (Biorbyt Ltd.), для визуализации — систему детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB. Экспрессия белков Е-, N-кадгерина и ZEB1 была полуколичественно проанализирована в соответствии с процентным соотношением клеток и интенсивностью окраски: 0 (0–10%); 1+ (11–30%); 2+ (31–70%); 3+ (> 70). Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий), критерия Спирмена (rs).

Результаты: Медианы значений экспрессии Е- и N-кадгерина отличались: в контрольной группе — 75 [70;85] и 6 [1;35]; в основной — 32 [19;57] и 17,5 [10;35]. Значения экспрессии Е-кадгерина преобладали в 2,3 раза ($p = 0,031$) в группе пациенток без метастатического поражения. Напротив, значения N-кадгерина преобладали в 2,9 раз в группе пациенток с метастатическим поражением, но без статистической значимости ($p = 0,067$). Медиана значений ZEB1 в контрольной группе составила 35 [30;35], в основной — 57 [47;60]. Отмечено статистически значимое преобладание в 1,6 раз ($p = 0,012$) экспрессии маркера ZEB1 в опухолях пациенток основной группы. Проведенный корреляционный анализ выявил, что в контрольной группе пациенток была определена положительная корреляция Е-кадгерин/N-кадгерин ($rs = 0,301$), однако без статистической достоверности ($p > 0,001$). Напротив, в основной группе прослеживалась отрицательная ассоциация данного соотношения. Достоверно уменьшение значений Е-кадгерина сопровождалось повышением значений N-кадгерина ($rs = -0,697$, $p < 0,001$). В результате корреляционного анализа значений экспрессии маркеров Е-кадгерин/ZEB1 и N-кадгерин/ZEB1 нами не было установлено статистически значимых корреляций (в группе с метастазами rs Е-кадгерин/ZEB1 = 0,253 и rs N-кадгерин/ZEB1 = – 0,093, в группе без метастазов — rs Е-кадгерин/ZEB1 = – 0,408 и rs N-кадгерин/ZEB1 = – 0,039, $p > 0,001$).

Заключение: Проведенное иммуногистохимическое исследование выявило особенности экспрессии Е-кадгерина, N-кадгерина, ZEB1 и корреляции их значений при разных формах рака вульвы, которые могут в дальнейшем быть применимы в качестве прогностических факторов, определяющих прогрессирование данной патологии.

РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА

Д. В. Холопов¹, А. А. Вязовая², Э. Э. Топузов³, Л. В. Лялина²

Место работы: 1. ЦАОП, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: Xolopov.D.V@yandex.ru

Цель: Изучить влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на тяжесть клинического течения рака шейки матки и анального канала.

Материалы и методы: Проанализировано 38 случаев клинического течения заболевания раком шейки матки ($n = 28$) и анального канала ($n = 10$) среди пациентов мужского и женского пола на различных стадиях онкологического процесса в онкодиспансере за период 2020–2023 гг., у которых до начала терапии выполнен забор опухолевой ткани соответствующих локализаций.

Методы исследования: Выявление, определение вирусной нагрузки и физического статуса ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия) с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens». Значение вирусной нагрузки рассчитывали в геномных эквивалентах ДНК ВПЧ/105 клеток. Расчет доверительных интервалов проводили с помощью программы «WinPepi», версия 11.65. Для установления статистической значимости использовали точный критерий Фишера ($p < 0,05$).

Результаты: В результате исследования ВПЧ выявлен во всех образцах опухолевой ткани пациентов с раком шейки матки и анального канала с различным уровнем вирусной нагрузки при частичной интеграции ДНК вируса в клеточный геном. В процессе лечения в 86,8% ($n = 33$) (95% ДИ = 59,78–121,96) случаев применялась химиолучевая или комбинированная (хирургическое и лучевое лечение) терапия, в 13,2% ($n = 2$) (95% ДИ = 4,27–30,71) случаев — химиотерапия. В течение двухлетнего периода наблюдения прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли или отдаленного метастазирования выявлено в 21,1% ($n = 8$) случаев (21,4% ($n = 6$) (95% ДИ = 7,86–46,64) среди больных раком шейки матки и 20,0% ($n = 2$) (95% ДИ = 2,42–72,25) неоплазией анального канала), среди которых доля пациентов на 3–4 стадии онкологического процесса составила 87,5% ($n = 7$). Независимо от локализации злокачественного новообразования прогрессирование заболевания отмечено в 75,0% ($n = 6$) случаев среди пациентов, у которых в опухолевой ткани выявлена высокая вирусная нагрузка (более 5 lg ДНК ВПЧ/105 клеток) ($p = 0,012$).

Заключение: Показано, что пациенты, страдающие раком шейки матки и анального канала, в образцах опухолевой ткани которых выявлена высокая вирусная нагрузка и частично интегрированная в клеточный геном ДНК вируса папилломы человека, отличаются более худшим клиническим течением заболевания и прогнозом на ответную терапию.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ KI-67 И P16 В ОПУХОЛЯХ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Е. П. Ульянова, А. Б. Сагакянц, О. Г. Шульгина, Е. М. Непомнящая, Е. С. Бондаренко, К. М. Закарян, Е. Н. Черникова, М. А. Гаппоева

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: uljanova_elena@lenta.ru

Цель: Сравнить особенности экспрессии Ki67 и p16 в опухолях больных с некоторыми гистотипами рака эндометрия в связи с их возможной прогностической значимостью.

Материалы и методы: Исследование проводили на ретроспективном материале 90 пациенток с раком эндометрия. Больные были распределены на 3 группы: I — с эндометриоидной аденокарциномой, II — с аденокарциномой и плоскоклеточной метаплазией, III — с плоскоклеточным раком эндометрия. Для иммуногистохимического метода использовали поликлональные антитела к Ki67 (Diagnostic BioSystems), p16 (Ventana) и систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Оценивали процентное содержание окрашенных клеток опухоли при подсчете 100 опухолевых клеток в нескольких полях зрения. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий) и критерия Пирсона.

Результаты: Медианы значений экспрессии Ki67 в клетках эндометриоидной карциномы ($Me = 13$ [10,5;16]) и эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией ($Me = 10,5$ [3;42,5]) отличались невысокими значениями, тогда как в плоскоклеточном раке наблюдали рост количества окрашенных клеток с преобладанием значений экспрессии данного маркера ($Me = 35$ [17;60]). Было установлено статистически значимое преобладание значений экспрессии Ki67 в клетках плоскоклеточного рака в 2,7 раз по сравнению с эндометриоидной карциномой ($p = 0,046$) и в 3,3 раза по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией ($p = 0,002$). Медианы значений экспрессии p16 в клетках имели тенденцию к росту от эндометриоидной карциномы к плоскоклеточному раку ($Me = 30$ [22;37], $Me = 50$ [28;76], $Me = 67,5$ [65;70] соответственно). Наблюдали увеличение экспрессии данного маркера с появлением плоскоклеточной метаплазии в 1,7 раз ($p = 0,059$) и статистиче-

ски значимое в 2,3 раза ($p = 0,020$) — непосредственно в плоскоклеточном раке. Отличия между эндометриоидной карциномой с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточным раком были в 1,3 раза без статистической значимости ($p \geq 0,05$). Проведенный анализ с помощью критерия Пирсона на соотношение одновременного обнаружения белков p16 и Ki67 в опухолях пациенток исследуемых групп показал, что наличие экспрессии маркеров p16 ($> 40\%$) и Ki67 ($> 35\%$) в опухоли пациенток преобладало в группах с плоскоклеточным компонентом. В группе с плоскоклеточной карциномой таких отмечено 68%, в группе с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией — 71%, с эндометриоидной аденокарциномой — 17,5%.

Заключение: Проведенное иммуногистохимическое исследование выявило особенности экспрессии Ki67, p16 и их соотношения в исследуемых гистотипах рака эндометрия, которые могут быть применимы для прогнозирования изменений, связанных с появлением плоскоклеточного компонента при данной патологии.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А.В. Таратонов, В.В. Саевец, Д.М. Ростовцев, А.В. Привалов, А.А. Мухин, А.Ю. Шамапова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: lex7402@yandex.ru

Цель: В комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после интервальных оптимальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы: За период с января 2014 г. по февраль 2021 г. проведено ретроспективное исследование на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 100 пациенткой с диагнозом: рак яичников III-IV стадией заболевания. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Перед началом лечения всем пациенткам проводилось обследование, включающее ПЭТ-КТ, определение BRCA мутации. На первом этапе всем пациенткам проведено 3 цикла НАПХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC6 21-дневный цикл. На втором этапе всем пациенткам выполнена циторедуктивная операция, после чего пациентки были разделены на 3 группы: первую составили 15 (15%) пациенток, которым проведена гипертермическая химиоперфузия (HIPEC) с препаратом паклитаксел 100 мг/м², вторую — 50 (50%) человек с HIPEC препара-

том цисплатин 100 мг/м², третья группа (группа контроля) — 35 (35%) пациенток без HIPEC. В исследуемой группе с HIPEC у 35 из 50 (70%) при лапаротомии установлен РЯ, индекс перитонеального канцероматоза (PCI — peritoneal cancer index) не превышал 10. У 9 из 50 (18%) больных, при лапаротомии установлен РЯ III стадии, перитонеальные метастазы были более 2 см, которые сопровождались выраженным карциноматозом париетальной и висцеральной брюшины, но операции выполнялись в оптимальном объеме, PCI колебался от 18 до 30. У 6 больных опухолевый процесс представлял собой опухолевый конгломерат с инфильтративным ростом, при котором лишь удалось выполнить неоптимальную циторедукцию, инфильтративный рост по брюшине занимал практически все зоны, большой и малый сальник, толстый и тонкий кишечник (PCI-100).

Результаты: Согласно критериям RESIST 1.1 в первой группе зарегистрирован полный ответ в 28,57%, частичный ответ — в 42,85%, стабилизация заболевания — в 14,2%, прогрессирование — 14,2% случаев. Во второй группе полный ответ составил в 55% случаев, частичный ответ — 25%, стабилизация — 10%, прогрессирование — в 5%. В третьей группе полный ответ был получен в 50% случаев, частичный ответ — в 19,2%, стабилизация — в 7,6%, прогрессирование — в 11,5% соответственно. Медиана общей выживаемости в первой группе составила 12,5 мес., во второй группе — 46 месяцев, в третьей — 32 мес.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди анализируемых вариантов лечения распространенных форм рака яичников HIPEC с препаратом цисплатин позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования на 14 месяцев по сравнению с группой контроля при удовлетворительной переносимости методики.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКА III–IV СТАДИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

С.З. Сафина¹, Г.К. Мухамедьярова¹, А.Л. Королева²

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань, Россия

Эл. почта: mukhamediarova.gk@mail.ru

Цель: Оценка основных статистических показателей ЗНО яичников в РТ, эффективности лекарственной терапии при первичном и рецидивирующем РЯ.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ 175 случаев лекарственного лечения, получивших терапию в ОХТ № 3 в 2022 г.

Результаты: По данным за 2022 г. в РТ зафиксировано 399 случаев впервые выявленного РЯ, из них I ст. — 37%,

Онкогинекология

II — 15,4%, III — 33,6%, IV — 14%. За последние 5 лет наблюдается увеличение доли I–II ст. (с 42,7% в 2018 г. до 52,4% в 2022 г.) и уменьшение случаев IV ст. (с 20,7% в 2018 г. до 14% в 2022 г.). Наблюдается снижение одногодичной летальности с 26,17% до 14,41%, и увеличение 5-летней выживаемости при I стадии (с 60,6% до 64,4%). В 2022 г. выполнено 232 молекулярно-генетического исследования методом аллель-специфической ПЦР, повторяющиеся мутации BRCA1/2 выявлены в 12% образцов крови. У пациенток с признаками наследственного РЯ процент диагностики мутации — 15,2%, а при анализе полной кодирующей последовательности генов BRCA1/2 методом NGS — 22,8%. В ОХТ № 3 пролечено 175 пациентов с РЯ по поводу первичного и рецидивирующего РЯ. Средний возраст пациенток на момент установки диагноза РЯ — 59,4 года (35–86 лет), стадии: I ст. — 12 пациентов (6,9%), II ст. — 9 (6,3%), III ст. — 122 (67,4%), IV ст. — 32 (18,6%). Продолжительность ВБП после первичного лечения — 18,5 мес. для всех стадий, из них: при I ст. — 30,4 мес., II ст. — 21,7 мес., III ст. — 19,2 мес., IV — 11 мес. НАПХТ проведена у 45 пациенток (29%), комбинация паклитаксел карбоплатин (цикл 21 день) использована у 80%, после чего 83,6% пациенток были прооперированы в оптимальном объеме. Послеоперационно у 90% продолжена химиотерапия ТС, случаи платинового монорежима связаны с тяжестью общего состояния. Предпочтительный режим послеоперационной ХТ — дублет паклитаксел карбоплатин в 3-недельном режиме — применялся у 125 пациенток (88%). Бевацизумаб был добавлен в 64 случаях (45%), средняя продолжительность терапии — 11 мес. При лечении первого прогрессирования повторная циторедукция выполнена в 13,7%. Выбор схемы химиотерапии основывался на длительности бесплатинового интервала после первичного лечения. У 55% (97 случаев) вновь была назначена комбинация платины и таксанов при медиане бесплатинового интервала 25,4 мес. При медиане бесплатинового интервала 10,1 мес. применялась комбинация доксорубицина и карбоплатина.

Заключение: Лечение эпителиального рака яичника в РТ проводится согласно клиническим рекомендациям AOP, RUSSCO, NCCN. НАПХТ используется при невыполнимости оптимальной циторедуктивной операции. Комбинация паклитаксел карбоплатин является предпочтительной в первой линии терапии распространенного рака яичника. При возникновении рецидива применяется опция повторной циторедуктивной операции с последующей лекарственной терапией. Выбор неплатинового агента в комбинации химиопрепаратов по поводу рецидива РЯ основывается на длительности предшествующего бесплатинового интервала.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ОНКОМАРКЕРОВ В СЛЮНЕ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Л.В. Бельская, Е.И. Дьяченко, Е.В. Пахалкова

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», Омск, Россия; 2. БУЗ Омской области «Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия
Эл. почта: Olseya-120@mail.ru

Цель: Выявить диагностически значимые изменения концентрации онкомаркеров в слюне среди больных раком яичников с использованием различных диагностических тест-систем иммуноферментного анализа (ХЕМА, ВЕКТОР-БЕСТ, FUJIREBIO Diagnostics, Inc.).

Материалы и методы: В исследовании случай-контроль добровольцы были разделены на 2 группы: основную группу с гистологически подтвержденным диагнозом рак яичника (61 человек) и контрольную группу (10 человек) условно здоровых лиц. Включение в группы происходило параллельно. Всем участникам было проведено биохимическое исследование слюны на определение содержания онкологических маркеров CA125, HE4, CA19-9, CA72-4, AF, CEA. Пациенты основной группы были набраны на базе Клинического онкологического диспансера (Омск, Российская Федерация). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона в зависимых группах и U-критерия Манна-Уитни в независимых группах. Выборка описывалась путем вычисления медианы (Me) и межквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [НУ; ВУ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: У пациентов с диагнозом злокачественное образование яичников (516,616 [401,067-593,750]) статистически значимо повышался онкологический маркер CA125 по сравнению с контрольной группой (193,663 [164,138-393,750]) при использовании диагностической тест-системы «ХЕМА» ($p < 0,004$). При измерении этого же онкомаркера на диагностической системе «ВЕКТОР-БЕСТ» статистически значимых различий между группами обнаружено не было. У здоровых пациентов содержание CA19-9 (328,769 [28,579-380,672]) было значительно выше, чем в группе больных (23,907 [0,010-58,730]) при измерении на диагностической системе «FUJIREBIO Diagnostics, Inc» ($p < 0,018$). Человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (HE 4) в слюне имеет большую концентрацию во всех анализируемых группах. Измерения концентрации онкомаркера проводились на диагностических системах «ВЕКТОР-БЕСТ» (с ЗНО 66,300 [55,400-79,700]; контрольная группа 67,7500 [59,6000-94,6034]) и «FUJIREBIO Diagnostics, Inc» (с ЗНО 1101,631 [1072,891-1171,134]; контрольная группа 1082,280 [1038,311-1137,012]). Значения по медиане среди испытуемых основной и контрольной группами имели примерно одинаковую концентрацию. Такие же результаты получились при измерении уровня альфа-фетопротеина (AF) на тест-системах «ВЕКТОР-БЕСТ» (с ЗНО 0,5620 [0,5190-0,6680]; контрольная группа 0,5620 [0,5090-0,6460]) и «FUJIREBIO Diagnostics, Inc» (с ЗНО 2,310 [2,164-2,456]; контрольная группа 2,193 [2,105-2,251]). Статистически значимой раз-

ницы по содержанию в слюне онкопротеина CA 72-4 между основной (376,000 [325,000-509,527]) и контрольной группой (387,500 [324,000-582,500]) выявлено не было.

Выводы: В слюне испытуемых контрольной группы была выявлена высокая концентрация CA125, HE4, CA19-9, CEA, CA 72-4. При этом концентрация AF в слюне среди больных пациентов и в контрольной группе была одинаково низкой. Содержание CA19-9 было значительно выше в контрольной группе, чем среди пациентов с раком яичников. Планируется дальнейшее изучение содержания онкомаркеров на более крупной по численности когорте пациентов с раком яичников и сопоставление полученных результатов с контрольной группой.

СРАВНЕНИЕ МИРОВОГО ОПЫТА СВЯЗИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ И ОЖИРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ ГАУЗ «РКОД МЗ РТ ИМ. ПРОФ. СИГАЛА»

С.З. Сафина, А.Н. Файрушина, Г.Ф. Батталова

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Россия
Эл. почта: gulshat-abr@mail.ru

Цель: Выявить связь между наличием ожирения, как одним из факторов риска развития рака эндометрия.

Материалы и методы: Для пациентов с онкологическими заболеваниями разработана анкета из 19 вопросов с выбором варианта ответа, в которой проводилась стратификация опрошенных по локализации заболевания, возрасту, сопутствующим патологиям, индексу массы тела, уровням физической активности. Опрошены 73 человека с онкологическими заболеваниями, из них выделена группа пациентов с раком эндометрия в количестве 38. Из них 89,7% старше 50 лет.

Результаты: Преобладали пациентки с избыточным индексом массы тела: избыточная масса тела у 15,7% среди опрошенных; ожирение выявлено у 79%; нормальный индекс массы тела у 5,3%. Среди них 86,7% пациенток с андронидным типом ожирения (при данном типе распределения жировой ткани соотношение «окружность талии/окружность таза» у женщин больше 0,85 при индексе массы тела больше 30), 13,3% с гинеонидным типом ожирения (при данном типе распределения жировой ткани соотношение «окружность талии/окружность таза» у женщин меньше 0,85 при индексе массы тела больше 30). Больше половины (57,9%) опрошенных придерживались высокого или умеренного уровня физической активности (больше 120 минут физических нагрузок в неделю); низкая физическая активность — 42,1%. У 68,4% пациентов на момент опроса выявлена триада в виде ожирения, гипертонической болезни и рака эндометрия. Сахарный диабет выставлен у 15,7% среди опрошенных пациентов. Большая часть пациентов (68,4%) ежемесячно контролирует вес.

У 92,1% пациентов ранее проводилась беседа о необходимости снижении избыточного веса. 10,5% опрошенных прибегали к помощи специалиста по коррекции веса.

Заключение: Выявлен высокий процент ожирения по андронидному типу у пациенток с раком эндометрия, что подтверждает взаимосвязь высокого индекса массы тела с развитием данного вида злокачественного новообразования. Несмотря на осведомленность о влиянии ожирения на повышение рисков развития заболеваний, большая часть опрошенных пациентов игнорировала показания к снижению избыточной массы тела, что свидетельствует о необходимости внесения дополнений к рекомендациям специализированного лечения у данной категории пациентов.

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ В БЕЛАРУСИ

Т.М. Литвинова¹, А.Е. Океанов², Е.В. Долманова²,
В.В. Пожидаева¹

Место работы: 1. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
2. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь
Эл. почта: Vika_Vi1999@mail.ru

Цель: Рассчитать эпидемиологические показатели ППК на основе информации, взятой из базы данных БКР за 2007–2022 гг. и проанализировать их величины в целом по стране и в отдельных регионах Беларуси.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужила информация о 765 больных, из которых умерло за изучаемый период 464 (60,4%) человека. Проанализировано общее число заболевших и умерших по годам, средний возраст женщин, распределение пациентов по стадиям. Рассчитаны также по стандартным формулам и изучены такие показатели, как грубый интенсивный показатель заболеваемости (ГИПЗ), смертности (ГИПС) и годоводичная летальность (ОЛ).

Результаты: Диагноз ППК впервые был поставлен врачами г. Минска в 2007 г. В остальных городах страны опухоль была диагностирована позже — с 2008 по 2012 гг. Абсолютное число заболевших женщин в Беларуси за 15-летний период варьировало от одной до 92, при этом в 2021 г. их количество составило 106. ГИПЗ за изучаемый период вырос с 0,020/0000 до 1,850/0000. Средний возраст женщин по годам варьировал от 55 лет до 75,3. Заболеваемость городского населения ППК увеличилась в 30,7 раза (с 0,030/0000 до 0,920/0000), сельского — в 58,0 (с 0,010/0000 до 0,580/0000). Опухоль чаще встречалась в III стадии (57,1%), чем в IV (37,6%). ГИПС за это же время увеличился в 34,3 раза (с 0,040/0000 до 1,370/0000),

Онкогинекология

достигнув максимума в 2019 г. (1,50/0000). В стране отмечено снижение одногодичной летальности на 10,8% (с 42,9% до 32,1%).

В Брестском онкологическом диспансере (ОД) эпидемиологические показатели были изучены с 2012 по 2022 гг. Абсолютное число женщин с ППК составило 145. По годам оно увеличилось с 2 до 13. Средний возраст пациентов по годам варьировал от 61,1 до 69,5 лет. ГИПЗ увеличился в 6,8 раз (с 0,270/0000 до 1,840/0000) при максимуме, равном 3,50/0000. В 2021 г., городское население чаще болело ППК, чем сельское. Так, в 2022 г. ГИПЗ в городе был в 2,9 раза выше, чем в селе. Его величина в первом случае выросла в 7,5 раза, во втором — в 5,5. ППК III стадии диагностировалась у 61,4% больных, IV — 23,4%, то есть реже в 2,6 раза. В Брестской области умерло от ППК 87 женщин, средний возраст которых колебался по годам от 55 до 78,3 лет. ГИПС варьировал от 0,270/0000 до 1,980/0000 и вырос за изучаемый период в 7,3 раза. Одногодичная летальность снизилась на 17,4% (с 50% до 32,6%).

В Витебской области с 2012 по 2022 гг. заболело ППК 65 женщин, средний возраст которых по годам варьировал от 50 лет до 70,9. ГИПЗ вырос с 0,150/0000 до 1,480/0000 (в 9,9 раза). Существенной разницы в заболеваемости городского и сельского населения в 2022 г. не было, что подтверждает ГИПЗ соответственно равные 0,70/0000 и 0,620/0000. На 35,7% чаще диагностировалась ППК III стадии (67,1%) по сравнению с IV (28,0%). Абсолютное число умерших женщин составило 32 человека, средний возраст которых по годам варьировал от 52 лет до 70,7. ГИПС рос одновременно с заболеваемостью и увеличился за изучаемый период в 7,2 раза (с 0,160/0000 до 1,150/0000), но на фоне увеличения смертности одногодичная летальность в регионе уменьшилась на 15,0% (с 40,0% до 25,0%).

В Гомельском ОД было пролечено по поводу ППК 145 больных, средний возраст которых по годам колебался от 61,1 года до 68,9. ГИПЗ за изучаемый период вырос в 3,8 раза (с 0,650/0000 до 2,470/0000). Максимальная заболеваемость отмечена в 2019 г. (3,210/0000). Среди городского населения отмечен рост заболеваемости с 0,410/0000 до 1,290/0000, сельского — с 0,560/0000 до 0,750/0000. У больных одинаково часто встречалась ППК III стадии (50,3%) и IV (49,7%). За изучаемый период от первичной перитонеальной карциномы умерло 90 пациентов в среднем возрасте по годам от 43,0 до 71,7. ГИПС вырос в 13,8 раз (с 0,130/0000 до 1,790/0000), при максимуме — 2,670/0000 в 2019 г., но одногодичная летальность уменьшилась на 24,6% (с 60,0% до 35,4%).

Абсолютное число больных с ППК, пролеченных в Гродненском ОД с 2011 по 2022 гг., составило 43 человека, средний возраст которых по годам изменялся от 44 лет до 72,6. ГИПЗ вырос в 5,2 раза, варьируя от 0,180/0000 до 0,930/0000. Среди городского населения заболеваемость по годам колебалась от 0,240/0000 до 0,770/0000, сельского — 0,240/0000 до 0,970/0000. Процент ППК по стадиям не отличался друг от друга: он был равен при III стадии

48,9%, при IV — 46,7%. За изучаемый период умерло 29 женщин в возрасте от 58,8 до 69,6 лет. ГИПС имел различные величины, но в целом отмечено его снижение с 0,360/0000 до 0,190/0000, хотя в отдельные годы величина показателя смертности достигала 1,270/0000. Одногодичная летальность тоже имела различные величины и варьировала от 33,3% до 77,8%.

В Минской области, которую курирует РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, зарегистрированы за изучаемый период только 90 пациентов. Средний возраст больных в этой группе по годам колебался от 54 лет до 75,5. ГИПЗ увеличился в 7,0 раз (с 0,130/0000 до 1,030/0000) с максимумом заболеваемости в 2021 г. Более высокий рост заболеваемости отмечен в селе (с 0,050/0000 до 0,610/0000) по сравнению с городом (с 0,190/0000 до 0,30/0000). У больных, проживающих в Минской области, одинаково часто встречалась ППК III стадии (46,3%) и IV (48,0%). Абсолютное число умерших женщин составило 61, их средний возраст по годам варьировал от 59,5 до 73,5. Грубый интенсивный показатель смертности колебался по годам от 0,130/0000 до 1,670/0000 (вырос в 12,8 раза). За изучаемый период одногодичная летальность уменьшилась с 50,0% до 26,9% (на 24,0%).

В Могилевском ОД с 2010 по 2022 гг. пролечено 64 пациентки в среднем возрасте по годам от 61,5 до 78 лет. ГИПЗ в этой группе больных вырос в 9,9 раз (с 0,170/0000 до 1,690/0000), при максимуме в 2020 г. — 1,860/0000. Более существенный рост заболеваемости отмечен в городе (с 0,080/0000 до 0,680/0000), чем в селе (с 0,410/0000 до 0,980/0000). Онкологи этого региона в 2,7 раза чаще диагностировали ППК III стадии (71,9%), чем IV (26,6%). За изучаемый период умерло 40 больных с опухолью, в среднем возрасте по годам от 57,5 до 80 лет. ГИПС вырос в 5,2 раза с 0,180/0000 до 0,940/0000, при максимуме (1,300/0000) в 2020 и 2021 годах. Одногодичная летальность уменьшилась за изучаемый период незначительно с 42,9% до 36,4%.

Максимальное количество пациентов (186) с ППК было зарегистрировано в Минском городском онкологическом центре за период с 2007 по 2022 гг. Средний возраст женщин по годам варьировал от 54,3 до 69,6 лет. ГИПЗ вырос в 26,7 раза (с 0,10/0000 до 2,670/0000). ППК III стадии врачи диагностировали чаще (57,0%), чем IV — 39,8%. За изучаемый период умерло 113 пациентов в среднем возрасте по годам от 43,5 до 72,5 лет. ГИПС рос из года в год с 0,20/0000 до 1,560/0000 и увеличился в 7,8 раза, но при этом одногодичная летальность уменьшилась в 3,3 раза со 100% до 31,0%.

Заключение: В Беларуси и во всех ее областях отмечен рост абсолютного числа пациентов с первичной перитонеальной карциномой, грубого интенсивного показателя заболеваемости и смертности. Увеличение ГИПЗ свидетельствует об улучшении диагностики ППК, особенно в Минске, а рост ГИПС свидетельствует о неэффективности существующих методов лечения, что, возможно, связано с отсутствием национальных стандартов терапии.

МЕСТО ДЛЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ В РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ III СТАДИИ

А.С. Сафонов, М.А. Нартайлаков, Н.В. Кузнецов,
Р.О. Венидиктов

Место работы: ГБУЗ «Республиканская клиническая больница
им. Г.Г. Куватова», Уфа, Республика Башкортостан
Эл. почта: wowbenedict@gmail.com

Цель: Оценка непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с распространенными формами рака яичников. Сравнительная характеристика групп пациентов после оптимальной, интервальной и неоптимальной циторедуктивной операции.

Материалы и методы: Проведен анализ 119 медицинских карт пациентов, получивших комбинированное лечение в условиях отделения абдоминальной онкологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфа с 2020 г. по 2023 г.

Результаты: Средний возраст пациентов составил 67,3 лет. Всем пациентам выполнялась диагностическая лапароскопия с обязательным подсчетом индекса перитонеального канцероматоза. При индексе PCI до 14 включительно пациенткам первым этапом выполнялся оптимальный циторедуктивный объем операции. При индексе перитонеального канцероматоза от 15 и до 26 лечение начинали с 3 курсов неоадъювантной химиотерапии, так как выполнение полной или оптимальной циторедукции пациенткам данной группы было сомнительным. Первая группа сформирована из пациентов, перенесших оптимальную циторедуктивную операцию ($n = 69$), вторая группа представлена пациентами после интервальной циторедуктивной операции ($n = 35$), третья группа состояла из пациентов, перенесших паллиативную циторедуктивную операцию ($n = 15$). При анализе отдаленных результатов число больных с рецидивом заболевания от 6 до 12 месяцев, в основном это платинорезистентный рецидив, было выше в группе первичной циторедукции 35 (50,7%), чем в группе интервальной циторедукции 17 (48,5%). Рецидив заболевания от 12 до 24 месяцев в первой группе составил у 14 пациентов (21%), во второй — 8 (22%). Данные по группе с паллиативной циторедукцией не анализировались в виду отсутствия ретроспективной информации по всем пациентам. В раннем послеоперационном периоде осложнения I–V степени по Clavien–Dindo диагностировали у 13 (18,9%) пациентов первой группы и у 6 (16,1%) пациентов группы сравнения ($p = 0,701$), в третьей группе — 5 (33,3%). Послеоперационная летальность в первые 30 суток после операции составила 2,7 и 3,4 соответственно ($p = 0,830$).

Заключение: Полученный результат определяет важную роль индекса перитонеального канцероматоза в определении тактики лечения. Мультидисциплинарный подход, анализ прогностических факторов, таких как: возраст, соматический статус пациента, распространенность опухолевого процесса, сопутствующие патологии — это все

позволяет адекватно подойти к решению вопроса об оптимальной циторедукции. С учетом современных достижений в генетике, иммунологии, химиотерапии медиана средней продолжительности жизни пациентов данной группы будет расти.

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HRD-СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

А.А. Фатихова¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹,
Р.Т. Аюпов¹, И.А. Шарифгалиев^{1,2}, Н.А. Тарасов¹, А.А. Калинин¹,
Б.Ф. Киямов¹, Т.К. Гирфанов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа, Республика Башкортостан;
2. ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан
Эл. почта: a.fatikhova@inbox.ru

Цель: Определение распространенности дефицита гомологичной рекомбинации у пациенток с впервые выявленной серозной карциномой яичников (HGSOC) продвинутых стадий (III–IV стадии по классификации FIGO 2014) в Республике Башкортостан (РБ).

Материалы и методы: В период с 2021 по 2023 г. на HRD-тестирование был направлен 71 образец биоматериала пациенток с диагнозом рак яичников. В выборку включены пациентки с HGSOC, впервые выявленной, III–IV стадии по FIGO. Материалом для исследования служил биоптат опухоли (архивные FFPE блоки, содержащие не менее 20% опухолевой ткани согласно патоморфологическому заключению). Для определения статуса HRD использовалась технология AmoyDx HRD Focus Panel (Amoy Diagnostics, Китай).

Результаты: Провести анализ удалось в 67 случаях из 71 (94,4%). В 4 случаях (5,6%) определение HRD-статуса оказалось невозможным по причине недостаточного количества опухолевой ткани в исследуемом образце. Средний возраст пациенток составил 55,9 лет (30–74). У 47 пациенток был выявлен дефицит гомологичной рекомбинации (67%), в числе которых 25 случаев мутаций в генах BRCA (35,7%) и 18 случаев геномной нестабильности (25,7%). У 20 пациенток не было выявлено дефицита гомологичной рекомбинации (28,6%).

Заключение: У двух третей пациенток с впервые выявленной серозной карциномой яичников высокой степени злокачественности в Республике Башкортостан определяется дефицит гомологичной рекомбинации, что превосходит международные данные и может быть обусловлено особенностями национального состава населения. HRD-тестирование — перспективный метод, требующий

Онкогинекология

дальнейшего освоения на территории РБ. Информация о HRD-статусе пациентки играет ключевую роль в определении прогноза заболевания и составлении индивидуального плана терапии.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ СИСТЕМЫ MMR И БЕЛКА P53 В ОПУХОЛЯХ ЭНДОМЕТРИЯ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Ю.Е. Гавриш^{1,2}, А.С. Артемьева¹, А.А. Сидорук^{2,4}, А.Н. Балтрукова², Е.А. Ульрих^{1,3}, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчеева^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: gavrish_ulia@mail.ru

Цель: Данные проекта TCGA (Kandoth C. et al., 2013) положили начало новому этапу, направленному на поиск оптимальной адъювантной терапии рака эндометрия (РЭ), либо возможному отказу от ее проведения (Anne Sophie V. M. van den Heerik et al., 2020). Исследования, представленные сегодня, проведены в подгруппах с учетом молекулярно-генетических изменений, не стратифицированных по возрасту, в связи с чем представляется интересным, существуют ли возрастные особенности опухолей эндометрия внутри молекулярных подгрупп. В связи с ограниченной доступностью тестирования на мутации в гене POLE, целью работы явилась оценка возможности применения в реальной практике данных, полученных на основании доступных методов — иммуногистохимической оценки экспрессии белков системы MMR и белка p53 в новообразованиях эндометрия, их влияние на течение и прогноз заболевания, в том числе с учетом возраста.

Материалы и методы: Включены данные 245 пациенток с верифицированным диагнозом РЭ. Группа 1: 50–69 лет ($n = 117$), группа 2: ≥ 70 лет ($n = 128$). Образцы опухолей разделены на три подгруппы: 1 — dMMR, $n = 88$, 2 — p53abn, $n = 19$, 3 — pMMR/p53wt (без специфических молекулярных изменений), $n = 138$.

Результаты: Новообразования с dMMR и pMMR/p53wt в 81,8% и 88,4% относились к опухолям low-grade ($p = 0,166$), представленные, в основном, эндометриоидными карциномами — 94,32% и 95,66% ($p = 0,645$), выявляемые на I–II стадиях — 86,4% и 92% соответственно ($p = 0,17$), характеризующиеся схожими 5-летними показателями выживаемости: общая выживаемость (ОВ) — 86,1% и 84% ($p = 0,74$), канцер-специфическая выживаемость (КСВ) —

93,9% и 88,7% ($p = 0,38$), безрецидивная выживаемость (БРВ) — 61% и 72,2% ($p = 0,17$) соответственно.

В подгруппе p53abn преобладали опухоли high-grade — 84,2% ($p < 0,001$) за счет неэндометриоидных карцином — 68,5% ($p < 0,001$), представленных в 57,9% серозным гистотипом, выявляемые в 31,6% на III–IV стадиях ($p = 0,058$ и $p = 0,002$ в сравнении с dMMR и pMMR/p53wt соответственно). 5-летняя ОВ — 20%, КСВ — 25% и БРВ — 9,1% ($p < 0,0001$ и $p = 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,0003$ и $p < 0,0001$ в сравнении с dMMR и pMMR/p53wt соответственно). Полученные данные оказались ниже результатов, представленных в литературе, что, очевидно, связано с небольшим количеством случаев, включенных в анализ выживаемости, но в целом не противоречащими данным о худшем прогнозе РЭ в этой молекулярной подгруппе. В подгруппе с dMMR анализ исследуемых показателей с учетом возраста не выявил статистически значимых различий между группами.

В подгруппе pMMR/p53wt среди лиц ≥ 70 лет преобладали карциномы high-grade ($p = 0,002$), с инвазией $> 1/2$ миометрия ($p = 0,041$). 5-летняя ОВ — 65,5%, КСВ — 73,1%, БРВ — 51,8% против 95,6%, 97,8% и 84,4% соответственно в группе 50–69 лет ($p = 0,001$, $p = 0,003$ и $p = 0,006$ соответственно). В подгруппе p53abn 17 из 19 случаев пришлось на лиц ≥ 70 лет, оценка возрастных особенностей была невозможна.

Заключение: Возраст, по-видимому, не влияет на прогноз РЭ в подгруппе с dMMR, а определяется наличием соответствующих изменений. В подгруппе pMMR/p53wt заболевание характеризуется худшими отдаленными результатами среди пациенток ≥ 70 лет.

РАЗЛИЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ T1 СТАДИИ: СВЯЗЬ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ

Е.В. Кайгородова^{1,2}, М.Ю. Грищенко^{2,3}, А.Л. Чернышова¹

Место работы: 1. НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия; 2. ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; 3. ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

Эл. почта: zlobinae@mail.ru

Цель исследования: Оценить прогностическую значимость различных популяций ЦОК с риском возникновения рецидивов и гематогенных метастазов у больных РЭ до операции.

Материалы и методы: В проспективное клиническое исследование NCT04817501 были включены 55 больных с впервые диагностированным раком эндометрия (РЭ)

T1a-bNx-OM0 стадии, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. Материалом для исследования являлась стабилизированная ЭДТА венозная кровь, взятая у пациенток перед оперативным лечением опухоли и после лечения. Методом многоцветной проточной цитометрии с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к Epcam, CD45, CD44, CD24, CK, N-Cadherin и ядерного красителя NucBlue Live cell stain ready probes reagent определяли различные популяции ЦОК в том числе атипичные/гибридные формы клеток. Количество ЦОК выражали клеток/мл крови.

Результаты: В результате проведенного исследования было выявлено, что в крови больных РЭ встречаются различные популяции ЦОК как с положительной экспрессией Epcam на мембране, так и без мембранной экспрессии Epcam. Кроме этого, встречались атипичные/гибридные формы Epcam + CD45 + клеток. Для построения модели дооперационного прогноза риска рецидива и гематогенных метастазов был применен метод логистической регрессии. По результатам разработанной модели были определены предикторы: общее количество Epcam + CD45-клеток, ЦОК с признаком EMT (Epcam + CD45-CD44-CD24-Ncadherin+, стволовые ЦОК без экспрессии Epcam на мембране (признаком эпителиально-мезенхимального перехода) с фенотипом Epcam (m)-CD45-CD44 CD24- и атипичные/гибридные формы ЦОК с фенотипом Epcam + CD45 +.

С помощью ROC-анализа был оценен вклад выявленных показателей: AUC для количества Epcam + CD45-клеток = 0,820, $p = 0,003$, AUC для количества ЦОК с отрицательной экспрессией Epcam на мембране Epcam(m)-CD45-CD44 + CD24- = 0,870, $p = 0,001$, AUC для количества атипичных/гибридных клеток Epcam + CD45 + = 0,750 $p = 0,019$. Наибольшее значение площади под ROC-кривой (AUC) составило 0,923, $p = 0,000$ для показателя количества ЦОК с фенотипом Epcam + CD45-CD44-CD24-Ncadherin +, что говорит об очень хорошем качестве данного предиктора.

Заключение: Таким образом, разработанный способ позволяет с большей точностью и информативностью прогнозировать риск развития рецидива и гематогенных метастазов при раке эндометрия, что является крайне необходимым для определения тактики ведения и создания персонализированного подхода при лечении таких пациенток. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.

■ ОНКОУРОЛОГИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В.Ю. Старцев¹, Н.И. Тяпки²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «ЛОКОД им. Л.Д. Романа», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: nikt1982@gmail.com

Основным методом лечения пациентов с МИРМП остается радикальная цистэктомия (РЦЭ) в сочетании с системной противоопухолевой терапией. Органосохраняющие методики также используются клиницистами всего мира. Отобранных пациентов старческого возраста (75+) возможно включать в группу РЦЭ, но риск вмешательства связан с периоперационными осложнениями, необходима тщательная гериатрическая оценка статуса пациента. Особого внимания заслуживает судьба пациентов из отдаленных районов со сложной транспортной доступностью ЛПУ.

Цель: изучить особенности лечения пациентов старческого возраста с МИРМП из отдаленных районов сельской местности.

Материалы и методы: Изучены данные о 14 (7,5%) пациентах старческого возраста (средний возраст $78 \pm 2,4$ года; женщин — 3), жителях Ленинградской области (ЛО) с МИРМП pT3a-4aN0-1M0G3, в ЛОКОД им. Л.Д. Романа за 2012–2022 гг. Выполнены РЦЭ лапароскопическим доступом (группа А, $n = 11$) или курсы монотерапии интраартериальной ХТ, ИАХТ (группа В, $n = 3$). Состояние пациентов оценено по индексу Charlson, шкале ASA, привлечены гериатр и психолог. НАХТ получили 4 (36,4%) пациента группы А. После РЦЭ преимущественно проводились уретерокутанеостомия (4) или операция Bricker (7). Пациентам группы В проведены курсы ИАХТ (10–36) по схеме M-VAC, сальважная ЦЭ — 1 пациенту. Период наблюдения 12–60 месяцев (среднее значение — 28 месяцев).

Результаты: После РЦЭ индекс Charlson — 5–8, ASA — 2–3. Проводилась антибактериальная профилактика с последующим подбором терапии, однако частота повторных госпитализаций пациентов в связи с развитием инфекционных осложнений МВП составила 18%: в 68% в моче высеивали E. coli 105–106 КОЕ/мл. Показатель БРВ составил 28,2 мес. (3,0–68,5), ОВ — 34,9 мес. (5,5–68,5). При рецидивах РМП выполнена иммунотерапия (Пембролизумаб) ($n = 2$; 18,2%). БРВ определяли показатели pT, pN+, НАХТ; ОВ — исходный статус, конкурентные заболевания, гидронефроз, вариант деривации мочи, удаленность проживания от ЛПУ, полнота состава семьи. Длительное применение ИАХТ способствовало полной регрессии РМП у 2 пациен-

Онкоурология

тов сT3bN0M0G3. После ИАХТ и сальважной ЦЭ у 1 (33,3%) пациента с МИРМП рT4aN0M0G3 не обнаружено опухоли, что расценено как «лекарственный» патоморфоз. Общая выживаемость 6 (42,9%) пациентов из отдаленных (максимум — 290 км) районов ЛО не превысила 12 месяцев. Значимую роль сыграла организация ЦАОП в ЛО в 2019–2020 гг. **Заключение:** РЦЭ у пациентов старческого возраста с МИРМП успешно выполняется. Обязателен предварительный учет общего статуса с участием гериатра. Продолжительность жизни пациентов из сельской местности зависит от доступности ЛПУ на этапе реабилитации. Выполнение ИАХТ у пациентов с МИРМП демонстрирует высокую эффективность, благодаря селективному подведению препарата к опухоли.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ, ОСНОВАННОЙ НА ИНГИБИТОРАХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА И ИНГИБИТОРАХ ТИРОЗИНКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

И. С. Усольцева, Э. Л. Парсаданова, Э. И. Винарский, С. С. Старцев

Место работы: ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер» СООД, Южно-Сахалинск, Россия

Эл. почта: inessau1984@gmail.com

Цель: Оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии 1 линии у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком в Сахалинской области.

Материалы и методы: Исследование носило ретроспективный характер. В анализ были включены данные 28 пациентов, проживающих в Сахалинской области, которым был установлен и подтвержден диагноз метастатического почечноклеточного рака. Сбор данных осуществлялся с января 2021 года по июль 2023 года. В качестве терапии 1 линии пациенты получили одну из комбинации ингибитора контрольных точек и ингибитора тирозинкиназ: авелумаб + акситиниб — 29%, пембролизумаб + акситиниб — 25%, пембролизумаб + ленватиниб — 18%, ниволумаб + кабозантиниб — 25%, 3% получили лечение комбинацией ниволумаб + ипилилумаб. Данная терапия была назначена в соответствии с российскими практически рекомендациями. Средний возраст больных составил 60 (44–79) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 78% и 22% соответственно. На момент начала терапии соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group у 47% пациентов соответствовал ECOG 0, ECOG 1–39%, ECOG 2–14%. В подавляющем большинстве случаев (97%) был выявлен светлоклеточный вариант по-

чечноклеточного рака, в 3% случаев — папиллярный вариант. Произведен анализ популяции пациентов по локализации метастатического поражения. Метастатический процесс был зарегистрирован преимущественно в легких у 71% пациентов, в лимфатических узлах — у 42%. Поражение костей наблюдалось в 29%, надпочечников — в 22%, печени — в 11%, головного мозга — в 14%. У 78% больных зафиксированы множественные метастазы. Предшествующая нефрэктомия была выполнена в 64% случаев. Прогноз определялся по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). К группе благоприятного прогноза отнесены 36% пациентов, промежуточного — 36% и неблагоприятного — 28%. Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (2–29) месяца.

Результаты: В ходе анализа была проведена оценка эффективности проводимой терапии по критериям RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Средняя длительность достигнутого объективного ответа составила 9,2 (1,5–29) месяцев, время до достижения объективного ответа — 3 (1,5–7) месяца. Проанализирована глубина достигнутых ответов: в группе авелумаб + акситиниб у 38% зафиксирована стабилизация заболевания, у 62% — прогрессирование. Группа акситиниб + пембролизумаб: подтвержден частичный объективный ответ у 57%, стабилизация — в 43% наблюдений. Группа ленватиниб + пембролизумаб: частичный объективный ответ — 60%, стабилизация и прогрессирование заболевания у 20% и 20% соответственно. Группа кабозантиниб + ниволумаб: у 71% и 14% — частичный объективный ответ и стабилизация заболевания, соответственно, у 15% результат лечения не оценен. Пациент, получавший терапию ниволумаб + ипилилумаб, имел частичный объективный ответ. Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у большинства (75%) больных на комбинированных режимах 1 линии таргетной терапии. Нежелательные явления различной степени тяжести на фоне применения комбинированной терапии наблюдались у 89% пациентов, среди которых на долю III–IV ст. пришлось 25% случаев. 21% пациентов потребовалась редукция дозы ингибитора тирозинкиназ. У 11% пациентов наблюдалось развитие иммуноопосредованного гепатита, потребовавшего отмену ингибитора контрольных точек.

Заключение: Применение комбинированной терапии в качестве терапии 1 линии у пациентов с метастатическим раком почки помогает достичь оптимальных результатов терапии. У большей части больных достигнут объективный ответ (частичный или стабилизация заболевания). В общем и целом, комбинированная терапия имеет доказанную эффективность, преимущество по ВБП и ОВ в сравнении с монорежимами, контролируемый профиль безопасности.

ВОЗМОЖНОСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ Ra^{223} У ПАЦИЕНТОВ С МКРРПЖ. ОПЫТ ГАУЗ СО «СООД», Г. ЕКАТЕРИНБУРГ

А. С. Кулакова, Д. Л. Бенцион, В. А. Ветров, И. В. Борзунов

Место работы: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

Эл. почта: askulakova92@mail.ru

Актуальность: Пациенты с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МКРРПЖ) представляют собой гетерогенную группу, внутри которой имеются пациенты с прогрессирующим опухолевым процессом в предстательной железе. Локальное облучение на фоне системной терапии Ra^{223} привело бы к улучшению онкологических результатов данной когорты пациентов. **Цель исследования:** оценить безопасность локального облучения предстательной железы у пациентов с МКРРПЖ, получающих терапию Ra^{223} .

Материалы и методы: С августа 2019 г. по декабрь 2022 г. в ГАУЗ СО «СООД» пролечено 240 пациентов с МКРРПЖ, проведено 1039 введений. В данный анализ включены 173 пациента, получивших от 1 до 6 инъекций Ra^{223} . Пациенты были разделены на две группы. Группа 1 — пациенты, которым проводилось локальное облучение предстательной железы на фоне терапии Ra^{223} — 20 пациентов (11,6%) и группа 2 — пациенты, которым проводилась только системная терапия — 153 пациента (88,4%). Локальное облучение проводилось в режиме гиподифракционирования согласно внутреннему протоколу медицинской организации: 6 Гр, 6 фракций 1 раз в неделю в период между первым и третьим введением Ra^{223} . Оценка показателя контроля заболевания (ПКЗ) осуществлялась по данным радиологических исследований (остеосцинтиграфии, ПЭТ-КТ с GA-PSMA68).

Результаты: Все пациенты завершили курс лечения Ra^{223} и локального облучения предстательной железы в полном объеме. Оценка нежелательных явлений проводилась по шкале CTC AE 5.0. При оценке гематологической токсичности в группе 1 — анемия 1–2 степени выявлена в 12 случаях (60%), 3–4 степени — не выявлена; нейтропения 1–2 степени — 4 (20%), 3–4 степени — не выявлена; тромбоцитопения 1–2 степени — 4 (20%), 3–4 степени — не выявлена. При оценке гематологической токсичности в группе 2 — анемия 1–2 степени выявлена в 94 случаях (61,4%), 3–4 степени — 6 (3,9%); нейтропения 1–2 степени — 47 (30,7%), 3–4 степени — 5 (3,3%); тромбоцитопения 1–2 степени — 79 (51,6%), 3–4 степени — 2 (1,3%). Так же в группе 1 проводилось изучение частоты нежелательных явлений со стороны органов малого таза. У 3 пациентов (15%) наблюдались лучевой цистит 1 степени, лучевой ректит 1 степени, у 1 пациента — лучевой ректит 2 степени. ПКЗ в группе 1 составил 63,2% (31,6% — стабилизация, 31,6% — положительная динамика, 36,8% — отрицатель-

ная динамика). В группе 2 ПКЗ составил 57% (26% — стабилизация, 31% — положительная динамика, 43% — отрицательная динамика).

Выводы: Локальное облучение предстательной железы не оказало негативного влияния на переносимость Ra^{223} . В группе пациентов, которым проводилось локальное облучение, частота нежелательных явлений не отличалась от контрольной группы. Ra^{223} показал эффективность в отношении ПКЗ у пациентов с МКРРПЖ. В дальнейшем мы планируем оценить динамику уровня ПСА и показатели локального контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ I СТАДИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Ж. Е. Сабельникова¹, М. М. Сарычева^{1,2}, Е. Я. Мозерова^{1,2},
А. В. Важенин², А. А. Ложков¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: jbourakova@mail.ru

Цель: Сравнить результаты хирургического и лучевого лечения T1N0M0 почечно-клеточного рака (ПКР) в аспекте показателей общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), локального контроля и изменения почечной функции.

Материалы и методы: Проведена ретроспективная оценка сравнения эффективности хирургического и лучевого лечения I стадии рака почки. С 2011 г. по 2022 г. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины 115 пациентам было проведено хирургическое лечение: нефрэктомия проведена 30 пациентам, резекция почки — 85 пациентам. СТЛТ была проведена 55 пациентам с верифицированным T1N0M0 ПКР до 30–45 Гр за 3 фракции. Средний возраст больных в группе операции составил 73 года, в группе СТЛТ — 69,9 лет. Средний диаметр опухоли в группе операции — 4,3 см, в группе СТЛТ — 3,5 см. **Результаты:** Медиана ОВ в группе операции составила 121 месяц, в группе СТЛТ не была достигнута, так как большинство пациентов на момент исследования живы. 1-летняя ОВ остается высокой в обеих группах, 5-летняя ОВ в группе операции значимо выше — 90,2% против 70% в группе СТЛТ ($p < 0,05$). 1-летняя ВБП в группе операции составила 96,9%, в группе лучевой терапии — 93,4%. В группе операции у 4 пациентов из 115 (3,5%) возник рецидив в ложе удаленной опухоли, во всех случаях после резекции почки, в среднем через 28 месяцев. В группе СТЛТ у 42 пациентов (75%) по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после СТЛТ зафиксирована стабилизация процесса, в 5% — прогрессирование процесса. Однолетняя онкоспецифическая выживаемость в обеих группах

Онкоурология

составила 100%. В среднем скорость клубочковой фильтрации снижалась на 25% в группе операции и на 18% в группе лучевой терапии. Ни в одном случае не требовалось проведения диализа. Нами не отмечено ни одного случая выраженного снижения СКФ, которое бы потребовало проведение диализа.

Заключение: Наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический, но при наличии противопоказаний к операции СТЛТ может быть оптимальной опцией у неоперабельных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАБОЗАНТИНИБА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ. ОПЫТ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова

Место работы: КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Эл. почта: zukov_rus@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и безопасности применения кабозантиниба в 2 и последующих линиях терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

Материалы и методы: Исследование имело наблюдательный ретроспективный характер. В анализ включены данные историй болезни за период с 1 января 2021 года по 1 августа 2023 года. Критерий включения — пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), которым был назначен кабозантиниб в одной из линий терапии. Пациентам получали лечение кабозантинибом 60 мг/сут, в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкцией по применению. В анализ включены 18 пациентов.

В качестве 2 линии и 3 линии получили препарат 8 (44%) и 10 (56%) пациентов соответственно. Клиническая характеристика: средний возраст больных составил 57 (39–72) лет. В группе преобладали мужчины — 16 (89%). Удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0–1) был у 61%, ECOG 2 — у 39% больных. Прогноз определялся по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium): по одному (5,5%) пациенту было в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза, у 16 (89%) больных — промежуточный прогноз. Все больные имели гистологически подтвержденный светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, у 2 (11%) с саркоматоидным компонентом. Нефрэктомия в анамнезе проведена у 17 (94%) больных. Метастазирование было множественным у 16 (89%) пациентов. Метастазы чаще выявлялись в легких — 15 (83%), лимфатических узлах средостения,

забрюшинного пространства — 8 (44%) и костях — 7 (39%). У части больных сайтами метастазирования были здоровая почка/послеоперационное ложе — 5 (27%), надпочечник — 4 (22%), печень, поджелудочная железа, мягкие ткани — 3 (17%), у 2 (11%) больных метастазы выявлены в головном мозге. В анамнезе у 6 (33%) пациентов проведено хирургическое удаление метастазов. Опыт предшествующей лекарственной терапии мПКР был следующим: 8 (44%) комбинации пембролизумаб акситиниб, авелумаб акситиниб, ипилилумаб ниволумаб, 10 (56%) — ингибиторы тирозинкиназ — сунитиниб, пазопаниб, лenvатиниб эверолимус, акситиниб, 5 (28%) получили ниволумаб в одной из линий терапии. Опыт применения ингибиторов mTOR был у 7 (39%) больных.

Результаты: Средняя длительность терапии кабозантинибом составила 7,2 (1–24) месяца. К настоящему времени продолжают терапию 11 (61%), лечение прекращено — у 7 (39%) больных, связано с прогрессированием заболевания или смертью. Проведена оценка эффективности проводимой терапии по критериям RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). В 2 линии терапии кабозантинибом, которую получили 8 пациентов, анализ глубины ответов показал у 2 (25%) — частичный ответ, у 5 (63%) — стабилизацию, у 1 (12%) пациента — прогрессирование опухолевого процесса. В 3 и последующих линиях терапии из 10 пациентов у 7 (70%) зафиксирована стабилизация, у 3 (30%) — прогрессирование заболевания. Таким образом, контроль над заболеванием достигнут у 14 (78%) пациентов. На фоне проводимой терапии кабозантинибом нежелательные явления наблюдались у 15 (83%) пациентов. У 4 (22%) пациентов потребовалась редукция дозы до 40 и 20 мг. Спектр нежелательных явлений был типичный: астенический синдром, диарея, кожная токсичность, гипотиреоз, анемия.

Заключение: Пациенты, получающие кабозантиниб в условиях Красноярского краевого клинического онкологического диспансера представляют тяжелую предлеченную группу с промежуточным или неблагоприятным прогнозом по IMDC. В реальной клинической практике кабозантиниб назначается в 2 или 3 линии терапии после прогрессирования на комбинации ингибитора контрольных точек ингибитора тирозинкиназ, монотерапии ингибитором контрольных точек, ингибиторами тирозинкиназ, mTOR-ингибиторами. По результатам проведенного анализа, у большей части пациентов (78%) достигнут контроль над заболеванием. Спектр нежелательных явлений типичный. В 22% случаев потребовалась редукция дозы препарата.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАСТАЗЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

Д. В. Семенов, Р. В. Орлова, В. И. Широкопад, С. В. Кострицкий, М. И. Глузман

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб №62», Истра, Красногорск, Россия
Эл. почта: seta.69@mail.ru

Цель: Определить влияние метастазэктомии на показатели выживаемости у пациентов с мПКР.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ базы данных 226 пациентов, которым была проведена метастазэктомия на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 гг. Всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное, патоморфологическое исследование. В зависимости от объема циторедуктивной операции 106 (46,9%) больным выполнены полные метастазэктомии, частичные — у 120 (53,1%) пациентов. До начала системной терапии метастазэктомия выполнена 98 (43,3%) больных, после — у 128 (56,7%) пациентов. Все больные помимо метастазэктомии получали различные варианты системной терапии. Проведен анализ показателей выживаемости в общей группе, в зависимости от прогноза по IMDC, дифференцировки опухоли по Fuhrman, лабораторных показателей, от локализации, типа и количества метастазов, в зависимости от полной и неполной метастазэктомии и выполнения операции до и или после начала системной терапии, циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и проведения лучевой терапии.

Результаты: Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип и количество метастазов, прогноз по IMDC, наличие метастазов в кости, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии статистически значимо влияли на показатели ОБ больных мПКР ($p < 0,001$).

Заключение: Проведенное нами исследование установило, что выполнение метастазэктомии у пациентов с мПКР значимо улучшало показатели выживаемости в общей когорте пациентов ($p < 0,01$) и у пациентов благоприятного прогноза по IMDC ($p < 0,001$). В однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, прогноз по IMDC, наличие метастазов в кости, а также уровень щелочной фосфатазы и СОЭ, наличие ЦНЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОБ. При многофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, прогноз по IMDC, проведение ЦНЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведе-

ние метастазэктомии до начала системной терапии были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОБ у больных, подвергшихся метастазэктомии.

ОЦЕНКА ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ НЕФРЭКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Д. В. Семенов, Р. В. Орлова, В. И. Широкопад, С. В. Кострицкий, М. И. Глузман

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб №62», Истра, Красногорск, Россия
Эл. почта: seta.69@mail.ru

Цель: Определить влияние прогностических факторов на показатели выживаемости при выполнении/отсутствии циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) у пациентов с мПКР.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ базы данных 403 больных с мПКР, находившихся на лечении в Городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 гг. Из них 330 была выполнена ЦНЭ, 73 пациентам ЦНЭ не проводилась. Всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное, патоморфологическое исследование. Пациенты были разделены на группы прогноза по шкале IMDC, изучены показатели ОБ при выполнении/отсутствии ЦНЭ. Все больные получали различные варианты системной терапии. Проведен анализ показателей ОБ в группах с и без ЦНЭ в зависимости от гистологического варианта опухоли, степени градации по Fuhrman, группы прогноза IMDC, количества и локализации метастазов, лабораторных отклонений, а также сравнительный анализ ОБ пациентов в сопоставимых по характеристикам подгруппах больных, которым удалялась и не удалялась первичная опухоль.

Результаты: В ходе исследования установлено, что выполнение ЦНЭ улучшало показатели ОБ ($p < 0,01$), по сравнению с группой, невыполненной ЦНЭ, медиана ОБ составила 36 и 11 месяцев соответственно. В изучаемых группах кроме прогноза по IMDC важными прогностическими факторами стали гистологический тип, степень дифференцировки опухоли и количество метастазов ($p < 0,001$).

Заключение: ЦНЭ обеспечивала статистически достоверное и клинически значимое преимущество ОБ по сравнению с отсутствием удаления первичной опухоли. Как показывают наши данные, несмотря на появление новых эффективных режимов системной противоопухолевой терапии, в широкой клинической практике ЦНЭ приносит клиническую пользу отобранному больным со светлокле-

Онкоурология

точными мПКР, низкодифференцированными опухолями по Fuhrman, относящимся к группе неблагоприятного прогноза, с множественными метастазами.

АПРОБАЦИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЦЕЛЕВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ) ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Ф. Лазарев, Д. И. Ганов, С. А. Лазарев, В. Д. Петрова

Место работы: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Эл. почта: valent_04@mail.ru

Цель: Провести апробацию и оценить эффективность метода целевой профилактики (с использованием цифровых технологий) для индивидуальной ранней диагностики и профилактики рака предстательной железы.

Материалы и методы: Были использованы запатентованные методы целевой профилактики (метод ранней диагностики, автоматизированная программа) для ранней диагностики и профилактики РПЖ. При введении значимых факторов риска РПЖ метод целевой профилактики позволяет получить значение автоматически рассчитанного индивидуального онкологического риска. Значение онкориска включает интервал от нулевого (0 степень — риск отсутствует) до абсолютного риска развития ЗНО (VI степень). По результатам исследования все пациенты получают индивидуальные рекомендации, направленные на снижение онкориска: ослабление или устранение влияния факторов развития РПЖ. Пациенты группы предрака высокого онкориска — IV–VI степени (IV-ая — риск повышен, V-ая — высокий и VI-ой — онкориск абсолютен) получают рекомендации по углублённой инструментальной диагностике предстательной железы (МРТ, КТ, ПЭТ-КТ и далее, пунктирование выявленных новообразований с гистологическим исследованием).

Результаты: В июне–августе 2023 года был выполнен 2 этап апробации метода целевой профилактики РПЖ. Были протестированы на риск возникновения РПЖ 480 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет. Из 116 (24,1%) пациентов с IV–VI степенью была сформирована группа предрака высокого онкориска РПЖ. У 80,2% пациентов регистра выявлены предраковые заболевания. У 7 пациентов (6,03%) в возрастном промежутке 50–82 лет регистра выявлен РПЖ в I и II стадии процесса. Пациенты с впервые установленным диагнозом рака предстательной железы были радикально пролечены согласно существующим стандартам. Все пациенты, прошедшие тестирование, получили рекомендации по целевой персонализированной профилактике РПЖ, направленные на устранение либо ослабление факторов риска развития данной патологии. Следует кон-

статировать, что на некоторые факторы (например: возраст, характер темперамента, группа и резус фактор крови, другие) невозможно оказать влияние и, напротив, ряд факторов можно либо устранить, либо ослабить (например, наличие хронических заболеваний предстательной железы, повышенная масса тела, несбалансированный рацион, продолжительность ночного сна, профессиональные вредности, другие).

Выводы: Использование метода целевой профилактики и ранней диагностики (с использованием цифровых технологий) рака предстательной железы показало высокую эффективность выявления ранних стадий рака (6,03%), удельный вес которых значительно превысил показатели выявляемости РПЖ при существующих методиках профилактических осмотров (от 0,001 до 0,01%). В рамках проекта (2 этапа) в сфере медицинской профилактики, реабилитации и здоровьесбережения населения — гранта губернатора Алтайского края.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРВУЮ ЛИНИЮ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р. В. Орлова, М. И. Глузман, В. В. Пичугина

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: lok2008@list.ru

Цель: Изучить прогностическое влияние различных клинико-морфологических и биохимических параметров у пациентов, получающих первую линию лечения по поводу мКРРПЖ.

Материалы и методы: В ретроспективный анализ включено 376 пациентов, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2018 по 2023 гг. Пациенты в качестве первой линии лечения мКРРПЖ получали химиотерапию (доцетаксел/кабацитаксел) или ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения (ИАС — энзалутамид, абиратерон). На этапе мГЧРПЖ ни один пациент ИАС не получал. Эффективность лечения оценивалась по показателю медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП). В качестве факторов стратификации изучались: возраст (< 60, 60–74, ≥ 75 лет), первичная стадия (I–III, IV), сумма Глисона (СГ — < 8, ≥ 8 баллов), лечение первичной опухоли (простатэктомия, лучевая терапия), время до развития кастрационной рефрактерности (< 12 мес., ≥ 12 мес.), локализация метастазов (кости, лимфоузлы +/- кости, висцеральные органы/-лимфоузлы, кости), время до удвоения ПСА (ВУ-

ПСА) на момент начала 1 линии (< 6 мес., ≥ 6 мес.), объем опухолевого поражения по критериям CHAARTED (большой, малый).

Результаты: Средний возраст пациентов составил 74,7 ± 0,8 лет (52–96). Химиотерапия в качестве 1 линии лечения мКРРПЖ была назначена 111 пациентам (29,5%) — 105 доцетаксел и 6 кабазитаксел. ИАС были использованы у 265 пациентов (70,5%) — 82 абиратерон и 183 энзалутамид. В 1 группе мВБП составила 10 мес., в 2ой — 22 мес. ($p < 0,0001$). При однофакторном анализе не выявлено достоверного влияния на мВБП следующих параметров: возраст ($p = 0,24$), первичная стадия ($p = 0,9$), лечение первичной опухоли ($p = 0,96$), локализация метастазов ($p = 0,64$) и объем поражения ($p = 0,093$). При этом достоверное негативное влияние на прогноз оказывали $СГ \geq 8$ (мВБП 14 мес. vs 19 мес., $p = 0,027$), время до развития кастрационной рефрактерности < 12 мес. (мВБП 11 мес. vs 17 мес., $p = 0,018$), ВУПСА < 6 мес. (мВБП 14 мес. vs не достигнута, $p = 0,0026$). При проведении многофакторного анализа по методу регрессии Кокса наибольший негативный вклад в прогноз заболевания вносят возраст < 60 лет ($HR = 1,23$), первичная I–III стадия ($HR = 1,26$), простатэктомия в анамнезе ($HR = 1,37$), время до развития кастрационной рефрактерности < 12 мес. ($HR = 1,48$), химиотерапия в качестве первой линии ($HR = 3,86$).

Заключение: Полученные результаты позволяют лучше выстроить прогностическую модель для пациентов с мКРРПЖ на основе множественного факторного анализа. Время до развития кастрационной резистентности и выбор лекарственной опции являются наиболее важными параметрами, определяющими эффективность первой линии лечения мКРРПЖ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА В 1-Й ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И НАЛИЧИЕМ ХБП IV СТАДИИ (СКФ 15–30 МЛ/МИН)

Д. Н. Греков, Н. Ю. Соколов, В. В. Ертахова, Е. С. Шутова

Место работы: ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» ДЗМ,
Москва, Россия

Эл. почта: v.ertahova@yandex.ru

Актуальность: среди всех злокачественных новообразований на долю рака мочевого пузыря в России приходится 2,8%. В основном — больные местнораспространенным и метастатическим раком мочевого пузыря старше 60 лет. Средний возраст заболевших мужчин в России составил 65,7 лет, а женщин 69,2 года. Рак мочевого пузыря напрямую или косвенно способствует развитию нефропатии. В 40–50% случаев у пациентов с данным заболеванием встречается ХБП разной степени выраженности, что является противопоказанием для назначения препара-

тов платины. Согласно результатам исследования 3 фазы KEYNOTE-361, показатель общей выживаемости больных, получивших препарат пембролизумаб в монорежиме с $CPS > 10\%$, составил 16,1 мес., что сопоставимо с аналогичным показателем у больных, получивших 4 курса химиотерапии на основе препаратов платины.

Цели: Оценить эффективность и переносимость иммунотерапии препаратом пембролизумаб в монорежиме у больных с метастатическим раком мочевого пузыря и наличием ХБП IV стадии (СКФ 15–30 мл/мин).

Материалы и методы: В отделении противоопухолевой лекарственной терапии ГКБ им. С. П. Боткина с ноября 2022 проводилось лечение 10 пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря IV ст. (с $CPS > 10$) с наличием билатеральных нефрозов. У 4 (40%) пациентов в анамнезе имелся сахарный диабет 2 типа, осложненный ХБП IV ст. (СКФ 15–30 мл/мин), у 2 (20%) пациентов — гипертоническая болезнь III стадии с ХБП IV ст. (СКФ 15–30 мл/мин), у 4 (40%) пациентов развитие нефропатии со снижением показателей (СКФ 15–30 мл/мин) отмечено на фоне онкологического заболевания. Оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 2–3. Все пациенты получали иммунотерапию препаратом пембролизумаб в монорежиме 200 мг 1 введение в 21 день.

Результаты: По результатам промежуточного обследования (ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ) через 3 месяца от начала лечения прогрессирование (PD) — не зафиксировано, стабилизация (SD) была отмечена — у 5 пациентов (50%), частичный ответ (PR) был отмечен — у 3 пациентов 30% (30%), полный ответ (CR) был отмечен — у 2 пациентов (20%). По результатам промежуточного обследования (ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ) через 6 месяцев от начала лечения, стабилизация (SD) была отмечена — у 3 пациентов (30%), 6 пациентов (60%) находятся в процессе лечения, 1 пациент (10%) выбыл из исследования в связи с проведением хирургического этапа лечения (перекладывание уретерорезервуарного анастомоза слева).

Гематологическая токсичность (анемия 1–2 степени) зафиксирована у 6 пациентов (60%), гастроинтестинальная токсичность 1–2 степени — у 4 пациента (40%), эндокринные нарушения (изменения показателей гормонов щитовидной железы) — у 2 пациентов (20%). Подъем температуры тела до фебрильных значений отмечался у 6 пациентов (60%) случаев, и был связан с диагностированной мочевой инфекцией. Нормализация температура наблюдалась после санации мочевых путей и замены нефростомических дренажей.

Заключение: Учитывая полученные данные, можно говорить о том, что применение пембролизумаба в монорежиме у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря и наличием ХБП IV стадии (СКФ 15–30 мл/мин), ECOG 2–3 имеет высокую эффективность и безопасный профиль токсичности, что является предпочтительной опцией лечения в данной группе.

АВТОМАТИЧЕСКАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПОМОЩЬЮ СВЕРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.Д. Гуркина, Е.С. Сирота, П.В. Глыбочко, Д.В. Бутнару,
Ю.Г. Аляев, М.М. Черненький, И.М. Черненький, Д.Н. Фиев,
А.В. Проскура, В.В. Козлов, А.Р. Аджиев, А.А. Измайлова,
И.П. Саркисян, М.Ю. Алексеева

Место работы: ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Эл. почта: taniaandnastia@mail.ru

Цель: Оценить различия в автоматической сегментации опухоли с помощью модели искусственного интеллекта обученной на публичном датасете KiTS21 в наблюдениях различных морфологических видов новообразований паренхимы почки по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Материалы и методы: Ретроспективно использовали DICOM данные 4 фаз МСКТ с контрастированием 52 пациента от 22 до 86 лет находившихся на хирургическом лечении в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека за период с 2011 по 2021 год. Все пациенты разделены на 4 группы в зависимости от морфологической принадлежности: светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР) — 13; папиллярный ПКР — 17; хромофобный ПКР — 3, онкоцитомы — 19. Для каждой группы рассчитывались чувствительность, специфичность, положительный (PPV), метрика Дайса и доверительные интервалы (ДИ).

Результаты: Нами составлена статистика доступной нейросетевой модели на сегодняшний день на предмет локализации почки. Проанализировав данные мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием 52 пациентов с возрастным диапазоном от 22 до 86 лет было обнаружено что, наивысшие усредненные результаты по специфичности и PPV были получены для светлоклеточного почечно-клеточного рака ($86,37\% \pm 2,63\%$ и $87,31\% \pm 2,63\%$ соответственно). Наиболее высокие усредненные значения чувствительности были у хромофобного рака ($79,03 \pm 1,41\%$). Максимальное усредненное значение индекса Дайса было достигнуто среди случаев с хромофобным раком ($82,67\% \pm 0,53\%$). Наиболее низкие показатели мы наблюдали в случаях с папиллярным раком, где были наименьшие значения метрики Дайса и чувствительности ($64,53\% \pm 7,92\%$ и $65,85\% \pm 8,65\%$ соответственно). В случае хромофобного рака наблюдались наиболее низкие значения PPV = $73,67\% \pm 5,48\%$. Среди случаев онкоцитомы минимальное значение чувствительности было $9,14\%$, а максимальное — 100% . Максимальное значение специфичности — $96,44\%$, минимальное — $52,17\%$. Максимальное значение метрики

Дайса — $0,94$, а минимальное — $0,16$. Наибольшее значение PPV = $0,99$, а минимальное — $0,44$.

Среди случаев хромофобного рака минимальное значение чувствительности было $83,06\%$, максимальное — $93,23\%$. Максимальное значение специфичности — $89,59\%$, минимальное $75,60\%$. Максимальное значение метрики Дайса — $0,84$, а минимальное — $0,80$. Максимальное значение PPV = $0,98$, а минимальное — $0,5$. Среди случаев светлоклеточного рака минимальное значение чувствительности — $82,45\%$, максимальное — $99,95\%$. Максимальное значение специфичности — $96,21\%$, минимальное — $69,72\%$. Максимальное значение метрики Дайса — $0,93$, а минимальное — $0,81$. Наибольшее значение PPV = $0,97$, а минимальное — $0,81$. Среди случаев папиллярного рака минимальное значение чувствительности было $26,77\%$, максимальное — $98,18\%$. Максимальное значение специфичности — 1 , минимальное — $57,26\%$. Максимальное значение метрики Дайса — $0,94$, а минимальное — $0,16$. Максимальное значение PPV = $0,99$, а минимальное — $0,51$.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА BIRC5 (СУРВИВИНА) КАК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРЕДИКТОР ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НМИРМП

Д.В. Черняев^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}, Е.В. Слепов², Л.А. Франк³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; 2. КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; 3. Институт биофизики СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия
Эл. почта: denisonco@mail.ru

Цель: Разработка новых подходов к ранней диагностике, а также прогнозированию безрецидивной выживаемости у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря на основе данных молекулярно-генетического анализа полиморфизма гена BIRC5 (сурвивина).

Материалы и методы: Были исследованы 298 образцов венозной крови пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря. Из них 214 (72%) пациентов мужского пола и 84 (28%) — женского, средний возраст составил $64 \pm 10,8$ лет (Ме: 65 лет; C25–C75: 58–71,5), при этом 217 больных имели немышечно-инвазивную форму РМП (Tis, Ta, T1), а 81 — мышечно-инвазивный РМП (T2–T3). Гистологические типы опухолей распределились в следующем количественном порядке: классический переходо-клеточный рак был выявлен в 277 случаях, рак с плоскоклеточной метаплазией — 15 случаев, с железистой метаплазией — 4 случая, смешанная форма плоскоклеточной с железистой метаплазией — 2 случая. По степени дифференцировки клеток разделение произошло следующим образом: 30 опухолей отнесены к высокодифференцированным (G1), 210 — к уме-

ленно дифференцированным (G2), 49 — к низко дифференцированным, у 9 опухолей дифференцировка не определена (Gx). Сопоставимую по полу и возрасту контрольную группу составили 183 здоровых донора, 143 (78%) мужчины и 40 (12%) женщин, средний возраст $63,2 \pm 6,4$ лет (Me: 63 года; C25–C75: 59–68).

Выделение ДНК и генотипирование образцов проводили с помощью ПЦР на основе реакции удлинения специфичных праймеров с последующим твердофазным биолюминесцентным анализом продуктов. Образец ДНК с генотипом GC, дополнительно подтвержденным секвенированием по Сэнгеру (ЦКП «Геномика» СО РАН, Новосибирск, Россия) использовали как внутренний контроль. Обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel для Windows 10, статистического программного обеспечения STATISTICA 12 (Statsoft, Россия). U-тест Манна–Уитни применяли для сравнения количественных данных. Исследуемая выборка для случаев и контролей находилась в равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения частот вариантов гена среди случаев с РМП и контрольных образцов. Ассоциация между вариантами rs9904341 и РМП оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), значения $p < 0,05$ считали значимыми.

Результаты: Результаты анализа вариаций генотипа промоторного участка ДНК сурвивина (rs9904341 (G/C)) показали, что у пациентов при наличии генотипа GC и CC рецидив заболевания чаще имеет множественный характер образований в мочевом пузыре, в то время как у пациентов с генотипом GG рецидив носит единичный характер опухоли, однако данное утверждение имеет характер стойкой тенденции ($p = 0,088$). Также было установлено, что у больных НМИРМП с генотипом GC или CC рецидив опухоли в 3,4 раза чаще носит характер мультицентричного роста ($p = 0,049$), а рецидив наблюдается преимущественно в течение первых 12 мес., в то время как у больных с генотипом GG чаще регистрируются отдаленные рецидивы на втором/третьем году и после пятилетнего периода наблюдения от радикального лечения ($p = 0,035$). Кроме того, был выявлен условно «защитный эффект» генотипа CC, который преобладал в группе здоровых людей (контрольная группа) ($p = 0,000$).

Заключение: В ходе исследования показано, что определение полиморфизма –31G > C (rs9904341), находящегося в промоторной области гена BIRC5 может быть использовано для прогнозирования времени возникновения рецидива НМИРМП (ранний или поздний), а также характера роста рецидивирующей опухоли. Представляет интерес определение носительства генотипа CC у пациентов с подозрением на РМП, как предиктора отсутствия злокачественного новообразования.

ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ ГЕНОВ TP53, АКТ1, PTEN КАК ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

В.Н. Павлов¹, М.В. Логинова¹, И.Р. Гилязова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан; 2. Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Республика Башкортостан

Эл. почта: mariialoginova25@gmail.com

Цель: Поиск и исследование роли полиморфных локусов rs17878362 гена TP53, rs2994750 гена АКТ1, rs2735343 гена PTEN среди пациентов с раком простаты в качестве возможных молекулярно-генетических предикторов развития заболевания.

Материалы и методы: Нами сформированы контрольная и основная группа пациентов. В основную группу набраны 457 пациентов с РП, проходящих лечение на базе Клиники БГМУ г. Уфы. Контрольная группа включала здоровых индивидов из Республики Башкортостан, которая по возрасту, территории проживания и численности соответствовала группе больных. Выделение ДНК пациентов выполнялось методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование коррелировало с клиническими характеристиками пациентов и гистопатологическими параметрами опухоли простаты. При анализе распределения частот генотипов и аллелей нами учитывалась стадия заболевания согласно классификации TNM, уровень ПСА, гистологическая градация по шкале Глисона, группы риска и гистопатологические характеристики. Определение генотипов исследуемых полиморфных локусов генов проводилось при помощи метода аллельной дискриминации и технологии TaqMan.

Результаты: Сравнительный анализ основной и контрольной групп показал, что у пациентов с раком простаты III и IV стадии, проходящих лечение в Клинике БГМУ, статистически значимо чаще встречался генотип rs2735343*CG гена PTEN по сравнению с контрольной выборкой, и этот генотип может расцениваться как рискованный в отношении развития рака простаты тяжелого течения ($p = 0,003$, OR = 2,06, 52% CI = 1,31–3,24), в то же время генотип rs2735343*GG будет считаться протективным в отношении развития заболевания тяжелого течения ($p = 0,004$, OR = 0,51, 53% CI = 0,32–0,86). Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных локусов rs2494750 гена АКТ1 и rs17878362 гена TP53 в выборках больных с раком простаты и индивидов контрольной группы не выявил статистически значимых различий.

Заключение: Исследование проводилось для изучения роли полиморфных вариантов генов TP53, АКТ1, PTEN в качестве молекулярно-генетических предикторов риска раз-

Онкоурология

вития рака простаты у мужчин, проживающих в Республике Башкортостан. Идентификация и внедрение новых молекулярно-генетических предикторов риска развития рака простаты позволит своевременно начать лечение и индивидуализировать его, основываясь на генетических характеристиках опухоли, а также в дальнейшем использовать одонуклеотидные полиморфизмы в прогностических панелях для рака простаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ УЛЬТРАГИПОФРАКЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРОСТАТЫ И ОЦЕНКИ ЛУЧЕВОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А. В. Смолин¹, Е. А. Петухов¹, А. А. Вологдин^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; 2. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Москва, Россия

Эл. почта: andrey-vologdin@yandex.ru

Цель: Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения рака простаты, применяется как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания. Внедрение в рутинную клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования, применение конформных методик планирования ЛТ позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие органы и ткани. В конце 2021 года в клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению рака простаты были внесены изменения в раздел ЛТ, разрешающие использование режима экстремального гиподифракционирования (ультрагиподифракционирования) (РОД > 6,5 Гр) наряду с классическим и умеренным дифракционированием дозы для центров, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии.

Провести сравнительную оценку результатов лечения больных раком простаты методикой ультрагиподифракционирования и методикой умеренного гиподифракционирования.

Материалы и методы: В радиологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России за период с декабря 2021 года по июнь 2023 года, проанализированы профили частоты возникновения острой лучевой токсичности у пациентов раком простаты, которым проводилась ЛТ в режиме ультрагиподифракционирования в сравнении с ретроспективной группой пациентов, получавших лечение в режиме умеренного гиподифракционирования. В исследование включались группы пациентов раком простаты очень низкого ($n = 14$), низкого риска ($n = 18$) и промежуточного риска ($n = 30$) с благоприятным прогнозом, для которых по данным современных клинических исследований и рекомендаций нет необходимости

в облучении зон региональных лимфоузлов. В объем облучения включается только простата и проксимальная треть семенных пузырьков, с объемом предстательной железы до 80 куб. см и с удовлетворительными показателями уродинамики. В исследуемую группу включено 62 пациента, средний возраст составил $68,7 \pm 5,3$ (46–89) лет. В контрольную группу, которым проводилась ЛТ с умеренным гиподифракционированием дозы, включено 36 пациентов, средний возраст составил $64,6 \pm 5,9$ (44–87) лет. Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, стадии (у всех пациентов была I стадия: T1N0M0–T2cN0M0), инициальному уровню ПСА (до 20 нг/мл), а также по оцененным на основании прогностических факторов группам риска. У всех пациентов диагноз рака простаты морфологически верифицирован, выполнена множественная биопсия опухоли с последующим морфологическим исследованием и обязательной оценкой в баллах по Глиссону и прогностической группы (I–III).

В данном исследовании гипотеза Non-inferiority (не меньшей эффективности) сформулирована для основного исследуемого показателя — токсичности лечения. Топометрическая подготовка включала КТ и МРТ исследование на фиксирующем устройстве с предварительной обязательной подготовкой прямой кишки и с наполненным мочевым пузырем. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов с использованием технологии VMAT (объемно-модулированная дуговая ЛТ) фотонами энергией 6 МэВ, фиксирующее устройство для таза с индивидуальной термопластической маской, контроль укладки пациента во время сеансов ЛТ проводился с использованием технологии СВСТ (компьютерная томография в коническом пучке) в режиме экстремального гиподифракционирования РОД = 7,25 Гр за 5 фракций через день до СОД = 36,25 Гр.

Результаты: Общая частота развития острой лучевой токсичности в исследуемой группе ($n = 62$) составила 46%, в контрольной группе ($n = 32$) — 51%. Частота возникновения острой гастроинтестинальной токсичности в исследуемой группе составила 26%, в контрольной группе — 31%. Частота возникновения острой урогенитальной токсичности в исследуемой группе составила 35,5%, в контрольной группе — 39,8%. Достоверных статистических различий ($p < 0,05$) в частоте возникновения острой токсичности выявлено не было. Не было зафиксировано случаев развития острой лучевой токсичности выше 2 степени как в группе экстремального гиподифракционирования, так и в группе контроля.

Заключение: Сопоставимая частота развития острой лучевой токсичности в группе ультрагиподифракционирования в сравнении с группой умеренного гиподифракционирования позволяет утверждать, что новая методика ЛТ не уступает методике умеренного гиподифракционирования по профилю острой токсичности.

**МУТАЦИИ ГЕНОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ
КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ МЫШЕЧНО-
ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Л.Н. Суслов¹, М.П. Смаль², А.А. Яцкив², А.И. Ролевич¹,
С.А. Красный¹, Р.И. Гончарова²

Место работы: 1. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь; 2. ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь
Эл. почта: leonid.n.suslov@gmail.com

Введение: Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) на молекулярном уровне, согласно современным представлениям, является чрезвычайно гетерогенным и может быть разделен на два основных типа: базальный и люминальный, которые различаются клиническим течением и ответом опухоли на терапию. Молекулярные профили этих подтипов были охарактеризованы, прежде всего, разными паттернами мРНК экспрессии, а также, в меньшей степени, разными кластерами генетических изменений (мутации и делеции/дупликации). Однако результаты полногеномного профилирования подтипов на основе транскриптомных данных далеко не всегда согласуются между собой. В 2019 г. международной группой исследователей была предпринята попытка объединения всех имеющихся данных о молекулярном типировании МИРМП с целью применения классификации в клинической практике (Kamoun et al., 2019). Несмотря на значительные достижения в понимании молекулярной природы МИРМП, профилирование опухолей, основанное на транскриптомном анализе, все еще не применяется в рутинной практике по ряду причин. В то же время большое внимание привлекает молекулярное типирование МИРМП, основанное на мутационной изменчивости ключевых генов, а также их связи с прогнозом заболевания и ответом на терапию (Choi et al., 2017; Seiler et al., 2017; McConkey, Choi, 2018; Abbosh, Plimack, 2018). Необходимы дальнейшие исследования мутационных профилей подтипов МИРМП в различных когортах, их связи с определенным молекулярным подтипом и ответом на лечение для использования в клинической практике.

Цель: Выявление мутаций генов сигнальных путей канцерогенеза у пациентов с МИРМП с использованием таргетной панели для анализа их ассоциации с клиническими параметрами и отдаленными результатами лечения и определения молекулярных подтипов МИРМП и маркеров ответа на терапию.

Материалы и методы: В проспективное когортное исследование, соответствующее II фазе клинического исследования, включено 119 белорусских пациентов с подтвержденным диагнозом МИРМП, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) с 2019 по 2023 гг. Для поиска соматических и герминальных мутаций сфор-

мирована панель из 99 генов на основании данных литературы об их вовлеченности в различные сигнальные пути канцерогенеза и их ассоциации с подтипами МИРМП. В данном сообщении представлены результаты таргетного секвенирования для 29 пациентов на основе анализа 20 ключевых генов, а именно EGFR, ERBB2, ERBB3, FGFR3, HRAS, KRAS, PIK3CA, PTEN, CDKN2A, CHEK2, RB1, TP53, ATM, BRCA1, BRCA2, ERCC2, XRCC1, KDM6A, KMT2C, KMT2D. Все карциномы были высокой степени злокачественности, 83% опухолей были T2N0M0. Высокопроизводительное секвенирование (NGS) проведено на приборе MiSeq (Illumina). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc.). Статистическую значимость различий между исследуемыми группами анализировали с помощью точного критерия Фишера. Выживаемость до прогрессирования и общую выживаемость определяли по методу Каплана–Мейера, значимость различий между показателями выживаемости оценивали при помощи log-rank теста. Влияние потенциальных факторов риска на отдаленные результаты лечения оценивали с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: Анализ данных секвенирования опухолевой ДНК и ДНК крови 29 пациентов с МИРМП показал высокую частоту мутаций в гене онкосупрессоре TP53 (62,1% опухолей) и в гене KMT2D (41,4% опухолей). Не выявлено соматических мутаций в 4 генах, в частности CDKN2A, EGFR, KRAS, XRCC1. Известно, что МИРМП характеризуется большой частотой мутаций гена TP53. Ранее в нашем проспективном исследовании когорты белорусских пациентов было показано, что при МИРМП молекулярные изменения гена TP53 составляли 42%, а при РМП без мышечной инвазии — 7,8% (Смаль и др., 2014, 2015). Это согласуется с данными о высокой частоте распространённости соматических мутаций гена TP53 (48%) при МИРМП, полученными на TCGA-когорте (Robertson et al., 2017). Нами также выявлена высокая частота мутаций для группы генов модификаторов хроматина — KMT2D (41,4% опухолей), KMT2C (20,7%), KDM6A (17,2%). Высокая частота мутирования этих генов является характерной особенностью МИРМП (Robertson et al., 2017). Кроме того, мутации KDM6A (38%), наряду с гомозиготными делециями гена CDKN2A (33%) и мутациями гена FGFR3 (55%) распространены при люминальном подтипе опухолей (Kamoun et al., 2019). Соматические мутации гена PIK3CA — важного компонента PI3K/Akt сигнального пути — в нашей выборке были обнаружены в 20,7% опухолей. По данным TCGA при РМП частота мутаций гена PIK3CA составляет около 22%. Молекулярные изменения этого гена, как и другие нарушения PI3K/Akt сигнального пути, являются характеристикой люминального типа МИРМП (Choi et al., 2014), и в частности люминально-папиллярного подтипа согласно согласованной классификации (Kamoun et al., 2019). Нам также удалось показать, что наличие мутаций в гене FGFR3 или хотя бы в одном из генов FGFR3,

Онкоурология

HRAS, PIK3CA ассоциировано с папиллярным характером роста опухоли ($p = 0,018$ и $p = 0,014$). Частоты мутационных изменений, выявленные нами в группе генов репарации и ответа на повреждение ATM (17,2%), ERCC2 (10,3%), CHEK2 (10,3%), BRCA1 (3,4%), BRCA2 (3,4%) согласуются с опубликованными данными для TCGA когорты МИРМП, включающей 412 опухолей (Robertson et al., 2017): 14% для гена ATM и 9% для гена ERCC2. Мутации в гене ATM, согласно результатам исследования TCGA когорты, считаются «драйверными» для РМП (Choi et al., 2014), а мутации ERCC2 ассоциированы с различными мутационными профилями РМП и вносят существенный вклад в возникновение геномной нестабильности (Kim et al., 2016). Нами показано, что наличие мутаций в группе генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERCC2, RB1 связано с более низкими показателями общей выживаемости и повышенным риском более раннего наступления неблагоприятного исхода заболевания (HR 4,31 [1,12–16,59], $p = 0,034$). Медиана выживаемости для пациентов без мутаций составила $12,79 \pm 6,66$ мес., в то время как для пациентов с мутациями — $2,6 \pm 1,56$ мес., $p = 0,021$ (log-rank test).

Заключение: Полученные данные о частотах мутационной изменчивости 20 генов сформированной нами панели генов на выборке из 29 пациентов находятся в хорошем соответствии с опубликованными данными о частотах встречаемости мутаций этих генов в классической TCGA когорте МИРМП, и данными об их вовлеченности в определение молекулярных подтипов МИРМП. Можно полагать, что небольшой объем выборки не позволил нам обнаружить мутации в генах CDKN2A, EGFR, KRAS, XRCC1. Для генов FGFR3, HRAS, PIK3CA показана связь с папиллярным характером роста опухоли, в то время как для мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERCC2, RB1 — с неблагоприятным прогнозом выживаемости при МИРМП.

ИММУНОТЕРАПИЯ В 2 И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. С. Калпинский², И. В. Мыслевцев¹, А. Н. Андрианов¹,
О. А. Малянов², Д. С. Бурмистров¹, М. П. Головащенко²

Место работы: 1. АНО ЦКБ Святого Алексея, Москва, Россия;
2. МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: moi2003@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и переносимости иммунотерапии в 2 и последующих линиях метастатического рака почки (мПКР) в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В анализ включили 40 пациентов мПКР, получивших иммунотерапию Ниволумабом в 2 и последующих линиях. Средний возраст 62 (42–82) года. Неблагоприятный прогноз мПКР зарегистрировали у 2 (5%), промежуточный — у 20 (50%) и благоприятный — у 18 (45%);

нефрэктомия выполнена 35 (87,5%) пациентам; метастазы в легких диагностировали у 24 (60%), в л/у — 17 (42,5%), в костях — 13 (32,5%), в печени — 13 (32,5%); метастазы в 3 и более органах диагностировали у 20 (50%); светлоклеточный мПКР диагностировали у 35 (87,5%) пациентов, папиллярный — 4 (10%), хромофобный — 1 (2,5%); саркоматоидный компонент в опухоли определили у 6 (15%). В 1 линии лечения ингибиторы тирозинкиназ получили — 33 (82,5%); ИНФ + бевацизумаб — 6 (15%); комбинацию ингибитора тирозинкиназ + ингибитор mTOR — 1 (2,5%). Иммунотерапию Ниволумабом в 2 линии получили — 25 пациентов; в 3 — 11; в 4 — 4. Статус ECOG > 2 на момент начала иммунотерапии выявили у 15 (37,5%) пациентов.

Результаты: Медиана длительности терапии 1 линии составила 12 мес. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на иммунотерапии 2 линии Ниволумабом составила — медиана 12,5 мес. (2–43); медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17 мес. (2–43). Медианы ВБП и ОВ на иммунотерапии 3 линии Ниволумабом составили 20 мес. и 20 мес. (4–45) соответственно. Медианы ВБП и ОВ на иммунотерапии 4 линии — 2,5 и 2,5 мес. (1–10) соответственно. При оценке частоты объективных ответов в наибольшей группе пациентов, получивших 2 линию полный ответ (ПО) зарегистрирован у 1 (2,5%); частичный ответ (ЧО) — у 4 (10%), стабилизацию (СЗ) — у 20 (50%); прогрессирование (ПЗ) — у 13 (32,5%) больных; нет данных — 2 (5%). Контроль над заболеванием был достигнут у 25 (62,5%) пациентов. Достоверное влияние на риски прогрессирования и смерти оказывало наличие и степень объективного ответа. За медиану времени наблюдения в 16 мес. (1–45) в группе больных с ПО и ЧО не зарегистрировано ни одного больного с прогрессированием. В то время как в группе со СЗ через 3 года живы без прогрессии 38% больных, а в группе с ПЗ все пациенты умерли в течение первых 6 мес. Также выявлено влияние продолжительности ВБП на 2 линии (ВБП2) на ОВ. К 42 мес. лечения ОВ больных с ВБП2 < 12 мес. составила 7,5%, а с ВБП > 12 мес. — 33,6%. Нежелательные явления 3–4 ст. (сахарный диабет) зарегистрировали у 1 (2,5%); отмена терапии. За время наблюдения умерло — 30 (75%) пациентов; от прогрессирования мПКР — 28 (70%); Covid — 2 (5%).

Выводы: Практический опыт иммунотерапии (Ниволумаб) в 2 и 3 линии мПКР демонстрирует сопоставимые результаты по эффективности и переносимости с проведенными клиническими исследованиями. Низкая эффективность иммунотерапии в 4 линии подтверждает необходимость использования данной терапии в более ранней линии. Достижение объективных ответов улучшает показатели выживаемости больных мПКР.

**СТАТУС МУТАЦИЙ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ
ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В ЭФФЕКТИВНОСТИ
БЛОКИРОВАНИЯ СИГНАЛЬНОГО
МЕХАНИЗМА РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНА
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А.И. Стукань^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{3,4},
Е.И. Имянитов^{3,4}, М.М. Григорян¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель: Оценка влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность блокирования сигнального механизма андрогена при раке предстательной железы.

Материал и методы: Исследование выполнено в Клиническом онкологическом диспансере № 1 (Краснодар). Одобрено комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в ноябре 2022 г. На момент среза данных в августе 2023 г. включено 66 больных РПЖ, получивших антиандрогенную терапию энзалутамидом, с известным статусом герминальных и соматических мутаций генов HRR (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, FANCL) и микросателлитной нестабильности (MSI) при иммуногистохимическом определении дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов (dMMR). Статистический анализ выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты: У 28 пациентов выявлены герминальные и соматические мутации генов HRR: 13 мутаций в гене BRCA2, 6 — в CHEK2, 2 — в BRCA1, 3 — в CDK12, 1 — в BRIP1, 4 — в ATM, у 1 — сочетанное выявление ГМ RAD51C. Ни в одном случае не выявлено MSI/dMMR. Возраст манифестации РПЖ не зависел от статуса мутаций HRR. Показано, что в общей группе больных (n = 66) гистологическая градация по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) G2 статистически значимо связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом градация G3 ассоциирована с наличием мутаций генов HRR (p = 0,05). В однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса время до развития мКРРПЖ не зависело от прогностической группы ISUP, первичной распространённости, первичной терапии и статуса мутаций HRR, но зависело от возраста (ОР 1,05195% [1,014–1,080], p = 0,007) и исходного уровня ПСА (ОР 1,001 [95%ДИ 1,000–1,002], p < 0,001). Клинико-морфологические параметры не влияли на ВБП при назначении Энзалутамида.

Предшествующий Доцетаксел и наличие мутации HRR повышали риск ПСА-прогрессирования (ОР 5 [95% ДИ 2,077–12,546], p < 0,001; ОР 2,170 [1,059–4,444], p = 0,034 соответственно), что подтверждено в многофакторном анализе. В ROC — анализе исходный уровень ПСА ≥ 51 нг/мл прогнозировал развитие кастрационной резистентности (КР) (АИС 0,750, p < 0,001), а возраст < 56,5 лет уменьшал вероятность КР (p = 0,007). Прогрессирование при терапии Энзалутамидом прогнозировали предшествующая терапия Доцетакселом (АИС 0,719, p < 0,001) и мутации HRR (АИС 0,726, p = 0,034) (рис. 1). При построении кривых Каплана–Мейера ВБП при терапии мКРРПЖ Энзалутамидом статистически значимо меньше в группе с предшествующей терапией Доцетакселом (p = 0,001, Log-rank), за счет группы больных мКРРПЖ с мутацией в генах HRR (log-rank p < 0,002).

Заключение: С учетом худших показателей эффективности энзалутамида после назначения доцетаксела у больных с мутациями генов репарации ДНК путем HRR, целесообразно более раннее генетическое тестирование опухоли и периферической крови пациентов. Это позволит выявить наследственные синдромы и учесть прогностические особенности опухолевого процесса при выборе последовательности методов лечения у этой категории больных.

■ ОНКОХИРУРГИЯ**ВНЕДРЕНИЕ ПРОТОКОЛА FAST-TRACK
В ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОПЫТ
ВЫСОКОПОТОКОВОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО
ЦЕНТРА ММКЦ «КОММУНАРКА»**

К.Д. Далгатов, Б.А. Поморцев, С.Ю. Синякин, М.В. Козодаева, А.О. Курсков, А.О. Лысенко, В.В. Бегиашвили, А.М. Евсеев, Г.Б. Ивахов, И.С. Лебедев, А.В. Сажин

Место работы: ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: b.pomortsev@gmail.com

Введение: Рак желудка остается одним из самых частых онкологических заболеваний с высокой летальностью. Хирургическое лечение по-прежнему является наиболее эффективным методом лечения и единственным потенциально излечивающим. Протокол ускоренного восстановления Fast-track (ERAS — Enhanced Recovery After Surgery) доказал безопасность и эффективность как в общей хирургии, так и онкохирургии колоректального рака, онкоурологии, онкогинекологии. Остается дискуссионным вопрос внедрения этого протокола в лечение больных раком желудка.

Онкоурология

Цель: оценить безопасность и эффективность внедрения протокола Fast-track в лечение больных раком желудка в высокопотоковом онкологическом центре ММКЦ «Коммунарка».

Материалы и методы: Мы проанализировали результаты лечения больных раком желудка до внедрения протокола Fast-track с сентября 2022 по декабрь 2022 и после: с января 2023 по август 2023 года. Протокол Fast-track основан на рекомендациях К. Mortensen 2014 и включал: отказ от рутинной антибактериальной терапии, от перевода в ОРИТ, адекватное мультимодальное обезболивание, широкое внедрение ТАР-блоков и эпидуральной анальгезии, прием жидкости и сипинга с 1–2 дня после операции, ранняя активизация в 1 день, а также отказ от установки ЦВК, удаление мочевого катетера в 1 день, отказ от парентерального питания, селективный отказ от дренажей. В период с сентября 2022 по сентябрь 2023 года было прооперировано 189 больных раком желудка, которым были выполнены радикальные операции с лимфодиссекцией. До введения протокола было прооперировано 59 пациентов, после внедрения — 130. Группы пациентов значимо не отличались по возрасту, BMI, предоперационному стадированию, шкалам ASA, Lee, % проведенной неоадьювантной химиотерапии. В первой группе было выполнено 58,6% дистальных резекций и 35,7% гастрэктомий. Во второй группе 71,8% дистальных резекций и 23% гастрэктомий.

Результаты: В первой группе лапароскопические операции были выполнены у 78% пациентов; во второй группе — 79%. Длительность операции в первой группе составила 292 ± 17 мин; в группе Fast-track — 274 ± 12 мин. Средняя кровопотеря — 112 и 92 мл соответственно. Распределение по патоморфологическому стадированию значимо не отличалось. Осложнения возникли у 23,7% в 1 группе и у 20,8% в 2 группе. Осложнения Clavien III–V у 15% в 1 группе и у 10% в 2 группе. Несостоятельность анастомоза 6,8% vs 4,6%. Длительность нахождения в стационаре оказалась достоверно ниже в 2 группе пациентов $9,8 \pm 0,9$ vs $12,6 \pm 1,2$ ($P < 0,001$).

Заключение: Наш ретроспективный анализ показывает безопасность, эффективность и целесообразность внедрения протокола Fast-track в хирургическое лечение больных раком желудка в высокопотоковом онкологическом центре. Внедрение протокола не приводит к увеличению количества осложнений в раннем послеоперационном периоде ($P > 0,005$), при этом позволяет снизить длительность нахождения пациентов в стационаре ($P < 0,005$). Необходимы дальнейшие исследования эффективности внедрения протокола в различных группах пациентов.

ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ЭКЗЕНТЕРАЦИЙ МАЛОГО ТАЗА

В.К. Лядов^{1,2,3}, А.Н. Москаленко¹, М.Р. Гарипов¹,
А.А. Богданов⁴

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия; 2. Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Новокузнецк, Россия; 3. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия; 4. Медицинская клиника Hadassah Medical, Москва, Россия

Эл. почта: vlyadov@gmail.com

Цель: Хирургическое лечение местно-распространенных, рецидивных, осложненных форм опухолей органов малого таза часто сопровождается развитием осложнений и летальных исходов. Одним из путей снижения риска развития осложнения является минимизация оперативного доступа. Нами приводится анализ непосредственных результатов серии лапароскопических экзентераций малого таза.

Материалы и методы: В отделении онкологии № 4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (окт. 2022–июль 2023 гг.), а также в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ Минздрава России» (2015 г.) было выполнено 19 лапароскопических экзентераций малого таза, все — у женщин. Средний возраст составил 63 ± 10 (44–78) года, в т. ч. у троих женщин операция выполнена в возрасте старше 75 лет. У 7 пациенток отмечалось ожирение, в т. ч. морбидное в 2 случаях. Показаниями к операции служили рак прямой кишки — 10 (первичные опухоли — 8, рецидив — 2), рецидивы рака эндометрия — 4, рак шейки матки — 3, влагалища — 1 и анального канала — 1. У 2 женщин отмечено наличие ректовагинального и цисторектовагинального свища соответственно. Среди прочих осложнений опухолевого процесса обращает на себя внимание наличие анемии у 7 пациенток, однако ни в одном случае операции не выполнялись при уровне гемоглобина ниже 100 г/л. Пациентка с латеральным рецидивом рака анального канала страдала от болевого синдрома на фоне поражения седалищного нерва и выраженной интоксикации из-за распада опухоли.

У 10 пациенток выполнена задняя экзентерация (2 — инфралевавторные), тотальные экзентерации выполнены у 5 женщин (3 — инфралевавторные) и передние экзентерации проведены 4 пациенткам. У одной из пациенток задняя экзентерация была дополнена атипичной резекцией 3 и 6 сегментов печени, также у 1 из больных выполнили нефрэктомию справа в связи с наличием вторично сморщенной почки. Пластику промежности выполняли лоскутом прямой мышцы живота — 2, большой ягодичной мышцы — 1. Также у 1 пациентки вход в таз был закрыт перемещенным куполом слепой кишки. Пластика мочевого пузыря по Брикеру выполнена у 7 пациенток, в 1 случае передняя экзентерация была завершена клипированием мочеточников с последующей двусторонней нефростомией. Колоректальный анастомоз был сформирован у 7 из 8 пациенток после задней супралевавторной экзентерации, а также у 2 пациенток после тотальной экзентерации (с формированием превентивной стомы).

Результаты: Госпитальной или 90-дневной послеоперационной летальности не отмечено. Отмечено одно интраоперационное осложнение: повреждение дистальной трети мочеточника — что потребовало формирования цистовезикального анастомоза. Средняя длительность операции составила 411 ± 137 (210–640) мин, средний объем кровопотери 192 ± 133 (50–500) мл. Микроскопически-нерадикальный (R1) край резекции по линии пересечения седалищного нерва отмечен у пациентки с рецидивом рака анального канала, в остальных случаях выполнена R0-резекция.

У одной пациентки развилось осложнение, потребовавшее повторной операции: кровотечение из среза перемещенной в таз прямой мышцы живота, потребовало лапаротомии с последующим прошиванием источника. В дальнейшем у больной возникло нагноение лапаротомной раны, потребовавшее вакуум-ассистированного лечения. Явления послеоперационного пареза кишечника у 3 пациенток были купированы консервативно. У пациенток с абсцессом полости малого таза (2), а также с несостоятельностью колоректального анастомоза (1) проводилось эффективное лечение методом проточно-промывного дренирования. Хирургических осложнений со стороны мочевого резервуара не было, однако у одной пациентки развилась мочевиная инфекция, купированная на фоне антибактериальной терапии. В дальнейшем у данной пациентки была выявлена стриктура правого уретерокондуитоанастомоза, выполнена лапароскопическая реконструкция анастомоза. Медиана послеоперационного койко-дня составила $13,5 \pm 12,5$ (6–53) сут.

Заключение: Применение лапароскопического доступа при выполнении экзентераций малого таза сопряжено со значительными техническими трудностями. Однако, с нашей точки зрения, именно в этой тяжелой группе пациентов преимущества лапароскопии как метода профилактики развития осложнений являются особенно заметными при условии тщательного определения оптимальных показаний для этих вмешательств.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ДИСТАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА — КАК СТАНДАРТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА СРЕДНЕЙ И ДИСТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

К. Д. Далгатова, Б. А. Поморцев, С. Ю. Синякин, М. В. Козодаева, А. О. Курсков, А. О. Лысенко, В. В. Бегиашвили, А. М. Евсеев, Г. Б. Ивахов, И. С. Лебедев, А. В. Сажин

Место работы: ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: b.pomortsev@gmail.com

Рак желудка остается одним из самых частых онкологических заболеваний с высокой летальностью. Хирурги-

ческое лечение остается основным в лечении больных ранним раком и неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных местно-распространенным раком. Лапароскопические технологии доказали свою эффективность и безопасность в лечении больных ранним раком и местно-распространенным в странах Восточной Азии, преимущественно Японии и Южной Кореи, опубликованы результаты многоцентровых исследований Class01, Class02. Однако, в России лапароскопические операции при раке желудка пока не получили широкого внедрения, это связано с большим количеством местно-распространенных форм опухоли, часто проводимой агрессивной химиотерапии на дооперационном этапе, большим количеством пациентов с висцеральным ожирением и сопутствующей патологией.

Цель: оценить безопасность и эффективность лапароскопических дистальных резекций желудка с D2 лимфодиссекцией у больных раком желудка.

Материалы и методы: В период с сентября 2022 по сентябрь 2023 в многопрофильном центре «Коммунарка» было выполнено 105 лапароскопических дистальных резекций у больных раком желудка. Средний возраст составил $68 \pm 1,7$ лет. Мужчин 48% женщин 52%. Средний ИМТ $26 \pm 0,94$ кг/м². Согласно Японской классификации при опухолях дистальной локализации L было выполнено 86% операций 14% при опухолях средней локализации M. Неоадьювантная химиотерапия была выполнена у 56% пациентов. ASA III — 14%, ASA II — 86%. Все операции были выполнены с учетом основополагающих онкологических принципов с D2 лимфодиссекцией.

Результаты: Операции были выполнены лапароскопически у 99% пациентов, конверсия потребовалась у 1% пациентов. Средняя длительность операции 269 ± 12 мин. Средняя кровопотеря 74 ± 9 мл. Все операции выполнены в объеме R0 резекции. Среднее количество посчитанных узлов составило $19 \pm 1,4$. Среднее количество метастатических узлов 0,8. Ответ на химиотерапию (TRG по Mandart) в группе получивших химиотерапию (n — 56) 14% полный патоморфоз (TRG1), 28% практически полный ответ (TRG 2), 25% минимальный ответ (TRG 3) и у 33% ответ практически отсутствовал (TRG 4). Патоморфологическое стадирование: I стадия 70%; II стадия — 14%; III стадия — 13%; IV стадия — 3%. Послеоперационные осложнения возникли у 8,6%, Осложнения Clavien III–V у 4,8% пациентов; летальность 0%. Кровотечения — 1%; панкреатит или фистула Grade B — 3,8%; несостоятельность культи ДПК — 1,9%. Clavien IIIA — 2,9%; Clavien IIIB — 1,9%.

Заключение: Лапароскопические дистальные резекции желудка безопасные и эффективные операции у больных раком желудка в многопрофильных высокопоточных онкологических центрах.

Онкохирургия

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОСНОВЕ МИКРОБИОМА ЖЕЛЧИ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.В. Курсенко, А.А. Трушин, Д.А. Зайцев, И.В. Вервекин,
Т.В. Купенская, О.А. Тен, А.А. Захаренко

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: romakurss@gmail.com

Цель: Частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) после панкреато-дуоденальной резекции (ПДР) остаётся высокой. Несмотря на многофакторность причин, влияющих на развитие ИОХВ после ПДР, бактериобилия, — представляется одним из наиболее значимых факторов. Бактериальная культура итраоперационного посева желчи и микробиом ИОХВ представлены, в большинстве случаев, патогенами, резистентными к стандартной периоперационной антибиотикопрофилактике. С целью снижения частоты ИОХВ после ПДР необходим дальнейший поиск методов воздействия на бактериобию, в том числе пересмотр подходов в периоперационном назначении антибактериальных средств.

Материалы и методы: Планируется одноцентровое когортное сравнительное клиническое исследование с ретроспективной и проспективной группами. Будут проанализированы пациенты с опухолями периампулярной области, которым выполнялось предоперационное билиарное дренирование с последующей ПДР. В обеих группах будет производиться анализ микробиома желчи из билиарного дренажа. В контрольной ретроспективной группе применялась стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП). В основной проспективной группе будет применяться персонализированная ПАП на основе данных посева желчи из билиарного дренажа, полученных перед ПДР. Первичная конечная точка исследования — частота ИОХВ после ПДР. По результатам исследования будет проанализирована необходимость применения персонализированной ПАП у пациентов с ПБД, которым планируется ПДР по поводу периампулярных опухолей.

Результаты: Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. На данный момент в исследование включено 29 пациентов.

Заключение: Бактериобилия после предоперационного билиарного дренирования у пациентов с опухолями периампулярной области является обоснованной мишенью воздействия с целью профилактики ИОХВ после ПДР. Необходимо продолжение клинических исследований по оценке эффективности персонализированной периоперационной антибиотикопрофилактики при ПДР на основе предоперационного анализа микробиома желчи, полученной из билиарного дренажа.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛИРУЕМОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А. Чиж, В.В. Семиглазов, В.В. Коларькова, А.В. Телишевский, И.А. Виноградов

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: vkolar_kova@mail.ru

Цель: Улучшить результаты лечения осложнений, развившихся после реконструктивных операций на молочной железе, с помощью системы контролируемого отрицательного давления (СКОД).

Материалы и методы: В период с 2019 по 2023 год в исследование включены 24 пациентки, которым по поводу рака молочной железы было проведено комбинированное/комплексное лечение, в том числе реконструктивно-пластические операции с установкой эндопротезов. На различных сроках послеоперационного периода у всех больных возникли различные осложнения: протрузия эндопротеза, ишемия лоскута и/или локальное воспаление. Для лечения возникших осложнений выполнялась установка промывной системы с последующим использованием системы контролируемого отрицательного давления.

Результаты: В большинстве случаев (в течение одной госпитализации) удалось сохранить кожный чехол, добиться полного регресса осложнений и выполнить повторное реконструктивное вмешательство (у 17 из 24 женщин). Средняя длительность терапии с использованием промывной системы и СКОД составила 15 дней. У 7 пациенток не удалось сохранить или установить эндопротезы в связи с недостаточной толщиной кожно-мышечного лоскута, резистентностью микрофлоры к проводимому лечению или рецидивом инфекционного процесса.

Заключение: Использование СКОД при развитии перипротезных осложнений позволяет в большинстве случаев добиться окончательной элиминации микрофлоры инфицированной зоны, а также потенцирует развитие свежей грануляционной ткани, что способствует сохранению целостности кожно-мышечного лоскута для последующих реконструктивных операций.

ЭКСКОХЛЕАЦИЯ И КРИОАБЛЯЦИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ. 25-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ 500 ПАЦИЕНТОВ

И. И. Анисеня

Место работы: НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский
НИМЦ РАН», Томск, Россия
Эл. почта: aii@mail.tsu.ru

Цель: Проанализировать готовность метода эксскохлеации и криоабляции к широкому применению в хирургии и онкологии для лечения опухолей костей.

Материалы и методы: В 1997–2022 гг. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ проходили обследование, лечение, наблюдение 500 пациентов с различными внутрикостными опухолями костей, которым в процессе лечения применялись ЭК и КРАБЛ. Возраст пациентов 18–82 лет. Встречались различные кости скелета: трубчатые, плоские, губчатые. Это были доброкачественные опухоли: гигантоклеточные опухоли, энхондромы, фибромы, липомы, ангиомы. Опухолоподобные процессы: фиброзные дисплазии, кисты, остеонид-остеоиды. Злокачественные процессы: атипичные хрящевые опухоли, хондросаркомы G1–G2, малигнизированные гигантоклеточные опухоли, хондробластомы, хордомы, метастазы. Размеры очагов 2–15 см. ЭК представляла собой трепанацию кости, максимальное удаление патологической ткани ложкой, долотом, фрезами. В чистом виде ЭК применяли редко. КРАБЛ достигали с помощью жидкого азота открытым способом, криозондами, орошением, криоаппликаторами. Применяли экспозицию 1 минута с оттаиванием, повторами 1–3 раза. В чистом виде КРАБЛ практически не применяли.

Результаты: ЭК при фиброзных дисплазиях, липомах, старых энхондромах показали отличные результаты. Единичные рецидивы были связаны с неполным удалением очага. ЭК + КРАБЛ при доброкачественных опухолях показали 11% рецидивов, особенно при ГКО вероятно из-за неполного криоэффекта. ЭК + КРАБЛ при злокачественных процессах показали 22% рецидивов из-за высокого перифокального и внутриочагового кровотока. Среди осложнений (до 8%) встречались перфорации кости во время кюретажа, патологические переломы после операций, обморожения кожных краев раны, холодовые невриты, синовиты, гематомы в области трепанации.

Заключение: ЭК + КРАБЛ для многих локальных внутрикостных опухолей может быть относительно недорогим методом выбора на первом этапе. Даже при очень активных процессах есть возможность после операции исследовать большое количество материала, уточнить диагноз, временно приостановить рост опухоли, уменьшить болевой синдром. Однако требуется продолжение совершенствования этого метода на всех его этапах, начиная от планирования, определения параметров очага, выбор доступа, создание инструментов для ЭК, контроля

температуры при КРАБЛ, гемостаз, профилактика переломов, раннее выявление рецидивов, стимуляция регенерации и пр.

■ НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ

И. С. Долгополов¹, Г. З. Чкадуа², М. Ю. Рыков³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. Российский государственный социальный университет, Москва, Россия
Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Повышение выживаемости пациентов с глиомами.

Материалы и методы: В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7,6 лет). У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента — мультиформная глиобластома (МГ) (3 рецидива) и еще у одного пациента — диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 месяцев (от 4 до 16 мес.), до развития второго — 5 месяцев (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет. Применялась комбинированная схема иммунотерапии, включающая интратекальные введения аллогенных лимфоцитов от родственного HLA частично-совместимого донора и дендритных вакцин, нагруженных опухолевым лизатом.
Результаты: Общая продолжительность лечения составляла 2 года. Период наблюдения составил от 3 месяцев до 12 лет. У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 месяц. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 месяцев, общая двухлетняя выживаемость составила 58%. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 месяцев от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение: Персонализированная иммунотерапия — вариант лечения пациентов со злокачественными глиомами и заслуживает дальнейшего изучения.

Нейроонкология

ИММУНОТЕРАПИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОММ.Ю. Рыков¹, Г.З. Чкадуа², И.С. Долгополов³

Место работы: 1. Российский государственный социальный университет, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Повышение выживаемости пациентов с глиомами.

Материалы и методы: В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7,6 лет). У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента — мультиформная глиобластома (МГ) (3 рецидива) и еще у одного пациента — диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 месяцев (от 4 до 16 мес.), до развития второго — 5 месяцев (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные/внутрижелудочковые инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет.

Результаты: У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 месяц. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 месяцев, общая двухлетняя выживаемость составила 58%. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 месяцев от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение: Иммунотерапия может быть привлекательным вариантом для лечения пациентов со злокачественными глиомами высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии, и заслуживает дальнейшего изучения.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ
ГОЛОВНОГО МОЗГАА.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев,
Ю.М. Забродская

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Проанализировать возможности иФДТ при лечении глубинно расположенных, не больших по размерам рецидивов злокачественных глиом.

Материалы и методы: В исследование с иФДТ вошли 3 пациента с оценкой по шкале Карновского не менее 70 баллов, у которых был выявлен рецидив одноочаговой ограниченной злокачественной глиомы после стандартной комплексной терапии. Местный рецидив опухоли или прогрессирование опухоли, не превышало максимальное распространение в 3 см, определяемое контрастным усилением опухоли на T1-взвешенной МРТ с гадолинием. Жизнеспособность опухолевой ткани предварительно подтверждалась с помощью минимально инвазивных процедур стереотаксической биопсии с дальнейшим морфологическим исследованием для исключения эффектов, связанных с лечением или псевдопрогрессированием опухоли. Ограничение по размеру было основано на максимальном количестве световых волокон на лазер, так как оптимальное расстояние между светорассеивателями около 7–9 мм, для точного облучения тканей без возникновения критических тепловых эффектов. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотодитазин с действующим веществом хлорин е6, разведенный в 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента. Внутритканевое облучение выполняли с использованием лазера (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт и цилиндрических рассеивающих волокон. Целевой объем определяли после объединения мультимодальных изображений КТ (сканирование с контрастным усилением, аксиальные срезы 0,6 мм) с предоперационной МРТ. Пространственное точное внутритканевое облучение объема опухоли планировалось с использованием программного обеспечения. Длительность облучения не превышала 15–20 мин. Для предотвращения возможности температурного повреждения тканей во время облучения производили непрерывное орошение ложа физиологическим раствором. Световая доза составила в среднем 150 Дж/см².

Результаты: Послеоперационная МРТ, проведенная в течение 24 ч после иФДТ, показала снижение или отсутствие контрастного усиления в области проведенной ФДТ, на расстоянии около 10 мм от центра облучения. Транзиторного увеличения отека вокруг зоны облучения опухоли не наблюдалось. У 1 пациента наблюдалось транзиторное ухудшение неврологического статуса. Катамнез прослежен у всех 3 пациентов. Медиана продолжительности наблюдения после иФДТ составила 13,9 месяца. Причиной смерти явилось прогрессирование опухоли. Медиана общей выживаемости от первого диагноза злокачественной глиомы до смерти составила 25 месяцев. Медиана времени между первым диагнозом и иФДТ составила 11 месяцев.

Заключение: Интерстициальная ФДТ глиом остается сложной процедурой из-за ограниченной глубины проникновения света в ткани головного мозга, сложной процедуры планирования и имплантации облучателя и потенциально

го риска клинического ухудшения, особенно после лечения в функционально значимых областях мозга. Тем не менее, иФДТ может быть многообещающим вариантом лечения в популяции пациентов с высоким риском. Это не мешает, а скорее может дополнять другие варианты лечения рецидивирующего заболевания, такие как повторная лучевая терапия и химиотерапии. иФДТ остается потенциальным вариантом при глубоко расположенных глиомах у пациентов с высоким хирургическим риском и при рецидиве опухоли. Пребывание в стационаре может составлять 3–4 дня, что снижает стоимость госпитализации. Пациенты, получавшие иФДТ, могут получить быстрее адъювантное лечение, чем пациенты со стандартной краниотомией. Эти данные убедительно подтверждают дальнейшие исследования в контролируемых проспективных условиях.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С ХЛОРИНОМ Е6 В ХИРУРГИИ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (LGG)

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, Г. В. Папаян

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Проанализировать возможности флуоресцентной диагностики для глиом низкой степени злокачественности с использованием хлорина Е6.

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с впервые диагностированной LGG, у которых с целью интраоперационного флуоресцентного контроля применен препарат хлорин е6 в дозе 1 мг/кг. В процессе операции анализировалась интенсивность флуоресценции различных участков предполагаемой опухолевой ткани с использованием программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Образцы тканей различной степени интенсивности флуоресценции сопоставлялись с результатами их гистопатологического анализа (диагностика опухоли ВОЗ, индекс Ki67, P53, VEGF).

Результаты: Флуоресценция выявлена в более чем половине случаев, но имела больше очаговый характер и низкую интенсивность флуоресценции. Видимая объективно (глазом) флуоресценция получена у 4 пациентов 1 — ПА, 1 — ФПА, 2 — ОА, 1 — ОДГ из 7. У 2 пациентов флуоресценция имела очаговый характер, у 2 гомогенный. Дальнейшее изучение флуоресценции проходило с использованием программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Из 50 флуоресцентно позитивных биоптатов с различной интенсивностью флуоресценции по данным программного обеспечения, около 26% были ложно по-

ложительными, что подтвердило гистопатологическое исследование. Но несмотря на это, чувствительность методики в обнаружении опухолевых участков была высока ($p = 0,002$).

При изучении распределения интенсивности флуоресценции в участках опухолевой ткани в зависимости от гистологической классификации опухоли по данным ВОЗ выявлено, что для олигодендроглиомы (Grade II) было характерно большее количество наиболее интенсивных участков флуоресценции и более развитая сосудистая сеть. Наименьшее количество участков позитивной флуоресценции было характерно для пилоцитарных астроцитом (Grade I), кроме этого, их характеризовало наибольшее количество ложнопозитивных участков флуоресценции при анализе биопсийного материала. Также выраженное развитие сосудистой сети была характерно для фибриллярно-протоплазматических астроцитом. Интенсивность флуоресценции напрямую коррелировала с данными гистопатологического исследования тканей опухоли (индексом Ki67 ($p = 0,002$), экспрессией P53 ($p = 0,0015$) и VEGF ($p = 0,001$)). Чувствительность метода для хирургии LGG составила 72%, специфичность 56,7%.

Заключение: Технология интраоперационной флуоресцентной диагностики с применением хлорина е6 может применяться в хирургии LGG, особенно для визуализации внутриопухолевых участков с более высокой степенью анаплазии.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, А. Ю. Улитин, Г. В. Папаян

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Продемонстрировать возможности фотодинамической терапии злокачественных глиальных опухолей с использованием хлорина е6.

Материалы и методы: Всего 161 пациент с злокачественной глиальной опухолью супратенториальной локализации, находившиеся на лечении в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 2009 по 2016 гг. 80 — основная группа (с фотодинамической терапией), 81 — группа сравнения (без фотодинамической терапии). Методика проведения ФДТ включала в себя следующую последовательность. Обычно за 1,5–2 часа до предполагаемой резекции опухоли пациенту внутривенно, капельно вводился фотосенсибилизатор (хлорин е6-фотодитазин), предварительно разведенный в 200 мл 0,9% натрия хлорида в расчете 1 мг вещества хло-

Нейроонкология

рина еб на 1 кг массы тела пациента. Флакон с растворенным в нем хлорином еб оборачивали в светонепроницаемый материал для предотвращения преждевременного разрушения препарата под воздействием естественного света. После максимально возможного удаления глиомы с учетом физиологической, функциональной дозволенности в ложе удаленной опухоли достигали тщательного гемостаза. Далее образованную полость от удаленной глиомы заполняли физиологическим раствором и погружали в неё дистальный конец оптоволокну с специальной насадкой, и подключали к источнику лазерного излучения. Параметры задаваемые в источнике лазерного излучения для проведения ФДТ были следующими: длина волны 662 нм, максимальная мощность 2,5 Вт, длительность облучения 15–20 минут (3 сеанса по 5 минут, интервалом между сеансами 5 минут), суммарной средней дозой света 180 Дж/см².

Результаты: Фотодинамическая терапия в структуре комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга достоверно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с Grade III глиомами до $39,1 \pm 5,5$ месяцев (основная группа — $22,8 \pm 3,3$ месяца), Grade IV глиомами до $20,7 \pm 4,7$ месяца (группа сравнения — $13,5 \pm 2,3$ месяцев) ($p = 0,0002$); а также и величину межрецидивного периода для пациентов с Grade III глиомами до — $21,7 \pm 3,4$ месяцев (основная группа — $15,8 \pm 3,1$ месяца) ($p = 0,0002$); с Grade IV глиомами до — $11,1 \pm 2,1$ месяцев (группа сравнения — $8,0 \pm 2,3$ месяцев) ($p = 0,0001$).

Заключение: В целом, данные по результатам нашего исследования и исследования других авторов позволили нам сделать вывод, что использование ФДТ в структуре комплексного лечения больных злокачественными глиомами улучшает отдаленные результаты лечения. Частично это достигается за счет увеличения абластичности проводимой операции, из-за включения патогенетических механизмов ФДТ, воздействующих на оставшиеся опухолевые клетки.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ В СОСТАВЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Н.Е. Воинов, А.Ю. Улитин

Место работы: 1. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: nik_voin@mail.ru

Цель: Изучение роли наследственных опухолевых синдромов в патогенезе развития первично-множествен-

ных церебральных опухолей (ПМЦО) различных гистологических типов.

Материалы и методы: Поиск наследственных синдромов, фенотипически проявляющихся церебральными опухолевыми образованиями осуществлялся с помощью баз данных eLibrary, PubMed, Scopus Database по ключевым запросам. Дальнейший анализ гено-фенотипических соотношений производился с помощью базы данных менделевского наследования генов человека (OMIM).

Результаты: Наиболее обширной группой генетических заболеваний приводящих к развитию церебральных новообразований являются RAS-патии (или факоматозов). В своей основе, заболевания являются следствием нарушения внутриклеточного сигналинга по пути Ras/MAPK, контролирующим клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток. Большинство мутаций генов (KRAS, NRAS и HRAS), кодирующих компоненты данного пути, приводят к его чрезмерной неконтролируемой активности и, как следствие, возникновение онкогенных мутаций. Клинически и фенотипически факоматозы представляют собой разнообразную группу заболеваний, характеризующихся наличием патологических поражений эктодермального происхождения, включая кожу, глаза, центральную и периферическую нервную систему. Редко у пациента могут быть два различных синдрома факоматоза. К ним относят: нейрофиброматоз 1 типа (отличительным признаком является образование доброкачественных опухолей оболочек нервов (нейрофибром), реже — глиом зрительного нерва, пилоцитарных астроцитом, менингиом, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов); синдром Нунан (основные церебральные опухолевые проявления возникают при RPTN11-фенотипе, к ним относятся: нейробластомы, low-grade глиомы, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов); синдром LEOPARD и синдром Костелло, пациенты с данными синдромами, имеют предрасположенность к образованию нейробластом; синдром Легиуса (редко можно встретить шванномы и нейрофибромы).

Помимо факоматозов, опухоли ЦНС могут возникнуть и при других наследственных заболеваниях. Так, при нейрофиброматозе 2 у пациента могут возникнуть вестибулярные шванномы (обычно двусторонние), менингиомы и шванномы корешков спинного мозга, значительно реже — глиомы, эпендимомы и нейрофибромы. Как и при нейрофиброматозе 1 типа, половина мутаций возникает de novo, а к 60 годам, пенетрантность достигает 100%. Причина заболевания в появлении многочисленных зародышевых и соматических мутаций в гене NF2, кодирующим белок мерлин, ответственный за построение и функционирование клеточного скелета. У пациентов со шванноматозом (мутации генов SMARCB1 и LZTR1 рядом с локусом NF2) развиваются множественные шванномы спинно-мозговых и черепных, но не вестибулярных нервов. I тип синдрома Тюрко связан с мутациями в генах репарации ДНК (MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6) и характеризуется сочетанием наследственного неполипозного рака толстой кишки, также

известного как синдром Линча, с глиальными опухолями головного мозга, чаще — с глиобластомой. При II типе синдрома (мутация гена APC) возникают сочетания семейного аденоматозного полипоза с медуллобластомой (иногда его называют синдромом Крайля). Поражения ЦНС встречаются при туберозном склерозе (различные корковые дисплазии (гамартозы), и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы). Причина заболевания — патогенные мутации TSC1. При синдроме Ли–Фраумени (развивается в связи с гетерозиготными мутациями в гене TP53 приводящими к потере функции гена-супрессора опухолевого роста) у пациентов диагностируются саркомы мягких тканей и остеосаркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкемия и аденокарцинома. Пинеобластома, бластома гипофиза, эмбриональная опухоль с многослойными розетками и DICER1-мутантная первичная внутримозговая саркома могут встречаться у больных с синдромом DICER1 (одноименный ген является частью системы репарации). Синдром фон Гиппеля–Линдау представляет собой заболевание, предрасполагающее к развитию различных злокачественных и доброкачественных новообразований — гемангиобластома сетчатки, мозжечка и спинного мозга, почечно-клеточному раку, феохромоцитоме и опухолям поджелудочной железы. Причина заболевания — мутационная инактивация гена-супрессора опухолей VHL. Различные опухоли ЦНС могут возникать и при других, более редких наследственных заболеваниях, таких как: синдром Каудена, синдром Горлина, синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям, синдром семейной параганглиомы, синдром меланомы-астроцитомы, синдром предрасположенности к опухолям VAP1, анемия Фанкони, синдром ELP1-медуллобластомы, комплекс Карни, синдром Луи–Бар, синдром Вискотта–Олдрича, пигментная ксеродерма, синдром Блума.

Заключение: Не остаётся сомнений в том, что в развитии ряда форм ПМЦО различных гистологических типов ключевое значение имеют генетические и эпигенетические нарушения в генах-супрессорах опухолевого роста, что во многом связывает их с генетическими опухолевыми синдромами, где новообразование центральной нервной системы является одним из их фенотипов. Дальнейшее изучение проблемы может пролить свет на механизмы опухолеобразования в ЦНС. Основным барьером на пути к этому остаётся низкая доступность методов геномного секвенирования в клинической практике. Перспективным терапевтическим решением является создание мультидисциплинарных команд из онкологов, нейрохирургов, неврологов и клинических генетиков.

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛИОБЛАСТОМ: ОТ БИОИНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА К АПРОБАЦИИ НА БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

И. Г. Алексеев, А. В. Савросов, Г. Л. Поне

Место работы: ООО «Ген-Ом +», Екатеринбург, Россия
Эл. почта: n4ronsot@rambler.ru

Цель: Глиомы — наиболее распространенные инвазивные опухоли мозга, характеризующиеся высокими уровнями смертности и рецидивирования. Для проведения диагностики обычно необходим гистологический образец, который не всегда охватывает морфологическую и молекулярную гетерогенность опухоли или не доступен из-за локализации. Соответственно, создание малоинвазивной панели для выявления бластоматозного процесса в ЦНС является актуальным. Цель — разработка панели для дифференциальной диагностики глиобластом на основе циркулирующих в крови микроРНК.

Материалы и методы: Исследование состояло из 2 этапов — поискового (1) и валидационного (2). Этап 1 включал биоинформационный анализ данных NGS по микроРНК в плазме крови 36 пациентов с HGG глиомами и 96 здоровых доноров. Для поиска маркеров LGG-глиом проведен обзор. Для получения данных секвенирования микроРНК в формате fasta использовалась база GEO. Разработка классификаторов на основе алгоритмов RF и KNN проводилась в "caret" на R 4.0.4. Этап 2 включал определение методом ПЦР микроРНК в образцах плазмы 60 пациентов с глиальной опухолью и 20 здоровых доноров. Для разработки классификатора на основе данных ПЦР использовался пакет rpart в среде R.

Результаты: С использованием SRA отобраны данные секвенирования микроРНК условно-здоровой группы (n = 96) и пациентов с глиобластомой (n = 35). Профилирование микроРНК выполнено с использованием "sRNAbench", а анализ дифференциальной экспрессии — с использованием "DESeq2". Биоинформационный анализ выделил 945 дифференциально экспрессирующихся микроРНК, из которых 502 демонстрировали статистическую значимость ($p_{adj} < 0,05$), но лишь 101 микроРНК были с относительной экспрессией ($\log^2$) $> |1|$.

Использование алгоритма «ансамбль решающих деревьев» выявило наиболее значимые микроРНК — miR-5010-5p, miR-182-5p, miR-758-3p, miR-96-5p, miR-133a-5p, miR-3180-3p, miR-6782-5p, miR-1304-5p, miR-3937, miR-100-5p, miR-1182-3p, miR-113b, miR-670-3p, miRNA-342-3p, miR-21-5p. Для ПЦР-данных по микроРНК диагностическая панель была создана с привлечением алгоритма машинного обучения «дерево решений». Установлено, что: Ct miR-21-5p $> 1,7$ дифференцируют группу сравнения от контрольной и основной групп; значение miR-342-3p является пограничным для дифференцировки контрольной от основной группы.

Нейроонкология

Для дифференцировки основной группы от контрольной также можно использовать miR-3180-3р.

Заключение: Доказан потенциал miR-21-5р, miR-3180-3р и miR-342-3р для диагностики глиальных опухолей.

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА В ГЛИОБЛАСТОМАХ

А.В. Строкотова^{1,4}, А.М. Волков², Г.М. Казанская¹,
Р.С. Киселев², С.Д. Аладьев¹, Д.К. Соколов¹, Е.Э. Кливер²,
С.В. Айдагулова^{1,3}, Э.В. Григорьева^{1,4}

Место работы: 1. НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России, Новосибирск, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; 4. ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Эл. почта: anastasia-suhovskih@mail.ru

Рост глиобластом часто сопровождается развитием отека головного мозга, для устранения которого используется комплексная терапия, в том числе глюкокортикостероидный препарат дексаметазон (ДЕКС), который является агонистом глюкокортикоидного рецептора (ГР). ГР широко экспрессируется в головном мозге и вовлечен во многие процессы, такие как гомеостаз, адаптация к стрессу, модуляция иммунной системы и функций головного мозга. Экспрессия этого рецептора в глиобластомах изучена недостаточно, однако данные о ее изменениях под действием ДЕКС могут использоваться в клинических целях при назначении дозы препарата у пациентов с глиобластомой.

Цель: Изучение экспрессии ГР в глиобластомах и в нормальной ткани головного мозга, а также связи экспрессии рецептора с приемом ДЕКС.

Материалы и методы: Когортное ретроспективное исследование включало в себя 36 пациентов с диагнозом глиобластома NOS, Grade 4, которым в период с 2019 по 2023 год было проведено лечение на базе ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Средний возраст пациентов составил 56 лет, соотношение мужчин и женщин — 2:3. Для пациентов было проведено иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов с использованием антител к ГР. На основании данных по распространенности и интенсивности экспрессии для каждого образца также был определен интегральный показатель экспрессии ГР. Для изучения влияния ДЕКС на экспрессию ГР интегральный показатель экспрессии ГР был изучен у пациентов получавших и не получавших ДЕКС в ходе лечения глиобластомы. Для изучения влия-

ния ДЕКС на ГР в нормальном мозге использовали мышей линии C57Bl/6 не получавших и получавших однократную инъекцию ДЕКС в дозировке 2,5 мг/кг.

Результаты: Показано, что глиобластомы гетерогенны по экспрессии ГР; пациенты с глиобластомой разделяются на 3 подгруппы с низкой (интегральный показатель 0–100), умеренной (интегральный показатель 100–200) и высокой (интегральный показатель 200–300) экспрессией ГР, между подгруппами имеются статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Прием ДЕКС не влияет на экспрессию ГР в глиобластомах. В группе мышей не получавших ДЕКС присутствуют животные только с умеренной и высокой экспрессией ГР ($p < 0,05$), подгруппы животных с низкой экспрессией не представлен. Животные, получавшие ДЕКС, также обладают только умеренной и высокой экспрессией ГР; ДЕКС не оказывает влияния на экспрессию ГР в нормальной ткани головного мозга мышей.

Заключение: Таким образом, дексаметазон не оказывает влияния на экспрессию ГР как в нормальной, так и в опухолевой ткани головного мозга. Среди экспериментальных животных выделяются две подгруппы — с высокой и умеренной экспрессией ГР. Распределение экспрессии глюкокортикоидного рецептора по подгруппам в глиобластомах характеризуется также присутствием подгруппы и с низкой экспрессией глюкокортикоидного рецептора. Низкая экспрессия ГР может быть ассоциирована со сниженной чувствительностью пациентов к ДЕКС и сниженной эффективностью противоопухолевой терапии. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 21-15-00285).

АПТАМЕРЫ К ПОВЕРХНОСТНЫМ АНТИГЕНАМ EGFR CD133 ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ КУЛЬТУР КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМ ПАЦИЕНТОВ

О.М. Антипова¹, В.Л. Моисеенко¹, Б.М. Иванов¹, Ф.М. Дзариева², Е.А. Савченко³, Н.С. Самойленкова³, И.Н. Пронин³,
Г.В. Павлова^{2,3}, А.М. Копылов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия; 2. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; 3. ФГАОУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: antipovachem@gmail.com

Цель: Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) суперэкспрессирован во многих клетках глиобластом (ГБ). CD133 — это маркер-кандидат стволовых и прогениторных клеток ГБ. Обычно EGFR и CD133 детектируют с помощью антител (Ат). К этим антигенам получены аптамеры (Ап), «химические антитела», — это олигонуклеотиды со специфическим сродством к мишеням. Ап много меньше Ат по размерам, они стабильнее, в них относительно просто направленно вводить флуоресцентные метки и про-

тивоопухолевые агенты. Разработка аптатераностики для EGFR и CD133 на культурах клеток ГБ пациентов — актуальная задача.

Материалы и методы. Аптамеры к EGFR: 2'-F-пиримидин-нуклеотид-РНК ME07 и CL4; ДНК U2, U31, оригинальные авторские Gol1 и GR20. Аптамеры к CD133: 2'-F-пиримидин-нуклеотид-РНК A15; ДНК Ap1M и Ap2, Cs1 и Cs5. Проточной цитометрией и флуоресцентной микроскопией исследовали взаимодействие Ап с линейными клетками и перевиваемыми культурами клеток ГБ пациентов. С помощью exCelligence в реальном времени измеряли жизнеспособность клеток после обработки оригинальной аптамерной нековалентной конструкцией с интеркалированным доксорубицином (ДОКСом).

Результаты: Аптамеры к EGFR. Взаимодействуют с линейными клетками EGFR + A431 и U87. Взаимодействуют клетками перевиваемых культур опухоли ГБ пациентов: Sus, G01, 90, 107 Культура клеток Sus необычна и взаимодействует с олигонуклеотидами независимо от рецептора, видимо это новый тип клеток ГБ.

Собрана оригинальная аптамерная нековалентная ДНК-конструкция для доставки ДОКСа в культуру клеток ГБ пациента Sus. ДНК-конструкция изменяет кинетику и, возможно, механизм, доставки ДОКСа. Аптамеры к CD133. Взаимодействуют с линейными клетками CD133 + Saso-2 и HTC116. Взаимодействуют с клетками перевиваемых культур опухоли ГБ пациентов: 1548, 1721, 1793 Культура клеток 1793 необычна и взаимодействует с олигонуклеотидами независимо от рецептора, видимо это новый тип клеток ГБ.

Заключение: Флуоресцентные производные Ап к EGFR и CD133 взаимодействуют с линиями клеток и перевиваемых культур клеток из ГБ пациентов при наличии антигенов. Для аптадиагностики тестируемая культура клеток ГБ должна давать флуоресцентный сигнал с Ап, но при этом сигнал с неаптамерным олигонуклеотидом должен отсутствовать. Из Ап можно собирать нековалентные конструкции для доставки ДОКСа в клетки ГБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМАМИ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМАМИ ЦНС

А. С. Нечаева, М. В. Мацко, А. Ю. Улитин, Е. Н. Имянитов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: nechaeva_as@almazovcentre.ru

Цель: Выявить клинические факторы и молекулярно-генетические маркеры, влияющие на продолжительность жизни взрослых пациентов с нейробластомами (НБ) и ганглионейробластомами (ГНБ) ЦНС.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное исследование, в которое включено 15 пациентов с НБ и 16 пациентов с ГНБ возрасте 18 лет и старше, прооперированных в РНХИ имени проф. А. Л. Поленова с 2008 по 2020 гг. Проанализированы демографические, клинические, радиологические данные, хирургические результаты, проведено молекулярно-генетическое профилирование опухолей методом real-time PCR с анализом частоты уровней экспрессии мРНК генов (TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β III-тубулин) в материалах от первой операции. Определены факторы, влияющие на длительность безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ).

Результаты: Пациенты с диагнозом ГНБ имели выше риск рецидива (HR = 2,67 [1,10; 6,47]) и смерти (HR = 8,88 [1,99; 39,5]) по сравнению с пациентами с НБ. В обеих группах пациентов более благоприятное течение заболевания отмечалось при локализации опухоли в полушариях головного мозга без вовлечения медиобазальных структур ($p < 0,05$). Статистические значимые различия для ОВ в группе больных НБ получены при удалении опухоли в объеме более, чем 50% с медианой ОВ 541 недель ($p = 0,042$) по сравнению с биопсией. При анализе влияния степени циторедукции на длительность БРВ у больных с НБ статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). У пациентов с ГНБ тотальное удаление опухоли статистически значимо увеличивало как БРВ, так и ОВ по сравнению с субтотальной резекцией ($p = 0,014$ и $p = 0,017$ соответственно). Только один пациент из 31 не проходил лучевую терапию в послеоперационном периоде, поэтому оценить статистически значимое влияние наличия или отсутствия ЛТ на БРВ и ОВ не представлялось возможным. При сравнении эффективности разных схем химиотерапии (ХТ), проводимой пациентам с НБ в первой линии терапии, статистически значимого преимущества какой-либо из них не было обнаружено ($p > 0,05$). В группе пациентов с ГНБ терапия 6 циклами темозоломидом увеличивала медиану БРВ по сравнению с другими ХТ режимами ($p = 0,026$). По результатам молекулярно-генетического профилирования опухолей методом real-time PCR НБ высокий уровень экспрессии наблюдался только в гене β III-тубулина (54%, 7/13). В ГНБ высокий уровень экспрессии был обнаружен в трех генах: PDGFR- α (54%, 7/13), VEGF (54%, 7/13) и β III-тубулина (85%, 11/13). Однако только высокий уровень экспрессии VEGF в ГНБ повышал риск смерти (HR = 9,1 [1,2; 19]).

Заключение: Морфологический тип опухоли значимо влиял на продолжительность БРВ и ОВ у взрослых пациентов. В обеих группах на медиану БРВ и ОВ влияла изначальная локализация опухоли, объем резекции опухоли. У больных с ГНБ ХТ Темозоломидом статистически достоверно улучшала БРВ и ОВ. Ключевым прогностическим маркером у взрослых пациентов ГНБ является ген VEGF.

СОЧЕТАНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОГО КОМПОНЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Н. Д. Глушанкова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: nataly_miss@mail.ru

Частота метастатического поражения головного мозга неуклонно растет. На момент выявления первичного очага у 20% больных уже имеются метастазы в головном мозге. Согласно литературным данным, метастазы рака молочной железы встречаются в 10–15% случаев. Основными методами лечения пациентов с метастазами в головной мозг являются: хирургическое лечение, позволяющее удалить опухолевый процесс и уменьшить его масс-эффект, различные разновидности лучевой терапии, применяемые как в самостоятельном варианте, так и в дополнение к хирургическому компоненту, химиотерапия, а также сочетание всех этих методов. Так же остается вариант поддерживающей терапии. Применение лучевой терапии является наиболее доступным методом лечения. Вариантами выбора при метастатическом поражении головного мозга являются: облучение всего головного мозга (ОВГМ) или локальное облучение (стереотаксическая радиотерапия). Ранее стандартом лечения после хирургической резекции метастазов считалось использование ОВГМ, но в настоящее время предпочтения отдается применению стереотаксической радиотерапии, позволяющий не только уменьшить количества местных рецидивов после операции, но и риск развития когнитивных нарушений в сравнении с ОВГМ.

Цель: Оценка эффективности применения комбинации лучевой и таргетной (иммуно-) терапии в лечении пациентов с метастазами рака почки в головной мозг.

Материалы и методы: В исследовании были 15 человек: 10 женщин и 5 мужчин. Средний возраст $57,0 \pm 9,7$ (от 44 до 74 лет). I стадия — 2 человека, II стадия — 3 человека, IV стадия — 10 человек. ОВГМ СОД-30 Гр — 5 человек. СТЛТ СОД-24 Гр — 5 человек. Без лучевой терапии — 5 чел. Лекарственная терапия была представлена в двух видах — химиотерапевтический (таргетный) компонент и иммунотерапия. Химиотерапевтический компонент был представлен следующими препаратами: сунитиниб — 7 человек; эверолимус Левантиноб — 2 человека; пазопаниб — 1 человек; темсирилизимус — 1 человек; иммунотерапия — ниволумаб — 4 человека.

Результаты: В результате проведенного анализа были получены следующие данные медиана общей выживаемости для всех пациентов составила 76 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования — 14 месяцев. Ввиду небольшого количества пациентов, входящих в данное исследование мы не получили статически значимых

результатов, но отметили, что наилучшие показатели метод специфической общей выживаемости были у больных кому проведена стереотаксическая лучевая терапия в сочетании с таргетной или иммунотерапией. Чуть хуже результаты у больных, кому проводилась облучение всего головного мозга, что на наш взгляд объясняется тем, что СТЛТ изначально была показана и проводилась у более сохранных больных с небольшим количеством метастатических очагов. В то время как облучение всего головного мозга проводилась при более массивном метастатическом поражении. Что же касается больных кому назначена только таргетная или иммунотерапия, то хотелось бы сразу уточнить что назначена она сохранным больным с бессимптомными метастазами в головном мозге согласно современным рекомендациям, на данный момент из 5 больных умер только 1 пациент. Остальные находятся в процессе лечения с обязательным динамическим наблюдением и выполнением МРТ контроля не реже чем 1 раз в 3 месяца. И при отрицательной динамике данным больным будет обязательна проведено лучевое лечение. Достигнуто 3 частичных регресса в головном мозге (во всех случаях таргетная терапия сочеталась со стереотаксической лучевой терапией), 6 стабилизаций в головном мозге длительностью более 3 месяцев и у 2 пациентов зафиксирована отрицательная динамика — увеличение размеров исходных и появление новых метастатических очагов. У всех пациентов контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем процесса в головном мозге.

Выводы: Добавление в схему лечения таргетного (иммунотерапевтического) компонента позволяет добиваться контроля опухолевого процесса у больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. У пациентов с небольшими метастатическими очагами в головном мозге без нарушениями неврологического статуса в отношении лучевого компонента возможно применение тактики — наблюдай и жди.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ VMAT И 3D-КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М. М. Сарычева

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия.
Эл. почта: Pimenovamm@mail.ru

Цель: Оценка эффективности технологий Volumetric modulated therapy (VMAT) и 3D-конформной лучевой терапии в лечении пациентов с глиобластомами (ГБ).

Материалы и методы: В исследование вошло 65 больных, с подтверждённым по данным гистологического заключения диагнозом глиобластома (согласно классификации ВОЗ 2016 гг.), находившимся на стационарном лечении с 2012 по 2022 гг. в ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» Средний возраст составил $55,5 \pm 10,5$ лет (с размахом от 18 до 70 лет). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (34 женщины и 31 мужчина). Всем пациентам был проведен послеоперационный курс химиолучевой лучевой терапии с дозой 60 Гр за 30 фракций, на фоне радиомодификации темозоломидом в стандартных дозах, с последующим проведением не менее 6 циклов монокимиотерапии в адьювантном режиме. До 2021 гг. 45 пациентов проведена 3D конформная лучевая терапия на ускорительных комплексах, с 2021 гг. у 20 больных использована технология VMAT. В результате динамического наблюдения у всех пациентов было зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса, в связи с чем были проведены следующие этапы лечения.

Результаты: В результате проведенного анализа медиана общей выживаемости составила 24 мес., показатели 1-летней общей выживаемости — 95,2%; 2-летней — 46,6%; 3-летней — 30,4%. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 12 мес. Мы не получили достоверной разницы в показателях ОБ в зависимости от методики лучевой терапии: 20 мес. при 3D-конформной ЛТ и 21 мес. у больных с использованием технологии VMAT ($p > 0,05$). Однако, отметили существенную разницу в показателях длительности безрецидивного периода: в группе с больными VMAT она составила 12 мес., тогда как в группе с проведением 3D-конформной лучевой терапии 9 мес. Анализируя характер прогрессирования первичных ГБ нами отмечено, что в большинстве случаев у больных с проведением 3-D конформной ЛТ зафиксированы центральные рецидивы (95% или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95% изодозы) и лишь у 2 отмечена дистантная прогрессия (менее 20% рецидивного объема находилось внутри 95% изодозы). Тогда, как в группе с использованием VMAT это были только центральные рецидивы.

Заключение: Таким образом, применение технологии VMAT в лечении пациентов с ГБ является, одним из прогностических факторов более длительного без рецидивного периода.

ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНАЯ ТЕРАПИЯ — КАК НОВЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Г.В. Павлова^{1,2,3}, В.А. Колесникова¹, Д.Ю. Усачев²,
А.М. Копылов⁴

Место работы: 1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; 2. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Мин-

здрава России Москва, Россия; 4. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия

Эл. почта: lkorochkin@mail.ru

Цель: Глиома состоит из опухолевых стволовых клеток и их «дочерних опухолевых клеток» — незрелых клеток-предшественников. Цель работы — используя цитостатическое воздействие стимулировать «созревание» опухолевых клеток, что должно привести к потере их пролиферативного потенциала. В конечном итоге — создание коктейля факторов для дифференцировочной терапии глиомы человека.

Материалы и методы: Клеточные культуры глиом пациентов, аптамеры, малые молекулы, RT-PCR, иммуноцитохимия, МТТ, xCelligence S16, масс-спектрометрия, определение аффинности, анализ на апоптоз.

Результаты: Нами предложен принципиально новый подход к лечению глиомы — «дифференцировочная терапия», который основан на цитостатическом воздействии на клетки аптамера biG3T, способного блокировать пролиферацию опухолевых клеток, в комбинации с последующим добавлением молекул-индукторов, управляющих каскадами нейрогенеза — SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF. Аптамер bi (AID-1-T) обладает цитостатическим действием и останавливая деление опухолевых клеток на некоторое время, позволяет опухолевой клетке стать чувствительной к другим воздействиям. При временном снижении пролиферативной активности опухолевых клеток после воздействия аптамера, молекулы-индукторы способны направить дифференцировку опухолевых клеток в зрелое состояние. Дифференцировочная терапия оказывается эффективной и для опухолевых стволовых Nestin, PROM1 (CD133) — позитивных клеток, устойчивых к химиотерапии и лучевой терапии. Исследования на клеточных культурах глиом пациентов высокой степени злокачественности показали эффективность подобного подхода in vitro. Сформировав оптимальную и эффективную комбинацию аптамера и факторов, мы провели исследования in vivo с использованием животной модели (крыса) с имплантированной тканевой глиобластомой 101/8. Нами было обнаружено, что при использовании комбинации факторов дифференцировочной терапии in vivo необходима корректировка введения факторов. Было показано, что после корректировки последовательности катетерного введения факторов дифференцировочной терапии достигается либо полное исчезновение опухоли, либо размер ее оказывался незначителен. Пилотные исследования на животной модели с глиобластомой in vivo показали перспективность данного метода.

Заключение: Разработана технология последовательного воздействия на опухолевые клетки глиомы высокой степени злокачественности для достижения дифференцировки опухолевых клеток и стабильного снижения их пролиферативного потенциала. Результат подтвержден на моделях in vitro и in vivo.

■ Опухоли головы и шеи

ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
РАКА ГОРТАНИ

А.А. Фоменко

Место работы: ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия

Эл. почта: fomenko.anna.dok@mail.ru

Цель: Показать собственное клиническое наблюдение, показывающее возможность применения монотерапии пембролизумабом при метастатическом неоперабельном плоскоклеточном раке гортани, диагностика и лечение редкого иммуноопосредованного нежелательного явления — миокардит III степени выраженности.

Материалы и методы: данные из личного архива. Пациентка 1961 года рождения. Диагноз: рак гортани cT2N0M0, II ст. Состояние после ДЛТ, СОД 70 Гр. (2018), прогрессирование: мтс в лимфатические узлы шеи слева, состояние после хирургического лечения (10.2019), прогрессирование мтс в подкожно-жировую клетчатку слева (10.2020), состояние после иссечения мтс; прогрессирование: мтс в мягкие ткани шеи слева с инвазией кожи (01.2021), состояние после терапии пембролизумабом, полный ответ. Пациентка считает себя больной с октября 2017, когда стала отмечать осиплость голоса. Длительно наблюдалась у ЛОР-врача по месту жительства с хроническим ларингитом. При контрольном плановом осмотре выполнена ларингоскопия, — с подозрением на опухоль гортани была выполнена биопсия. По результатам морфологического исследования верифицирован высокодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак. С февраля по апрель 2018 проведен курс дистанционной лучевой терапии РОД — 2 Гр, СОД за курс лечения составила 70 Гр, при этом на дозе 40 Гр была зарегистрирована полная регрессия опухоли.

Во время контрольного обследования в 10.2019 выявлено прогрессирование — метастазы в лимфатические узлы шейной группы слева. При проведенном комплексном обследовании локального рецидива и других очагов метастатического поражения не выявлено.

29.01.2020 пациентке было выполнено хирургическое лечение — шейная расширенная лимфаденэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом. При морфологическом исследовании операционного материала: 9 лимфатических узлов с синусовым гистиоцитозом, липоматозом, реактивной гиперплазией фолликулов, в 2 из них — метастазы умеренно-дифференцированного плоскоклеточного рака с инвазией за пределы капсулы лимфатического узла. В ходе контрольного обследования в 10.2020 вновь отмечено прогрессирование мтс в лимфатические узлы шейно-надключичной группы слева. 11.12.2020 выполнено повторное хирургическое вмешательство — иссечение мтс

в мягкие ткани шеи слева. При морфологическом исследовании: в подкожно-жировой клетчатке — рост умеренно-дифференцированного плоскоклеточного рака. Отдаленных мтс не выявлено.

В январе 2021 выявлено прогрессирование мтс в мягкие ткани шеи слева с инвазией кожи, клинически — появление болевого синдрома. По результатам СКТ от 29.01.2021: в мягких тканях шеи слева отмечено появление мтс в мягкие ткани шеи слева с инвазией кивательной мышцы, 10 × 14 мм. Коллективно рецидив признан нерезектабельным, т. к. клинически определялась инвазия кивательной мышцы. При комплексном обследовании других опухолевых образований выявлено не было.

С целью определения тактики лечения пациентке выполнено исследование опухолевого материала на экспрессию PD-L1: показатель CPS = 75. В связи с высоким уровнем экспрессии PD-L1, по решению консилиума пациентке была назначена терапия пембролизумабом в дозировке 400 мг внутривенно капельно 1 раз в 6 недель (каждые 42 дня). Первое введение препарата выполнено 26.02.2021. Уже через 2 недели после введения иммуноонкологического препарата пациентка отметила улучшение общего состояния, исчезновение болевого синдрома.

При обследовании после 1 курса по данным контрольной СКТ 09.04.2021 (через 6 недель после введения пембролизумаба) зарегистрирован полный ответ. На фоне продолжения терапии пембролизумабом у пациентки было отмечено нежелательное явление: иммуноопосредованный тиреоидит 1 ст. (после 2 введения препарата). Больная консультирована эндокринологом. Нежелательное явление купировано медикаментозно.

Через 42 дня после 5 введения препарата на фоне продолжающегося полного ответа на терапию клинически значимое ухудшение самочувствия: появление тахикардии, одышки при незначительной физической нагрузке. Пациентка госпитализирована в отделение химиотерапии. По результатам обследования: в анализе крови КФК — 2368,0 Ед/л, КФК-МВ — 26,4 Ед/л, общий билирубин — 26,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,04 мкмоль/л, непрямого билирубин — 23,8 мкмоль/л, АСТ — 75,3 Ед/л, АЛТ — 94,6 Ед/л. На ЭКГ — Синусовый ритм, ЧСС 80 в мин., нормальное положение ЭОС. Диффузные изменения миокарда ЛЖ. ЭХО-КГ выполнить оказалось невозможно, — не было акустического окна. МРТ сердца и биопсию миокарда выполнить в условиях центра было невозможно.

По решению консилиума состояние пациентки расценено как средней степени тяжести, коллективно установлен диагноз — иммуноопосредованный миокардит 3 степени. По жизненным показаниям назначена терапия преднизолоном из расчета 2 мг/кг внутривенно капельно с последующим постепенным снижением дозы и отменой препарата. На фоне проведенного лечения состояние пациентки значительно улучшилось, отмечена нормализация показателей крови. С учетом зарегистрированного нежелательного явления 3 степени на фоне терапии пембролизумабом препарат отменен.

Пациентка переведена в динамическое наблюдение. По данным компьютерной томографии, начиная с декабря 2021 (через 6 месяцев после завершения терапии, и далее каждые 3 месяца) полный ответ сохраняется. На момент написания статьи (октябрь 2023, 2 года после завершения терапии пембролизумабом) признаков прогрессирования заболевания не отмечается.

Результаты: клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность монотерапии пембролизумабом в качестве 1 линии терапии при лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака гортани с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Полный ответ, достигнутый через 6 недель после 1 введения препарата, сохраняется в течение более 2 лет, при этом в течение последних 1,5 лет терапия пембролизумабом не проводится. Редкое нежелательное явление — иммуноопосредованный миокардит 3 ст. — было купировано введением преднизолона в высоких дозах. Заключение: терапия пембролизумабом показывает высокую эффективность в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи при управляемой токсичности, что подтверждается как результатами регистрационного исследования KEYNOTE-048, так и данными реальной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ

В.М. Дальжинов

Место работы: ОГБУЗ «Боханская РБ», Бохан, Россия
Эл. почта: vyacheslav_dalzhinov@mail.ru

Цель: Изучить результаты применения интраоперационной экспресс-биопсии при диагностике рака гортани.

Материалы и методы: За период 2012–2022 гг. проведено диагностическое исследование рака гортани методом экспресс-биопсии у 34 больных мужского пола в возрасте от 45 до 67 лет. Данное исследование проводилось у больных, у которых при наличии клинической картины рака гортани различной локализации двух или трехкратное исследование биопсионного материала с помощью фиброскопа не позволяло выявить злокачественный рост опухоли. Под эндотрахеальным наркозом производилась ларингофиссура и под контролем операционной оптики, с применением зеленого света, из подозрительных на злокачественный рост участков гортани брался биопсионный материал для гистологического исследования. В термконтейнер этот материал через несколько минут доставлялся в патологическую лабораторию, где он обрабатывался экспрессметодом и через 20 минут сообщался результат гистологического исследования. В зависимости от результатов экспресс-биопсии выполнялась операция на гортани.

Результаты: Результаты проведенных исследований показали, что при гистологическом исследовании операци-

онного материала выявление рака в удаленных отделах гортани и ее фрагментах с пораженной злокачественным ростом тканью в 100% случаев совпало с результатом экспресс-биопсии.

Заключение: 1) Применение интраоперационной экспресс-биопсии облегчает выявление рака гортани при его эндолитном росте. 2) Использование этого метода позволяет выявлять виды рака гортани, обнаружить которые рутинными способами крайне трудно.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С НЕМЕДЛЕННОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Г.М. Колчанов

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: ikolchanov@me.com

Актуальность: Хирургическое лечение местнораспространенных злокачественных новообразований полости рта сопряжено с формированием сложных с анатомо-функциональной точки зрения комбинированных дефектов челюстно-лицевой области. Сложность восстановления дефектов челюстно-лицевой области в рамках комплексного лечения онкологических больных требует разработки новых методических подходов.

Цель исследования: Оценка качества жизни пациентов с различными видами восстановления дефектов челюстно-лицевой области после орофарингеальных резекций по поводу местнораспространенных злокачественных новообразований полости рта.

Материалы и методы: Всем пациентам, включенным в исследование выполнены расширенные орофарингеальные резекции с формированием комбинированных дефектов челюстно-лицевой области, не менее 6 месяцев назад. Для оценки клинических исходов использовался опросник EORTC QLQ-H&N35, состоящий из 35 пунктов, включающих в себя оценку интенсивности болевого синдрома, функций глотания, речеобразования, питания, а также степень социальной дезадаптации и сексуальную привлекательность. Работа проведена на основании наблюдений СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

В исследование включены 10 пациента после различных способов реконструкции, утраченных орофарингеальных структур, включая 2 пациентов после пластики свободным реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом с одномоментной дентальной реабилитацией.

клинических проявлений, трудностями дифференциальной клинической и морфологической диагностики, сложностью и опасностью хирургического лечения, которое в современных условиях должно выполняться в специализированных лечебных учреждениях, имеющих опыт и условия для ангиохирургических вмешательств.

Материалы и методы: Исследованы 12 больных с хемодектомами шеи, проходившие обследование и лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логина в период с 2017 по 2022 год. Среди них было 11 женщин и 1 мужчина. Средний возраст пациентов варьировал от 20 до 74 лет, составив в среднем 52 года. Средний период наблюдения составляет 23 месяца (от 20 до 66). У 11 пациентов была односторонняя локализация опухоли (у 6 — слева, у 5 — справа), у 1 пациентки была двусторонняя локализация опухоли. Метастазирование процесса было выявлено в 1 случае.

Результаты: Самая частая жалоба, которую предъявляли пациенты — опухолевидное образование на шее, причиняющее дискомфорт и формирующее косметический дефект (90%), головная боль (70%), дискомфорт в горле при глотании (20%), шум в ушах (10%). Физикальное обследование больных выявляло наличие объемного образования на шее средними размерами $35 \times 40 \pm 24$ мм. Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялось ультразвуковое триплексное сканирование и мультиспиральная компьютерная томоангиография БЦА. Согласно классификации Shamblin W.R. et al. (1971), пациенты с хемодектомами были разделены на группы: 1 тип — 6 пациентов, 2 тип — 4 пациентов, 3 тип — 2 пациента. В 1 случае каротидная хемодектома имела двустороннюю локализацию. Всего было радикально прооперировано 11 пациентов.

Радикальность удаления у пациентов была подтверждена данными МСКТ. В одном случае было выполнено двухэтапное оперативное лечение, интервал между операциями составил 1 месяц. У 10 больных опухоли были удалены без нарушения целостности сосудов шеи. В одном случае пациенту с 3 типом опухоли выполнено протезирование внутренней сонной артерии. Время оперативного вмешательства варьировалось от 60 до 190 минут. Интраоперационная кровопотеря составила от 100 до 500 мл (в среднем 200 мл). При гистологическом исследовании диагноз хемодектомы шеи был верифицирован во всех случаях. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Послеоперационные осложнения отмечены у 2 больных — у 1 пациента, оперированного в другом регионе, получил осложнение в виде ишемического инсульта в ипсилатеральном полушарии, в 1 случае паракатетериальный тромбоз левой бедренной вены. Летальных исходов не было. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии. У 1 пациента отмечено ранее генерализованное диссеминирование опухоли, в связи с этим в настоящее время он получил 4 сеанса пептид-рецепторной радионуклидной терапии (3 сеанса с ^{177}Lu , 1 сеанс с ^{225}Ac).
Заключение: Хемодектомы шеи — редкое заболевание области головы и шеи, составляющие около 0,6% всех опухо-

лей этой зоны. Хемодектомы чаще встречаются у женщин среднего возраста. Тщательное обследование с обязательным выполнением методов послыдного сканирования с болюсным контрастированием позволяет точно оценить распространенность опухоли и спланировать объем хирургического вмешательства. Риск развития осложнений для опухолей 3 типа существенно выше, чем для двух предыдущих типов. Радикальное удаление хемодектом 3 типа возможно лишь в сочетании с резекцией сонных артерий с последующим восстановлением магистрального кровотока. Лечение хемодектомой шеи должно проходить в рамках специализированных высокопоточных отделений.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

А.Я. Разумова, С.И. Кутукова, Е.В. Бородавина, А.И. Яременко, Н.Л. Петров

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: alserova@yandex.ru

Цель: Поиск предрасполагающих факторов развития радиойодного сиаладенита.

Материалы и методы: В ретро-проспективное исследование был включен 61 больной, получивший как минимум один сеанс РИТ по поводу заболеваний щитовидной железы: 28 пациентов (основная группа) с диагнозом: «Хронический сиаладенит/обострение хронического сиаладенита», получавшим обследование и лечение в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ, и 33 пациента без признаков поражения слюнных желез, наблюдающихся в отделении радиохirurgического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Результаты: Значимые результаты были получены при определении предрасполагающих факторов развития поражения слюнных желез на фоне или после проведения радионуклидной терапии: пол пациентов, их возраст и суммарно полученная доза радиойода (Гбк). Площадь под ROC-кривой, свидетельствующая о влиянии пола пациентов на риск развития поражения слюнных желез, составила $0,679 \pm 0,047$ (95% ДИ 0,447–0,637). Данная модель была статистически значима ($p = 0,0001$), хотя качество модели было средним. Женский пол являлся фактором повышенного риска поражения слюнных желез при проведении терапии радиоактивным йодом (чувствительность данного теста составила 96,43%, а специфичность — 39,39%). Анализ влияния возраста пациентов,

Опухоли головы и шеи

получающих терапию радиоактивным йодом, на риск развития поражения слюнных желез, выявил статистическую значимость построенной модели ($p < 0,0001$). Площадь под ROC-кривой, которая соответствует выявленной взаимосвязи между возрастом пациентов и развитием поражения слюнных желез на фоне и после проведения РИТ, составила $0,801 \pm 0,059$ (95% ДИ 0,679–0,892), что свидетельствует об очень хорошем качестве модели. Оптимальное пороговое значение возраста пациентов в точке cut-off составило 61 год, чувствительность данного показателя составила 85,71%, а специфичность — 72,73. При анализе общей суммарной дозы, полученной больными в ходе всех сеансов РИТ, было установлено, что пациенты контрольной группы получили значимо большую дозу, которая варьировала от 37,00 до 100,00 Гбк, медиана полученной дозы составила 51,90 Гбк [42,80–74,00] и у пациентов данной группы поражения слюнных желез в ходе терапии или после нее выявлено не было. Доза, полученная пациентами основной группы, варьировала от 2,56 до 6,77 Гбк, медиана дозы РИТ, после которой у пациентов этой группы развилось поражение слюнных желез, составила 3,86 Гбк [3,50–4,00], что было значимо меньше, чем в контрольной группе — $p < 0,0001$. При анализе влияния суммарной полученной дозы радиоiodа на риск развития поражения слюнных желез, площадь под ROC-кривой, свидетельствующей о наличии данного влияния, составила $1,000 \pm 0,000$ (95% ДИ 0,941–1,000). Данная модель была статистически значима ($p < 0,0001$), а качество модели было отличным. Оптимальное пороговое значение суммарной дозы РИТ, полученной пациентами за время проведения терапии, в точке cut-off составило 6,77 Гбк (чувствительность и специфичность данного показателя составили 100,00%, что свидетельствует о том, что суммарную дозу РИТ можно рассматривать и как скрининговый, и как конфирматорный показатель). На основании выявленных путем проведенного ROC-анализа пороговых значений каждого из рассматриваемых показателей, проведен однофакторный анализ их влияния на риск развития поражения слюнных желез у больных на фоне или после проведения РИТ. С целью определения истинной прогностической ценности рассматриваемых факторов на сроки развития поражения слюнных желез у пациентов, получивших как минимум один сеанс РИТ, все значимые параметры, выявленные в результате проведенного однофакторного анализа, были включены в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса. В модель, оценивающую влияние рассматриваемых факторов на сроки возникновения поражения слюнных желез после как минимум одного сеанса РИТ, были включены следующие показатели: пол, возраст пациентов (пороговое значение: ≤ 61 год), суммарная накопленная доза РИТ (пороговое значение: $\leq 6,77$ Гбк). В целом, построенная модель обладала статистической значимостью: $p < 0,0001$, а качество построенной модели было хорошим: $AUC = 0,793$ (95% ДИ 0,672–0,866). Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что независимыми показателями, имеющими статистиче-

ски значимое негативное влияние на риск развития поражения слюнных желез у пациентов, получивших как минимум один сеанс радиойодтерапии, были женский пол ($p = 0,0219$) и возраст 61 год и менее ($p = 0,0004$).

Заключение: Увеличивающийся риск поражения слюнных желез у отдельных групп пациентов (женщины; пациенты моложе 61 года), а также ранние сроки развития радиойодиндуцированных сиалоаденитов (медиана дозы РИТ, после которой у пациентов этой группы развилось поражение слюнных желез, составила 3,86 Гбк [3,50–4,00]) вызывает необходимость совершенствования профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска поражения слюнных желез при проведении радионуклидной терапии.

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ С ЦЕТУКСИМАБОМ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

А.И. Стукань^{1,2}, С.И. Кутукова^{3,4}, Р.А. Мурашко^{1,2},
Н.А. Цыган¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель: Анализ влияния клинических характеристик, показателей периферической крови и системной воспалительной реакции (СВР) на отдалённые результаты химиотаргетной с последующей поддерживающей таргетной терапией (ХТ + ТТ/ТТ) с Цетуксимабом при раке слизистой органов головы и шеи.

Материал и методы: В подгрупповой анализ проспективного наблюдательного исследования кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ включено 52 больных ПРГШ, получивших ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом за период 2020 по 2023 гг. на базе Клинического онкологического диспансера № 1, г. Краснодар. Исследование одобрено независимым этическим комитетом КубГМУ (протокол №87 от 24 марта 2020 г.). Ретроспективно проанализированы клинические характеристики и данные общего анализа периферической крови, рассчитаны индексы СВР до начала лечения и через 12–16 недель после старта ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом. Статистический анализ выполнен с использованием статистических программ Med Calc ver. 20.218 и пакета IBM SPSS statistics version 22.

Результаты: Проведение ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом привело к статистически значимому увеличению абсолютно-го числа эритроцитов (АЧЭ), повышению лимфоцитарно-моноцитарного индекса (LMR) и снижению индекса CBR SIM (отношение произведения нейтрофилов на моноциты к лимфоцитам) ($p < 0,05$) через 12–16 недель после начала терапии.

Выявлено статистически значимое снижение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при исходном АЧЭ $< 3,9 \times 10^{12}/л$ (АИС 0,780 (95% ДИ 0,616–0,944, $p = 0,0008$) и АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$ через 12–16 недель терапии (АИС 0,748 (95% ДИ 0,554–0,941, $p = 0,0120$). На непосредственную и отдаленную эффективность не влияли клинико-морфологические параметры, локализация, линия назначения терапии ($p > 0,05$).

На снижение ВБП близко к статистической значимости оказывал влияние индекс LMR $> 3,27$ через 12–16 недель терапии (АИС 0,685 (95% ДИ 0,486–0,885), $p = 0,0691$). Медиана продолжительности жизни (ПЖ) пациентов с момента начала ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом составила 28,0 месяцев (95% ДИ 17,0–48,0), а ВБП — 8,0 месяцев (95% ДИ 5,0–36,0). АЧЭ $> 3,8 \times 10^{12}/л$ через 12–16 недель от начала терапии связано со снижением риска прогрессирования на 79% (ОР 0,21, 95% ДИ 0,07–0,62, $p = 0,0047$). Достижение частичного ответа через 12–16 недель на фоне терапии ХТ + ТТ/ТТ снижает риск прогрессирования более, чем в 4 раза ($p < 0,05$). Модель, снижающая ВБП, включает: исходное АЧЭ $\leq 3,9 \times 10^9/л$; АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^9/л$ через 12–16 недель ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом и отсутствие частичного ответа на терапию по критериям RECIST 1.1 (AUC = 0,792 (95% ДИ 0,706–0,877), $p = 0,0079$)).

Заключение: Для прогнозирования эффективности ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом у больных ПРГШ возможно применение исходных показателей периферической крови и индексов CBR. Кроме этого, обнаружены корреляции этих параметров периферической крови через 12–16 недель терапии с эффективностью терапии. Увеличение абсолютного числа эритроцитов как маркера анемии описано в качестве опосредованного механизма блокирования сигнального пути EGFR Цетуксимабом путем снижения концентрации маркера системного воспаления IL-6, а соответственно и фактора анемии хронического заболевания, гепсидина.

Однако для достижения максимального результата при назначении ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом необходима не только персонализация терапии, но и коррекция анемии у больных ПРГШ.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Е. Борискова¹, У.В. Фарафонова¹, П.А. Панкова¹, И.Т. Зинкевич², Л.Е. Колоскова², Э.А. Рамазанова¹, Д.В. Зуйкевич¹, Н.С. Фещенко¹

Место работы: 1. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «МедЛаб СПб», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: boriskovam@gmail.com

Цель: Целью нашей работы являлось совершенствование хирургической тактики лечения папиллярного рака щитовидной железы и стратификации риска путем исследования уровня экспрессии натрий-йодного симпортера (НИС) и BRAF-мутации в первичной опухоли и регионарных метастазах.

Материалы и методы: В ходе выполнения нашего исследования обследовано 205 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, прооперированных с 2008 по 2022 гг. У 30 пациентов на дооперационном этапе исследование проводилось в материале ТАБ из первичной опухоли и регионарных метастазов. На дооперационном этапе нами было выполнено молекулярно-генетическое исследование материала пункционной биопсии. Методика определение наличия мутации V600E гена BRAF в материале ТАБ состояла в выделении ДНК из клеток, полученных в результате ТАБ щитовидной железы, выполнялось на сорбенте в присутствии солей гуанидина. Для выявления мутации T1799A (Val 600 Gln) в гене BRAF использовался метод аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Экспрессия НИС определялась методом проточной флуоресценции. Объем операции определялся действующими рекомендациями или при выявлении мутации гена BRAF в материале ТАБ, больным выполнялась тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, по согласованию с пациентом.

Результаты: Среди 205 пациентов с установленным по данным гистологического исследования диагнозом — папиллярный рак ЩЖ BRAF-мутация была выявлена с частотой 48% (99 пациентов из 205). При наличии мутации гена BRAF достоверно чаще можно выявить прорастание капсулы щитовидной железы, наличие мультицентричности и метастазы в локорегионарные лимфатические узлы ($p < 0,001$). Однако частота выявления каждого из этих признаков при BRAF позитивной опухоли составляет 67%, 76,8% и 52% соответственно. При использовании многомерного регрессионного анализа выявлено, что при наличии BRAF мутации хотя бы один из факторов агрессивного течения присутствует в 75,6% ($p < 0,001$). При исследовании экспрессии НИС наименьший уровень наблюдался у пациентов с рецидивом заболевания после радиойодтерапии (РЙТ) ($p = 0,0028$), тогда как у пациентов без рецидива уровень экспрессии НИС был достоверно выше. Таким образом, чем ниже экспрессия НИС, тем выше риск радиойодрезистентности опухоли и развития рецидива даже после РЙТ. В связи с этим, определяя на дооперационном этапе сниженный уровень экспрессии НИС, можно прогнозировать радиойодрезистентность и ставить показания к выполнению профилактической центральной лимфодиссекции.

Опухоли головы и шеи

При анализе уровня экспрессии НИС в первичной опухоли и метастатических регионарных лимфоузлах в группе пациентов, у которых отсутствовала BRAF мутация, значимая корреляция отсутствовала ($p = 0,347$). В группе же BRAF-позитивных пациентов обнаружена сильная высокозначимая корреляция Спирмена $R_s = 0,824$, $p = 0,00029$, то есть при наличии BRAF мутации с высокой долей вероятности мы можем прогнозировать снижение экспрессии НИС в регионарных метастазах по сравнению с первичной опухолью. Таким образом, у пациентов с BRAF-позитивной папиллярной карциномой выше вероятность снижения экспрессии НИС в регионарных метастазах и развитие радиойодрезистентности.

Заключение: Наличие BRAF-позитивного статуса первичной опухоли папиллярной карциномы щитовидной железы позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать снижение экспрессии натрий-йодного симпортера в регионарных метастазах. Снижение экспрессии натрий-йодного симпортера позволяет прогнозировать развитие радиойодрезистентности. Определение BRAF-статуса опухоли и экспрессии НИС на дооперационном этапе позволяют реализовать персонализированный подход в лечении пациентов с папиллярной карциномой.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА КАК ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ

А.И. Стукань^{1,2}, В.А. Порханов^{2,3}, Р.А. Мурашко^{1,2}, В.Н. Бодня^{2,3}, Н.А. Цыган¹, О.Ю. Чухрай¹, С.Д. Максименко¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. НИИ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия
Эл. почта: jolier86@bk.ru

Цель исследования: изучить диагностическую значимость локального иммунного ответа и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (ПК) при плоскоклеточном раке ротоглотки (РРГ).

Материалы и методы: В проспективное наблюдательное исследование кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ с 2020 года проводится набор пациентов с раком ротоглотки (протокол НЭК КубГМУ №87 от 24 марта 2020 г.). На момент среза данных в августе 2023 года включено 198 больных РРГ. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом на иммуногисто-стейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам p16 (INK4 BioGenex clone, 1:25), CD8 (clone, 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50),

CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone10D6 DBS, 1:200), PD-L1 (clone SP263 IHC Detection Kit, Ventana Medical Systems Roch) и системы визуализации HistoFine Universal Immunoperoxidase Polymer anti-Mouse and Rabbit. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (sTILs) оценены при окраске гематоксилином и эозином мононуклеаров и гистиоцитов опухолевой стромы. ВПЧ-позитивность признавалась при ядерном окрашивании p16INK4a более, чем 70% клеток включительно. Субпопуляционный состав лимфоцитов ПК оценен на проточном цитометре по связыванию с МКА. Изучены субпопуляции Т-ЛФ CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD3+CD4+CD25+, CD3+CD19-, NK- CD3-CD56, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, В-ЛФ CD3-CD19+. Статистический анализ выполнен в IBM SPSS Statistics v. 22».

Результаты: Медианы TILs, CD4, CD8, CD68, CD163, CD4/8, CD68/CD163, экспрессия PD-L1 в опухоли не различалась в зависимости от p16-статуса ($p > 0,05$). TILs $\geq 50\%$ связан курением в анамнезе и с высоким уровнем CD4 и CD8 ($p < 0,05$). РРГ у женщин в сравнении с мужчинами характеризуется более высоким уровнем CD4 ($p > 0,05$), иммунорегуляторным индексом (ИРИ) CD4/CD8 ($p = 0,021$), PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) и комбинированным показателем (CPS) ($p > 0,05$). При ВПЧ + статусе высокий уровень TILs и CD4 + Т-ЛФ коррелировали со стажем курения ≥ 10 пачка/лет. У некурящих больных ВПЧ + РРГ выявлены низкий уровень TILs ($p < 0,05$). Первичная консервативная терапия (индукционная полихимиотерапия (иПХТ) и ХЛТ/ДЛТ) проведена назначена 130 (65%) пациентам, результаты известны у 89 пациентов. В случае иПХТ выполнено исследование КТ через 10–12 недель.

При проведении ХЛТ/ЛТ выполнено обследование ПЭТ-КТ спустя 3 месяца от окончания курса. Полный ответ (ПО) и метаболический регресс опухоли отмечены у 38 больных, остаточная опухоль и прогрессирование — у 51 пациента. ПО связан с p16 + статусом и женским полом ($p > 0,05$), а метод терапии не влиял на ПО ($p > 0,05$). При p16– РРГ курение ≥ 20 пачка/лет ассоциировано с остаточной опухолью ($p < 0,05$). При p16 + остаточная опухоль связана с отсутствием курения в анамнезе и низким уровнем TILs ($p < 0,05$). В ROC-анализе на ПО влияли TILs $\geq 57,5\%$ (АИС 0,768, 95% ДИ 0,555–0,787, $p < 0,001$). CD4 $\geq 37,5\%$ (АИС 0,720, $p < 0,001$), CD8 $\geq 8,50\%$ (АИС 0,643, $p = 0,022$), ВПЧ + статус (АИС 0,649, $p = 0,049$). По данным субпопуляционного состава лимфоцитов ПК остаточную опухоль/прогрессирование предсказывал уровень NK-клеток (CD3-CD56 +) абсолютное число $\geq 248 \times 10^9/\text{л}$ (АИС 0,857, 95% ДИ 0,029–0,257, $p \leq 0,001$, Se 81%, Sp 70,6%) и процентное соотношение $\geq 0,75\%$ (АИС 0,824, 95% ДИ 0,043–0,310, $p \geq 0,75\%$, Se 92%, Sp 65%), а также субпопуляция NK-Т (CD3 + CD56 +) клеток $\geq 9 \times 10^9/\text{л}$ (АИС 0,765, 95% ДИ 0,073–0,398, $p = 0,004$, Se 91,7%, Sp 70,6%) и их процентное соотношение $\geq 7,55\%$ (АИС 0,795, 95% ДИ 0,038–0,372, $p = 0,001$, Se 87,5%, Sp 74%).

Заключение: Состав компонентов иммунного микроокружения РРГ и тип иммуносупрессии зависят от p16-статуса, стажа курения, пола и возраста пациента, что указывает на разный патогенез опухоли. При этом только курение яв-

ляется модифицируемым фактором иммунной супрессии. Выявленные предиктивные маркеры локального и системного иммунного ответа позволяют выделить неблагоприятные прогностические группы больных РРГ, кто не ответит на консервативную терапию на 1 этапе лечения. Это диктует необходимость своевременного выбора хирургической тактики со снижением частоты осложнений неэффективной консервативной терапии и уменьшения сроков до необходимого вмешательства. Также выявленные маркеры могут быть мишенями для разработки новых подходов к лекарственной терапии, в том числе способов иммуномодулирования.

РОЛЬ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МОТИВАЦИИ В ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И РЕСОЦИАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

М.Ш. Магомед-Эминов¹, Д.В. Уклонская^{2,3},
Ю.М. Зборовская¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; 2. ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», Москва, Россия; 3. Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия
Эл. почта: yu.khoroshkova@gmail.com

Цель: Благодаря существенному прогрессу онкологии и онкохирургии, в последние годы стабильно растёт процент выживаемости пациентов, страдающих опухолями головы и шеи. В связи с наличием специфических последствий хирургического лечения объёмных новообразований данной локализации, неизбежно повышается и процент инвалидизации, что остро ставит проблему максимально возможного восстановления нарушенных функций (функций дыхания и глотания, речи) для обеспечения достойного качества жизни как комплексную задачу реабилитации и ресоциализации. Современные исследования в области реабилитации пациентов данного профиля выделяют этапы реабилитации, делая акцент на междисциплинарном подходе: развитии медицинской, психологической, социальной сторон реабилитации, нутриционной поддержке, санаторно-курортном лечении, коррекционно-педагогической помощи. Наименее разработанным является психологическое сопровождение логопедического воздействия, которое представляет собой значимый аспект комплексной реабилитации пациентов данного профиля.
Материалы и методы: В разные периоды исследований под нашим наблюдением находились до 89 пациентов в возрасте от 23 до 82 лет, проходивших лечение в онкологическом отделении № 2 (опухолей головы и шеи) ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-МЕДИЦИНА». После хирургического лечения новообразований все пациенты приступали к курсу логопедических занятий с психологическим сопровождением в целях возвращения к привычному образу жизни. Педа-

гогическое воздействие было построено на индивидуальном подборе логопедических технологий, в зависимости от вида и степени выраженности речевых нарушений. Психологическое сопровождение осуществлялось, в том числе, при помощи бесед с пациентами в рамках смысловарративного подхода. Комплексный анализ полученных данных выявил, что прохождение полного курса восстановительных мероприятий позволяет достичь полного восстановления или значительного улучшения утраченных или нарушенных функций в 94% случаев. Существенной проблемой реабилитационного процесса является прерывание занятий по инициативе пациентов без уважительных причин. Смысловарративный анализ бесед с пациентами позволяет нам предположить, что наиболее вероятной причиной данного феномена является отсутствие или низкий уровень специальной реабилитационной мотивации, отличающейся от желания и стремления пациента восстановить нарушенные или утраченные функции до начала курса реабилитации.

Результаты: В исследовании мотивации пациентов в процессе реабилитации необходимо отметить, что мотивация к восстановлению функций как конечному результату отличается от мотивации к восстановлению функций как процессу, то есть последовательному преодолению реабилитационных мероприятий. Логопедическое воздействие требует, как значительных временных ресурсов, так и упорной работы пациента над собой во взаимодействии со специалистами и родными, способности конструировать собственную жизнь в новых условиях существования, в ситуации наличия болезни, операции, послеоперационных дефектов и нарушений функций. Таким образом, мы можем говорить о специальной реабилитационной мотивации, возникающей с началом восстановительных мероприятий, меняющейся в процессе их проведения и отличающейся от исходного стремления вернуть нарушенную либо утраченную речевую функцию.

Заключение: Современные возможности коррекционно-педагогической помощи способны значительно снизить уровень инвалидизации и вернуть пациента к полноценной жизни. Важной задачей является формирование специальной реабилитационной мотивации, позволяющей пациенту успешно пройти полный курс восстановительных мероприятий, достичь максимально возможного результата реабилитации и вернуться к обычной жизни.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ «ГАММА-НОЖ» В ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ: МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ

А.Г. Галбцова, В.А. Яровая, А.В. Голянов, В.В. Костюченко,
А.А. Яровой, Е.О. Малакшинова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: galbatsova.aiza@mail.ru

Опухоли головы и шеи

В настоящее время даже увеальные меланомы (УМ) больших размеров могут быть успешно пролечены с использованием хирургических подходов и методов лучевой терапии, одним из которых является стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» (СТРХГН). В настоящее время СТРХГН выступает методом лечения УМ альтернативным энуклеации.

Цель: представить результаты лечения УМ с помощью СТРХГН.

Материалы и методы: с использованием СТРХГН пролечено 81 пациент (81 глаз) с УМ. Женщин было 46 (56%), мужчин — 35 (44%). Средний возраст пациентов составил 47 лет (от 13 до 77 лет). МКОЗ до лечения варьировалась от 0,01–1,0 (средняя 0,5), предметное зрение ($> 0,3$) имело место в 44 случаях. Высота опухоли до лечения в среднем составила 8 мм (от 3,1 мм до 10,8 мм), протяжённость — 13,8 мм (от 8,7 мм до 20 мм). Предписанная доза облучения составила 30 Гр@50% в 62 случаях, 35 Гр@50% — в 12, 40 Гр@50% — в 5 и 50 Гр@50% — в 3 случаях. В исследовании оценивали дозы, приходящиеся на критические структуры. Так, максимальная лучевая нагрузка на хрусталик составила 35,5 Гр, на цилиарное тело — 53 Гр, на зрительный нерв — 62 Гр и макулу 65 Гр.

Результаты: У 97% пациентов удалось сохранить пролеченный с УМ глаз ($n = 78$). Контроль опухоли достигнут в 97% случаев ($n = 78$): у 16 пациентов достигнута клинически полная регрессия опухоли, у 62 — частичная, в 4 выявлен продолженный рост/рецидив. После СТРХГН средняя высота опухоли составила 5,8 мм (от 1,6 мм до 11,5 мм), протяжённость. Степень редукции опухоли после СТРХГН в среднем составила 30%. Средний показатель МКОЗ после СТРХГН варьировался от 0,001 до 1,0 (средний — 0,2).

Среди осложнений в 33 (41%) случаях выявляли катаракту, увеит лучевого генеза, ретинопатию (от макулярной отека до экссудативной отслойки сетчатки), нейропатию, гемофтальм, а также неоваскулярную глаукому. Метастазы УМ были выявлены в 3 случаях через 4, 36 и 81 месяц после СТРХГН соответственно.

Заключение: СТРХГН является эффективным и безопасным методом лечения УМ, позволяющим нередко в «патовых» ситуациях не только сохранить глаз, но и зрение.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ХОРИОИДЕИ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПО ДАННЫМ 10-ЛЕТНЕГО ОПЫТА

В.И. Мирошников, В.А. Яровая, Д.П. Володин, А.А. Яровой, А.Г. Галбацова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: vladimir.miroshnikov@icloud.com

Цель: Представить клиничко-диагностические особенности метастатического поражения хориоидеи на основе собственного опыта.

Материалы и методы: Проведён анализ медицинской документации и результатов обследования 47 пациентов, у которых в условиях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» был поставлен диагноз метастатическое поражение хориоидеи за период с 2013 по 2022 год. Средний возраст пациентов составил 55 лет (от 20 до 90 лет). При этом мужчин было 10, женщин — 37. Пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование с использованием как стандартных, так и специальных методов исследования: визометрия, тонометрия, периметрия, био микроскопия, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ в режиме В-сканирования) с определением локализации и размеров опухолевого очага, а также наличия и высоты вторичной отслойки сетчатки (ВОС), оптическая когерентная томография (ОКТ). В 6 случаях для морфологической верификации была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) по предложенной технологии. У большинства пациентов ($n = 39$, 83%) на момент постановки диагноза метастатическое поражение хориоидеи был известен первичный очаг: рак молочной железы ($n = 23$), рак лёгкого ($n = 7$), внутриглазная лимфома ($n = 3$), меланома кожи ($n = 2$), рак яичника ($n = 1$), рак почки ($n = 1$) альвеолярная саркома мягких тканей ($n = 1$), рак щитовидной железы ($n = 1$). В 17% случаев ($n = 8$) метастатическое поражение хориоидеи предшествовало постановке диагноза системного рака.

Результаты: Клиническая характеристика метастатического поражения хориоидеи, в 100% случаях, представлена центральной локализацией, малой высотой и большой протяжённостью очага, высокой вторичной отслойкой сетчатки (ВОС). По данным В-сканирования, средняя высота опухоли составила 4,27 мм (от 1,7 до 6,84 мм), средняя протяжённость опухоли — 9,4 мм (от 2,1 до 16,7 мм). ВОС выявлялась во всех случаях, а ее высота варьировалась от 0,2 до 5,3 мм (в ср. — 2,75 мм). По результатам ОКТ, у 17 пациентов была выявлена отслойка нейроэпителия, у 18 пациентов отслойка сочеталась с отеком нейроэпителия, у 12 пациентов отсутствовали данные ОКТ. Кроме того, во всех случаях определялся характерный волнообразный профиль передней поверхности опухоли и изменений прилежащего пигментного эпителия сетчатки (симптом "lumpy bumpy"). Наиболее часто в нашем исследовании, а именно у 26 пациентов метастатическое поражение хориоидеи было ассоциировано с раком молочной железы (55%). Второе место по частоте встречаемости занимал метастаз рака лёгкого — у 12 пациентов (25%). Метастазы других опухолей в хориоидею встречались значительно реже: у двух пациентов был выявлен метастаз меланомы кожи (4%), по одному случаю приходилось на случаи метастаза рака щитовидной железы ($n = 1$, 2%), альвеолярной саркомы мягких тканей ($n = 1$, 2%), рака почки ($n = 1$, 2%) и рака яичника ($n = 1$, 2%). В случае морфологической ве-

рификации внутриглазного очага ($n = 6$ (13%)) при проведении трансквитреальной ТИАБ диагноз метастатического поражения подтвержден во всех случаях: метастаз рака молочной железы — у одного пациента, рака легкого — у трех, рак почки — у одного пациента и рак яичника — в одном случае. Срок от момента диагностики первичной опухоли до диагностики внутриглазного новообразования варьировался от 0 до 3 месяцев.

Заключение: В связи с высокой частотой встречаемости метастазов в хориоидею их необходимо включать в диагностический поиск при выявлении внутриглазного новообразования. При выборе алгоритма диагностики следует учитывать онкологический анамнез. При этом, необходимо помнить, что клиническая картина метастазов опухолей различной локализации во многом является сходной. В случае отсутствия выявленного первичного очага возможной и целесообразной тактикой является проведение ТИАБ для морфологической верификации метастатического поражения хориоидеи.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Е. О. Малакшинова, А. Г. Галбацова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Цель: Представить первый опыт введения ИВВИАГ при ЛР, развившейся после ЛТ УМ.

Материалы и методы: ИВВИАГ при ЛР выполнено у 91 пациент (91 глаз), из них 41 (37%) пациент были мужчины, 48 (63%) — женщины. Средний возраст пациентов составил 54 года (от 14 до 89 лет). Брахитерапия с Ru-106 была проведена в 82 случаях, стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» — в 9. Время до возникновения МО в среднем составляло 12 месяцев (от 0 до 64). Средняя ОЗ до лечения составляла 0,34 (от 0,001 до 1,0). Параметр Thickness central (ТН) составлял 416 ± 170 , Macula cube (МС) — 11 ± 2 .

ИВВИАГ проводили по стандартной схеме согласно аннотации к препаратам. Среднее количество инъекций у пациента составило 2 (от 1 до 7).

Результаты: Улучшение или стабилизацию ОЗ отмечали в 43% и 32% соответственно. Средний показатель ОЗ после ИВВИАГ в момент последнего визита в среднем повысился и составил 0,4 ($p = 0,03$). Среднее значение ТН после лечения определено на уровне 295 ± 119 мкм ($p < 0,001$), МС — $10 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). В течение наблюдаемого периода ни в одном случае не выявлено осложнений.

Заключение: ИВВИАГ при лечении ЛР снижает высоту МО, улучшая или стабилизируя ОЗ.

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ИРИДОЦИЛИАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИСКУССТВЕННОЙ РАДУЖКИ

А. Д. Матяева, В. А. Яровая, Н. П. Соболев, А. Г. Галбацова,
Е. О. Малакшинова, А. А. Яровой

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: matyeva.lina@yandex.ru

Цель: На основании многолетних исследований представить результаты собственных исследований, посвященных удалению опухолей иридоцилиарной зоны с последующей оптико-реконструктивной реабилитацией.

Материалы и методы: В МНТК «Микрохирургия глаза» (г. Москва) за период с 1992 по 2023 гг. хирургическое удаление опухолей иридоцилиарной зоны с последующей оптико-реконструктивной хирургической реабилитацией с имплантацией искусственной радужки либо иридохрусталиковой диафрагмы выполнено 20 пациентам. Среди пациентов женщин было больше ($n = 13$, 65%), чем мужчин ($n = 7$, 35%). Средний возраст пациентов составил 51 год (от 15 до 80 лет). В патологический процесс с одинаковой частотой были вовлечены как левые ($n = 10$, 50%), так и правые ($n = 10$, 50%) глаза. Изолированно опухоли радужки имели место у 5 (25%) пациентов, опухоль цилиарного тела — у 1 (5%), опухоли радужки и цилиарного тела — у 14 (70%) пациентов. Средняя толщина новообразований, по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), составила 3,0 мм (от 0,5 мм до 9,7 мм), причем наиболее частой локализацией опухоли был нижний сектор. Средняя максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до вмешательства по поводу удаления опухоли составляла 0,6 (от 0,001 до 1,0). Распределение пациентов по МКОЗ представлено на рис. 1 (от 0,001 до 0,1–3 пациента (15%); от 0,15 до 0,4–3 (15%); от 0,45 и выше — 13 (65%). Роговичный астигматизм в предоперационном периоде составил в среднем $-1,3$ дптр (от $-0,5$ дптр до -3 дптр). Средний показатель внутриглазного давления (ВГД) — 18,9 мм рт. ст. (от 11 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст.), ВГД выше 21 мм рт. ст. наблюдали в 7 (35%) случаях. Значение ПЭК у всех пациентов не выходило за границы нормы, среднее число — 2500 кл/мм² (от 2248 кл/мм² до 2880 кл/мм²). Всем пациентам выполнена блокэксцизия различного объема: в 2 (10%) случаях секторальная иридэктомия, в 14 (70%) — иридоциклэктомия, в 4 (20%) — иридоциклохориоидсклерэктомия. По результатам гистологического исследования, по результатам которого в 18 случаях (90%) имела место меланома (веретенноклеточная ($n = 16$, 80%), эпителиоидноклеточная ($n = 1$, 5%), эпителиоидно-веретенноклеточная ($n = 1$, 5%)), в 1 случае (5%) киста и еще в 1 случае (5%) аденокарцинома. Во всех случаях удаленный блок тканей, по результатам гистологического исследования, имел свободные от опухоли края резекции. При этом для контроля

Опухоли головы и шеи

состояния глаза, в том числе местного рецидивирования, кроме биомикроскопии, всем пациентам выполняли УБМ, по данным которой во всех случаях визуализировался дефект радужной оболочки в виде колобомы различной протяженности без признаков рецидива опухоли. В результате проведенной блокэксцизии, до имплантации ИХД, средняя МКОЗ составляла 0,097 (от 1,0 до 0,02). Распределение пациентов по МКОЗ: от 0,001 до 0,1–6 пациентов (30%); от 0,15 до 0,4–6 (30%); от 0,45 и выше — 8 (40%). Роговичный астигматизм составил в среднем –3,0 дптр (от –0,5 дптр до –5,25 дптр). Среднее значение ВГД осталось сопоставимым с предоперационными значениями — 18,4 мм рт. ст. (от 10 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст.). В послеоперационном периоде все пациенты предъявляли жалобы на светобоязнь и оптические абберации, возникшие вследствие колобомы радужки и развившейся осложненной катаракты (n = 19, 95%). Данное обстоятельство являлось основанием для решения вопроса о проведении хирургического оптико-реконструктивного вмешательства.

Всем пациентам проведена фактоэмульсификация катаракты с последующей имплантацией иридохрусталиковой диафрагмы (ИХД) модели Н1 или F1 производства ООО «Репер-НН» (г. Нижний Новгород) (n = 16, 80%) либо интраокулярной линзы (ИОЛ) Acrysof IQ Natural (Alcon, США) и искусственной радужки модели Н0 или F0 производства ООО «Репер-НН» (г. Нижний Новгород) (n = 4, 20%) в сроки от 1 мес. до 111 мес. (в среднем — 26,3 мес.) после блокэксцизии. Цвет и фактуру ИХД или ИР подбирали по подобию здорового глаза при помощи каталогов для достижения наиболее успешного косметического результата. Расчет оптической силы ИОЛ производили при помощи оптических биометров IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec, Германия) и VERION (Alcon Laboratories Inc., США).

Результаты: В результате проведенного оптико-реконструктивного вмешательства у 17 пациентов (85%) острота зрения повысилась; у 2 (10%) пациентов — снизилась; у 1 (5%) — осталась неизменной. Средняя МКОЗ составила 0,39 (от 0,002 до 1,0), что на 0,29 выше предоперационных значений. Однако отмечено снижение остроты зрения в сравнении с исходной средней МКОЗ (0,6). Сила роговичного астигматизма в результате лечения увеличилась, составила в среднем –2,4 дптр (от –0,25 дптр до –6 дптр). Среднее ВГД снизилось на 2,6 мм рт. ст. и установилось на уровне 15,8 мм рт. ст. (от 9 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст.). Гипертензия в трех случаях (15%) была связана с частичным закрытием дренажной системы глаза краем ИХД. Значение ПЭК после двух этапов хирургических вмешательств снизилось, среднее число — 2066 кл/мм² (от 1040 кл/мм² до 2660 кл/мм²). В раннем послеоперационном периоде ни в одном случае не было выявлено отека и эндотелиальной недостаточности роговицы.

В когорте наших пациентов были выявлены следующие осложнения: вторичная глаукома (n = 2), буллезная кератопатия (n = 2), острый иридоциклит (n = 2), эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы в позднем послеопе-

рационном периоде (n = 1), острый эндофтальмит (n = 1), макулярный отек (n = 1), дислокация ИХД в витреальную полость (n = 1). Всем пациентам проведено соответствующее лечение осложнений. В одном случае (n = 1, 5%) выявлен рецидив меланомы по краю колобомы радужки, не смотря на край резекции, свободный от опухолевого роста, по результатам гистологического исследования. Пациенту выполнена энуклеация глаза. Во всех случаях удовлетворенность косметическим результатом от реконструктивного лечения была высокой. Общий срок наблюдения составил в среднем 68,9 месяцев (от 9 мес. до 148 мес.). За весь период ни в одном случае не было диагностировано отдаленных очагов метастазирования.

Заключение: Блокэксцизия при новообразованиях иридоцилиарной зоны, приводит к послеоперационным колобам радужной оболочки и, как следствие, к снижению остроты зрения. Микрохирургические технологии, используемые в настоящее время, позволяют значительно повысить клинично-функциональные результаты после удаления новообразований путем оптико-реконструктивного хирургического восстановления структур глаза путем имплантации искусственной радужки или иридохрусталиковой диафрагмы и позволяет повысить зрительные функции без повышения риска рецидивирования опухоли.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВВЕДЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

Е. О. Малакшинова, А. А. Яровой, В. А. Яровая, В. А. Письменская, А. Г. Галбацова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Цель: Представить первый опыт введения ИВВИАГ при ЛР, развившейся после ЛТ УМ.

Материалы и методы: ИВВИАГ при ЛР выполнено у 91 пациент (91 глаз), из них 41 (37%) пациент были мужчины, 48 (63%) — женщины. Средний возраст пациентов составил 54 года (от 14 до 89 лет). Брахитерапия с Ru-106 была проведена в 82 случаях, стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» — в 9. Время до возникновения МО в среднем составляло 12 месяцев (от 0 до 64). Средняя ОЗ до лечения составляла 0,34 (от 0,001 до 1,0). Параметр Thickness central (ТН) составлял 416 ± 170, Macula cube (МС) — 11 ± 2. ИВВИАГ проводили по стандартной схеме согласно аннотации к препаратам. Среднее количество инъекций у пациента составило 2 (от 1 до 7).

Результаты: Улучшение или стабилизацию ОЗ отмечали в 43% и 32% соответственно. Средний показатель ОЗ после ИВВИАГ в момент последнего визита в среднем повысился и составил 0,4 (p = 0,03). Среднее значение ТН после

лечения определено на уровне 295 ± 119 мкм ($p < 0,001$), МС — $10 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). В течение наблюдаемого периода ни в одном случае не выявлено осложнений.

Заключение: ИВВИАГ при лечении ЛР снижает высоту МО, улучшая или стабилизируя ОЗ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Стативко, И.А. Покатаев, Э.Р. Сабитов, Е.В. Царева, О.А. Кучевская, Т.Г. Антонова, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, В.Г. Шаталов, А.Б. Семенова, В.Н. Галкин

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель: Оценка эффективности терапии цетуксимабом нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ клинических данных пациентов с нерезектабельным или метастатическим ПРГШ, получавших химиотерапию (ХТ) с цетуксимабом в первой и последующих линиях с июля 2019 по май 2023 года в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ».

Результаты: В исследование включено 150 пациентов возрастом от 37 до 86 лет (медиана 63 года), из них 106 (71%) мужчин. У 60 (40%) пациентов локализацией первичной опухоли была полость рта, у 38 (25%) — ротоглотка, 18 (12%) — гортань, 27 (18%) гортаноглотка, 5 (3%) — верхнечелюстная пазуха, у 2 (2%) — другие локализации. У 90 пациентов (60%) определен статус PD-L1: CPS0 у 43 (48%), CPS $\geq 1-19$ — у 28 (31%), CPS ≥ 20 — у 12 (13%), у 7 пациентов (8%) положительный статус PD-L1 за счет TPS. 117 пациентов (78%) получили ХТ с цетуксимабом в первой линии терапии нерезектабельного рецидива или метастатического процесса, 25 (17%) — во второй линии, 8 (5%) — в последующих линиях. Большая часть пациентов получала лечение по схеме цетуксимаб паклитаксел карбоплатин — 71 пациент (47%), 46 (31%) — по схеме ТРЕх (цетуксимаб доцетаксел цисплатин), 27 (18%) — EXTREME (цетуксимаб платина 5-фторурацил), 6 (4%) — другие схемы. Объективный ответ (полный частичный) зарегистрирован у 67 пациентов (45%), стабилизация — у 62 (41%), прогрессирование — у 18 (12%), у 3 (2%) эффект не оценен. Частота контроля над заболеванием — 86%. Медиана глубины эффекта составила –25% (от –100% до 520%). Медиана времени без прогрессирования (ВБП) во всей когорте составила 8,8 месяцев (медиана наблюдения 11,2 месяцев), медиана общей выживаемости (МОВ) — 18,1 мес., однолетняя ОВ — 70,3%. При ECOG0 МВБП составила 26,5 мес., ECOG1 — 8,8 мес., ECOG2 — 5,8 мес.

Медиана ОВ при использовании цисплатина в составе схемы ХТ была выше (28,6 мес.), чем при схемах с карбоплатином (15,2 мес.) ($p = 0,24$). Назначение иммунотерапии (ИТ) до или после цетуксимаба увеличивало ОВ до 13,7 мес. (6,9 мес. в группе без ИТ). При назначении ИТ до цетуксимаба МОВ составила 10,6 мес., а при использовании ИТ после цетуксимаб-содержащих схем — 13,1 мес. В зависимости от PD-L1 статуса МВБП составляла 8,1/8,8/9,1 мес. при CPS0/1–19/ ≥ 20 соответственно, МОВ — 18,7/17,4/15,3 мес. (CPS0/1–19/ ≥ 20). Поддерживающая терапия цетуксимабом после завершения ХТ значительно увеличила МВБП (12,4 vs 7,1 мес., HR 0,35 (0,21–0,58, $p < 0,001$) и МОВ (27,1 vs 15,2 мес., HR 0,36 (0,19–0,68, $p = 0,002$) в сравнении с отказом от поддерживающего лечения.

Заключение: Применение таргетной терапии демонстрирует сопоставимые с регистрационными показателями эффективности. Включение иммунотерапии в алгоритм лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи приводит к увеличению их продолжительности жизни, однако требуются дальнейшие исследования оптимальной последовательности ИТ и таргетной терапии.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ОДНОРУКАВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С III–IVA СТАДИЯМИ РАКА РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

О.А. Стативко¹, И.А. Покатаев¹, Э.Р. Сабитов¹, М.В. Носова¹, А.Ю. Сыслова¹, Т.Г. Антонова¹, Е.С. Кузьмина¹, М.А. Лядова¹, Г.Р. Ализаде², П.С. Феоктистова², А.А. Гаврилюкова³, Т.Б. Стрельникова³, В.Г. Шаталов¹, А.Б. Семенова¹, С.А. Кравцов¹, Л.П. Яковлева², Л.Г. Жукова², Д.Л. Строяковский³, В.Н. Галкин¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб №62», Истра, Красногорск
Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и токсичности индукционной химиоиммунотерапии (ИХИТ) у пациентов с местно-распространенным раком ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

Материалы и методы: С апреля 2022 года в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» совместно с МКНЦ им. А.С. Логинова и МГОб №62 проводится проспективное нерандомизированное однорукавное исследование II фазы. Пациентам с PD-L1 позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортани и гортаноглотки III–IVa стадий проводятся 3 курса химиоиммунотерапии по схеме: пембролизумаб 200 мг в 1 день цисплатин 100 мг/м² в 1 день 5-фторурацил 1000 мг/м² 1–4 дни 21-дневного цикла. При отсутствии

Онкогематология

прогрессирования в зависимости от полученного ответа выполняется (химио) лучевая терапия (ХЛТ).

Результаты: В исследование включен 81 пациент возрастом от 36 до 78 лет (медиана 60 лет), из них 68 (84%) мужчин, 13 (16%) женщин. У 55 пациентов (68%) — рак ротоглотки (в 45% случаев — HPV-позитивный), у 13 (16%) — рак гортаноглотки, у 8 (10%) рак гортани, у 5 (6%) рак ротогортаноглотки. По стадиям T и N пациенты распределены следующим образом: T1 — 8 чел. (10%), T2–13 (16%), T3 — 20 (25%), T4 — 40 (49%), N0 — 13 (16%), N1 — 14 (17%), N2 — 32 (40%), N3 — 22 (27%). Опухоли 25 пациентов (31%) имеют высокий уровень экспрессии PD-L1 (CPS > 20), у остальных 56 (69%) — CPS ≤ 1–19. На момент анализа 77 пациентов (95%) завершили иХИТ, у 72 выполнена оценка эффективности: 11 (15%) пациентов достигли полного ответа, у 33 (46%) — частичный ответ, у 25 (35%) — стабилизация, и 3 (4%) — прогрессирование. Частота объективного ответа составила 61%. 63 пациента (78%) завершили курс ХЛТ, 9 (11%) пациентов — в процессе ХЛТ, 1 пациент получает паллиативную химиотерапию. 4 пациента (5%) не получили ХЛТ по причине смерти (2 — прогрессирование, 2 — вирусная пневмония). Данные по оценке эффекта после 2 этапов лечения доступны для 48 человек: полный ответ — 32 (67%), частичный ответ — 14 (29%), у 2 (4%) — стабилизация. Нежелательные явления 3–4 степени на фоне индукционной терапии зарегистрированы у 23% пациентов, чаще встречалась гематологическая токсичность. 12 (14,8%) пациентов умерли за период наблюдения: 6 (7%) — от прогрессирования процесса, 3 (4%) — обострение хронических заболеваний, 3 (4%) — осложнения на фоне проводимого лечения (2 — пневмонии, 1 — острое нарушение мозгового кровообращения).

Заключение: высокая частота объективного ответа и сравнительно более низкая токсичность режима позволяет продолжить изучение роли иХИТ в лечении местно-распространенного рака головы и шеи.

■ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

NGS-ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ РН-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

А. Н. Кириенко¹, Е. В. Мотыко¹, Д. В. Кустова¹, И. В. Лепянен¹,
Т. Н. Герт¹, Е. В. Ефремова¹, В. А. Шуваев^{1,2}, С. В. Сидоркевич¹,
И. С. Мартынкевич¹

Место работы: 1. ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: kirienkoann@yandex.ru

Цель: Оценить возможности использования NGS в диагностике и определении прогностических особенностей течения заболевания у РН-МПН пациентов на основе выявляемых патогенных и мутаций неясного значения (VUS).

Материалы и методы: В исследование включено 58 пациентов (21 мужчина и 37 женщин, Me = 51 год). Диагноз РН-МПН был ранее установлен у всех больных: ПМФ (33/58), ИП (1/58), ЭТ (18/58). Мутации в гене JAK2 была выявлена у 32/58, CALR — 8/58, MPL — 3/58, тройной негативный статус — у 15/58 пациентов. У всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием панели из 121 генов со средней глубиной прочтения 200х или 1000х на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3% порог частоты встречаемости аллеля. Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и Varsome. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с оценкой статистической значимости с помощью теста Кокса–Мантла.

Результаты: Патогенные мутации, помимо драйверных, были выявлены у 25/58 пациентов, в среднем определялось 2 мутации (от 1 до 5 у одного пациента). Данные гены выполняют различные функции — эпигенетической регуляции (ASXL1 (11/58), TET2 (8/58), IDH1 (2/58), EZH2 (1/58), SETBP1 (1/58)), сплайсинга PHK (SRSF2 (3/58), U2AF1 (2/58), DDX3X (1/58)), передачи сигнала (CBL (1/58), EP580 (1/58), RAS-семейство (5/58), APC (2/58)) и ремоделирования хроматина (ATRX (2/58)). Было показано достоверное влияние ($p = 0,0103$) данных мутаций на прогрессию заболевания совместно с драйверными мутациями по сравнению с группой пациентов с мутациями только в драйверных генах. У 6/15 пациентов с тройным негативным статусом выявили патогенные мутации в генах ASXL1 (2/6), SRSF2 (2/6), IDH1 (1/6), NRAS (1/6), HRAS (1/6), RUNX1 (1/6), что позволило подтвердить клональность заболевания. У 51/58 (88%) пациентов были выявлены VUS, в среднем определялось 3 мутаций (от 1 до 10 мутаций у одного больного) в 53 генах. Аннотация данных генов с помощью сервиса gprofiler показала, что 16/53 являются участниками сигнальных путей — JAK-STAT, PI3K-Akt, HIF1, NOTCH1, Hedgehog. Сочетание VUS в генах-участниках сигнальных путей с драйверной или патогенной мутацией было достоверно ассоциировано с снижением медианы времени до прогрессии заболевания ($p = 0,05$) и со снижением общей выживаемости ($p = 0,0024$) по сравнению с группой, у которых были обнаружены только драйверная или патогенная мутации.

Заключение: Данные, полученные при применении NGS технологии, позволяют подтвердить клональную природу заболевания и оценить прогноз течения заболевания для пациентов с РН-МПН. Показано влияние мутаций неясного значения в генах-участниках сигнальных путей совместно с патогенными мутациями на общую выживаемость и прогрессию заболевания. На сегодняшний день актуальным является расширение панели секвенируемых генов для пациентов с диагнозом РН-МПН и изучение мутаций с неизвестным пока клиническим значением.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. Мотыко¹, М.А. Михалева¹, С.В. Волошин^{1,2}, Д.В. Кустова¹, А.Н. Кириенко¹, Т.Н. Герт¹, И.В. Леппянен¹, С.Ю. Линников¹, А.Д. Гарифуллин¹, Е.В. Ефремова¹, А.А. Кузьева¹, А.В. Шмидт¹, А.Ю. Кувшинов¹, И.С. Мартынкевич¹, С.В. Сидоркевич¹

Место работы: 1. ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: katterina@mail.ru

Цель: Проанализировать генетические aberrации у больных ХЛЛ, используя метод секвенирования следующего поколения (NGS), и оценить их влияние на прогноз.

Материалы и методы: Исследовано 67 пациентов с диагнозом ХЛЛ, медиана возраста составила 62 года (27–82). Мутационный статус генов тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV) оценивали методом секвенирования по Сэнгеру (порог гомологии 98%). NGS выполнялось с использованием панели из 118 генов на секвенаторе Miseq (Illumina).

Результаты: У 21,1% пациентов выявили мутированный статус VH-генов, у 78,9% — немутированный. Методом NGS выявлены мутации у 59/67 (88,1%) больных. Всего обнаружена 151 мутация: 124 миссенс-мутаций, 8 нонсенс-мутаций, 15 со сдвигом рамки считывания, 3 мутации в областях сплайсинга и 1 делеция без сдвига рамки считывания. Наиболее часто ($\geq 1\%$) мутации выявлены в следующих генах: NOTCH1 (22,4%), SF3B1 (17,9%), XPO1 (16,4%), TP53 (14,9%), MGA (9,0%), ATM (7,5%), IKZF3 (7,5%), в 4,5% случаях — в генах FBXW7, RPS15, BRAF и в 3,0% случаях — в генах BIRC3, NOTCH2, KRAS. Высокая мутационная нагрузка (2 и более мутаций) обнаружена у 40/60 (66,7%). Мутации в рецепторе NOTCH1 ассоциированы с немутированным статусом IGHV ($p = 0,002$), а также с наличием мутаций в гене TP53 ($p = 0,002$). На сегодняшний день накопилось большое количество данных, указывающих на участие XPO1 в онкогенезе и возможность использования его в качестве терапевтической мишени при ХЛЛ. В нашем исследовании все патогенные мутации в гене XPO1 найдены в кодоне E571, также обнаружены 3 мутации с неизвестным клиническим значением (D624G у 2 больных и с.591–3dupT). Обнаружена ассоциация мутаций в опухолевом супрессоре TP53 с del17p ($p = 0,001$) и мутациями в гене XPO1 ($p = 0,002$). У 3/10 больных с мутациями в TP53 аллельная нагрузка мутации была ниже 10%. Показано, что более короткая продолжительность ТТФТ наблюдалась у пациентов с немутированным статусом IGHV ($p = 0,043$), мутациями в генах NOTCH1 ($p = 0,026$) и SF3B1 ($p = 0,081$). При исследовании ОВ наиболее неблагоприятный исход ассоциировался

с мутациями в гене SF3B1 ($p = 0,024$) и с немутированным статусом IGHV ($p = 0,038$).

Заключение: Молекулярно-генетический профиль пациентов с ХЛЛ высоко гетерогенен. Наиболее часто выявлены мутации в генах NOTCH1, SF3B1, TP53, XPO1 и MGA. Результаты NGS в сочетании с клинической стадией заболевания, хромосомными aberrациями, мутационным статусом IGHV помогают выявить пациентов, которые имеют высокий риск неблагоприятного течения заболевания и, следовательно, нуждаются в более тщательном наблюдении.

МУТАЦИИ С НЕЯСНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ЗНАЧЕНИЕМ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИТК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ?

Д.В. Кустова¹, А.Н. Кириенко¹, Е.В. Мотыко¹, И.В. Леппянен¹, Т.Н. Герт¹, Е.В. Ефремова¹, Е.В. Морозова², В.А. Шуваев^{1,3}, С.В. Сидоркевич¹, И.С. Мартынкевич¹

Место работы: 1. ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: dasha_94-07@mail.ru

Цель: Используя NGS данные оценить влияние BCR::ABL-независимых мутаций с неизвестной клинической значимостью (VUS) на развитие резистентности к ИТК у больных ХМЛ.

Материалы и методы: В исследование включено 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин) (Me = 44) и 11 пациентов, ответивших на лечение (5 мужчин и 6 женщин) (Me = 58). Цитогенетический анализ показал наличие дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) у 23% пациентов с резистентностью и у 18% пациентов, ответивших на лечение ($p = 0,043$). Для всех пациентов было проведено NGS исследование миелоидной панели из 118 генов с глубиной прочтения 200x–1000x на приборе MiSeq (Illumina). Клиническую значимость обнаруженных мутаций оценивали по базам данных COSMIC и VarSome. Функциональная аннотация генов проводилась с помощью базы данных KEGG.

Результаты: В группе ответивших на лечение VUS обнаружены у 81% пациентов. Наиболее часто мутации встречались в генах TET2 (4/11), KMT2D (1/11), NF1 (3/11). В группе с устойчивостью к терапии мутации с неясной клинической значимостью обнаружены у всех пациентов ($p = 0,01$). Наиболее часто мутации встречались в генах NF1 (3/32), TET2 (5/32), KMT2D (4/32), NOTCH2 (2/32), BCR (2/32), ETV6 (2/32), ATM (2/32). Согласно данным KEGG PATHWAY многие из обнаруженных генов такие, как PTEN, NF1, BRAF, ATM, KLF2, PIK3CB, STAT3 участвуют в сигнальных путях

Онкогенетика

FOXO и EGFR. Сигнальные пути FOXO и EGFR контролируют широкий спектр клеточных функций, важных для онкогенеза. У пациентов с мутациями в сигнальном пути FOXO наблюдается больше двух ДХА. У таких пациентов обнаруживается сочетание трисомии 8 хромосомы и изо-хромосомы 17q, моносомии 7 хромосомы и транслокации t(3;12), трисомии 8 хромосомы, изохромосомы 17q и дупликации дериватной хромосомы 22. Медиана беспрогрессивной выживаемости пациентов с мутациями в сигнальных путях FOXO или EGFR составляет 16 месяцев, в то время как у больных без мутаций в сигнальных путях FOXO или EGFR медиана составила 21 месяц. У больных без мутаций в сигнальных путях FOXO или EGFR ДХА медиана не достигнута ($p = 0,039$). За все время наблюдения у 60% пациентов с мутациями в сигнальных путях EGFR или FOXO БМО так и не был достигнут, несмотря на несколько линий терапии. Данный факт говорит о возможном совместном влиянии двух этих факторов на развитие резистентности.

Заключение: NGS исследование позволило выявить VUS у всех пациентов, однако, генетический ландшафт резистентных пациентов более разнообразен, чем у ответивших на лечение ИТК. В группе с резистентностью наибольшее количество мутаций было обнаружено в генах участниках сигнальных путей FOXO и EGFR, а наличие их взаимосвязи с ДХА подчеркивает их важность в формировании устойчивости к терапии ИТК.

■ ОНКОГЕНЕТИКА

ПРОТИВОМЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ
ГЕНОВ СТВОЛОВОСТИ

М. К. Ибрагимова, Н. В. Литвяков

Место работы: НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия

Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Цель: В настоящей работе было проведено исследование механизма дедифференцировки опухолевых клеток с использованием клеточных линий и ингибиторов генов стволовости (ГС).

Материалы и методы: Культивирование линий клеток. Исследованы стандартные клеточные линии рака молочной железы (РМЖ) BT474, BT-549, MDA-MB-231, MDA-MD-468, MCF7, SK-BR-3 и T47D. Клетки были культивированы в CO₂-инкубаторе в стандартных условиях. Использование ингибиторов. Для исследования влияния амплификации генов стволовости на процесс дедифференцировки маммосферообразования в лунки были добавлены инги-

биторы ГС: BIBR1532-ингибитор гена TERT, 10058-F4-ингибитор гена MYC и FLI-06-ингибитор гена NOTCH1, по одному и смеси всех трех ингибиторов.

Результаты: Оценено влияние ингибиторов ГС на дедифференцировку опухолевой линии T47D. Показано, что FLI-06 практически полностью ингибирует способность CD44- клеток к дедифференцировке, но в меньшей степени влияет на клетки дикого типа. BIBR1532 полностью ингибирует способность клеток дикого типа образовывать маммосферы, но часть клеток CD44- сохраняет способность к дедифференцировке, образуя соразмерные контролю маммосферы. Ингибитор 10058-F4 снижает количество маммосфер и в клетках дикого типа, и в популяции сортированных CD44- клетках. Все 3 ингибитора полностью ингибируют образование маммосфер. На 3 сутки после воздействия 3 ингибиторов в CD44-сортированных клетках с ИЛ6 по сравнению с клетками CD44- без ингибиторов, активно образующих маммосферы, снижена экспрессия в 2 и более раза генов BMI1, CDK6, MYC, FZD9, NOTCH1 и повышена экспрессия генов KLF5, KLF6 и SOX2.

Оценена противометастатическая активность 3 химических ингибиторов ГС на модели карциномы легких Льюис (LLC). Индукцию метастазов проводили, вводя клетки опухоли мышам C57Bl/6 непосредственно в кровоток. В результате проведения эксперимента по исследованию влияния 3 ингибиторов ГС (инкубация клеток с ингибиторами перед введением опухолевых клеток, оценка жизнеспособности опухолевых клеток, внутривенное введение и оценка метастазирования в легких) достигнуто 100% ингибирование метастазирования на модели LLC.

Заключение: Низкомолекулярные ингибиторы ГС обладают способностью подавлять дедифференцировку опухолевых клеток и способны предотвратить метастазирование на примере LLC. Разработка противометастатических препаратов с использованием представленных ингибиторов ГС является перспективным направлением.

Финансирование: Работа поддержана грантом РФФИ 21-15-00243 «Подавление способности опухолевых клеток к стволовой пластичности для предотвращения развития метастатической болезни».

ТАРГЕТНЫЙ АНАЛИЗ ФРАГМЕНТИРОВАНИЯ
СЦДНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
С ПОМОЩЬЮ ЦИФРОВОЙ КАПЕЛЬНОЙ ПЦР

А. С. Хромова¹, А. П. Коваль¹, К. А. Благодатских¹, Я. А. Штыкова², Н. Е. Кушлинский³, И. В. Житарева¹, Д. М. Чудаков¹, Д. С. Щербо¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: nastiakoalst@gmail.com

Цель: Анализ свободно циркулирующей ДНК (сцДНК), выделенной из плазмы крови, является перспективным направлением в сфере малоинвазивной диагностики онкологических заболеваний. В связи с этим актуальной задачей становится определение характеристик, отличающих сцДНК из опухолевых и здоровых клеток. Целью данной работы было исследование возможности применения цифровой капельной ПЦР для анализа показателей фрагментированности сцДНК крови пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы: В исследовании принимали участие 63 пациента с колоректальной аденокарциномой и 36 здоровых доноров (51 мужчина и 48 женщин, средний возраст: $63,5 \pm 7,7$). Диагноз пациентам с аденокарциномой был поставлен после клинической и радиологической диагностик, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Образцы венозной крови здоровых доноров были предоставлены ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА РФ. Подготовка образцов включала в себя выделение сцДНК из плазмы крови. Для детекции «коротких» (< 80 п. о.), ассоциированных с сцДНК из опухоли, и «длинных» (> 150 п. о.), ассоциированных с неопухолевой сцДНК, фрагментов в отобранных регионах открытого и закрытого хроматина использовался метод цкПЦР.

Для анализа значимости показателей фрагментированности сцДНК использовались критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, U-критерий Манна–Уинтни и анализ связи методом Спирмена. Для разработки решающего правила для разделения пациентов с колоректальной аденокарциномой и здоровых доноров на основе показателей фрагментированности, полученных с помощью цкПЦР, использовался метод логит-преобразования функции логистической регрессии с последующим выбором отрезной разделяющей точки. Для оценки качества классифицирующей модели использовался ROC-анализ, критерии Найджелкерка (мера определенности), Хосмера–Лемешова (требуемый уровень значимости $p > 0,05$) и Хи-квадрат (требуемый уровень значимости $p < 0,05$).

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (номер гранта: 20-75-10008).

Результаты: С использованием экспериментальных данных и данных литературы были выбраны 2 геномных локуса, изменение конформации хроматина и паттернов фрагментирования в которых ассоциировано с наличием колоректальной аденокарциномы (локусы OCR1 и OCR2). В качестве контрольного региона был выбран локус со стабильной конформацией хроматина, обозначенный CCR. Участники исследования были распределены на две когорты согласно исследуемым геномным локусам: в первую когорту вошли участники, для которых таргетный анализ фрагментирования сцДНК проводили для регионов OCR1 и OCR2 (32 пациента и 18 здоровых доноров), во вторую — для регионов OCR1 и CCR (31 пациента и 18 здоровых доноров).

В ходе анализа литературы были разработаны и отображены показатели фрагментированности сцДНК, которые могут быть получены с помощью анализа сцДНК в отобранных регионах методом цкПЦР. В ходе анализа значимости показателей производилась проверка соответствия распределения показателей нормальному закону распределения, проверка значимости различий значений показателей в исследуемых группах и анализ попарных корреляций. В результате анализа значимости показателей фрагментированности в исследуемых попарно локусах были отобраны наиболее перспективные показатели, значимо различающиеся в группах пациентов и имеющие клиническое значение. С использованием полученных данных были построены предсказательные модели для двух когорт с попарно исследуемыми регионами (OCR1-OCR2 и OCR1-CCR). Вследствие ограничений на число исследуемых показателей каждое решающее правило включало в себя до 5 переменных.

В качестве итоговой предсказательной модели было выбрано решающее правило для регионов OCR1-CCR, включавшее в себя 4 показателя (абсолютное количество копий длинных фрагментов в регионе OCR1, индекс целостности для сцДНК в регионе OCR1, количество копий длинных фрагментов в регионах OCR1 и CCR на нанограмм ДНК). Выбранная модель прошла критерии качества модели (критерий Хосмера–Лемешова — $p = 0,306$; Хи-квадрат — $p < 0,01$, критерий Найджелкерка равен 0,581). На основе данных классификации была построена характеристическая кривая; площадь под кривой составила $0,896 \pm 0,051$ (95% ДИ [0,794; 0,996]). Отрезная точка была выбрана согласно требованию к максимальным значениям чувствительности и специфичности. Если рассчитанное значение решающего правила для пациента было больше или равно отрезной точке, то исследуемый пациент относился к группе с колоректальным раком, если меньше, то к группе здоровых доноров. Для отобранной отрезной точки, чувствительность и специфичность составили 0,903 (95% ДИ и 0,833 (95% ДИ [0,586; 0,964]) соответственно.

Заключение: Таким образом, были разработаны решающие правила для разделения больных колоректальной аденокарциномой и здоровых доноров с помощью показателей фрагментированности сцДНК в трех отобранных регионах. В качестве итогового было выбрано решающее правило для регионов OCR1-CCR, включавшее в себя 4 показателя фрагментированности, значимо различающиеся в группах пациентов и имеющие клиническое значение. Была выявлена прогностическая ценность подобного подхода к диагностике колоректального рака, однако необходима дальнейшая валидация разработанных правил для улучшения точности результатов классификации.

Онкогенетика

**ОПЫТ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ
МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ
НЕСТАБИЛЬНОСТИ МЕТОДОМ NGS
У ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ
ОПУХОЛЯМИ ПО ОПУХОЛИ
И ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ**

А.А. Лебедева¹, В.Д. Якушина^{1,2}, Т.В. Григорьева^{1,3,4},
О.А. Кузнецова^{1,5}, Е.В. Белова^{1,6}, А.И. Кавун¹, С.И. Алия-
рова¹, Е.М. Веселовский¹, А.А. Трякин⁵, М.Ю. Федянин^{4,5,7},
В.А. Милейко¹, М.В. Иванов^{1,8}

Место работы: 1. ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия; 2. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия; 3. ГНЦ ФГБНУ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия; 4. ФГАОУ «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 5. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 6. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия; 7. ММКЦ «Коммунарка» Минздрава России, Москва, Россия; 8. МФТИ (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

Эл. почта: maksim.v.ivanov@phystech.edu

Цель: Ввиду внедрения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) для лечения широкого спектра солидных опухолей, в том числе всех солидных опухолей при наличии микросателлитной нестабильности (MSI), разработка методов для высокоточного детектирования MSI при помощи секвенирования следующего поколения (NGS) является востребованной задачей прецизионной онкологии.

Материалы и методы: Для разработки метода определения MSI были предварительно отобраны микросателлитные повторы (локусы). Валидация тест-системы проводилась с использованием биологического материала пациентов с различными солидными опухолями: Г1-архивный FFPE материал пациентов с известным статусом микросателлитной нестабильности (метод определения — ИГХ/ПЦР); Г2-архивный парный (FFPE/цодНК) материал пациентов с онкологическими заболеваниями, в которых крайне редко встречается (< 1%) микросателлитная нестабильность (ИГХ/ПЦР не проводилось); Г3-парный (FFPE/цодНК) материал MSI пациентов. Для всех пациентов (Г1, Г3) по FFPE материалу был проведен анализ MSI конвенциональными методами («золотой стандарт»): ИГХ (анализ экспрессии MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) и ПЦР (анализ локусов NR-21, BAT-26, BAT-25, NR-24, NR-27). Положительными (MSI) считались случаи, когда по результатам одного из конвенциональных методов анализа (ПЦР или ИГХ) выявлялся MSI статус. Отрицательными (MSI-) считались случаи, при которых по результатам ИГХ, и ПЦР был MSI- статус. Детектирование MSI в данных секвенирования производилось с помощью анализа представленности k-меров 28 микросателлитных повторов.

Результаты: Всего были проанализированы образцы 109 пациентов: у 43 (39,4%) пациентов был немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), у 30 (27,5%) был колоректальный рак (КРР), у 16 (14,7%) был рак молочной железы (РМЖ), у 13 (11,9%) была меланома кожи, у 6 (5,5%) был рак желудка (РЖ), у 1 (0,9%) пациента была опухоль ЖКТ без уточнения. У 13 (12%) пациентов была I стадия заболевания, у 16 (14,8%) была II стадия заболевания, у 18 (16,7%) — III стадия, у 44 (40,7%) пациентов была IV стадия заболевания, для 7 пациентов информация о стадии была недоступна. Суммарно было проанализировано 123 образца: 77 (62,6%) опухолевых образцов и 46 (37,4%) образцов жидкостной биопсии, для 6 (5,5%) пациентов были доступны парные образцы опухоли и жидкостной биопсии. В Г1 было набрано 30 FFPE образцов (25 — КРР, 4 — РЖ, 1 — опухоль ЖКТ без уточнения); в Г2 было отобрано 72 образца (43 — НМРЛ, 13 — РМЖ, 13 — меланома), из которых 41 — FFPE, 31 — материал жидкостной биопсии; в Г3 был набран 21 образец для 6 пациентов (4 КРР, 2 РЖ), из них 6 образцов опухолевой ткани и 15 образцов жидкостной биопсии (в среднем 2,5 образца жидкостной биопсии на 1 пациента, максимальное значение — 4).

Уровень согласия (κ) между NGS и «золотым стандартом» (ИГХ или ПЦР) в Г1 составил 0,8 (95% ДИ, 0,58–1) [уровень согласия (κ) с ПЦР 0,93 (95% ДИ, 0,8–1)], в Г3 — 1. В Г2 для 31 (100%) наблюдался MSS статус по результатам NGS. В Г3 для всех 6 образцов FFPE не было расхождений между результатами конвенциональных методов и NGS. При сравнении результатов анализа MSI «золотым стандартом» и NGS с использованием всего FFPE материала из всех подгрупп уровень согласия (κ) составил 0,9 (95% ДИ, 0,88–0,92). При сравнении результатов анализа конвенциональными методами FFPE образцов была выявлена низкая конкордантность между результатами MSI, полученных ИГХ и ПЦР (κ = 0,5, 95% ДИ, 0,22–0,78). При сравнении ПЦР и NGS наблюдалась высокая конкордантность результатов MSI (κ = 0,94, 95% ДИ, 0,83–1). Однако, конкордантность результатов, полученных ИГХ и NGS, конкордантность была ниже (κ = 0,55, 95% ДИ, 0,28–0,83). Чувствительность/специфичность NGS в отношении детектирования MSI при сравнении с ИГХ составила 76,2%/80%. Чувствительность/специфичность NGS в отношении детектирования MSI при сравнении с ПЦР составила 95,5%/100%. Чувствительность/специфичность NGS в отношении детектирования MSI по cfDNA при сравнении с NGS по FFPE составила 100%/100%.

Заключение: При сравнении результатов анализа конвенциональными методами FFPE образцов была выявлена относительно низкая конкордантность между результатами MSI, полученных ИГХ и ПЦР (κ = 0,5, 95% ДИ, 0,22–0,78). При сравнении ПЦР и NGS наблюдалась высокая конкордантность результатов MSI (κ = 0,94, 95% ДИ, 0,83–1), конкордантность результатов, полученных ИГХ и NGS, конкордантность была ниже (κ = 0,55, 95% ДИ, 0,28–0,83). Чувствительность детектирования MSI по cfDNA составила 100%. Исследование выполнено за счет гранта Рос-

сийского научного фонда № 22-75-10154, <https://rscf.ru/project/22-75-10154/>

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ АПО-ЛАКТОФЕРРИНА НА ЭПИГЕНОМНЫЙ СТАТУС КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ IMR-32

И.О. Сучкова, Н.И. Дергачева, Л.К. Сасина, Е.Л. Паткин

Место работы: ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: irsuchkova@mail.ru

Цель: Исследовать влияние апо-формы рекомбинантного LF человека (apo-rhLF) на метилирование ДНК и компактизацию хроматина клеток нейробластомы IMR-32.

Материалы и методы: IMR-32 культивировали 24 ч до достижения 25–30% конfluence. В опытные образцы добавляли apo-rhLF (конечные концентрации 1, 5, 10 мг/мл) и продолжали культивирование еще 72 ч. Количественную оценку полногеномного метилирования ДНК по CCGG сайтам проводили с помощью метил-чувствительной рестрикции с последующим анализом электрофореграмм в программе ImageJ. Степень компактизации хроматина определяли с использованием ДНКазы I и ImageJ анализа. Статистическую обработку проводили непараметрическими критериями Крускала–Уоллиса и Данна в GraphPad Prism v 8.0.1.

Результаты: Дозы 1 и 5 мг/мл apo-rhLF повысили уровень полногеномного метилирования ДНК (63,4% и 56,2% vs 49,5% в контроле), тогда как доза 10 мг/мл, напротив, снизила метилирование до 42,3% ($p < 0,001$). При этом все три дозы apo-rhLF (1, 5 и 10 мг/мл) снизили степень компактизации хроматина в IMR-32 (47,2%, 67,2% и 75,1% vs 88,4% в контроле) ($p < 0,001$).

Заключение: Apo-rhLF влияет на эпигеном IMR-32. Предполагается, что LF способен модулировать активность генов, изменяя паттерн метилирования ДНК и влияя на структуру хроматина, что может быть одним из молекулярных механизмов его противоопухолевого действия. Работа выполнена в рамках гос. задания № FGWG-2022-0012

СИСТЕМНЫЙ ОТВЕТ НА АДЪЮВАНТНУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА–308 (G/A) TNF

Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, В.А. Никитина, А.И. Головкова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, Е.Е. Ломоносова, Е.С. Любаева, А.П. Кирильчев, М.Ю. Сухова, А.С. Самойлов

Место работы: ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Эл. почта: tmalivanova@yandex.ru

Цель: Адъювантная лучевая терапия (АДЛТ), действуя не только местно, но и системно, приводит к сдвигу гомеостаза, что отражается в рутинных общеклинических тестах. Фактор некроза опухоли (TNF) это провоспалительный цитокин, на продукцию которого способен влиять полиморфизм–308 (G/A) TNF. Аллель –308A гена TNF может входить в наследуемый гаплотип AN8.1 комплекса генов HLA, при этом носительство аллеля–308A вне гаплотипа AN8.1 ассоциировано с плохим прогнозом у больных раком молочной железы (РМЖ). Цель исследования — оценка особенностей системного ответа на курс АДЛТ у носителей TNF-ассоциированных генотипов при РМЖ.

Материалы и методы: Образцы венозной крови были получены от 147 больных РМЖ в начале и в конце курса АДЛТ (РОД 2 Гр до СОД 50 Гр). Методом аллель-специфической ПЦР определяли аллели –308 (G/A) TNF и маркерные аллели гаплотипа AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08 и HLA-DRB1*03). Методом ИФА в 102 образцах плазмы крови была определена концентрация sTNF. Клинико-морфологические характеристики и данные общеклинического анализа крови получали из историй болезни. При статистической обработке данных использовали критерий χ^2 , ANOVA с поправкой по Тьюки и корреляционный анализ. Для всех критериев различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: На основе генотипирования были выделены три TNF-ассоциированные группы: 114 (77,6%) носителей –308GG гена TNF независимо от гаплотипа AN8.1; 23 (15,6%) носителя –308A (AN8.1pos) имели хотя бы один маркерный аллель AN8.1; 10 (6,8%) носителей –308A (AN8.1neg) не имели ни одного маркерного аллеля AN8.1. Группы сравнения не имели достоверных отличий по стадии, степени злокачественности, гистологическому типу, молекулярному подтипу РМЖ и числу пациентов, получавших полихимиотерапию до проведения курса АДЛТ. Средняя концентрация sTNF в группе носителей прогностически неблагоприятного генотипа –308A (AN8.1neg) была достоверно выше в начале и в конце АДЛТ (13,6 и 17,8 пкг/мл, соответственно), по сравнению с носителями –308GG (4,9 пкг/мл в начале и 2,9 пкг/мл в конце АДЛТ) и –308A (AN8.1pos) (6,7 пкг/мл в начале и 1,9 пкг/мл в конце АДЛТ). При проведении курса АДЛТ было отмечено достоверное снижение абсолютных показателей лимфоцитов во всех группах сравнения, тромбоцитов и sTNF — у носителей –308GG и –308A (AN8.1pos). В прогностически неблагоприятной группе –308A (AN8.1neg) выявлены сильные положительные корреляционные связи между sTNF и нейтрофилами ($r = 0,70$; $p = 0,027$), sTNF и тромбоцитами ($r = 0,67$; $p = 0,039$) только в конце АДЛТ, тогда как в начале АДЛТ корреляционные связи между sTNF и составляющими формулы крови были слабыми ($r \leq 0,3$) и статистически недостоверными.

Заключение: АДЛТ оказывала угнетающее действие на уровень маркера воспаления sTNF и абсолютные показатели лимфоцитов и тромбоцитов у больных РМЖ носителей двух TNF-ассоциированных генотипов –308GG и –308A (AN8.1pos). Однако у носителей прогностически

Онкогенетика

неблагоприятного генотипа –308A (A/H8.1neg) в конце курса АДЛТ сохранялся высокий уровень sTNF, а выявленная корреляция sTNF с нейтрофилами и тромбоцитами говорит о возможности активации механизмов опухоль-ассоциированного тромбоза и метастазирования, что требует дальнейшего изучения. Выявленные особенности могут рассматриваться как основа для индивидуализированной терапии.

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ШЕЙКИ МАТКИ К ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Д. С. Кутилин, Н. Н. Цаплина, Н. В. Порханова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цель: Рак шейки матки (РШМ) по заболеваемости в мире занимает 4 место среди онкогинекологических заболеваний. Местнораспространенные формы РШМ лечат только ЛТ, но полный клинический ответ достигается лишь у определенной когорты больных, что обусловлено формированием радиорезистентности опухолевых клеток. В настоящее время в клинической практике отсутствует перечень маркеров для предсказания чувствительности опухолевых клеток к ЛТ. Поэтому целью исследования стало изучение показателя копийности генов длинных некодирующих РНК у больных РШМ, чувствительных и резистентных к ЛТ.

Материалы и методы: Дистанционная ЛТ 500 больных РШМ (IB1–2, IIA1) выполнялась на линейном ускорителе Varian TrueBeam в режиме VMAT/IMRT (СОД 50 Гр). Поиск потенциальных маркеров осуществляли с помощью базы данных The Cancer Genome Atlas, используя пакет TCGABiolinks языка R. Для идентификации областей генома, размер которых значительно изменялся в ряде образцов опухолей, применяли алгоритм GISTIC. Для исследования использовали срезы тканей из FFPE-блоков 500 больных РШМ. Опухолевые и нормальные клетки из тканей шейки матки выделяли с помощью лазерной микродиссекции с бесконтактным захватом Palm MicroBeam. Выявленные на биоинформационном этапе маркеры валидировали методом ПЦР-РВ в образцах ДНК, выделенной из опухолевых и нормальных клеток модифицированным методом фенол-хлороформной экстракции. Для оценки различий показателя копийности генов применяли критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты: По результатам ЛТ пациентки были разделены на 2 группы — чувствительные к ЛТ (n = 280, группа 1) и резистентные (n = 220, группа 2). На этапе биоинформационного анализа был выделен ряд генов длинных некодирующих РНК, изменяющих копийность и ассоциирован-

ных с чувствительностью к ЛТ — LINC00167, LINC00558, LINC00400. Показатель копийности этих генов был проанализирован в ДНК опухолевых и нормальных клеток шейки матки. У пациенток группы 1 обнаружено снижение в 12 раз ($p < 0,001$) числа копий гена LINC00400. У пациенток группы 2 показатель копийности генов длинных некодирующих РНК в опухолевых клетках относительно этих показателей в нормальных клетках статистически значимо не отличался. Копийность гена LINC00400 в 15 раз ($p < 0,0001$) была ниже в опухолевых клетках 1 группы больных РШМ относительно 2 группы.

Заключение: Показатель копийности гена LINC00400 имеет определенный потенциал в качестве маркера для прогнозирования чувствительности к ЛТ у больных РШМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ РУТИННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ HRR: КАКИМИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ?

А. Лебедева¹, Е. Веселовский^{1,2}, А. Кавун¹, Е. Белова^{1,3}, Т. Григорьева^{1,4}, П. Орлов⁵, А. Субботинская⁵, М. Шипунов⁵, О. Машков⁶, Ф. Билалов⁶, Ж. Дюжев⁷, О. Мигяев⁷, Н. Вытнова⁷, П. Шаталов⁸, А. Каприн⁸, П. Шегай⁸, В. Милейко¹, М. Иванов^{1,9}

Место работы: 1. ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия; 2. Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Лаборатория эволюционной генетики, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия; 4. Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия; 5. Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия; 6. ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия; 7. ООО «Лаборатория Гемотест», Москва, Россия; 8. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 9. МФТИ (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия
Эл. почта: maksim.v.ivanov@phystech.edu

Цель: Накопленные данные позволяют предположить широкое применение ингибиторов PARP, в том числе за рамками текущих показаний. Для некоторых типов рака тестирование на мутации генов HRR стало рутинной клинической практикой. Тестирование на мутации в генах HRR позволяет выявить здоровых носителей и своевременно провести процедуры по снижению риска. Тем не менее, единого мнения относительно стратегий тестирования не существует. Здесь мы представляем реальные данные рутинного тестирования генов HRR в России.

Материалы и методы: Мы проанализировали клинко-морфологические характеристики и результаты секвенирования, полученные для пациентов, которым было проведено тестирование на наличие мутаций генов HRR (по крови или по образцу опухолевой ткани) в одной из 4 лабораторий в России. Тестирование было проведено методом

NGS с использованием одной из двух панелей: Соло-тест ABC (гены BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2) или Соло-тест ABC HRR (15 генов HRR).

Результаты: Данные секвенирования были получены для 2032 пациентов, проходивших тестирования с 02.2021 по 02.2023. У большинства пациентов был рак молочной железы (n = 715, 35,2%), рак яичников (n = 259, 12,7%), рак поджелудочной железы (n = 85, 4,2%) или рак предстательной железы (n = 58, 2,9%). Среди 487 пациентов, у 17,6% пациентов были выявлены делетирующие варианты (ДВ) в генах HRD (17,1% среди пациентов с РМЖ; 23,8% — РЯ; 8% — РПЖЖ; 6% — РПЖ); варианты неопределенного значения (VUS) были обнаружены у дополнительных 31,4% пациентов, у которых не было выявлено ДВ. Среди 51 обнаруженных ДВ в 242 образцах FFPE дополнительное тестирование для определения природы варианта (соматический/наследственный) потребовалось только в одном случае (0,4%), так как для остальных 50 вариантов были получены прогнозы с высокой степенью достоверности относительно природы варианта при тестировании только опухолевого материала.

Большая часть обнаруженных наследственных вариантов в генах BRCA1/2 были ДВ (121 ДВ, 26 VUS), в то время как для не-BRCA1/2 генов наблюдалась обратная тенденция (53 ДВ, 132 VUS). Среди вариантов в не-BRCA1/2 генах 22 варианта обнаруживались более, чем в одном образце, причем 68,2% из них были VUS. In silico оценка потенциального эффекта вариантов дала основание предположить, что для дополнительно 4,9% пациентов был потенциально упущен HRD ДВ-положительный результат при использовании 15-генной панели и 1,2% — при использовании панели на 4 гена в связи с потенциально делетирующим эффектом обнаруженных нарушений. В то же время, в настоящий момент эти нарушения могут быть классифицированы только как VUS.

Заключение: Наше исследование является одним из первых по оценке встречаемости ДВ и VUS в генах HRR, обнаруженных с использованием NGS, в крупной когорте российских пациентов. Была продемонстрирована высокая эффективность стратегии тестирования опухоли для определения наследственных вариантов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение эффекта и интерпретацию часто обнаруживаемых VUS вариантов в не-BRCA1/2 генах.

■ САРКОМЫ

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ И ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ САРКОМЫ ЮИНГА

Д. Р. Файзуллина¹, С. И. Якушов¹, К. Р. Канцерова¹, Е. Д. Беляева¹, Д. А. Анискин¹, С. В. Цибульников¹, А. А. Недорубов², С. Калинин³, О. М. Романцова⁴, П. С. Тимашев⁵, И. В. Уласов¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия; 2. Институт трансляционной медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 5. Центр мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ulasov75@yahoo.com

Цель: Оценить эффективность ингибиторов карбоангидраз для терапии сарком Юинга.

Материалы и методы: В нашей работе мы использовали: перевиваемую клеточную модель саркомы Юинга (A673), культуры опухолевых клеток, выделенных из первичных тканей сарком Юинга, а также эмбриональные фибробласты. Активность ингибиторов карбоангидраз человека (Inh1–Inh10) были исследованы на предмет ингибирования пролиферации опухолевых клеток, исследованы в реакциях токсичности и индукции клеточной смерти.

Результаты: Мы выявили, что терапия ингибиторами карбоангидраз ограничивала рост опухолевых клеток в доз-зависимой манере, опухолевых клеток в доз-зависимой манере, демонстрируя низкую токсичность для нормальных фибробластов человека. При этом Inh4 (OX-71) и Inh9 (Py-23) были токсичны для первичных культур сарком Юинга, но не вызывали явную активацию апоптоза (окраска Annexin V), усиливая аутофагию. В то же время использование модуляторов аутофагии 3-метиладенина (3Ma) и рапамицина (Rap) оказало влияние на пролиферацию опухолевых клеток в присутствии ингибиторов 4 или 9, а добавление RLS3, активатора ферроптоза, повышало чувствительность опухолевых клеток к терапии ингибиторами карбоангидраз человека. Также мы заметили, что высокая экспрессия катепсина В связана с активностью ингибиторов карбоангидраз человека. В дальнейшем воздействие Inh4 и Inh9 на рост подкожных A673 ксенографтов мышей будет исследовано in vivo при пероральном применении ингибиторов 4 или 9. Ранее, в доклинических исследованиях на мышах линии c57/Black 6, мы уже оценили ЛД50 для каждого из ингибиторов и показали отсутствие какого-либо цитотоксического эффекта in vivo.

Саркомы

Заключение: По данным *in vitro* исследований, ингибиторы карбоангидраз являются безопасными и эффективными противоопухолевыми агентами, ингибирующими рост сарком Юинга.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ КАПОШИ

Р.В. Орлова^{1,2}, А.В. Андросова², Н.П. Беляк^{1,2}, С.И. Кутукова^{2,3}, А.К. Иванова², А.А. Варанкина², Г.А. Рахимова³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: alexa.androsova.1711@mail.ru

Цель исследования: Анализ собственного опыта лечения больных с саркомой Капоши и оценка эффективности применения Паклитаксела в первой линии у пациентов с данным заболеванием.

Материалы и методы: В исследование включено 19 пациентов, которые получали лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Гендерное соотношение в группе больных выглядит следующим образом — 2/10,5% женщин и 17/89,5% мужчин. Все пациенты получали в рамках первой линии лечения Паклитаксел 135 мг/м² 1 раз в 21 день.

Результаты: Средний возраст пациентов составил 58,5 лет и варьировал от 29 до 76 лет. Стоит отметить, что к группе молодого возраста (согласно классификации ВОЗ) относятся большинство анализируемых пациентов (10/52%). Заболевание ограничивалось только кожным распространением у 13/68,4% пациентов. Из группы анализируемых пациентов ВИЧ-инфицированы были 12/63,1% человек, у остальных пациентов иммунитет также был скомпрометирован различными факторами, например, лечение лимфомы в анамнезе, вредные условия труда, лучевая терапия и другие. Курация пациентов с ВИЧ-инфекцией проводилась совместно с инфекционистом на фоне антиретровирусной терапии под контролем CD4 + Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки. В большинстве случаев ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши запущенность заболевания, которая в последствии требует проведения химиотерапии, объясняется низкой приверженностью к АРВТ. Частичный регресс на фоне первой линии системного лечения Паклитакселем наблюдался у 12/63% больных, у 1/5% пациента заболевание полностью регрессировало. Медиана общей выживаемости не была достигнута. Максимальный период наблюдения в настоящий момент составил 39 месяцев. Среднее количество циклов лечения составило 6 (6–9). Профиль токсичности препарата

оказался приемлемым. Наиболее частое нежелательное явление это периферическая полинейропатия 1 степени, встречалась у 3/15% пациентов. Только у одной пациентки (ВИЧ-неассоциированная саркома Капоши в области послеоперационного рубца после органосохраняющей операции по поводу рака молочной железы) на фоне проводимого лечения зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса.

Заключение: Анализ данной когорты пациентов позволяет сделать вывод, что Паклитаксел в монорежиме является высокоэффективной опцией лечения пациентов с саркомой Капоши в первой линии. Стоит отметить, что глубина ответа была значительно выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Следует также подчеркнуть важность совместной курации данной группы больных с инфекционистом при лечении данной патологии, поскольку саркома Капоши чаще диагностируется именно у ВИЧ-инфицированных пациентов и требует подбора/коррекции антиретровирусной терапии еще до начала системного лечения.

ХОНДРОСАРКОМЫ КИСТИ ВНЕСКЕЛЕТНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Е.В. Варганов

Место работы: Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск, Россия
Эл. почта: varganovdoc@rambler.ru

Цель: Доказательство эффективности проведения органосохраняющих оперативных вмешательств у пациентов с внескелетными хондросаркомами кисти.

Материалы и методы: В городском Центре хирургии кисти г. Челябинска за период 2007–2022 гг. пролечено 10 больных с хондросаркомами кисти внескелетной локализации. Пациенты распределились равномерно: 5 мужчин (возраст от 26 до 48 лет) и 5 женщин (возраст 42 до 58 лет). Клинически хондросаркомы внескелетной локализации характеризовались медленным ростом и относительно бессимптомным течением. Сроки обращения от момента появления опухоли до проведения оперативного лечения составляли от 2 до 7 лет. Основным клиническим симптомом у всех больных была малоболлезненная опухоль. При пальпации опухоли имели плотно-эластическую консистенцию. При первичном обращении в лечебные учреждения (по месту жительства) правильный диагноз заболевания не был установлен никому из десяти пациентов. При рентгенологическом исследовании у 6 больных на фоне мягких тканей была выявлена различной интенсивности тень опухоли с относительно ровными и четкими контурами, на фоне опухоли определялись малоинтенсивные очаги обызвествлений. В близлежащих к опухоли костях изменений не отмечалось. Диагностическая трепан-биопсия нами не проводилась ни одному больному, так как, по ранее описанному опыту цитологических исследова-

ний пациентов с внескелетной локализацией хондросарком, только в 25% случаев при исследовании полученного материала подтверждается клинко-рентгенологический диагноз саркомы мягких тканей.

Первичные органосохраняющие операции проведены у всех пациентов. Производилось удаление опухоли в пределах здоровых тканей с обязательным полным удалением мягкотканых составляющих опухоли (в том числе связанные с опухолью сухожилия, пальцевые нервы и сосуды) с созданием отсутствия возможности обсеменения раны опухолевыми клетками с соблюдением всех правил абластичности, при необходимости резекция вторично пораженной кости в пределах непораженной кости. Кожная пластика (при необходимости) проводилась первично (6 случаев). Пластика сухожилий и нервов проводилась первично (3 наблюдения) и вторым этапом по мере заживления раневых поверхностей (3 наблюдения). С целью создания стабильной фиксации и сохранения длины пораженных лучей проводилась фиксация в мини-аппарате Илизарова или аппарате Обухова с проведением первичной (при необходимости) костной пластики (3 наблюдения). Лечебная гимнастика с элементами кинезотерапии проводилась с 3–5 суток после оперативного лечения. Сроки фиксации в аппарате находились в зависимости от возраста пациентов, степени распространения патологического процесса на прилежащие ткани, характера восстановительных послеоперационных процессов (заживление ран, адаптация трансплантатов и т. д.).

Результаты: Ближайшие результаты прослежены у всех оперированных больных. Нагноений операционных ран отмечено не было. У четырех пациентов отмечены небольшие воспалительные реакции мягких тканей и ишемические изменения кожных покровов — купированы консервативными методами (перевязки, противовоспалительная антибактериальная терапия, гирудотерапия).

Отдаленные результаты оценены с анатомических и функциональных позиций у всех пациентов в сроки от одного до пятнадцати лет. Наш опыт показал, что при правильно выполненных оперативных вмешательствах у больных с внескелетными хондросаркомами кисти высокой степени зрелости (1 степень злокачественности), как правило, не бывает ни местных рецидивов, ни отдаленных метастазов, тогда как при саркомах средней степени зрелости (2 степень злокачественности) развиваются местные рецидивы (2 наблюдения). У двух пациентов через 1,5 и 2 года после оперативного лечения выявлены рецидивы опухоли. Больные повторно оперированы. В течение последующих 5 и 10 лет рецидивного роста не наблюдается. Все больные вполне удовлетворены результатами лечения. Функция всех оперированных кистей восстановлена в полном объеме.

Заключение:

1) Органосохраняющие реконструктивно-восстановительные операции достаточно эффективны при хондросаркомах кисти внескелетной локализации вне зависимости от возраста пациентов.

2) Отдаленные результаты лечения больных с внескелетными хондросаркомами кисти находятся в зависимости от степени злокачественности (анаплазии) опухолевого процесса.

ЧРЕСКОСТНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХОНДРОСАРКОМАМИ ПЯСТНЫХ КОСТЕЙ

Е.В. Варганов, К.А. Мосин, Д.И. Бикмуллин

Место работы: Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск, Россия

Эл. почта: varganovdoc@rambler.ru

Цель: Целью исследования явилось доказательство целесообразности использования метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову при проведении первичных реконструктивно-восстановительных органосохраняющих оперативных вмешательств у пациентов с хондросаркомами пястных костей.

Материалы и методы: В Центре хирургии кисти в период 2013–2022 гг. лечилось 16 пациентов с хондросаркомами пястных костей. Первичные опухолевые поражения выявлены у 11 пациентов, у 5 — вторичные (развитие опухоли из очагов дисхондроплазии и малигнизация хондром). Все пациенты молодого возраста (от 19 до 35 лет) — 15 женщин и 1 мужчина. Диагностика опухолей проводилась общеклиническими и специальными методами исследования. Самым доступным и одним из информативных методов диагностики является рентгенография. При необходимости производили рентгеновские снимки в дополнительных проекциях. В процессе диагностики также использовали ультрасонографию, компьютерную томографию. Тем не менее, окончательно вопрос о степени злокачественности всегда решался при помощи гистологического исследования препарата удаленной опухоли.

Были проведены первичные органосохраняющие операции. Удалялась или резецировалась пораженная кость с обязательным полным иссечением мягкотканых составляющих опухоли с созданием возможностей отсутствия обсеменения раны опухолевыми клетками с соблюдением всех правил абластичности. При необходимости удалялись связанные с опухолью сухожилия, нервы и сосуды. Пластика (шов) сухожилий и нервов проводилась вторым этапом. Во всех случаях первичная пластика дефектов проведена костными трансплантатами из IV плюсневой кости с созданием нового пястно-фалангового сустава и обязательной фиксацией трансплантата мини-аппаратом Илизарова. Пассивные и активные движения назначали с 3 суток после операции. Сроки фиксации в аппарате находились в зависимости от объема оперативного пособия (от 35 до 60 дней).

Результаты: Во всех случаях получены хорошие результаты. Функция кисти восстановлена в полном объеме у всех

Саркомы

пациентов через 2–2,5 месяца после оперативного лечения. Отдаленные результаты прослежены в сроки от одного до двадцати лет. Местных рецидивов опухолевого процесса отмечено не было. Метастазы в легкие выявлены у одной пациентки (смерть через 6 лет после операции). Пять женщин после перенесенных операций родили здоровых детей.

Заключение: Опыт лечения пациентов с данной патологией кисти позволил нам сделать ряд выводов:

1) стратегической особенностью лечения больных с хондросаркомами пястных костей необходимо считать выделение их в особую категорию, требующую специализированного лечения, что обусловлено:

— особенностями кисти как сложнейшего по функции и анатомии органа человека;

— строго специфичными оперативными восстановительными приемами, доступными специально подготовленным хирургам;

2) применение аппаратов чрескостного остеосинтеза при первичном реконструктивно-восстановительном лечении пациентов с хондросаркомами пястных костей обеспечивает стабильную фиксацию, возможность ранней разработки движений для восстановления функции сухожилий и суставов, что, в свою очередь, позволяет значительно сократить период лечения пациентов с данной патологией.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА В ТОМСКОМ НИМЦ. 35 ЛЕТ ПЕРВОМУ НАБЛЮДЕНИЮ

И. И. Анисеня

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Эл. почта: aii@mail.tsu.ru

Актуальность: Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является компромиссным вариантом для комбинированного лечения сарком костей и мягких тканей. Появляется возможность уменьшить пределы резекции прилегающих здоровых тканей, более точно воздействовать на участки наиболее вероятных рецидивов ложа опухоли, получить наименьшее количество нарушений функции пораженного сегмента, увеличить число повторных иссечений, отодвинув срок ампутации даже при упорном рецидивировании заболевания.

Цель: Оценить отдаленные (30-летние) онкологические и функциональные результаты применения ИОЛТ на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э в ортопедической онкологии.

Материалы и методы: В 1988–1993 гг. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ проходили лечение и наблюда-

лись 106 жителей Сибири и Дальнего Востока с различными злокачественными опухолями костей (52) и мягких тканей (54), которым в процессе лечения применялось ИОЛТ. Все пациенты были в возрасте 18–72 лет. Радикальная хирургическая резекция R0 произведена в 61 случае, R1 — в 40 случаях, R2 — у 5 пациентов. ИОЛТ проводилась на бетатроне МИБ-6Э, мобильно закрепленным над операционным столом. Время облучения составляло 10–15 минут. Применялась разовая доза 20 Гр, равная 77 ИзоГр. Использовались коллиматоры 7 × 4 см и/или 7 × 11 см. В 22 случаях формировали зону ИОЛТ из двух полей. Пред- или послеоперационное лучевое лечение получали 36 пациентов. При этом СОД достигала 90 Гр по изоэффекту. В 41 случае проводилось эндопротезирование магистрального сосуда, апоневроза.

Результаты: Подробные результаты пятилетних наблюдений уже были опубликованы. Тогда безрецидивная выживаемость при иссечении + ИОЛТ 20 Гр составляла 54 ± 7,2%, при иссечении + ИОЛТ 20 Гр + ДГТ 40 Гр — 67,3 ± 9,6%, обычное широкое иссечение показывало 29,7 ± 9,3%. Были выявлены осложнения у 21% пациентов в сроки 6–48 месяцев. Это были постлучевые фиброзы 66%, невриты 17%, патологический перелом кости 17%. Из группы лечения в 1988–1993 годы удалось получить результаты длительного наблюдения лишь о 37 пациентах в следствии отдаленного проживания и сложности учета. Эти пациенты в период 5–10 лет имели 1–8 рецидивов как вне зоны ИОЛТ, так и в зоне ИОЛТ в 23 случаях (62%). Производились повторные иссечения, 9 из них была предложена ампутация. В последующие годы рецидивы не определялись. Смерть пациентов на 10–30 годах наблюдений наступала в основном из-за конкурирующих заболеваний. Судьба старых осложнений: металлоостеосинтез при переломах кости, невриты подвергались лазеро- и магнитотерапии с частичным эффектом, поля фиброзов частично уменьшались по периферии. Новые осложнения после 10 года наблюдения не выявлены.

Заключение: ИОЛТ остается существенным дополнением в лечении пациентов с саркомами, особенно при резекциях R1. Режим комбинированного лечения (Иссечение + ИОЛТ 20 Гр + ДГТ 40 Гр) дает наиболее хороший онкологический результат при саркомах костей и мягких тканей. Однако он же является и наиболее жестким для соседних тканей, приводя к фиброзам, невритам и переломам костей. В последующие годы был изменен режим комбинированного лечения: разовая доза ИОЛТ теперь составляет 10–12 Гр, дополнительная лучевая терапия не должна приводить к курсовой СОД свыше 120 условных единиц по ФВД.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ КАРКАСА ГРУДНОЙ СТЕНКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕРХЭЛАСТИЧНЫХ КАРКАСНЫХ 3D-МОДУЛЕЙ

Х.И. Хакимов, И.И. Анисеня, П.К. Ситников,
А.В. Богоутдинова

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия
Эл. почта: khurshed.1319@gmail.com

Цель: Оценить отдаленные онкологические и функциональные результаты лечения пациентов с реконструкцией обширных дефектов грудной стенки при использовании сверхэластичных каркасных 3D модулей.

Материалы и методы: В анализ было включено краткий анамнез, онкологические и функциональные результаты 32 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение с реконструкцией различных дефектов грудной стенки с использованием сверхэластичных каркасных 3D-модулей. Более детально изучены и представлены 2 клинических случая с мультивисцеральной резекцией. Пациент А., операция от 08.2022: широкая окончатая резекция грудной стенки, диафрагмы, селезеночного угла толстой кишки. Пациент Б., операция от 05.2023: широкая окончатая резекция 5–7 ребер, диафрагмы, лимфаденэктомия слева и атипичная резекция левого легкого. Обоим пациентам была проведена реконструкция пострезекционных дефектов сверхэластичными каркасными 3D-модулями.

Результаты: Резекцию R0 удалось выполнить во всех случаях учитывая, что в 15 случаях интраоперационно требовалось расширение объема резекции. На сегодняшний день рецидивы не отмечены. Все пациенты были выписаны в среднем на 14–20 суток. Послеоперационный период: пациентка А., через 15 минут после окончания операции интубационная трубка удалена, пациент переведен на самостоятельное дыхание. Нахождение в послеоперационной палате 20 часов. На контрольной рентгенограмме грудной клетки размер плевральных полостей адекватный, флотации в зоне реконструкции не отмечено, патологии со стороны легких и органов средостения не отмечено. Клинически западения тканей в зоне операции и одышки также не наблюдается. Частота дыхания 18 в минуту. Дренажи удалены на 3 сутки после операции, начаты активные занятия лечебной физкультурой. Заживление раны первичным натяжением, швы сняты на 13 сутки. На 14 сутки спирометрические показатели в пределах нормы, при вдохе и выдохе движения грудной стенки симметричны. На 15 сутки пациент выписан домой. По данным контрольного обследования в 2023 г. жалоб со стороны дыхания и зоны реконструкции не отмечено. Пациент Б., через 30 минут после окончания операции интубационная трубка удалена, пациент переведен на самостоятель-

ное дыхание. Нахождение в послеоперационной палате 48 часов. На контрольной рентгенограмме грудной клетки размер плевральных полостей адекватный, флотации в зоне реконструкции не отмечено, патологии со стороны легких и органов средостения не отмечено. Клинически западения тканей в зоне операции и одышки также не наблюдается. Вертикализирован на 3 сутки после операции Частота дыхания 18 в минуту. Дренажи удалены на 7 сутки после операции, начаты активные занятия лечебной физкультурой. Заживление раны первичным натяжением, швы сняты на 13 сутки. На 14 сутки спирометрические показатели в пределах нормы, при вдохе и выдохе движения грудной стенки симметричны. На 15 сутки пациент выписан домой. По данным контрольного обследования в 2023 г. жалоб со стороны дыхания и зоны реконструкции не отмечено. Пациент выполняет все виды бытовых нагрузок. Последний контроль в 2023 г., жалоб со стороны дыхания и состоятельности каркаса грудной стенки нет, элементы конструкции без признаков миграции. Мужчина приступил к легкому физическому труду.

Заключение: представленный нами опыт хирургического лечения опухолей с обширным поражением грудной стенки с использованием системы сверхэластичных модулей из никелида титана, обеспечивает восполнение дефекта, сохранение биомеханики дыхания за счет восстановления физиологии костно-хрящевого каркаса. Удовлетворительные онкологические и функциональные результаты свидетельствуют об эффективности предложенного метода и расширяют возможности лечения пациентов с опухолями грудной стенки.

■ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.А. Ахатова, А.Н. Файрушина, Э.Л. Загидуллина,
М.В. Кирюхина

Место работы: ГАУЗ МЗ РТ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. Сигала», Казань, Республика Татарстан
Эл. почта: akhatalita@gmail.com

Качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии [Международный центр исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург)]. Определение понятия КЖ логично связано с дефиницией здоровья: «Здоровье — это полное

Сопроводительная терапия

физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания» [ВОЗ, 1948]. Нами было отмечено несколько работ, где применялись различные методы для поддержания стабильного уровня КЖ у пациентов в процессе лечения. В течение недавнего времени рассматривалась психосоциальная терапия, метод «обученного помощника» [Galway, 2012; Van Nispen, 2020]. Также неоднократно был исследован уровень качества жизни у людей с ЛПЗ, где были отмечены когнитивные нарушения у значительной части пациентов (75%), качество жизни пациентов с ЛПЗ практически в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, при этом больше всего отрицательных изменений отмечено в повседневной жизни. Наличие аффективных нарушений у пациентов, таких как тревога и депрессия, снижало качество жизни при оценке всех ее модулей [Teregulova, 2019].

Пациенты с хроническими ЛПЗ испытывают значительный стресс, связанный с лечением патологии и частыми госпитализациями, поэтому качество жизни является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз заболевания и выживаемость пациентов.

Нами была разработана программа для исследования КЖ на фоне РМ для пациентов, находящихся на терапии длительно (более 5 дней). В период с декабря 2021 года по март 2023 г. проводились реабилитационные мероприятия, в которые входили психологическое консультирование и занятия ЛФК. Всего было исследовано 50 мужчин и женщин с лимфопрлиферативными заболеваниями в возрасте от 18 до 87 лет, проходящих лечение в отделении химиотерапии № 2 РКОД. Нами были использованы следующие методы: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — шкала, разработанная для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики; PSM-25 Лемура–Тессье–Филлиона (Lemyr–Tessier–Fillion) — шкала, предназначенная для измерения феноменологической структуры переживаний стресса; EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) — опросник для оценки качества жизни. По результатам нашего исследования можно сделать вывод о том, что при сопровождении лечения занятиями ЛФК, психологическим консультированием отмечается снижение по показателям подвижности, боли/дискомфорта. Средние показатели состояния здоровья увеличились на 12%. Также по мере прохождения лечения было отмечено снижение уровня тревожности на 13,5%, повышение уровня депрессии на 7,4%. Важно отметить, что тяжесть наблюдаемых симптомов в процессе лечения непременно влияет на эмоциональный фон пациентов. Отмечалось снижение средних показателей психологического стресса на 7,5%. Таким образом, результаты исследования показали, что изучение показателей КЖ является дополнительным критерием эффективности терапии. Выявленные изменения показателей КЖ необходимо учитывать с целью проведения дифференцированных мероприятий, направленных на улучшение показателей КЖ.

**ТЕХНИКА УСТАНОВКИ И ОПЫТ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ
ПОРТ-СИСТЕМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ С ПАЛЛИАТИВНОЙ ЦЕЛЬЮ**

В.В. Саевец^{1,2}, Н.К. Кузьмин¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет», Челябинск, Россия; 2. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», кандидат медицинских наук, Челябинск, Россия

Эл. почта: lalili2013@mail.ru

Цель: Изучить эффективность применения имплантируемой перитонеальной порт-системы пациенткам с распространенными рецидивирующими формами рака яичников с метастатическими асцитами на основе оценки качества жизни пациентов.

Материалы и методы: Работа выполнялась на базе ГАУЗ «ЧОКЦОИЯМ» г. Челябинск в отделении онкогинекологии. В период с ноября 2019 года по ноябрь 2021 года была проведена чрескожная установка имплантируемой системы перитонеального доступа 19 пациенткам с симптоматическим асцитом большого объема. У всех пациенток был верифицирован РЯ распространенных стадий (III–IV стадии). Оценка качества жизни пациенток с установленными перитонеальными порт-системами заключалась в проведении опроса больных до и после проведения имплантации порт-системы с применением опросника FACT-G, который содержал 27 вопросов, на каждый из которых дается ответ по 5-балльной шкале Лайкерта в диапазоне от 0 (совсем нет) до 4 (очень много). Вопросы сформулированы таким образом, что более высокие цифры указывают на улучшение состояния здоровья. Вопросы измеряют состояние здоровья респондентов за последние 7 дней по четырем шкалам: физическое благополучие (PWB, 7 вопросов), социальное/семейное благополучие (SWB, 7 вопросов), эмоциональное благополучие (EWB, 6 вопросов) и функциональное благополучие (FWB, 7 вопросы). Качество жизни по шкале FACT-G определялось как сумма всех четырех подшкал: PWB + SWB + EWB + FWB (максимально возможно 108 баллов). Нами была проанализирована литература по данной теме и обобщена методика установки перитонеальной порт-системы в нашей клинической практике.

Результаты исследования: Прирост физического благополучия (PWB) составил 35%, социального/семейного благополучия (SWB) существенно не изменился и составил 0,1%, эмоционального благополучия (EWB) 17% и функционального благополучия (FWB) на 41%. Осложнения после имплантации порт-систем во всех исследуемых случаях не зарегистрированы. Отработаны и улучшены этапы проведения установки перитонеальной порт-системы.

Заключение: Асцит часто является проявлением генерализованного или рецидивирующего РЯ, что приводит к кахексии, снижает качество жизни пациенток. В рутинной клинической практике эвакуация асцитической жид-

кости выполняется методом лапароцентеза и часто требует повторного проведения процедуры. Данный метод существенно нарушает качество жизни пациента, влияет на его эмоционально-психологическое состояние. Лапароцентез нередко сопровождается тяжелыми осложнениями и требует нахождения пациента в стационаре. Одним из современных и действенных методик оказания паллиативной помощи данной группе пациентов является установка перитонеальной порт-системы. Имплантация перитонеальных порт-систем пациентам асцитными формами РЯ показала свою эффективность. Методика проста в исполнении и удовлетворительно переносится пациентами. Успешная установка имплантируемого перитонеального устройства (порт-системы) обеспечивает:

1. Отсутствие случаев послеоперационных осложнений, связанных с методом имплантации перитонеальной порт-системы;
2. Удобство периодической многократной эвакуации необходимого объема асцитической жидкости из брюшной полости;
3. Простоту амбулаторной длительной эксплуатации порт-системы;
4. Улучшает качество жизни пациенток с распространенными и рецидивирующими формами рака яичников.

Проведение имплантации перитонеальных порт-систем можно рассматривать в качестве альтернативы традиционным методам.

ОРГАНИЗАЦИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ГАУЗ «ОРЕНБУРГСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

Л. В. Жукова

Место работы: ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Эл. почта: lili.zhukowa@yandex.ru

Решением коллегии министерства здравоохранения Оренбургской области от 17.03.2022 № 10/1896 утверждена «Концепция нутритивной поддержки онкологических пациентов Оренбургской области» (далее — Концепция). Концепция включает в себя оценку состояния нутритивной поддержки онкологических пациентов на текущий момент, определяет цели, основные задачи и приоритетные направления диетологии при оказании помощи онкологическим пациентам, а также основные этапы, ожидаемые результаты и механизмы реализации мероприятий. Концепция направлена на формирование и реализацию на региональном уровне скоординированной политики в сфере нутритивной поддержки онкологических пациентов. В докладе представлена организация нутритивной поддержки онкологических пациентов в ГАУЗ «ООКОД»,

как один из первых этапов реализации Концепции в рамках региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». В 2022 году на базе ГАУЗ «ООКОД» внедрена методика нутритивной поддержки пациентов в соответствии с утвержденным минздравом Оренбургской области регламентом действий при оказании нутритивной поддержки онкологических пациентов. В рамках реализации Концепции отработаны в практике алгоритмы и протоколы нутритивной поддержки онкопациентов, включающие оценку нутритивного статуса, диагностику нутритивной недостаточности и назначения нутритивной поддержки пациентам на всех этапах лечения и наблюдения. Участники реализации Концепции: врачи-онкологи, врачи-паллиатологи, врачи-реаниматологи, врачи-диетологи, участковые терапевты, врачи общей практики, фельдшеры ФАПов.

Реализация Концепции нутритивной поддержки пациентам с онкологическим заболеванием в 2022 году.

1. Утверждены министерством здравоохранения Оренбургской области:

- 1.1. Методические рекомендации «Оказание нутритивной поддержки онкологическим пациентам Оренбургской области» от 05.07.2022;

- 1.2. Рекомендуемый регламент действий при оказании нутритивной поддержки онкологическим пациентам;

- 1.3. Формы оценки нутритивного статуса онкопациента, протоколы назначения нутритивной поддержки на этапах амбулаторного и стационарного лечения, памятки пациентам.

2. Создана система контроля нутритивного статуса и назначения нутритивной поддержки на всех этапах специализированного лечения и диспансерного наблюдения онкологических пациентов на базе ГАУЗ «ООКОД».

3. Оценка нутритивного статуса пациентов на амбулаторном этапе, а также при нахождении в условиях круглосуточного и дневного стационара, осуществляется в 100% случаев врачами-онкологами, врачами-паллиатологами с обязательным заполнением утвержденных форм. В условиях круглосуточного стационара ГАУЗ «ООКОД» пациенты получают нутритивную поддержку в виде перорального питания: напитки (сипинги), кремы; энтерального зондового и парентерального питания. Проводится мониторинг нутритивного статуса и эффективности проводимой нутритивной поддержки врачом-онкологом, врачом-паллиатологом по утвержденным формам: в стационаре (круглосуточном и дневном) — каждые 10 дней; амбулаторно — при каждой явке пациента к врачу-онкологу. При выписке пациента из стационара в выписном эпикризе указывается нутритивный статус, эффективность нутритивной поддержки и рекомендации по месту жительства.

4. Контроль исполнения регламента оказания нутритивной поддержки пациентам ГАУЗ «ООКОД» заведующими стационарными отделениями и поликлиники, отделом внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГАУЗ «ООКОД» на постоянной основе.

Сопроводительная терапия

5. Работает кабинет врача-диетолога (0,25 ставки) по нутритивной поддержке онкологических пациентов в условиях амбулаторно-поликлинической службы ГАУЗ «ООКОД» с августа 2022 года. Врачом-диетологом проводится оценка состава тела с помощью биоимпедансометрии.
6. Проведено обучение сотрудники ГАУЗ «ООКОД» методам определения нутритивного статуса и коррекции выявленных отклонений (конференция, отработка практических навыков врачами-онкологами отделений и поликлиники).
7. Разработаны памятки по формированию персонализированного лечебного рациона и нутритивной поддержки онкологического пациента: «Памятка для пациентов, нуждающихся в дополнительном (или заместительном) питании», «Памятка по питанию».
8. Создана система обеспечения пациентов специализированным лечебным питанием в условиях стационара ГАУЗ «ООКОД». При оказании нутритивной поддержки онкологическим пациентам назначается энтеральное (пероральное, зондовое) и парентеральное питание. Представленная методика нутритивной поддержки онкологических пациентов планируется для внедрения в других медицинских учреждениях онкологической службы Оренбургской области.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МАЛЫХ ДОЗ ОЛАНЗАПИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКОЭМЕТОГЕННУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Жуков, Л.Л. Рабева, Д.В. Литвинов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Цель: Оценить эффективность и безопасность добавления малых доз (0,07 мг/кг, максимально 5 мг) оланзапина к стандартному режиму профилактики ТИР после ВЭ ХТ у детей.

Материалы и методы: В исследование включались пациенты, получающие ВЭ ХТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, не имеющие других (кроме ХТ) очевидных причин для развития ТИР и противопоказаний для назначения оланзапина. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 со стратификацией (получали или не получали ранее ВЭ ХТ; использование режимов, содержащих и не содержащих высокие дозы цисплатина/карбоплатина) на проведение первого цикла ВЭ ХТ со стандартной трехкомпонентной профилактикой с или без добавления малых доз оланзапина. Второй аналогичный курс ВЭ ХТ проводился со сменой варианта противорвотной профилактики (перекрест). Для оценки ТИР использовался

адаптированный под детский возраст опросник MASCC Antiemesis tool и графическая шкала PeNAT. Оценка нежелательных явлений проведена с использованием критериев NCI CTCAE v. 5.0. Первичными контрольными точками исследования стали: частота полного контроля ТИР на циклах терапии с и без включения оланзапина, предпочтение пациентов (какой из видов профилактики пациент выбирает для дальнейшего лечения) и безопасность. **Результаты:** С марта 2022 года по март 2023 года в исследование включено 80 пациентов, медиана возраста составила 14 [13–16] лет, соотношение мальчиков и девочек — 38/42, у всех детей были диагностированы солидные экстракраниальные опухоли. С учетом перекреста 80 пациентов получили 160 курсов ХТ (80 циклов с оланзапином и 80 циклов без оланзапина). Из 80 циклов ХТ со стандартной трехкомпонентной профилактикой полного контроля ТИР удалось добиться в 40 (полный контроль ТИР 50%), из 80 циклов с профилактикой, включавшей малые дозы оланзапина — в 63 циклах (полный контроль ТИР 79%) ($p < 0,001$). Нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с приемом оланзапина, встречались достаточно часто (седация 96%, набор веса 40%), но были выражены незначительно (все НЯ < 3 степени). При проведении опроса пациентов режим с включением оланзапина для продолжения лечения предпочли 76 из 80 (95%) больных.

Заключение: Результаты исследования свидетельствуют, что добавление малых доз оланзапина значительно увеличивает эффективность профилактики ТИР у пациентов педиатрического профиля, получающих ВЭ ХТ, хорошо переносится, безопасен и предпочитается подавляющим большинством больных. Малые дозы оланзапина могут быть рекомендованы для рутинного использования в качестве стандартного компонента профилактики ТИР на фоне ВЭ ХТ у детей и подростков.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КАК КРИТЕРИЙ ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ EGFR

Е.В. Орлова, А.А. Кузнецова, М.С. Бут, Л.О. Орлова

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия

Эл. почта: orlovaderm@yandex.ru

Цель: Оценка изменения показателей цитокинового профиля на основе панели MILLIPLEX Analyte для выявления предикторов тяжести развития нежелательной кожной токсичности, связанной с ингибированием рецептора эпидермального фактора роста.

Материалы и методы: В исследовании принял участие 81 пациент: у 57 больных был колоректальный рак, у 24 — рак легких. Анализ проводили с использованием сыворот-

ки крови, взятой у пациентов с тяжелыми поражениями кожи 3 и более степени тяжести на 5 сутки от начала терапии ингибиторами EGFR. Мультиплексный анализ основан на проточной флуориметрии полистироловых микросфер, меченных флуорофорами в различных соотношениях. Панель магнитных частиц использовали для определения человеческих цитокинов/хемокинов MILLIPLEX MAP Цитокин человека/хемокин человека в сочетании с планшетом Luminex xMAP. Мы следовали алгоритму, а компания Luminex использовала собственные технологии для расчета результата биоанализа на основе сигналов флуоресцентных репортеров.

Результаты: Были исследованы образцы сыворотки крови 81 пациента в возрасте 18–80 лет, принимавших EGFRi по поводу колоректального рака и имеющих проявления нежелательных дерматологических реакций (кожной токсичности) 2 и более степени тяжести. При анализе данные были получены с использованием программного обеспечения SPSS. Ингибирование EGFR ингибирует экспрессию и высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который является основным индуктором сосудистых новообразований. Следствием этого является воспаление сосудистого эндотелия капиллярных сосудов кожи. Значительное повышение ИФН-гаммы и снижение уровня ИФН-альфа2 выявлено у пациентов с проявлениями кожной токсичности 3 и более степени тяжести. Также значимым критерием тяжести кожного процесса было повышение уровня ФНО-альфа.

Заключение: Значительное повышение уровня ИФН-гамма и снижение уровня ИФН-альфа2 характерны для стимуляции рецептора EGF, необходимого для индукции STING-опосредованного гена. Значительное увеличение продукции TNF-бета запускает каскад реакций, приводящих к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов IL 1, а, IL 3, 5, 6, 7, 9, 10, 17, что способствует не только поддержанию тканевого воспаления, но и к образованию порочного круга, приводящего к усилению тяжести воспалительной реакции на фоне дальнейшего применения EGFRi. Определение предикторов тяжести побочных дерматологических реакций чрезвычайно важно для прогнозирования динамики кожной токсичности и дальнейшей персонализированной тактики коррекции нежелательных явлений.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ТРОФОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

У.В. Харламова^{1,2}, О.В. Курченкова^{1,2}, А.О. Абдалов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2 ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: top120@yandex.ru

Цель: Изучение взаимосвязи между симптомами трофологической недостаточности и уровнем провоспалительных цитокинов у онкологических паллиативных пациентов.

Материалы и методы: Обследовано 97 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Всем пациентам было проведено лабораторно-инструментальное обследование, интегральная оценка нутритивного статуса. Оценивался индекс питательного риска ($NRI = (1,519 \times \text{альбумин, г/л}) / ((41,7 \times \text{реальная масса тела, кг}) / \text{идеальная масса тела, кг})$). В зависимости от полученного результата пациент относился к группе отсутствия трофологических нарушений ($NRI > 97,5$), легкой нутритивной недостаточности (NRI в пределах 97,5–83,5) или тяжелой недостаточности питания ($NRI < 83,5$). Оценку концентрации циркулирующих цитокинов сыворотки крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) проводили методом иммуноферментного анализа с применением соответствующих наборов реагентов «Вектор-Бест» и анализатора Personal Lab. (Италия).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0

Результаты: При оценке индекса NRI у 51 (52,6%) онкологических паллиативных больных не выявлено признаков недостаточности питания, у 46 (47,4%) обследованных пациентов отмечены признаки нутритивной недостаточности: среди 19 (19,6%) обследованных пациентов отмечена легкая нутритивная недостаточность, а у 27 (27,8%) — признаки тяжелой трофологической недостаточности. Уровни циркулирующих цитокинов оказались достоверно выше в сравнении с группой практически здорового контроля: (ФНО- α , пг/мл: 6,4 (4,1; 24,0) и 2,4 (0,9; 3,6), $p = 0,002$; ИЛ-1 β , пг/мл: 7,34 (1,8; 11,3) и 2,45 (0,4; 7,4), $p = 0,012$; ИЛ-6, пг/мл: 7,38 (6,2; 11,4) и 4,5 (2,1; 6,3), $p = 0,02$. Проведение корреляционного анализа выявило взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α ($r = 0,53$; $p = 0,001$), ИЛ-1 β ($r = 0,51$; $p = 0,002$), ИЛ-6 ($r = 0,47$; $p = 0,01$) и наличием трофологической недостаточности; показателем индекса питательного риска и концентрацией ФНО- α ($r = -0,68$; $p = 0,0001$); ИЛ-1 β ($r = -0,54$; $p = 0,002$), ИЛ-6 $r = -0,51$; $p = 0,002$).

Заключение: В ходе исследования у 46 (47,4%) обследованных пациентов отмечены признаки нутритивной недостаточности. Выявлена активация процессов системного воспаления, проявляющаяся статистически значимым повышением концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Отмечена статистически значимая взаимосвязь между уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и наличием нарушений трофологического статуса.

Сопроводительная терапия

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ
ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ
НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Я.А. Якименко, В.В. Кутуков, В.В. Антонян, М.А. Газиев

Место работы: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Астра-
хань, Россия

Эл. почта: maleeva.yaroslavna@yandex.ru

Цель: Разработать способ предотвращения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих химиотерапию 5-фторурацилом.

Материалы и методы: В исследование включено 60 пациентов с раком ободочной кишки и ректосигмоидного отдела II–III стадии (T4N0M0, T1–4N+M0) после радикального хирургического лечения, которым запланирована адъювантная химиотерапия 5-фторурацилом. Больные разделены на две группы. В группу наблюдения вошли 28 человек. Данным пациентам проведена фиброгастродуоденоскопия после проведенного хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки или ректосигмоидного отдела, но до начала адъювантной химиотерапии, а также быстрый уреазный тест и 13C-дыхательный уреазный тест с целью выявления *Helicobacter pylori*. По результатам обследования у больных отсутствовали острые эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной зоны, оба теста на инфицированность *Helicobacter pylori* были положительны. Всем пациентам проводилась профилактика поражений желудка и двенадцатиперстной кишки по разработанной схеме антихеликобактерной и гастропротективной терапии. Для оценки эффективности профилактического лечения больным проводилось определение антигена *Helicobacter pylori* в кале через 28 дней после окончания курса эрадикации. В группу контроля вошли 32 человека, у которых при проведении фиброгастродуоденоскопии отсутствовали острые поражения и оба теста на инфицированность *Helicobacter pylori* были отрицательными. Пациентам не проводилось профилактическое лечение. Все пациенты получили адъювантную химиотерапию в течение 6 месяцев после радикальной операции по схеме DeGramont (кальция фолиат 400 мг/м² в 1 день внутривенно капельно + 5-фторурацил 400 мг/м² в 1 день внутривенно струйно с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м², цикл 14 дней). Каждому больному было проведено 12 курсов противоопухолевой терапии. Каждые 3 курса либо при возникновении симптомов язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки больным выполнялась фиброгастродуоденоскопия. Медиана возраста в группе наблюдения составила 62 [59; 67] лет, в контрольной — 62 [58; 65] лет, группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,629$). Группа наблюдения была представлена 15 женщинами и 13 мужчинами. В группу контроля вошли 17 женщин и 15 мужчин.

Результаты: Разработана схема профилактического лечения онкологических больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, инфицированных *Helicobacter pylori*. Она включила в себя рабепразол, амоксициллин, джозамицин, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Профилактическое лечение получали больные группы исследования до начала программы адъювантной химиотерапии, содержащей 5-фторурацил. В ходе исследования эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группе больных, получавших профилактическую терапию, развивались статистически значимо ($p = 0,036$) реже, чем в группе контроля. Они возникли у 2 человек (7,1%). Медиана времени возникновения данного осложнения составила 32 недели (24–40) от начала цитотоксической терапии. Поражения слизистой хорошо поддавались консервативной терапии. Адъювантная программа химиотерапии была проведена каждому больному в соответствии со схемой лечения, необходимости в увеличении времени между курсами не было, нарушения цикличности введения препаратов не возникало. У 19 пациентов (67,8%) антиген *Helicobacter pylori* в кале не обнаружен, что говорит о полной эрадикации бактерии. В группе контроля возникновение нежелательных явлений было значительно больше. Повреждения гастродуоденальной зоны были обнаружены у 9 больных (28,1%). Они возникали чаще в начале химиотерапии (в среднем на 23 неделе) и хуже поддавались лечению. Отсрочка очередного курса составила от 2 до 10 дней. Шанс развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов при проведении у них предварительного профилактического лечения уменьшался в 5,08 раза (95% ДИ — 1,01–26,32) по сравнению с больными, которым профилактика не проводилась.

Заключение: Исследование показало эффективность способа профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, проводимого до начала программы адъювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила. При его применении шанс развития повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов уменьшался в 5,08 раза. Разность частоты возникновения гастроинтестинальной токсичности с группой контроля составила 17,9% (7,1% против 28,1%). Полная эрадикация *Helicobacter pylori* была достигнута у 19 человек. Слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта лучше и быстрее поддавалась противоязвенному лечению, а увеличения периода между курсами химиотерапии не потребовалось.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИА.А. Ахатова, А.Н. Файрушина, Э.Л. Загидуллина,
М.В. Кирюхина

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онко-логический диспансер им. проф. М.З. Сигала», Казань, Республика Татарстан

Эл. почта: akhtaliya@gmail.com

Цель: Оценка качества жизни, психоэмоционального статуса, уровня депрессии и тревоги, психологического стресса, а также формирование программы исследования качества жизни на фоне реабилитационных мер для пациентов, находящихся на терапии длительно (более 5 дней).

Материалы и методы: Всего было исследовано 50 мужчин (38%) и женщин (62%) с лимфопролиферативными заболеваниями в возрасте от 18 до 87 лет, проходящих лечение в отделении химиотерапии № 2 РКОД. Нами использованы следующие методы: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — шкала, разработанная для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики; PSM-25 Лемура–Тессье–Филлиона (Lemur–Tessier–Fillion) — шкала, предназначенная для измерения феноменологической структуры переживаний стресса; EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) — опросник для оценки качества жизни.

Результаты: При сопровождении лечения занятиями ЛФК, психологическом консультировании отмечается снижение по показателям подвижности, боли/дискомфорта. Средние показатели состояния здоровья увеличились на 12%. Также по мере прохождения лечения было отмечено снижение уровня тревожности на 13,5%, повышение уровня депрессии на 7,4%. Важно отметить, что тяжесть наблюдаемых симптомов в процессе лечения непременно влияет на эмоциональный фон пациентов. Отмечалось снижение средних показателей психологического стресса на 7,5%.

Заключение: Результаты исследования показали, что изучение показателей качества жизни является дополнительным критерием эффективности терапии. Выявленные изменения показателей КЖ необходимо учитывать с целью проведения дифференцированных мероприятий, направленных на улучшение показателей КЖ.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

О.В. Курченкова^{1,2}, У.В. Харламова^{1,2}, А.О. Абдалов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Эл. почта: 89080812061@mail.ru

Цель: Провести оценку распространенности трофологической недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля.

Материалы и методы: Дизайн исследования: наблюдательное, аналитическое, одномоментное (поперечное). Обследовано 97 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинска. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Проводилась изучение показателей индекса массы тела, окружности плеча, толщины кожно-жировой складки трицепса. В качестве лабораторных маркеров нутритивной недостаточности определяли количество лимфоцитов периферической крови, уровень альбумина, общего белка, трансферина. Комплексная оценка трофологического статуса определялась, как сумма баллов, присваиваемых каждому изучаемому показателю в зависимости от степени его отклонения. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Различия для количественных данных между группами оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении долей применяли Z-критерий. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты: У 77 (72,6%) обследованных больных выявлены признаки нутритивного дефицита. Признаки гипотрофии обнаружены у 19 пациентов. Гипотрофия III степени не выявлена ни в одном из случаев, II степени — у 4 больных, I степени — у 15 пациентов. Отсутствие трофологической недостаточности диагностировано у 29 паллиативных онкологических больных. Вместе с тем, при детальном анализе выяснилось, что нормальный или повышенный индекс массы тела в ряде случаев ассоциируется с нарушением питательного статуса. Изучение трофологического статуса у онкологических больных паллиативного профиля показало разную значимость каждого изучаемого критерия. Изучение уровня общего белка, альбумина, количества лимфоцитов периферической крови позволяло чаще диагностировать нарушение питательного статуса в сравнении с соматометрическими показателями и значением трансферина.

Заключение: У онкологических пациентов паллиативного профиля нутритивные нарушения выявляются с высокой частотой. Соматометрические показатели нутритивного статуса не отражают в полной мере наличие трофологических нарушений. Снижение уровня альбумина, общего белка, количества лимфоцитов периферической крови позволяет чаще диагностировать нарушение питательного статуса в изучаемой группе пациентов. Вместе с тем, ни один из критериев нутритивной недостаточности не может быть использован изолированно. Лишь комплексный подход, основанный на использовании соматометрических

Сопроводительная терапия

и лабораторных критериев, позволит выявить и оценить выраженность трофологических нарушений.

**СОЧЕТАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО
НОВООБРАЗОВАНИЯ
И ХРОНИЧЕСКОГО ИНФЕКЦИОННОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЛЛИАТИВНЫХ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

О.В. Курченкова^{1,2}, У.В. Харламова^{1,2}, А.О. Абдалов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: 89080812061@mail.ru

Цель: Изучение параметров нутритивного статуса у паллиативных пациентов со злокачественными новообразованиями во взаимосвязи с профилем терапевтической коморбидности.

Материалы и методы: В исследование было включено 97 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Всем пациентам было проведено лабораторно-инструментальное обследование, интегральная оценка нутритивного статуса. Комплексная оценка антропометрических показателей включала: измерение индекса массы тела по формуле ($ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$); окружности плеча (ОП); калиперметрический метод определения жировой ткани и тощей массы тела по методу Durnin–Womersley в стандартных точках с помощью калипера (адипометра). Производились расчеты: креатининовое значение индекса (КРИ) по формуле ($КРИ, \% = \text{экскреция креатинина за 24 ч, мг/рост, см} \times 100\%$); тощей массы тела (ТМТ) по формуле ($ТМТ (кг) = 0,029 \times \text{фактическая экскреция креатинина} \times 7,39$); идеальной массы тела по Robson по формуле для мужчин $IBW = 52,19 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$, для женщин $IBW = 49,17 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$; прогностический нутритивный индекс (Prognostic Nutritional index, PNI) $= 10 \times \text{альбумин сыворотки (г/децилитр)} \times 0,005 \times \text{число лимфоцитов}$; обхват плеча — измеряется перпендикулярно оси плеча так, чтобы верхний край ленты касался заднего угла подмышечной впадины, ленту замыкают на наружной поверхности руки.

Результаты: Медиана возраста обследованных пациентов составила 61 год. В группе обследованных у 28 (28,8%) больных выявлен анемический синдром. Анемия легкой степени отмечалась у 14 (14,4%) пациентов, средней степени — у 10 (10,3%) больных, у 4 (4,1%) больных диагностирована анемия тяжелой степени. Признаки нутритивной недостаточности выявлены у 29 (29,8%) онкологических больных паллиативного профиля. У 5 пациентов (5,15%) выявлена тяжелая степень нутритивной недостаточности,

у 10 (10,3%) — средняя степень, у 14 (14,4%) — легкая степень. Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие высокой коморбидности — у 52 (53,6%) обследованных. Среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) гипертоническая болезнь отмечалась у 62,2% пациентов; ишемическая болезнь сердца — у 18,9% больных; перенесенный инфаркт миокарда — у 2,7% обследованных; нарушения сердечного ритма документированы в 13,5% случаев; сахарный диабет отмечался у 21,6% больных, хроническая обструктивная болезнь легких — 10,8% пациентов, хроническая болезнь почек — в 24,3% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 8,1% обследованных больных. При этом у 18 (24,3%) больных выявлено сочетание трех ХНИЗ; у 14 (19%) больных — сочетание двух ХНИЗ, у 20 (27%) — один вид ХНИЗ. В подгруппе пациентов с отягощенным профилем терапевтической коморбидности достоверно чаще отмечалась анемия, гипоальбуминемия, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение показателей уровня мочевины, креатинина. Сравнение изученных антропометрических и калиперометрических показателей не выявило значимой разницы в подгруппах в зависимости от наличия нутритивной недостаточности.

Трактовка изменений компонентного состава тела показала тенденцию к росту КРИ у пациентов со ЗНО паллиативного профиля с ХНИЗ. Тенденция к уменьшению ТМТ в указанной когорте может свидетельствовать о развитии синдрома гиперметаболизма (белково-энергетической недостаточности). При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлена взаимосвязь между наличием ХНИЗ терапевтического профиля у онкологических пациентов паллиативного профиля и КРИ ($R^2 = 0,09$, $p = 0,071$), весом ($R^2 = 0,22$, $p = 0,003$), ИМТ ($R^2 = 0,21$, $p = 0,003$), ТКЖС трицепса ($R^2 = 0,09$, $p = 0,070$), ТКЖС лопатки ($R^2 = 0,11$, $p = 0,050$), ТКЖС живота ($R^2 = 0,15$, $p = 0,050$), ТКЖС бедра ($R^2 = 0,22$, $p = 0,050$), наличием анемии ($R^2 = 0,22$, $p = 0,008$), уровнем гемоглобина ($R^2 = 0,17$, $p = 0,021$), СКФ ($R^2 = 0,20$, $p = 0,019$).

Заключение: Интегральный анализ показателей трофологического статуса выявил наличие достоверных признаков нутритивной недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля. Сочетание злокачественного новообразования и хронического инфекционного заболевания усугубляет нарушения нутритивного статуса.

**ПРИМЕНЕНИЕ ГАСТРОТОКСИЧНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Я.А. Якименко, В.В. Кутуков, В.В. Антонян, М.А. Газиев

Место работы: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия
Эл. почта: maleeva.yaroslavna@yandex.ru

Цель: Определение оптимального способа профилактики нежелательных явлений со стороны гастродуоденальной зоны вовремя гастротоксичной химиотерапии.

Материалы и методы: При написании обзора проанализировано 37 статей, посвященных сопроводительной терапии онкологических больных, а также профилактике и лечению эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта.

Результаты: В современной практике онколога широко применяется множество препаратов, способствующих возникновению поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: 5-фторурацил, доцетаксел, капецитабин и др. Наличие эрозивно-язвенных поражений слизистой гастродуоденальной зоны у больных, получающих химиотерапию, является причиной отсрочки очередного курса лечения, завершения программы химиотерапии, снижения стандартных доз цитостатиков. Все это снижает эффективность противоопухолевой терапии, а также негативно влияет на качество жизни пациентов. К факторам, имеющим значение в развитии данных поражений, относят инфекционный. Воспалительная реакция, развивающаяся в результате воздействия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на слизистую, создает предпосылки для повреждения желудочного эпителия. В результате патогенетического действия *H. pylori*, усиливаются факторы агрессии и ослабевают факторы защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Инфицированность *H. pylori* служит основанием для проведения антихеликобактерной терапии с целью профилактики острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны независимо от макроскопических изменений слизистой, а также степени микробной обсемененности. Успешная эрадикация *H. pylori* обуславливает снижение воспалительного процесса, частичную коррекцию нарушений желудочной секреции и ослабление местных факторов агрессии слизистой оболочки пищеварительного тракта.

В современной медицинской практике с целью эрадикации *H. pylori* используется комплексная терапия, которая не только уничтожает *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, но и снижает кислотообразующую функцию желудка. Принимая во внимание значимость кислотно-пептического и инфекционного факторов при возникновении повреждений гастродуоденальной слизистой, патогенетически обоснованным будет профилактическое применение у больных, получающих цитотоксическое лечение, антисекреторных и антихеликобактерных препаратов. В соответствии с VI Национальными рекомендациями по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, предпочтение следует отдать антихеликобактерной терапии первой линии, в которую входят ингибитор протонной помпы рабепразол, амоксициллин, джозамицин и пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Данные препараты являются оптимальными для применения у онкологических больных. Рабепразол ввиду особенностей

метаболизма в системе цитохромов P450 имеет низкий потенциал взаимодействия с другими фармакологическими препаратами, что является существенным преимуществом для его выбора у пациентов с полипрагмазией. Благодаря своим уникальным характеристикам фармакокинетики и фармакодинамики он обеспечивает быстрое и стойкое устранение симптоматики. Кроме того, у рабепразола выявлены специальные характеристики (собственный антихеликобактерный эффект, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка), которые обеспечивают дополнительные преимущества при эрадикации *H. pylori*. Амоксициллин — ключевой компонент в схемах эрадикации *H. pylori* первой линии. Э тот антибиотик обладает рядом уникальных свойств. Прежде всего, это высокая активность против *H. pylori*, реализующаяся за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушения синтеза микробной стенки. Важной отличительной чертой амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у *H. pylori*. Из антибактериальных препаратов с антихеликобактерной активностью помимо амоксициллина был выбран макролид — джозамицин. Он устойчив в кислой среде желудка, а вследствие низкой степени связывания с белками очень хорошо проникает в различные ткани, оказывая бактериостатическое действие путем соединения с S50- и S70-фракциями рибосом бактерий и блокирования синтеза белка. Джозамицин воздействует на патогены, расположенные внутриклеточно. При этом, вследствие более сложной структуры в отличие от других антибиотиков он не выталкивается из клетки наружу. Применение в схеме амоксициллина, который воздействует на поверхностно расположенные микроорганизмы и джозамицина, способного уничтожать внутриклеточные патогены, позволяет достичь более полного уничтожения *H. pylori*. Для джозамицина характерен преимущественно внепочечный путь выведения из организма.

Также он обладает меньшей частотой и профилем нежелательных реакций, не оказывает стимулирующего влияния на моторику кишечника, поэтому лучше переносится пациентами. Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне пребиотической и пробиотической терапии. Для улучшения переносимости терапии и комплайенса больного в схему включается пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в течение 1 месяца. Механизм действия пробиотиков на инфекцию *H. pylori* и их синергизм с эрадикационной терапией полностью не изучен. Пробиотические штаммы способствуют блокаде уреазы *H. pylori*, снижению адгезии *H. pylori* к желудочным эпителиоцитам и подвижности *H. pylori*. Кроме того, пробиотики снижают частоту возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемых антихеликобактерным лечением, устраняют синдром избыточного бактериального роста.

Продолжительность антихеликобактерной терапии должна составлять 10 дней перед предстоящим гастроток-

Экспериментальная онкология

сичным режимом химиотерапии. По окончании эрадикационной терапии возможно продолжение применения ингибитора протонной помпы рабепразола, а также гастропротектора ребамипида на протяжении 3–6 месяцев программы химиотерапии. Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности. Ребамипид представляет собой производное хинолинов и оказывает как гастро-, так и энтеропротективный эффект. Он обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта за счет стимуляции синтеза простагландинов E2 и I2 и ингибиторов продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышает синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка, способствует снижению адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам. Длительный прием ребамипида (в течение 12 месяцев) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, нормализуется проницаемость слизистой оболочки, повышается секреция желудочной слизи. Препарат может быть использован для продолжения лечения после окончания эрадикационной терапии, так как он способствует улучшению репаративных процессов в слизистой оболочке желудка.

Заключение: Представленная схема антихеликобактерной и гастропротективной терапии с применением предлагаемых нами пероральных форм препаратов удобна в использовании у больных, может применяться амбулаторно, не требует постоянного наблюдения медицинского персонала за пациентом, имеет низкий риск перекрестного взаимодействия с другими лекарствами, высокий профиль безопасности, а главное — направлена на комплексную профилактику возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с новообразованиями, получающих длительную гастротоксичную химиотерапию.

■ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА
ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТРАЦИКЛИН-
СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ**

М. К. Ибрагимова, Е. А. Кравцова, Н. В. Литвяков

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Цель: Целью работы является изучение изменения CNA (copy number aberration) — генетического ландшафта опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа под действием антрациклин-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии (НХТ) для выявления групп потенциальных CNA-маркеров объективного ответа и CNA-маркеров прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования.

Материалы и методы: В исследование включено 35 больных люминальным В HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ) IIA–IIIB стадии с морфологически верифицированным диагнозом. Все пациентки получали 4–8 курсов НХТ по схемам FAC/AC, САХ. Для анализа аберраций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности CytoScan™ HD Array (Affymetrix (USA)). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ “Statistica 8.0” (StatSoft Inc., USA).

Результаты: В рамках изучения особенностей CNA-ландшафта опухоли до лечения был проведен анализ распределения частот CNA в группе пациенток, включенных в исследование, в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию. В исследуемой группе больных у 23 пациенток зарегистрирована частичная или полная регрессия опухоли (группа 1 — до лечения, группа 1.1 — после НХТ), у 12 больных — стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса (группа 2 — до лечения, группа 2.1 — после НХТ). В результате сравнения частот встречаемости CNA в 1 и 2 группах показано, что наличие объективного ответа на НХТ в группе 1 наблюдалось при большем количестве делеций (78,3%) в 11q22.3 и 11q23.1 регионах по сравнению с пациентками группы 2 (частота делеций 15,0%) ($p = 0,00238$). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве предиктивного маркера объективного ответа при применении в режиме предоперационной химиотерапии антрациклин-содержащих схем лечения. Сравнение частот CNA в группе с частичной и полной регрессией опухоли при применении антрациклин-содержащих схем НХТ после лечения: в локусах 1q32.1 и 1q32.2 частота амплификаций статистически значимо снизилась с 82,6% в опухоли до лечения до 41,7% в опухоли после лечения ($p = 0,0001$). Также в процессе проведения НХТ частота делеций снизилась в локусах 17p13.3 и 17p13.1 (78,3% до НХТ и 30,4% после лечения, соответственно; $p = 0,00023$). Сравнение частот CNA в группе со стабилизацией и прогрессированием опухолевого процесса при применении антрациклин-содержащих схем НХТ после лечения: в 6p12.2 регионе частота амплификаций увеличилась с 0% в опухоли до лечения до 25,0% в опухоли после проведения НХТ ($p = 0,001$). Также в процессе проведения НХТ частота делеций увеличилась в локусе 6p11.1 (0% до НХТ и 25,0% после НХТ, соответственно; $p = 0,001$). Далее был проведен анализ распределения частот CNA в группах пациенток до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования. В исследуемой группе у 13 пациенток (37,1%) зарегистри-

ровано возникновение гематогенного метастазирования (среднее время $45,7 \pm 0,4$ мес. (min-max: 4–130)).

В результате сравнения частот встречаемости CNA после лечения показано, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в 9p22.2 регионе (0% до лечения/38,5% после НХТ) ($p = 0,00229$). Также установлено, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве делеций в 9p21.3 регионе (0% до лечения/23,1% после НХТ) ($p = 0,053$). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования у больных люминальным В РМЖ при назначении антрациклин-содержащих схем НХТ. Для оценки показателей безметастатической выживаемости в зависимости от выявленных потенциальных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования при применении антрациклин-содержащих схем НХТ были построены кривые выживаемости по методу Каплана–Майера. Были показаны статистически значимые различия в группе пациентов с наличием в опухоли амплификаций в 9p22.2 локусе ($p = 0,003$) и делеций в локусе 9p21.3 ($p = 0,03$).

Заключение: Рассмотрены изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы под действием антрациклин-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии и выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа (частоты делеций в 11q22.3 и 11q23.1 локусах) и прогностические CNA-маркеры возникновения гематогенного метастазирования (наличие амплификаций в 9p22.2 локусе и делеций в локусе 9p21.3) для пациенток с люминальным В HER2-РМЖ.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 22-25-00499 «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе предоперационного лечения при различных схемах химиотерапии»).

ОТКРЫВАЯ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ: ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И АМПЛИФИКАЦИИ ОПУХОЛЬ- ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ АДОПТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

А.А. Богданов, А.А. Корнев, А.О. Данилов, Ан.А. Богданов,
В.В. Егоренков, Н.М. Волков, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель: Терапия опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (ОИЛ) относится к адоптивной клеточной терапии

и применима к лечению различных типов рака, включая меланому, рак молочной железы, колоректальный рак, рак легкого и т. д. Терапия ОИЛ имеет уникальные преимущества при лечении солидных опухолей по сравнению с другими методами клеточной терапии благодаря широкому репертуару клональности Т-клеточных рецепторов, высокой опухолевой специфичности и низкой нецелевой токсичности. Кроме этого, терапия ОИЛ обладает хорошим потенциалом эффективности даже в случае резистентных опухолей, включая резистентность к таргетным ингибиторам и ингибиторам иммунных контрольных точек. Например, в случае меланомы многочисленные клинические исследования показали, что частота объективных ответов на терапию ОИЛ составляет 40–70%, при этом для рефрактерной меланомы у 10–15% пациентов наблюдается устойчивый полный регресс. Технология терапии ОИЛ состоит из этапов удаления опухоли, выделения из ее фрагментов ОИЛ, активации и амплификации ОИЛ in vitro, очистки, анализа и введения пациенту, предварительно прошедшему процедуру лимфодеплеции, полученного аутологичного биомедицинского клеточного продукта (БМКП) в комбинации с высокими дозами интерлейкина 2. Цель настоящей работы заключалась в разработке первой отечественной лабораторной технологии получения БМКП ОИЛ для пациентов с распространенной меланомой.

Материалы и методы: В работе использовали операционный материал от пациентов с распространенной меланомой. Были подобраны оптимальные условия среды культивирования, приводящие к элиминации клеток опухоли и стабильному получению жизнеспособных ОИЛ в количестве не менее 10^5 клеток. Быструю амплификацию выделенных ОИЛ осуществляли в присутствии фидерных клеток — гамма-облученных дозой 50 Гр клеток периферической крови здоровых добровольцев. Активацию ОИЛ проводили добавлением анти-CD3 антитела (клон ОКТ3), интерлейкина 2. Использовали стандартные культуральные флаконы. После достижения клинически значимых количеств жизнеспособных ОИЛ ($\geq 10^9$) культивацию продолжали до выхода клеток на плато пролиферации. Иммуноферментным анализом определяли активность ОИЛ — продукцию ОИЛ интерферона гамма (ИФН γ) при их со-культивации с клетками опухоли. С помощью проточной цитометрии определяли распределение ОИЛ по кластерам дифференцировки. Процедуру очистки ОИЛ от элементов среды культивирования осуществляли седиментационным методом, после чего перемещали ОИЛ в пакет для инфузий в растворе Рингера — получали БМКП ОИЛ.

Результаты: Для 5 пациентов с распространенной меланомой был выполнен полный цикл получения БМКП ОИЛ. Среднее время получения БМКП ОИЛ от момента взятия операционного материала составило 52,8 суток (45–56), включая среднее время от момента взятия операционного материала до начала быстрой амплификации 17,6 суток (17–19) и среднее время быстрой амплификации 31,4 суток (28–32). Среднее количество жизнеспособных ОИЛ в по-

Экспериментальная онкология

лученных БМКП составило 4×10^9 клеток ($1 \times 10^9 - 8 \times 10^9$), жизнеспособность ОИЛ 97% (96,5–98). Полученные ОИЛ имели следующее распределение по кластерам дифференцировки: CD3 + — (85–98) %, среди них CD8 + — (32–85) %, CD4 + — (2–63) %, CD25 + FoxP3 + (Т-регуляторные клетки) — не более 0,2%. Продукция ИФН γ в амплифицированных ОИЛ при их со-культивации с аутологичными опухолевыми клетками составила 110–985 пг/мл, превосходя более чем в 2 раза продукцию ИФН γ активированными ОИЛ без со-культивации.

Заключение: Терапия солидных опухолей ОИЛ является перспективной высокотехнологичной персонализированной иммунотерапией рака. Нами разработана первая российская лабораторная технология получения БМКП ОИЛ для пациентов с распространенной меланомой. Работа выполнена в рамках государственного задания Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга для ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»

ОБЗОР И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ ПРЕПАРАТОВ ^{131}I -МИБГ (AZEDRA) И ^{177}Lu -DOTATATE (LUTATHERA) И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАР ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. В. Антонюк, Ю. В. Кожухар, Т. М. Иванова, А. В. Синолиц

Место работы: ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва, Россия

Эл. почта: mighty-mouser@yandex.ru

Цель: Оценить целесообразность разработки и производства в России препаратов для лечения нейроэндокринных опухолей ^{131}I -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE.

Материалы и методы: Обзор научных публикаций и официальной информации.

Результаты: Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенные заболевания, способные образовываться во всей диффузной эндокринной системе. НЭО часто обнаруживаются в гастроэнтеропанкреатической и дыхательной системах. Существуют НЭО различных вариаций. Феохромоцитома (РСС) и параганглиома (PLG) считаются редкими НЭО, выживаемость при которых в срок 5 лет составляет 12%. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. С учетом статистических данных по миру, в нашей стране ежегодно может выявляться до 7350 пациентов с НЭО.

Выбор между $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE производится по карте распределения диагностического аналога. Наиболее важными факторами при выборе препарата являются состояние костного мозга и вероятность развития

катехоламинового/гипертонического криза. Также важно определить состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма, эхокардиограмма), поскольку повышенный уровень катехоламинов или метанефринов может приводить к сердечно-сосудистым нарушениям. За функцией почек следует наблюдать при применении обоих препаратов. При наличии опухоли в печени, значимых различий в эффекте от применения препаратов также не наблюдается. У пациентов с пониженной активностью костного мозга, с нарушениями функций почек или костного мозга, дозиметрия низких доз терапевтических препаратов может применяться для оценки эффективности терапии.

Заключение: В настоящее время, хотя НЭО и считаются орфанными заболеваниями, число выявляемых случаев стабильно возрастает, что может быть связано как с влиянием неблагоприятных факторов на здоровье населения, так и с ростом доступности высокотехнологичных методов диагностики заболеваний. В ряде случаев наиболее эффективной оказывается терапия ^{131}I -МИБГ, в прочих случаях — ^{177}Lu -DOTATATE, а в некоторых случаях может потребоваться терапия обоими препаратами, при этом ^{131}I -МИБГ предпочтительно применять для лечения детей, а ^{177}Lu -DOTATATE — для лечения взрослых. Для выбора подходящей терапии, оценки ее эффективности и расчета эффективной дозы для каждого пациента целесообразно производить предварительное исследование, соответственно, с применением в качестве диагностического средства малых доз ^{131}I -МИБГ (ОФЭКТ) или ^{68}Ga -DOTATATE (ПЭТ) (или его аналогов для ОФЭКТ). Таким образом, целесообразно наличие на рынке обоих рассматриваемых препаратов, причем с соответствующей диагностической парой.

МУЛЬТИВАЛЕНТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ DR5 И VEGFR2 ПОДАВЛЯЕТ РОСТ И АНГИОГЕНЕЗ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. В. Яголович^{1,2}, А. А. Исакова^{1,2}, А. А. Артыков¹, А. А. Панкратов³, Е. А. Плотникова³, Г. В. Трунова³, В. А. Хохлова³, Д. А. Долгих^{1,2}, М. Э. Гаспарян¹

Место работы: 1. ГНЦ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН», Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» Москва, Россия; 3. МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: anne-gor2002@yandex.ru

Цель: Разрушение сосудистой системы опухоли является актуальной терапевтической стратегией, поскольку опухолевый ангиогенез способствует прогрессированию заболевания. Однако адаптивная резистентность к существующим антиангиогенным препаратам, нацеленным

на путь VEGF/VEGFR, требует выявления дополнительных мишеней для повышения терапевтической эффективности. В этом аспекте перспективным является параллельное нацеливание на сигнальный путь цитокина TRAIL — важный компонент иммунной системы, принимающий участие в иммунобиологическом надзоре за опухолями, отслеживании и избирательном устранении трансформированных клеток. Цель исследования заключалась в разработке стратегии двойного нацеливания на злокачественные клетки и сосудистое микроокружение опухоли с помощью мультивалентного рекомбинантного белка на основе цитокина TRAIL.

Материалы и методы: Был разработан мультивалентный гибридный белок SRH-DR5-B-iRGD, содержащий антиангиогенный VEGFR2-специфичный пептид SRH на N-конце и опухоли-специфичный пептид iRGD на C-конце рекомбинантного рецептор-селективного варианта цитокина TRAIL DR5-B, специфичного к рецептору DR5. Сродство гибридного мультитаргетного лиганда к рецепторам-мишеням определяли методом иммуноферментного анализа. Изменение скорости интернализации рецептора DR5 при связывании с гибридным лигандом определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. Противоопухолевую эффективность оценивали *in vitro* на клеточных линиях карциномы поджелудочной железы, глиобластомы и первичных нейросферах глиобластомы человека, и *in vivo* на ксенотрансплантатной модели на основе линии глиобластомы человека U87 в иммунодефицитных мышах Nude. Действие гибридного лиганда на сосудистую сеть опухоли оценивали с помощью иммуногистохимического окрашивания на маркер эндотелия CD31.

Результаты: Показана аффинность мультитаргетного лиганда SRH-DR5-B-iRGD к целевым рецепторам VEGFR2, DR5 и интегрину $\alpha\text{v}\beta 3$ в наномолярном диапазоне. Гибридный лиганд SRH-DR5-B-iRGD стимулировал DR5-опосредованную гибель опухолевых клеток по каспазо-зависимому механизму, и способствовал ускоренной интернализации рецептора DR5. SRH-DR5-B-iRGD оказывал повышенное цитотоксическое действие *in vitro* на опухолевые клеточные линии и первичные нейросферы глиобластомы человека. Торможение роста опухолевых ксенотрансплантатов глиобластомы U87 *in vivo* под действием SRH-DR5-B-iRGD составило в среднем 80%, при этом продолжительность жизни животных с опухолевыми ксенотрансплантатами увеличивалась вдвое. Важно отметить, что SRH-DR5-B-iRGD ингибировал васкуляризацию опухоли: была отмечена неравномерность распределения капилляров среди клеток опухоли с образованием бессосудистых участков, уменьшение скоплений сосудов, снижение степени их ветвления и неполноценное формирование сосудистых стенок.

Заключение: Параллельное нацеливание на рецептор VEGFR2 посредством эффекторного пептида SRH, а также на интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ /NRP-1 посредством пептида iRGD наряду с активацией рецептора DR5 обусловило выраженный двойной противоопухолевый и антиангиогенный эффект.

Таким образом, одновременное воздействие на молекулярные пути DR5 и VEGFR2 с помощью мультивалентного гибридного белка SRH-DR5-B-iRGD может послужить основой нового терапевтического подхода для лечения солидных опухолей.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-14-00224, <https://rscf.ru/project/21-14-00224/>.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ГЕНОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ

П. С. Шило¹, М. Л. Степанова², А. А. Захаренко³

Место работы: 1. ООО «Лакта клиника», Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: polinashilo0@gmail.com

Цель: Одной из возможностей улучшения прогноза у онкологических пациентов с исчерпанными терапевтическими опциями является применение методик геномного профилирования опухоли с помощью таргетного секвенирования (NGS) и назначение молекулярно-направленной терапии на основании результатов тестирования. Целью данной работы является оценка эффективности данного подхода в условиях реальной клинической практики на примере в рамках одной клиники.

Материалы и методы: Была проведена ретроспективная оценка данных пациентов, которым было выполнено таргетное секвенирование в условиях онкологического подразделения клиники Лакта. Проанализированы результаты выполненного таргетного секвенирования и терапия, назначенная пациентам с сентября 2019 по август 2023 года. Были рассмотрены клинические характеристики пациентов, ответ на лечение и мутационный профиль. Основными интересующими параметрами были факт выявления таргетируемых альтераций, назначение молекулярно-направленной терапии и частота контроля над заболеванием.

Результаты: В исследование были включены данные 83 пациентов с распространенными формами солидных опухолей, которым было выполнено таргетное секвенирование. Превалирующей категорией оказались пациенты с опухолями ЖКТ ($n = 29, 34,9\%$), раком молочной железы ($n = 16, 19,3\%$), гепатобилиарными опухолями ($n = 14, 16,9\%$), гинекологическими опухолями ($n = 10, 12,0\%$). У 27% паци-

Экспериментальная онкология

ентов была выявлена по меньшей мере одна клинически значимая альтерация, и у 53 % ($n = 40$) из них альтерации оказались потенциально таргетируемыми. Лечение на основе обнаруженных альтераций было проведено в 9,6% случаев ($n = 8$), и у 4 пациентов (2 пациента с раком яичников, 2 пациента с раком толстой кишки и 1 пациентка с раком молочной железы) был зарегистрирован клинически значимый ответ.

Заключение: Геномное профилирование выявило потенциально таргетируемые альтерации примерно у четверти пациентов с распространенными солидными опухолями, и у половины этих пациентов на основании данных теста были идентифицированы дополнительные терапевтические опции.

ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

М. С. Алхусейн-Кулягинова¹, М. А. Додохова¹, О. В. Воронина^{1,2}, М. В. Гулян¹, Н. Д. Власова¹, И. М. Котиева¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 2. ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: dodohova@mail.ru

Цель: Целью данного исследования является сравнительная оценка влияния бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) в суммарной дозе 375 мг/кг на изменение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в первичном опухолевом узле при десятикратном внутрибрюшинном введении мышам-самкам линии C57BL/6 с перевивной меланомой B16 в классическом и отсроченном введении.

Материалы и методы: Исследование было выполнено на мышках-самках линии C57BL/6 в возрасте 8 недель, массой 21–22 г. Субстанция Me-3 в суммарной дозе 375 мг/кг вводилась десятикратно внутрибрюшинно в классическом (через 48 ч после перевивки) и в отсроченном (после пальпаторного определения первичных узелков опухоли на месте введения, на 8 сутки после перевивки) режимах. Контрольной группе 1% раствор желатина вводился в эквивалентных режимах и объемах. Эвтаназию производили на гильотине на 18 сутки после перевивки опухолевых клеток. Оценку ИГХ-реакции проводили с использованием полуколичественного метода, по интенсивности реакции: 0 баллов — отсутствует, 1 балл — слабая, 2 балла — умеренная, 3 балла — выраженная. Подсчет позитивно окрашенных клеток выполняли в 10 полях зрения при увеличении 200 и рассчитывали среднее арифметическое.

Результаты: В результате изучения экспериментального материала установлено: в 100% полей зрения при введении носителя экспрессия VEGF в опухолевых клетках и эндотелии сосудов первичного узла являлась выраженной (3 балла), в 73% полей зрения при классическом варианте введения — слабо выраженной (1 балл), в 57% полей зрения при метрономном варианте введения — умеренно выраженной (2 балла) с увеличением площади некроза первичной опухоли на 24%.

Заключение: На основании полученных результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что изучаемый кандидат в лекарственные средства противоопухолевой группы бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) в суммарной дозе 375 мг/кг обладает влиянием на процессы неоангио- и неоваскулогенеза при длительном классическом и отсроченном введении, что является основанием для продолжения исследований гибридных оловоорганических соединений.

ВЛИЯНИЕ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА 27 НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОН-ИНДУЦИРОВАННОМ АПОПТОЗЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ JURKAT

О. Л. Носарева, Е. А. Степовая

Место работы: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Эл. почта: olnosareva@yandex.ru

Цель: Оценить роль белка теплового шока 27 в изменении состояния системы глутатиона при дексаметазон-индуцированном апоптозе опухолевых клеток линии Jurkat.

Материалы и методы: Объектом исследования служила опухолевая клеточная линия Jurkat, полученная из Института цитологии РАН (Россия). Культивирование опухолевых клеток линии Jurkat проводили суспензионным методом в полной питательной среде RPMI-1640. Для достижения поставленной цели использовали ингибитор Hsp27-5-(5-этил-2-гидрокси-4-метоксифенил) (KRIBB3) ("Sigma-Aldrich", США) в конечной концентрации 0,1 мкМ и/или индуктор апоптоза дексаметазон (DEX) ("Sigma-Aldrich", США) в конечной концентрации 10 мкМ в течение 18 ч при 37°C и в 5%-й атмосфере CO₂. Количество апоптотических клеток оценивали методом проточной цитометрии с применением FITC-меченного аннексина V и пропидия йодида. Используя первичные моноклональные антитела к фосфорилированной форме Hsp27 ("Sigma-Aldrich", США) в разведении 1:2000, определяли содержание Hsp27 с помощью вестерн-блотт анализа. Внутриклеточную концентрацию восстановленного и окисленного глутатиона методом каталитической рециркуляции и блокирования SH-группировок трипептида 2-винилпиридином ("Wako", Япония), с дальнейшим взаимодействием

глутатиона с 5,5'-дитио-бис (2-нитробензойной) кислотой ("Sigma-Aldrich", США) и образованием продукта реакции с характерным максимумом поглощения при 412 нм, активность глутатионредуктазы — НАДФН-зависимому восстановлению окисленной формы глутатиона ("Sigma-Aldrich", США) и глутатионпероксидазы — по способности катализа реакции восстановленного глутатиона ("Sigma-Aldrich", США) с гидроперекисью т-бутила ("Sigma-Aldrich", США) определяли спектрофотометрически. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты: При одновременном добавлении в среду культивирования клеток линии Jurkat KRI BB3 и DEX нами было получено значимое увеличение числа аннексин-положительных клеток в 12 раз ($p < 0,05$), активности глутатионредуктазы в 4 раза ($p < 0,05$) на фоне сопоставимых значений параметров содержания восстановленного, окисленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы по сравнению с показателями в интактных опухолевых клетках (количество аннексин V-положительных клеток 5,20 (4,00–5,60) %; содержание восстановленного глутатиона 2,051 (1,927–2,314) нмоль/мг белка; концентрация окисленного глутатиона 0,164 (0,150–0,190) нмоль/мг белка; активность глутатионредуктазы 119,45 (96,30–162,74) нмоль/мин × мг белка; активность глутатионпероксидазы 10,54 (8,18–12,20) мкмоль/мин × мг белка). Содержание Hsp27 при воздействии KRI BB3 и DEX не имело статистически значимых различий относительно показателя в интактной группе опухолевых клеток линии Jurkat (содержание Hsp27 2,890 (2,340–2,993) у. е.).

При анализе полученных результатов в опухолевых клетках линии Jurkat, культивированных в присутствии KRI BB3, нами было установлено значимое увеличение концентрации окисленного глутатиона в 5 раз ($p < 0,05$) и снижение содержания Hsp27 в 2 раза ($p < 0,05$) относительно значений в группе опухолевых клеток, инкубированных при одновременном добавлении KRI BB3 и DEX. Количество аннексин V-положительных клеток, содержание восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы были сопоставимы с аналогичными показателями в опухолевых клетках, культивированных при одновременном добавлении KRI BB3 и DEX.

Заключение: Полученные результаты указывают на участие белка теплового шока 27 в изменении состояния системы глутатиона при дексаметазон-индуцированном апоптозе опухолевых клеток линии Jurkat. Изменение содержания окисленного глутатиона может быть связано с его участием в процессах глутатионилирования и изменения функций белков-регуляторов апоптотической гибели опухолевых клеток линии Jurkat.

ПРЕИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ И ФДТ

Н.В. Черникова, Е.В. Вереникина, В.П. Никитина,
Ю.А. Порываев, А.П. Меньшенина

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: chernicova@rambler.ru

Цель: Изучить эффективность ФДТ при лечении преинвазивного рака шейки матки.

Материалы и методы: В работе проанализированы 55 историй больных, пролеченных по поводу преинвазивного рака шейки матки методом ФДТ. Возраст пациенток варьировал от 21 до 54 лет. Были сформированы 2 группы пациенток в зависимости от локализации поражения: первая группа — поражение располагалось на экзоцервиксе (30 больных), вторая группа — поражение затрагивало эндоцервикс (25 больных). На догоспитальном этапе пациенткам выполнялось УЗИ гениталий, расширенная кольпоскопия, забор материала в т. ч. для генотипирования ВПЧ. Идентификация ВПЧ методом полимеразной цепной реакции.

Результаты: У 37 (82%) пациенток выявлены высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56), при этом у оставшихся 18 человек ВПЧ выявлено не было. Всем пациенткам сеансы ФДТ проводились с использованием полупроводникового лазера «Латус» мощностью до 3 Вт с использованием световода диффузного типа с рассеивающим диффузором однократного применения для облучения экзоцервикса, а так же световод диффузного типа с цилиндрическим диффузором при локализации процесса в цервикальном канале. В качестве фотосенсибилизатора применяли «Хлорин Е6». Всем пациенткам было проведено от 3 до 6 сеансов ФДТ до подтверждения эффекта выздоровления (УЗИ гениталий, контрольная расширенная кольпоскопия с забором контрольных анализов: цитологическое исследование, биопсия) критериями эффективности лечения являлись нормализация кольпоскопической картины, отсутствие атипических клеток при цитологическом исследовании, элиминация вируса ВПЧ по данным ПЦР. В первой группе больных нормальная цитограмма были у 84% больных, во второй — у 88%. Результаты ВПЧ-тестирования через 3 мес. выявили положительную реакцию у 9,1%. Контрольное обследование больных проводилось через 6 и 12 месяцев. При этом ВПЧ-тестирование показало наличие ВПЧ у 2,8% в первой группе и у 3,2% во второй. Изменений в цитограмме через 6 и 12 мес. выявлено не было. Максимальный срок наблюдения составил 5 лет. За данный период времени три пациентки репродуктивного возраста родили доношенных детей.

Заключение: Методика ФДТ показывает хорошие результаты лечения пациенток с начальной опухолевой патологией шейки матки и позволяет не только сохранить анатомическую целостность гениталий, но и реализовать репродуктивные возможности пациенток.

Экспериментальная онкология

**СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ СОЗДАНИЯ
ОРТОТОПИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ
КАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ**

С.В. Гурова, А.С. Гончарова, Т.М. Кечерюкова, А.В. Галина,
Д.В. Ходакова, Е.Н. Колесников.

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: gurova.sophie@gmail.com

Цель: Сравнить инъекционный и имплантационный методы создания ксенографта первичного рака печени *in vivo*.
Материалы и методы: Данное исследование проводилось на базе испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Эксперимент проводили на самцах мышей линии Balb/c Nude в возрасте 10–12 недель. В соответствии с методом создания модели, животных распределили на две группы ($n = 8$ для каждой группы).

Для создания ксенографта рака печени инъекционным методом клетки линии HepG2 культивировали в среде DMEM с добавлением 10% FBS при температуре 37°C и атмосфере 5% CO₂. Затем культуру клеток в количестве 3×10^6 инокулировали мышам в левую долю печени. Для создания ксенографта рака печени имплантационным методом предварительно ввели мышам клеточную суспензию линии HepG2 в количестве 5×10^6 подкожно в правый бок для создания опухолевого узла. По достижению подкожных узлов оптимальных размеров (1–1,5 см в диаметре), животных эвтаназировали, выделили новообразование, разделили на небольшие фрагменты и трансплантировали в печень. По достижению гемостаза печень возвращали в брюшную полость, а операционную рану ушивали непрерывным швом. Измерение размеров опухолевых узлов проводили в ходе диагностической лапаротомии при помощи штангенциркуля на 14 сутки.

Результаты: Согласно полученным результатам, имплантационный метод создания ксенографта продемонстрировал удовлетворительный результат: приживаемость опухолевого материала составила 100%, показатель выживаемости — 100%, все новообразования были сформированы в виде узлов округлой формы. Тогда как инъекционный метод показал неудовлетворительный результат: клеточная суспензия либо вытекала через прокол, тем самым контаминировав всю брюшную полость, в связи с этим ксенографт менял заданную локализацию и показатель приживаемости оказался значительно ниже, нежели у имплантационного метода, и составил 50%, большинство опухолевых узлов имели форму вытянутых образований с неровными краями.

Заключение: В рамках нашего исследования подверглись сравнению способы создания ксенографта первичного рака печени *in vivo* путем инъекции и имплантации опухолевого материала. Проанализировав полученные данные

можно сделать вывод, что наиболее эффективным методом создания ксенографта является имплантационный.

**ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ
ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ
В ДОЗЕ 10 ИЗОГР**

Э.Д. Джуманиязова¹, П.А. Вишнякова^{1,2}, Т.Х. Фатхудинов^{1,3}

Место работы: 1. Научно-исследовательский институт молекулярно-клеточной медицины Российского Университета Дружбы Народов, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына», Москва, Россия
Эл. почта: enar2017@yandex.ru

Цель: Оценить изменения транскриптома в образцах плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) у пациентов после протонного облучения.

Материалы и методы: Биопсийный материал, полученный от 3 пациентов ПРГШ до и после протонного облучения в суммарной дозе 10 изогр, был подвергнут гомогенизации, очистке и концентрации, после чего была выделена тотальная РНК. Далее из 1 мкг тотальной РНК для секвенирования на платформе Illumina были приготовлены библиотеки с использованием набора TruSeq RNA Sample Prep Kit v2 с этапом обогащения в 10 циклов. Окончательные библиотеки объединяли в эквимольных пропорциях перед секвенированием на платформе Illumina HiSeq 2500 с использованием парно-концевых прочтений по 50 оснований. Необработанные прочтения были обработаны с использованием RTA 1.17.21.3 и Casava 1.8.2 (Illumina). Для получения матриц экспрессий из fastq файлов использовался пайплайн nf-core/rnaseq версии 3.0. Пайплайн запускался с референсным геномом GRCh38, выравнивание проводилось с помощью инструмента STAR, а квантификация с помощью Salmon. Анализ дифференциальной экспрессии проводился между опухолевыми образцами до и после облучения. Анализ обогащения был выполнен с помощью программного обеспечения PANTHER 17.0 по классификатору Reactome pathways.

Результаты: В ходе транскриптомного анализа ПРГШ после облучения протонами в дозе 10 изогр было обнаружено 1414 дифференциально экспрессированных генов. Был обнаружен ряд подавленных сигнальных путей (связанных с низкоэкспрессированными генами) таких как: сигнальный путь STAT5; сигнальный путь PD-1; отмечено подавление MET-опосредованной активации сигнального пути PTK2, подавление передачи сигналов PDGF; нарушение CD22-опосредованной регуляции BCR; подавление MAPK, опосредованной FCER1; подавление FCGR3A-опосредованного фагоцитоза и FCGR3A-опосредованного

синтеза IL10. При анализе обогащения среди высоко-экспрессируемых генов в ткани ПРГШ после протонного облучения были активированы процессы ороговения и биологического окисления. Обращает на себя внимание преобладающее количество подавленных сигнальных путей над активированными.

Заключение: Подавленные сигнальные пути соответствуют нормальному функциональному состоянию клеток. Очевидно, что клетки ткани опухоли в месте облучения готовятся к апоптозу и, вероятно, это объясняет тот факт, что большинство из обнаруженных путей подавлены, а не активированы.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ РАЗНЫХ ШТАММОВ E. COLI НА МИГРАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Н.И. Игнатова, М.И. Пращникова, И.Н. Дружкова,
М.В. Ширманова

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Эл. почта: n.i.evteeva@gmail.com

Цель: Оценить миграционную активность линий KPP под влиянием метаболитов различных штаммов E. coli.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили линии KPP HCT116, HT29, SW480, SW837, а также метаболиты различных штаммов E. coli, в том числе, представители нормобиоты и полученные от пациентов с KPP. Линии KPP были охарактеризованы по морфологии, экспрессии E-кадгерина, исходному уровню миграционной активности. Для получения метаболитов бактерии культивировали в жидкой среде ДМЕМ в течение 24ч, затем фильтровали и использовали для экспериментов в разведении 1:1,5. Воздействие метаболитов проводили на моделях 2D культуры и сфероидов (3D). Пролиферацию оценивали по измерению площади сфероидов. Миграцию оценивали путем измерения зоны мигрирующих из сфероида клеток и в эксперименте «заживление раны».

Для определения молекулярных изменений в клетках KPP под действием метаболитов было проведено иммуно-цитохимическое исследование экспрессии E-кадгерина. Полученные данные анализировали с помощью методов непараметрической статистики в программе Statistica 10.0.

Результаты: Линии KPP отличались по уровню экспрессии E-кадгерина и исходному уровню миграционной активности. Наименее чувствительными к действиям метаболитов оказались линии HT29 и SW837, их исходный уровень миграции был низким и не изменился в эксперименте. В то время как линии HCT116 и SW480 показали увеличение мобильности под действием метаболитов опухоль-ассоциированных штаммов E. coli. Показано статистически значимое увеличение миграции клеток KPP в присутствии

метаболитов бактерий кишечной флоры по сравнению с контролем ($p < 0,05$). По сравнению с пробиотическими штаммами метаболиты бактерий, полученных от пациентов, активнее стимулировали миграцию KPP.

Заключение: Метаболиты представителей микробиома кишечника онкобольных могут усиливать миграционную активность клеток KPP, однако вытеснение агрессивных штаммов пробиотическими может быть использовано при поддерживающей терапии в послеоперационный период и в процессе химиотерапии. Исследование выполнено при поддержке РФФ 23-74-00045.

РОЛЬ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ

О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, М.А. Сорокин, А.Н. Грачев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: ovkovaleva@gmail.com

Цель: Целью данного исследования является изучение роли длинных некодирующих РНК (днРНК) в формировании устойчивости опухолевых клеток различных нозологий к цитотоксической активности макрофагов.

Материалы и методы: В качестве биологической модели использовали производные клеточных линий рака легкого (H1975, H292), рака предстательной железы (DU145 и PC3) и рака молочной железы (SKBR3), устойчивые к цитотоксической активности макрофагов, полученные ранее в лаборатории. Приготовление кДНК библиотек и секвенирование проводили на платформе Illumina HiSeq 2000 в соответствии с протоколами Illumina для RNA-seq. Функциональная аннотация генов проводилась с использованием пакета R Homo. sapiens, Team BC (2015) и базы данных Ensembl. Анализ насыщенности метаболических путей проводили для достоверно дифференциально экспрессирующихся генов с использованием пакета R fgsea. Функциональная аннотация дифференциально экспрессирующихся генов была проведена с использованием базы данных кластеров ортологичных групп генов (COG).

Результаты: В результате секвенирования транскриптома устойчивых производных клеточных линий H1975 и PC3 были выявлены 7 днРНК с достоверной дифференциальной экспрессией по отношению к контрольным клеткам. Экспрессия днРНК LINC01508 и OLMALINC понижалась относительно контроля, в то время как экспрессия PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, LCAL1, IGFL2-AS1 и LINC02301 повышалась. Для выявления универсальных механизмов приобретения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов экспрессия данных днРНК была исследована в опухолевых клетках различных нозологий.

Экспериментальная онкология

Экспрессия днРНК IGFL2-AS1 и MBNL-AS1 повышалась во всех исследованных клеточных линиях, за исключением H292, в которой было выявлено снижение ее экспрессии. В свою очередь LCAL1 и OLMALINC были подвержены негативной регуляции во всех исследуемых клеточных моделях, кроме SKBR3. Для днРНК LINC02301 и LINC01508 полученные результаты оказались противоречивыми. Отдельно стоит отметить днРНК PSMB8-AS1, для которой наблюдалось повышение экспрессии во всех исследованных устойчивых производных, что говорит о наличии универсальных механизмов регуляции приобретения устойчивости. **Заключение:** Однонаправленное изменение экспрессии изученных днРНК в устойчивых клетках различных нозологий может указывать на их значимую регуляторную роль при формировании устойчивости к цитотоксической активности макрофагов. Необходимо дальнейшее изучение влияния данных днРНК на опухолевый фенотип, так как это позволит повысить эффективность иммунотерапии, основанной на стимуляции цитотоксической активности макрофагов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

АЛКАЛИЗАЦИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ: МНОГООБЕЩАЮЩАЯ СТРАТЕГИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов,
В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель: Закисленное микроокружение опухоли является одним из признаков рака и способствует прогрессированию и устойчивости к лечению. Падение значения pH микроокружения связано с метаболическим перепрограммированием клеток опухоли и использованием ими гликолиза в качестве основного пути синтеза АТФ, что приводит к образованию молочной кислоты и ее выбросу во внеклеточное пространство. Подщелачивание опухоли буферными растворами, например, гидрокарбоната натрия (NaHCO_3), может быть многообещающей противоопухолевой стратегией и многочисленные предклинические исследования продемонстрировали противоопухолевые и антиметастатические эффекты перорального применения NaHCO_3 . Однако вопрос о локально изолированном или системном применении NaHCO_3 в терапии рака остается неясным несмотря на то, что буферная терапия не препятствует стандартным методам лечения и может быть использо-

вана в комбинации для повышения эффективности. Более того, при некоторых проявлениях опухолевого процесса, например, злокачественном асците, клиницисты могли бы быстро перевести изолированное применение NaHCO_3 из доклинических исследований в клинику. Целью настоящей работы являлось получение данных о противоопухолевой эффективности процедуры внутрибрюшинной перфузии щелочным раствором NaHCO_3 при злокачественном асците.

Материалы и методы: Мы впервые применили процедуру внутрибрюшинной перфузии раствором NaHCO_3 /хлорида натрия (NaCl) у мышей ICR (CD-1) с асцитной карциномой Эрлиха через неделю после инъекции опухолевых клеток (12×10^5). Процедура перфузии состояла из следующих этапов: эвакуация асцита, двукратное внутрибрюшинное введение 10 (2×5) мл 0,9% раствора NaCl (pH ~ 5,5, группа pH-, n = 14) или 10 мл 1% раствора NaHCO_3 — 0,675% раствора NaCl (pH ~ 8,2, группа pH+, n = 14) с 10-минутной инкубацией и последующей эвакуацией, внутрибрюшинное промывание 5 мл 0,9% раствора NaCl . Мыши контрольной группы (n = 14) были интактными.

Результаты: Измеренные значения pH асцита составили $6,9 \pm 0,1$ во всех группах. Проточная цитометрия показала, что способность к пролиферации карциномы Эрлиха была снижена в группе pH+ на 11 день после процедуры перфузии. Процент апоптотических и мертвых клеток был одинаковым во всех группах. Однако существовала разница в процентном соотношении клеток в G2/M, G0/G1 и S-фазах: $24,1 \pm 3,1\%$, $30,6 \pm 3,5\%$, $45,3 \pm 5,4\%$ в группе pH+ против $43,6 \pm 7,1\%$, $20,9 \pm 3,4\%$, $35,5 \pm 9,5\%$ в группе pH- соответственно. Анализ выживаемости показал, что в группе pH+ медиана выживаемости мышей после инъекции опухолевых клеток составляла 30 дней, что значительно отличалось от медианы выживаемости 18 дней в группе pH- и 14 дней в контрольной группе ($p < 0,05$).

Заключение: Внутрибрюшинная перфузия щелочным раствором NaHCO_3 у мышей с асцитной формой карциномы Эрлиха приводит к значимому увеличению медианы выживаемости. Можно предположить, что такое применение NaHCO_3 может быть эффективной альтернативой лапароцентезу или дополнением к химиотерапии при паллиативном лечении злокачественного асцита.

Работа выполнена в рамках государственного задания Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга для ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова».

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОЙ ФОТОГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА ИК-ЛАЗЕРОМ В ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ И ТЕПЛОВОЙ ЭФФЕКТЫ

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.В. Клименко, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель: На сегодняшний день фотосенсибилизированная генерация синглетного кислорода (фотодинамическая терапия, ФДТ) является дополнительным перспективным малоинвазивным методом лечения солидных опухолей, но обладает рядом клинических побочных эффектов. Методы прямой фотогенерации синглетного кислорода в тканях инфракрасными (ИК) лазерами могут стать эффективной альтернативой ФДТ. Физическим ограничением для применения данных методов в живых системах является необходимость использования высоких плотностей мощности ИК излучения, приводящих к критическому разогреву биоткани. Решением данной проблемы может быть использование импульсных режимов лазерного облучения. Цель настоящей работы состояла в оценке цитотоксического эффекта ИК лазерного излучения 1273 нм на опухолевых клеточных линиях при использовании сфокусированного лазерного пучка для минимизации тепловых эффектов, а также определении эффективных режимов облучения широким пучком на биоимитирующем геле, не приводящих к разогреву до биокритических температур.

Материалы и методы: Для облучения использовали волоконный лазер с длиной волны 1273 нм, максимальная мощность 20 Вт, в непрерывном и импульсном режимах работы. Для оценки цитотоксического эффекта облучали клетки человеческой эритролейкемии K562 и клетки рака шейки матки HeLa, находящиеся в чашках Петри, сфокусированным лазерным пучком диаметром 100–1000 мкм. Выживаемость клеток определяли по флуоресценции йодистого пропидия на микроскопе. Для определения теплового эффекта воздействия излучения на ткань широким пучком диаметром 5000 мкм использовали в качестве биоимитирующего геля 1,5% агар агар, значения теплоемкости и теплопроводности которого близки к значениям для тканей человека. Гель термостатировали при 37,0°C, измерение температуры в глубине и на поверхности в зоне облучения осуществляли контактными датчиками температуры. Генерируемые концентрации синглетного кислорода под воздействием лазера 1273 нм и оптимальные режимы воздействия, не приводящие к тепловым эффектам, рассчитывали с помощью численного моделирования, применяя разработанную математическую модель.

Результаты: Было показано, что облучение опухолевых клеток K562 и HeLa сфокусированным лазерным пучком 1273 нм и диаметром 100–1000 мкм достоверно приводит к цитотоксическому эффекту в зоне облучения, не вызванному термическим воздействием. Были определены пороговые дозы для 100% гибели опухолевых клеток: в случае HeLa ~ 700 кДж/см², K562 ~ 1100 кДж/см². На основе экспериментальных данных были рассчитаны кумулятивные концентрации синглетного кислорода, приводящие к клеточной гибели: 50%-летальная доза для клеток HeLa ~ 1000 мкМ, K562 ~ 3000 мкМ. В результате численного моделирования были рассчитаны импульсные режимы облучения лазером 1273 нм биоткани широким пучком (диаметр 5 мм), не приводящие к разогреву до биокритических температур, но позволяющие получать цитотоксические количества синглетного кислорода. На биоимитирующем геле было показано, что наиболее эффективный рассчитанный режим облучения (средняя плотность мощности ~ 1 Вт/см², пиковая плотность мощности 20 Вт/см², время импульса $\tau = 25$ мс, скважность 20) не приводит к разогреву места воздействия выше 42,5°C.

Заключение: В настоящей работе мы продемонстрировали что облучение сфокусированным лазерным пучком 1273 нм опухолевых клеток K562 и HeLa приводит к цитотоксическому эффекту в зоне облучения, не вызванному термическим воздействием, и определили пороговые дозы облучения в условиях эксперимента. С помощью численного моделирования и экспериментов на биоимитирующем геле, мы показали принципиальную возможность прямой фотогенерации цитотоксических кумулятивных концентраций синглетного кислорода в биоткани инфракрасным излучением 1273 нм без разогрева до биокритических температур. Полученные результаты являются необходимым основанием дальнейшего исследования прямой фотогенерации синглетного кислорода в биоткани с целью разработки инновационных методов терапии солидных опухолей и внедрения их в практическую онкологию. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20050, <https://rscf.ru/project/22-25-20050/>, и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с Соглашением от 15 апреля 2022 г. № 51/2022.

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА К ИМАТИНИБУ С ПОМОЩЬЮ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ

Н.А. Королева¹, О.Г. Ковтун¹, П.Б. Копнин¹, С.М. Андреев², А.А. Лушникова¹

Место работы: 1. НИИ Канцерогнеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия
Эл. почта: nat.korole@yandex.ru

Экспериментальная онкология

Цель: Проанализировать цитотоксичность катионных пептидов (КП) и оценить ее возможные механизмы на моделях восприимчивой и резистентной к иматинибу клеточных сублиний гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка (ГИСО).

Материалы и методы: Клеточная сублиния ГИСО GIST/T1-naïve и производная резистентная к иматинибу (Гливеку) сублиния GIST/T1-ImR с приобретенной в процессе культивирования в присутствии иматиниба (Гливека, Im/IC50) лекарственной устойчивостью. В геноме обеих линий — делеция в 11 экзоне гена C-KIT 11ex del. V560-Y578. Контроль — иммортализованные фибробласты кожи человека линий HFb и H1036. Дендритные КП с молекулярной массой около 2 кДа и зарядом от 4 до 16 синтезированы путем твердофазного синтеза по технологии Fmoc. Выживаемость клеток в присутствии дендритных КП NC-783, NC-811 и AM-2 (0,5–4 мкг/мл) оценивали с помощью МТТ-теста; с помощью флуоресцентно меченного аннексина V; проточной цитометрии с оценкой активации каспаз 3, 8, 9 до 0,5 мкг/мл и с помощью узкоспециализированных наборов (Muse Millipore). Механизмы избирательной цитотоксичности КП также анализировали с помощью попарного молекулярного докинга Maestro 11 (Schrödinger Inc).

Результаты: Обнаружено, что все 3 тестируемые КП — NC783, NC-811 и AM-2 подавляют рост опухолевых клеток (ОКл) снижая их выживаемость до 19, 25 и 28% соответственно, относительно контроля — нормальных клеток. IC50 КП для Кл GIST/T1-naïve составила ≥ 1 мкг/мл, для Кл GIST/T1-ImR ≥ 2 мкг/мл. Важно, что индукция апоптоза наблюдалась как у восприимчивых, так и у резистентных к иматинибу сублиний. Основным механизмом индукции гибели ОКл — апоптоз по типу ядрышкового стресса с участием шаперонных белков NCL (нуклеолина) и NPM (нуклеофозмина), которые гиперэкспрессированы в ОКл. Молекулярный докинг показал, что КП взаимодействуют с киназой KIT и это приводит к ингибированию гиперэкспрессированного вследствие мутации PI3K-сигналинга. Оценочные функции связывания всех 3 КП с клеточными мишенями (KIT-wt, KIT-mut, NCL, NPM, FGFR2, VEGFR2, ERK1,2) для большинства взаимодействий лучше эталонного значения (-7 kcal/mol), что доказывает способность КП избирательно связываться с белками-мишенями и ингибировать клеточный сигналинг, индуцируя апоптоз восприимчивых и резистентных Кл.

Заключение: Изученные КП — потенциальные противоопухолевые агенты. Они оказывают селективное цитотоксическое действие как на восприимчивые к иматинибу, так и на резистентные клетки ГИСО, в основном, за счет апоптоза по типу ядрышкового стресса и вследствие ингибирования сигналинга.

ВЛИЯНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЧЕЛОВЕКА

П. Ю. Андреев¹, Л. Н. Антакова¹, В. В. Шишкина¹,
И. П. Мошуров^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; 2. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия

Эл. почта: pawelndrejew@yandex.ru

Использование влияния озонированных растворов на клеточные культуры имеет клиническое применение. Целью исследования является оценка влияния озонированного физиологического раствора на жизнеспособность клеток эпидермоидной карциномы человека A431.

Материалы и методы: Исследования проводили на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клеточная линия эпидермоидной карциномы человека A431 получена в Центре коллективного пользования «Коллекция культур клеток позвоночных» федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской академии наук (ЦКП КККП ИНЦ РАН), г. Санкт-Петербург, Россия. Клетки культивировались в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ инкубатор Midi 40 (Thermo Scientific, США) при 37 °C. Все манипуляции проводились в боксе БМБ-II-«Ламинар-С»-1,2 (Lamsystems, Россия).

Для культивирования использовали питательную среду DMEM (ООО «БиолоТ», Россия) содержащую L-глутамин, 1 г/л глюкозы, и перед пассажем добавляли 10% сыворотку крови плодов коровы (ООО «БиолоТ», Россия). Приготовление физиологического раствора (ООО «БиолоТ», Россия), обогащенного озоном осуществляли на аппарате озонотерапии «МЕДОЗОНС-БЬЮТИ» (ООО «НПП ЭлектроГидроСистемы», Россия) с применением устройства для озонирования воды, растворов, масел (ООО «ОТРИ», Россия), деструктора отработанной озонкислородной смеси (ООО «ОТРИ», Россия) и концентратора кислорода "Oxygen concentrator Longfian JAY-5A" (Longfian scitech Co., Ltd. согласно руководству по эксплуатации).

Определение жизнеспособности клеток при воздействии физиологического раствора, обогащенного озоном проводили с помощью теста с трипановым синим. Для снятия клеток использовали раствор трипсина-версена (ООО «БиолоТ», Россия) в количестве 1:3 соответственно паспорту клеток и рекомендациям. Клетки отмывали питательной средой DMEM (ООО «БиолоТ», Россия) и центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин на центрифуге LMC-3000 (BioSan, Латвия). Осадок ресуспендировали в питательной среде до достижения в количестве 3×10^6 кл/см³.

Для определения цитотоксичности исследуемых растворов к суспензии клеток добавляли в равном объеме физиологический раствор; физиологический раствор, обогащенный озоном (50 и 80 мг/мл) и инкубировали 10 минут при температуре 37 °С. К 10 мкл клеточной суспензии добавляли равный объем 0,4% раствора трипанового синего (ООО «БиолоТ», Россия) из расчета и осуществляли подсчет количества клеток на автоматическом счетчике клеток TC 20 (Bio-Rad, Сингапур). Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 12.0. Для оценки достоверности различий использован параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение: Определение жизнеспособности клеток с трипановым синим показало снижение % живых клеток. После инкубации с физиологическим раствором, физиологическим раствором, обогащенным озоном 50 мг/мл и 80 мг/мл количество клеток составило $97,37 \pm 4,6$; $71,48 \pm 4,6$ и $60,55 \pm 4,5\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Заключение: Физиологический раствор, обогащенный озоном (50 и 80 мг/мл) снижает жизнеспособность клеток эпидермоидной карциномы человека A431 и может быть рассмотрен в исследовании цитотоксических свойств при терапии эпидермоидной карциномы на анимальных моделях.

■ MORFOLOGIYA OPUHOLEY

HRD-ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКА. РОЛЬ MORFOLOGA

А. Ю. Шаманова^{1,2}, В. В. Саевец^{1,2}

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: anna-sha@bk.ru

Цель: Провести сопоставление HRD-статуса, пригодности тканевого материала для HRD-тестирования в зависимости от структурных изменений в опухоли и её микроокружении при распространенных формах рака яичников.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное гистологическое исследование тканевых фрагментов в окраске гематоксилин и эозин 100 случаев РЯ от пациенток, проходивших HRD-тестирование в рамках исследования на базе ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ, составившими 3 группы исследования (ГИ): 1 ГИ — случаи с положительным HRD-статусом ($n = 45$), 2 ГИ — с отрицательным HRD-статусом

($n = 40$), 3 ГИ — случаи с неустановленным HRD-статусом ($n = 15$).

Результаты: Все случаи были представлены серозной карциномой яичника высокой степени злокачественности (G3) стадии III–IV по FIGO. Ранее фиксация, проводка тканевого материала, приготовление микропрепаратов было проведено в соответствии со стандартами, требованиями. В 1 ГИ тканевый материал был представлен жизнеспособными опухолевыми клетками с долей более 50% площади тканевого фрагмента, с соотношением опухолевых клеток к соединительной ткани — 4:1; с отсутствием тканевого детрита, с единичными мелкими кальцинатами в опухоли; с диффузно рассеянным лимфогистиоцитарным сопутствующим инфильтратом.

В 2 ГИ — процент жизнеспособных опухолевых клеток 30–50%, соотношение опухолевых клеток к строме — 2:1; наличие очагов некроза; мелкие рассеянные кальцинаты; вариабельный воспалительный клеточный инфильтрат. В 3 ГИ доля опухолевых клеток в тканевом фрагменте составила 35–65%, при этом, были обнаружены десмопластические изменения в ткани с выраженным гистиоцитарным компонентом, очагами некроза, более очаговым ростом рассеянных в ткани опухолевых клеток, паттерны роста атипичных клеток были представлены преимущественно микропапиллярными структурами.

Заключение: Для планирования HRD-тестирования целесообразно определение в тканевом фрагменте опухоли доли опухолевых клеток более 40% площади среза, а также объемной плотности некроза, выраженность десмопластических изменений и паттернов роста опухоли. Актуальным для корректного HRD-тестирования является не только достаточный объем опухоли и качественная в соответствии с требованиями подготовка тканевого материала, но и оценка сопутствующих тканевых изменений в опухоли, которые даже при достаточном объеме тканевого материала могут косвенно снижать качество исследуемого объема материала.

ОЦЕНКА ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ПОДСЧЕТА МИТОЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПЛАТФОРМЕ ONESCELL

И. М. Тележникова, Е. И. Шурыгина, Я. А. Кадырова,
Н. С. Карнаухов, Г. Р. Сетдикова

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия
Эл. почта: i.telezhnikova@inbox.ru

Цель: Оценить внутрилабораторную воспроизводимость подсчета митозов (МП) при раке молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы: Проведено экспериментальное исследование, выполненное на материале от 10 пациентов, проходивших лечение в МКНЦ им. А. С. Логинова

Морфология опухолей

по поводу РМЖ в 2022 году. Материалом исследования послужили готовые гистологические стеклопрепараты операционного материала. Стеклопрепараты были оцифрованы на приборе 3DHISTECH при увеличении $\times 40$. Была произведена загрузка слайдов на телемедицинскую платформу для патоморфологических лабораторий OneCell. Для каждого слайда посредством инструментов разметки выбрано 10 полей зрения площадью $0,264 \text{ mm}^2$. Для анализа внутриисследовательской воспроизводимости было случайным образом выбрано 10 полей зрения и аугментировано. Финальная выборка составила 110 полей зрения. Оценку провели 3 патолога специализирующиеся на проблеме РМЖ, независимо друг от друга. Были выделены категории точечной разметки (1-mitosis_yes, 2-mitosis_maybe). Оценены среднее отклонение между врачами и коэффициенты сходимости по категориям. Проведен анализ сопоставимости оценки каждого патолога при аугментировании слайдов. Оценивалось отклонение в общей митотической градации опухоли. Статистический анализ полученных данных проводился на языке программирования Python с использованием библиотек Pandas и Numpy, подсчет проводился в среде Visual Studio Code.

Результаты: Категории МП определялись как 2 в 224 точках (32,8%) по разметке патолога 1, по разметке 2 — 345 (35,9%), по разметке 3 — 130 (44,3%). Среднее отклонение $\pm$ МП между патологами по коэффициенту сходимости составило 0,66 ($0,55 \pm 0,78$). Общее абсолютное отклонение по категориям на инвертированных аугментированных слайдах составило 0,7 для разметки 1, 1 для разметки 2 и 0,65 для разметки 3. У 6/10 пациентов изменилась градация опухоли при патоморфологической разметке 2, при этом завышение градации статистически значимо отличалось (было выше), чем занижение ($p < 0,001$).

Заключение: Уровень конкордантности при подсчете митозов между патологами был низким, на инвертированных аугментированных слайдах также был низким. Несмотря на невысокую межисследовательскую воспроизводимость при оценке митотической активности, этот признак опухоли сохраняет важное прогностическое значение, целесообразно предпринять усилия по внедрению методов повышения эффективности подсчета митозов. Использование цифровых инструментов уже на данном этапе представляется адекватным решением. Авторы считают целесообразным проводить обучение подсчету митозов с использованием телемедицинских платформ, что позволит повысить воспроизводимость и точность оценки.

«ИГРА В ПРЯТКИ» — НОВЫЙ СПОСОБ УХОДА ОПУХОЛИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

И. Н. Дружкова

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Эл. почта: danirin@yandex.ru

Цель: Изучить возможную роль формирования структур «клетка в клетке» при обеспечении лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

Материалы и методы:

- Клеточные линии колоректального рака человека (CaCo-2, HT29, HCT116 и резистентные к оксалиплатину линии HCT116).
- Мыши линии Nude (подкожные ксенографты).
- МТТ-тест.
- Иммуногистохимический анализ.
- Трансмиссивная электронная микроскопия (Morgagni 268D (FEI)).
- Лазерная конфокальная микроскопия (LSM880, Carl Zeiss, Германия).

Результаты: Морфологический анализ клеточных культур колоректального рака выявил и [способность к формированию, так называемых, структур «клетка в клетке» (cell-in-cell, CIC) [1,2]. Анализ динамики образования CIC показал наибольшую активность у линии CaCo-2 (18% от общего числа клеток). Эти же клетки характеризовались наибольшей лекарственной устойчивостью in vitro к препаратам оксалиплатин и иринотекан и способностью формировать данные структуры при воздействии препаратов. Присутствие одной живой клетки внутри другой было подтверждено с помощью электронной микроскопии и конфокальной микроскопии с витальными красителями с получением серии изображений по глубине сканирования. При развитии резистентности к препарату оксалиплатин наблюдалось увеличение числа структур «клетка в клетке» в клеточных линиях с исходно низким количеством CIC.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование морфологических структур «клетка в клетке» является механизмом ухода опухоли от лекарственного воздействия. Дальнейшее изучение механизмов их формирования открывает возможности для повышения эффективности лекарственной терапии новообразований. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ «Морфологические структуры «клетка в клетке» как прогностический критерий прогрессирования онкологических заболеваний».

■ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

**ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА
НА РАДИОЛИГАНДНУЮ ТЕРАПИЮ
¹⁷⁷Lu-ПСМА-617: ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ
ИМ Н.Н. БЛОХИНА**

О.Д. Баранова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия**Эл. почта:** olga.dm1091@gmail.com

Актуальность: Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который избирательно экспрессируется в клетках предстательной железы, при этом уровни его экспрессии резко возрастают при раке предстательной железы. ПСМА является подходящей мишенью для диагностики и терапии рака предстательной железы, а за последнее десятилетие ПСМА-таргетная радиолигандная терапия (РЛТ) приобрела широкое применение в лечении КРРПЖ на поздних стадиях.

Цель: Выявить прогностические факторы ответа на ПСМА-таргетную радиолигандную терапию у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Материалы и методы: Проанализированы предварительные результаты лечения пациентов с мКРРПЖ радиофармацевтическим лекарственным препаратом ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 за период с 19.02.2022 по 22.03. 2023. В анализ были включены пациенты, получившие 2 и более линий системной терапии и завершившие лечение в связи с прогрессированием заболевания, а также признаки ПСМА-позитивного заболевания по данным ПЭТ-КТ с ПСМА. 36 пациентам было проведено 113 курсов (медиана 3) ПСМА-таргетной терапии, из которых в условиях отделения радионуклидной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина — 99 курсов. При проведении ПЭТ-КТ у данных пациентов интенсивность накопления РФП на основе ПСМА SUVmax варьировала в диапазоне от 10,38 до 152,88.

Результаты: 6 пациентов (17%) завершили лечение в связи с проведением 6 курсов терапии. 12 пациентов (33%) в настоящее время продолжают терапию, медиана количества проведенных курсов составляет 3. У пациентов, завершивших 6 курсов терапии или продолжающих ее в настоящее время, отмечалось снижение ПСА или его стабилизация. 18 пациентов (50%) завершили лечение в связи с прогрессированием заболевания в процессе лечения, медиана количества проведенных курсов составила 2, у пациентов в этой группе отмечался рост ПСА. Медиана уровня ПСА перед началом ПСМА-таргетной терапии составила 75,5 нг/мл (0,06–3637 нг/мл). Медиана уровня ПСА в группе 6 пациентов, получивших все 6 курсов терапии составила 30 нг/мл (4,34–44,4 нг/мл). Медиана уровня ПСА

в группе 12 пациентов, продолжающих лечение в связи с ответом на два курса терапии составила 41 нг/мл (17–1018 нг/мл). В обеих группах ответа на лечение (18 пациентов) медиана уровня ПСА до начала лечения составила 33 нг/мл (4,34–1018 нг/мл).

Медиана уровня ПСА в группе 18 пациентов, завершивших лечение в связи с прогрессированием, составила 173,5 нг/мл (0,06–3637 нг/мл). При сравнении перечисленных групп по ответу на ПСМА-терапию от уровня ПСА до начала лечения обнаружены различия на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$). Медиана линий системной терапии, проведенных пациенту до ПСМА-терапии, составила 3. При сравнении групп ответивших и не ответивших на ПСМА-терапию, статически значимой разницы в количестве линий лечения, предшествующих ПСМА-терапии, не выявлено. Предшествующая ПСМА-терапии химиотерапия не проводилась у 4 пациентов в группе ответивших на лечение и у 2 пациентов в группе не ответивших. 12 пациентов (33%) регулярно нуждались в анальгетической терапии по поводу хронического болевого синдрома, среди них 5 пациентов из группы ответивших на лечение и 7 из группы не ответивших на лечение. Тотальное метастатическое поражение костей определялось у 23 пациентов (64%), множественное костное поражение — у 13 пациентов (36%). При сравнении данных групп по ответу на ПСМА-терапию статистической значимости выявлено не было ($p > 0,05$). У 7 пациентов (19%) отмечалось наличие висцеральных метастазов. В этой группе у 2 пациентов, ответивших на лечение, определялись единичные метастазы в печени, и у 2 пациентов, не ответивших на лечение — тотальное поражение печени.

Выводы: Предиктором хорошего и более длительного ответа на ПСМА-таргетную радиолигандную терапию стало снижение ПСА $> 50\%$ после 1го курса лечения. Рост ПСА ко 2 курсу терапии предшествовал дальнейшему развитию радиологического прогрессирования. Снижение ПСА наблюдалось значительно чаще у пациентов без регулярной потребности в анальгетиках. Наличие множественного метастатического поражения печени ассоциировалось с худшим исходом лечения. Взаимосвязи между ответом на ПСМА-терапию и уровнем ПСА до начала лечения, количеством линий предшествующей системной терапии, объема костного поражения выявлено не было.

**ВОЗМОЖНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАДИОЧАСТОТНОЙ
АБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ С ПАЦИЕНТОВ
С ЕДИНИЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**Д.А. Рогачева¹, М.М. Сарычева^{1,2}, Е.Я. Мозерова^{1,2}, А.А. Ложков¹, Д.М. Тимохина¹, А.Ю. Печерица¹, Ж.Е. Сабельникова¹**Место работы:** 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

Лучевая терапия

2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: daryahom95@mail.ru

Цель: Изучить эффективность применения методик стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и радиочастотной абляции (РЧА) в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень.

Материалы и методы: На базе ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ неоперабельным пациентам с метастатическим поражением печени при колоректальном раке были проведены РЧА или СТЛТ. В первую группу вошли 20 больных, которым была проведена РЧА, второй группе пациентов (12 человек) провели СТЛТ. Пациенты первой группы проходили лечение в период с 2018 года по октябрь 2022 год. Соотношение по полу: мужчины — 9, женщины — 11. Средний возраст составил 61,5 лет. Основной локализацией первичной опухоли была сигмовидная кишка — 7 человек. Распределение по стадиям заболевания представлено следующим образом: с IV стадией — 13 пациентов, с III стадией — 3, с II — 2, с I — 2. Вторую группу составили пациенты, получившие СТЛТ с 2011 по 2022 год. Средний возраст составил 62 года. Преобладал мужской пол (8 больных против 4). Различия в частоте встречаемости IV и II–III стадий заболевания не имели статистической значимости.

Результаты: В первой группе при медиане наблюдения в 29,75 месяцев однолетняя общая выживаемость составила 95%, 3-летняя общая выживаемость — 77,8%, из 20 пациентов умерло 6 человек. Однолетний локальный контроль составил 50%. В равном соотношении отмечена стабилизация размеров метастатического очага в печени и увеличение размеров образования. У одного пациента зафиксировано уменьшение размеров метастаза по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением. Во второй группе однолетний локальный контроль составил 58%, общая выживаемость без прогрессирования — 39 месяцев. Стабилизация опухолевого процесса и увеличение размеров образования в печени были равнозначными. У 2 пациентов зафиксировано уменьшение размеров метастаза.

Заключение: Таким образом, применение СТЛТ и РЧА является доступным, безопасным и эффективным методом лечения у пациентов с одиночными метастазами колоректального рака в печень. СТЛТ и РЧА могут являться альтернативными методами локального контроля при нерезектабельных метастазах в печени. Решение о назначении лечения принимается с участием мультидисциплинарного консилиума и только исходя из оценки плюсов и минусов каждого метода для каждого конкретного пациента.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С БЕВАЦИЗУМАБОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. В. Каплиева, С. Г. Власов, М. А. Енгибарян, П. Г. Сакун,
Е. М. Франциянц, Е. А. Шейко, В. И. Вошедский

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com

Цель: 1. Разработать методику модификации АСЛТ первичных злокачественных глиом головного мозга с бевацизумабом (АСЛТ Б). 2. Выявить прогностические критерии эффективности АСЛТ Б, основанные на изучении уровней рецепторов фактора роста эндотелия сосудов в крови.

Материалы и методы: 86 мужчин с впервые выявленной мультиформной глиобластомой разбиты на равные группы: сравнения — АСЛТ дексаметазон (АСЛТ Д), основную — АСЛТ Б. Предписанная доза РОД 2 Гр до СОД 60 Гр за 30 фракций. МРТ головного мозга для перепланирования проводилось накануне, 10, 20 и 30 фракций лучевой терапии. В сыворотке крови ИФА методом изучали уровни sVEGFR1, sVEGFR2 и sVEGFR3 на этапе через месяц после радикального удаления опухоли и до начала проведения АСЛТ.

Результаты: Методика АСЛТ Б состоит в выполнении МРТ на 10, 20, 30 фракциях с коррекцией плана лечения и введения бевацизумаба в стандартных дозах. Предписанная доза РОД 2 Гр до СОД 60 Гр за 30 фракций. Дозное покрытие мишени D95% = 98%, V107% ≤ 2%. Получен патент № 2759405 «Способ адъювантной адаптивной стереотаксической лучевой терапии в лечении первичных злокачественных глиальных опухолей головного мозга». В зависимости от ответа на АСЛТ пациенты разделились на группы: с полным ответом (13% пациентов с АСЛТ Б), с частичным ответом (54% пациентов с АСЛТ Б против 29% с АСЛТ Д), со стабилизацией процесса (33% пациентов с АСЛТ Б против 58% с АСЛТ Д) и прогрессированием заболевания (13% пациентов с АСЛТ Д). При анализе содержания sVEGFR в крови на этапе до проведения АСЛТ Б и сопоставлении полученных данных с исходами терапии выявлены прогностические критерии ответа на лучевое лечение, связанные с изменением уровня sVEGFR3 и особенностями коэффициента sVEGFR2/sVEGFR1 в крови (подана заявка на патент, получена приоритетная справка).

Заключение: Разработанная методика АСЛТ Б доказала своё преимущество перед АСЛТ Д и классической дистанционной лучевой терапией. Она позволяет отказаться от применения глюкокортикостероидов, корректировать лучевое лечение на этапах его выполнения за счёт выраженного противоопухолевого эффекта на окружающие ткани мозга и усилить противоопухолевое действие,

тем самым повысив эффективность и переносимость лучевого лечения. Предсказать чувствительность пациентов к АСЛТ Б поможет изучение уровней sVEGFR 1, 2 и 3 в крови до её проведения.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПРОГРЕССИИ ПЕРВИЧНЫХ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М. М. Сарычева, Е. Я. Мозерова, А. А. Ложков, А. Ю. Печерца, Д. М. Тимохина, Д. А. Рогачева, Ж. Е. Сабельникова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: pimenovam@mail.ru

Цель: Определение наиболее эффективного варианта повторной лучевой терапии у пациентов с продолженным ростом первичных высоко злокачественных глиом головного мозга (ВЗГ), с учетом изодозного распределения при проведении первичного курса лучевой терапии.

Материалы и методы: В результате ретроспективного анализа были оценены результаты лечения 100 пациентов с подтвержденной прогрессией глиом высокой степени злокачественности, получивших лечение в ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» в период с 2010 по 2020 г. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (56 мужчин и 44 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов составил $47,2 \pm 11,9$ года. По гистологическому варианту преобладали больные глиобластомами (ГБ) ($n = 58$), у 42 пациентов была диагностирована анапластическая астроцитома (АА). Реоперация проведена у 26 больных. Повторная лучевая терапия в самостоятельном варианте была выполнена 76 пациентам из них: 17 больных получили курс нейтронной терапии в монорежиме и у 17 пациентов в сочетании с дистанционной лучевой терапией; 23 проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife; в 19 случаях — дистанционная лучевая терапия. В 24 случаях в добавление к лучевому лечению был добавлен химиотерапевтический компонент.

Результаты: Среднее время возникновения рецидива составило 23 месяца. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов — 35 мес. (95% ДИ 26,2–43,7). Показатели 1-летней ОВ — 85,6%; 3-летней — 44,1%, 5-летней — 26,5%. Наилучшие показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) были у пациентов с прогрессированием первичных АА головного мозга в сравнении с ГБ 51 мес. и 34 мес., а также 24 мес. и 15 мес. соответственно ($p < 0,05$). В зависимости от вида повторной лучевой терапии: наиболее высокая ВБП оказалась при проведении СТЛТ и сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) как в группе больных с рецидивами ГБ 15 мес. и 17 мес., так и АА 24 и 40 мес. соответственно. Среди больных, во-

шедших в наше исследование, у большинства пациентов (42 чел.) были отмечены центральные рецидивы (при которых 95% или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95% первоначальной изодозы), у 6 — краевые рецидивы (20 до 80% рецидивного объема находится внутри поверхности 95% изодозы), и в 2 случаях зафиксирован отдаленный рецидив (менее 20% рецидивного объема находилось внутри 95% изодозы). Дистантные рецидивы (краевые и отдаленные) возникали в срок в среднем в 12 месяцев, в то время как центральные рецидивы диагностировались в среднем через 20 месяцев, после окончания курса лучевого (химиолучевого) лечения.

Заключение: Таким образом, при анализе полученных нами данных, всем пациентам с продолженным ростом первичных ВЗГ головного мозга методом выбора при проведении повторного курса лучевой терапии является стереотаксическая лучевая терапия или сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии, позволяющий преодолеть имеющуюся радиорезистентность.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: PRO ET CONTRA

А. В. Шейко

Место работы: ГБУЗ ВО ОКОД, г. Владимир
Эл. почта: andreysheyko87@gmail.com

Оценка технических особенностей и эффективности стереотаксической лучевой терапии раннего рака предстательной железы во Владимирской области на основании анализа более 50 пролеченных случаев. Оценка экономических и логистических трудностей, а также вклада метода в прирост общего количества пролеченных больных с раком предстательной железы в регионе.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Р. А. Зуков^{1,2}, И. П. Сафонцев^{1,2}, К. Д. Пермякова^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, Россия; 2. КГБУЗ «Красноярский

Эпидемиология

краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Эл. почта: safoncev@gmail.com

Цель: Проведение анализа влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на показатели смертности от злокачественных новообразований.

Материалы и методы: Исследование основано на ретроспективном анализе данных 2020–2021 года, полученных из ракового регистра КГБУЗ «КККОД им. А. И. Крыжановского», ИС «Демография» Красноярского краевого медицинского информационно-аналитического центра и Федерального регистра лиц, больных COVID-19. При сопоставлении данных для анализа были выбраны пациенты, которые состояли на учёте с диагнозом ЗНО и умерли в период с начала 2020 по конец 2021 года от любых причин. Обработка данных проводилась с использованием программных продуктов Microsoft Excel.

Результаты: За 2020–2021 гг. в Красноярском крае зарегистрировано 17645 случаев смерти пациентов, состоящих на учёте с диагнозом ЗНО (2020 год — 9076 человек; 2021 год — 8569 человек), из них 21,6% пациентов (3824 человека) перенесли COVID-19.

С целью анализа влияния COVID-19 на смертность от ЗНО все умершие пациенты были разделены на 3 группы:

- 1) пациенты, перенёвшие и умершие от COVID;
- 2) пациенты, перенёвшие COVID-19, но причиной смерти являлось ЗНО любой локализации;
- 3) пациенты, которые не болели COVID-19 и умерли от ЗНО.

Из 9076 человек, умерших в 2020 году, доля пациентов, состоящих на учёте с диагнозом ЗНО, причиной смерти которых являлось данное заболевание, составила 71% (6442 человека), у 3,3% пациентов (297 человек) причиной смерти стал COVID-19, у 25,7% (2337 человек) установлены иные причины смерти.

В 2021 году доля умерших от ЗНО снизилась более чем на 10% (в сравнении с 2020 годом) за счёт роста пациентов, причиной смерти которых стала инфекция COVID-19 — от ЗНО умерло 5206 человек из 8569 человек, от COVID-19 11,9% (1024 человек), от иных причин — 27,2% (2338 человек). Повозрастной анализ показал, что доля пациентов с диагнозом ЗНО, умерших от COVID-19, была наибольшей в возрастных категориях «70–79 лет» (31,5%) и «80 лет и более» (37,4%). В группах 2 и 3 наибольшая доля умерших была в возрастной категории «60–69 лет» (34,9% и 33,3% соответственно).

Таким образом, в 2020–2021 гг. 1320 пациентов (7,4%) преждевременно умерли от COVID-19, не дожив до смерти от ЗНО либо других причин, что в целом существенно повлияло на показатель (снижение смертности с 232,25 человек на 100 тыс. населения в 2019 году до 222,26 человек на 100 тыс. населения в 2021 году). При этом, несмотря на «положительное» влияние COVID-19 на общую смертность от ЗНО, анализ группы пациентов 2 и 3 показал,

что новая коронавирусная инфекция повлияла на среднюю продолжительность жизни у онкологических пациентов. Средняя продолжительность жизни до наступления летального исхода от момента установления диагноза ЗНО в целом на 2,1 месяца больше среди группы пациентов, которые не были инфицированы SARS-CoV-2. В разрезе отдельных локализаций ситуация следующая: при злокачественных новообразованиях прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (C19–21) смерть после установления диагноза наступала в среднем через 17,9 месяцев, у пациентов, перенёвших COVID-19 (в отличие от пациентов, у которых не было инфекции) — 19,1 месяцев. Также разница в средней продолжительности жизни наблюдалась при ЗНО головного мозга (C71) — 5,3 месяцев/14,9 месяцев, раке предстательной железы (C61) — 28,7 месяцев/37,3 месяцев, лейкомиах (C91–95) — 16,9 месяцев/25,4 месяцев, новообразованиях матки (C53–55) — 7,4 месяцев/17,1 месяцев.

Заключение: Инфекция COVID-19 привела к снижению показателя смертности от ЗНО. Кроме того, новая коронавирусная инфекция негативно повлияла на продолжительность жизни от момента установления диагноза до летального исхода.

РЕАЛИЗАЦИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РМЖ НА БАЗЕ ГАУЗ «РКОД МЗ РТ ИМ. ПРОФ. М.З. СИГАЛА»

Р.Б. Нурмангазиев

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Россия

Эл. почта: foxtrot377@gmail.com

Актуальность: Последствия лечения рака молочной железы (РМЖ) без своевременной и правильно подобранной программы физической реабилитации могут вызвать постмастэктомический синдром. Он проявляется в виде ряда негативных последствий: отек мягких тканей на стороне операции, ограничение амплитуды движения верхних конечностей, нарушения подвижности в шейном и грудном отделах позвоночника, снижение мышечной силы и нарушение чувствительности. В дальнейшем это может повлечь за собой высокий риск инвалидизации (до 25% случаев) или низкий реабилитационный потенциал (до 33% случаев) пациенток с РМЖ.

Цель: Реализация обновленной программы физической реабилитации больных с постмастэктомическим синдромом (за 2017–2022 гг.).

Материалы и методы: На базе отделения реабилитации и онкологического отделения № 4 с 2017 года по 2022 год была проведена комплексная физическая реабилитация с 4572 пациентками с постмастэктомическим синдромом на 1 и 3 этапах реабилитации.

Обновленные в 2020 году кинезио- и эрготерапевтические программы для индивидуальных, малогрупповых

и групповых занятий: лечебная гимнастика, с применением гимнастических снарядов — 10–20 мин.; упражнения на растяжку у стены — 10–15 мин.; лимфодренажное кинезиотейпирование послеоперационной стороны 1 р./нед.; комплекс миофасциального релиза (МФР) — 10 мин.; мягкий лимфодренажный самомассаж — 10 мин.; комплекс реабилитационного фитнеса — 2 р./нед. Все реабилитационные мероприятия проводились с учетом клинических рекомендаций АОР (2020) и противопоказаний по реабилитации в онкологии. Общая длительность комплексов составляла 25–60 мин., 1–2 р./д., под контролем инструктора-методиста ЛФК (физического или эрготерапевта) и подбиралась в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, функционального и психоэмоционального состояния пациенток.

Результаты: За 5 лет использования обновленная программа физической реабилитации показала положительную динамику восстановления пациенток с постмастэктомическим синдромом. Амплитуда движений в руке со стороны операции увеличивалась на 22,5% — 42,3%; отечность снижалась на 19,4% — 38,5%. Так же отмечалось снижение болевого синдрома и улучшение чувствительности в плечевом поясе в 92% случаев.

Выводы: Объективное увеличение показателей амплитуды движений, уменьшение объема отеков верхних конечностей, улучшение чувствительности и снижение болевых ощущений за один полный курс реабилитации подтвердили эффективность, безопасность и необходимость применения данного комплекса во всех этапах реабилитации на базе онкологического отделения № 4 и отделения реабилитации ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала».

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ОНКООРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА БАЗЕ ГАУЗ «РКОД МЗ РТ ИМ. ПРОФ. М.З. СИГАЛА»

Р.Б. Нурмангазиев

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Россия
Эл. почта: foxtrot377@gmail.com

Актуальность: Отсутствие ранней активизации и реабилитационных мероприятий снижают реабилитационный потенциал пациентов (на 30 ~ 50%).

Осложнения проявляются в виде ряда последствий:

- 1) Лимфатический отек мягких тканей на стороне операции
- 2) Тугоподвижность и контрактуры верхних и нижних конечностей
- 3) Образование пролежней
- 4) Снижение тонуса мышц
- 5) Нарушение чувствительности
- 6) Вегетативно-трофические расстройства верхних и нижних конечностей.

В дальнейшем это может повлечь за собой высокий риск инвалидизации (до 25% случаев) или низкий реабилитационный потенциал (до 35% случаев) пациентов.

Цель: Разработка и реализация программы физической реабилитации онкопациентов на базе отделения саркомной группы ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала».

- 1) Снижение уровня инвалидизации среди пациентов
- 2) Повышение качества жизни пациентов
- 3) Адаптация к новым условиям жизни
- 4) Снижение рисков возникновения осложнений и рецидива основного заболевания.

Направления работы физической реабилитации:

- ранняя активизация пациентов в предоперационном и раннем восстановительном периоде (при отсутствии противопоказаний);
- физическая реабилитация развившихся осложнений после комплексного лечения в 1 и 2 периоде (индивидуальные, малогрупповые и групповые занятия) с использованием внедренной кинезиотерапевтической программы;
- своевременная вертикализация и обучение ходьбе при помощи ортопедических приспособлений;
- сопровождение пациентов на протяжении всех этапов реабилитации;
- лечение и профилактика лимфовенозной недостаточности на всех этапах и после специализированного лечения;
- профилактика тугоподвижности и контрактур суставов верхних и нижних конечностей.

Результаты:

- 1) За все время использования разработанная программа физической реабилитации показала положительную динамику восстановления у пациентов онкоортопедического профиля:
- 2) Амплитуда движений в конечности со стороны операции увеличивалась на 18,3% — 30,8%; отечность снижалась на 16,6% — 37,2%. Так же отмечалось снижение болевого синдрома и улучшение чувствительности в нижних конечностях в 64% случаев.
- 3) У всех пациентов курс реабилитации в предоперационном и раннем послеоперационном периоде (1–21 сутки) был достаточен, при необходимости РМ продолжались в отделениях лучевой и химиотерапии.

Выводы:

1. Увеличение показателей амплитуды движений;
2. Уменьшение отеков верхних и нижних конечностей;
3. Улучшение чувствительности и снижение болевых ощущений в короткие сроки доказали эффективность, безопасность и простоту использования данной программы как в условиях стационара, так и при самостоятельных занятиях под дистанционным контролем специалиста.

Эпидемиология

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ ЗА ПЕРИОД 1998–2022 ГГ.П. И. Ковчур^{1,2}, И. В. Хидишян²

Место работы: 1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; 2. ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия

Эл. почта: pkovchur@mail.ru

Актуальной задачей для онкогинекологов России является снижение смертности от рака шейки матки (РШМ). Решение проблемы состоит в решении 2 задач: организация цитологического скрининга (ЦС) женского населения Республики Карелия (с охватом не менее 70–80%). Вторая задача — усовершенствование методов лечения инвазивных форм РШМ. Сегодня в России скрининговые мероприятия проводятся только в рамках реализации приказа Минздрава России от 16.12.2021 №2041 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Цель: Оценить раннюю диагностику, включая диагностику рака *in situ* шейки матки, заболеваемость и смертность от РШМ среди женщин Республики Карелия (РК).

Материалы и методы: Проведен анализ материала от 770 пациенток с раком *in situ* и 1912 инвазивным РШМ за 25-летний период (1998–2022 гг.). Выделено 5 периодов: I — 1998–2002 гг., II — 2003–2007 гг., III — 2008–2012 гг., IV — 2013–2017 гг., V — 2018–2022 гг. (с 2019 по 2021 гг. согласно распоряжению Правительства Российской Федерации всероссийская диспансеризация населения была приостановлена в связи с COVID-19 в стране).

Результаты: В Республике Карелия за 1998–2022 годы выявлен значительный рост «грубого» показателя заболеваемости РШМ с 10,8 (1998 г.) до 39,85 (2010 г.) на 100 тыс. женского населения. Далее отмечено снижение «грубого» показателя до 22,6 (2022 г.) на 100 тыс. женского населения и снижение стандартизованного показателя с 31,58 до 14,63 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от РШМ в РК варьирует от 4,1 до 10,1 случаев на 100 тыс. женского населения. Зарегистрирован рост «грубого» показателя смертности с 4,6 (1998) до 8,8 (2022 г.) на 100 тыс. женского населения, и увеличение стандартизованного показателя с 4,42 до 5,4 на 100 тыс. женского населения. Доля выявленных на I–II стадии случаев РШМ с 1998 г. (66,1%) увеличивалась до 2017 года (72,7%). С 66,1% (1998–2002 гг.), 68,5% (2003–2007), 77,4% (2008–2012), 73,3% (2013–2017), а 2018–2022 гг. — снижение до 46,8% и рост доли выявленных на III–IV стадии случаев РШМ с 17,3% до 53,2%. Частота III–IV стадии (абс. ч.) при РШМ составила 15,8 ± 5,8 случаев (1998–2002 гг.), 24,6 ± 2,5 (2003–2007), 28,2 ± 4,3 (2008–2012), 22,3 ± 3,1 (2013–2017),

31 ± 2 (2018–2022). В период пандемии COVID-19 (2019–2021 гг.) из 194 случаев 99 (51,03%) диагностировано в 3–4 стадии РШМ. Таким образом, РШМ выявлялся уже при наличии признаков заболевания и обращении пациенток к гинекологу по месту жительства при отсутствии проведения ЦС. В 2022 году в РК диагностировано 72 случая инвазивных форм [I стадия — 25 (32,5%) случаев, II — 16 (20,8%), III — 22 (28,6%) и IV — 9 (11,7%)] и всего 5 (6,5%) случаев рака *in situ*. То есть, отмечено повышение ранней диагностики удельного веса до 56,9% (41) по сравнению с «пандемической» диагностикой.

Рассматривая отношение частоты рака *in situ* к инвазивным формам РШМ в РК, мы видим увеличение диагностики рака *in situ* с 1998 г. по 2017 годы с 24,4% (1998–2002 гг.), 33,2% (2003–2007 гг.), 62,8% (2008–2012), 82,4% (2013–2017 г.), и резкое снижение до 16,4% (2019–2022 гг.). Этим фактом можно объяснить снижение удельного веса инвазивного РШМ в структуре онкологических заболеваний у женщин за 1998–2022 гг. в РК со 2 места (1998–2002 гг.) на 9 место (2018–2022 гг.). При этом фактором, определяющим эффективность проведения ЦС, является охват женского населения, который составил за 2021–2022 гг. от 7,1% до 16,3%, в сравнении с 2013–2017 гг., когда охват ЦС составил в среднем 43–46% по г. Петрозаводску и району РК. Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует показатель одногодичной летальности. В 2022 году показатель одногодичной летальности от рака шейки матки составил 14,5. В динамике отмечается рост показателя с 5,7 в 2010 г. до 14,5 в 2022 году. Доля состоящих на учете 5 лет и более с диагнозом РШМ на 2022 год составила 79,4%. В динамике отмечается рост данного показателя с 57,7% до 79,4% на 100 тыс. женского населения.

Заключение:

1. Анализ опыта проведения скрининговых мероприятий в рамках проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации женщин в Республике Карелия за 1998–2018 гг. показал снижение показателя заболеваемости РШМ и рост показателя доли состоящих с РШМ на учете 5 лет и более. Однако за последние 3 года отмечается рост заболеваемости РШМ, снижение доли выявленных на I–II стадии, рост доли выявленных на III–IV стадии заболевания, рост показателей смертности и показателя одногодичной летальности.
2. Резкое уменьшение доли выявленных заболеваний на I–II стадии РШМ, рост доли случаев, выявленных на III–IV стадии, рост показателей смертности и одногодичной летальности за 2018–2022 гг., прежде всего, связан с отсутствием диспансеризации пациентов и проведения скрининговых мероприятий в РК.
3. В Республике Карелия целесообразно создание и реализация отдельной государственной комплексной программы «Скрининг рака шейки матки» с выделением соответствующего финансирования в рамках диспансеризации с охватом населения не менее 70% от целевой группы (Михетько А.А., Ковчур П.И., 2011, 2017 гг.) в Республике Карелия.

4. Определяющим в проведении ЦС является охват женского населения (не менее 70–80%) с компьютерной базой данных учета пациенток в рамках данной программы, подлежащих ЦС в ЦЦЛ Карельского РОД и лабораториях ЦРБ РК.

5. Следует учитывать, что проведение скрининговых мероприятий только в рамках реализации приказа Минздрава России от 16.12.2021 №2041 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» в Республики Карелия позволяет охватить около 40% женщин целевой группы, что не обеспечивает понятие «скрининг РШМ».

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЦЕНТРАХ АМБУЛАТОРНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Р.А. Мурашко^{1,2}, Л.Г. Тесленко^{1,2}, Л.Л. Степанова¹,
С.В. Шаров^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
Эл. почта: steplarleo@yandex.ru

Цель: Обоснование необходимости и анализ организационно-методического сопровождения лекарственного лечения в центрах амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП).

Материалы и методы: В Краснодарском крае (КК) в 2019–2020 гг. было организовано 19 центров. Появилась необходимость их встраивания в рамки региональной онкослужбы и координации работы. Для повышения профессиональных компетенций специалистов в ЦАОП проведены стажировки врачей и медсестер на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1 (КОД № 1)», за каждым ЦАОП закреплены кураторы химиотерапевты КОД № 1, подготовлены методические рекомендации по проведению лекарственного лечения онкобольных в амбулаторных условиях; проводятся обучающие мероприятия для врачей и для среднего медперсонала; осуществляются телемедицинские консультации. Ежемесячно осуществляется мониторинг и анализ показателей работы центров, ведется реестр пациентов, получающих лечение в ЦАОП. В КОД № 1 функционирует Координационный отдел противоопухолевой лекарственной терапии (КОПЛТ). Его задачами являются оказание организационно-методической, консультативной помощи ЦАОП по вопросам противоопухолевой лекарственной терапии (ПЛТ), составление списка рекомендованных к использованию в ЦАОП препаратов и схем ПЛТ. Схемы сформированы сотрудниками КОПЛТ после анализа онкозаболеваемости в регионе

и муниципальных образований согласно клинических рекомендаций, с учетом уровня квалификации кадров и экономической целесообразности, а также приемлемой переносимости, безопасности и возможности профилактики побочных эффектов.

На базе КОПЛТ создан лекарственный врачебный консилиум (ЛВК), который на основании данных обследования пациента рекомендует оптимальную схему ПЛТ и определяет место проведения ПЛТ. Информация о решениях ЛВК в ежедневном режиме направляется в ЦАОП и аптечные организации края с обеспечением обратной связи.

Результаты: Коечный фонд ЦАОП на 01.01.2023 составляет 97 (в 2 смены). С 2020 г. отмечается увеличение числа госпитализаций на лечение в ЦАОП в 1,8 раза. Кратность курсов ПЛТ на 1 пациента увеличилась с 1,7 до 5,2, что свидетельствует о повышении компетентности специалистов. В ЦАОП внедрено 18 схем ПЛТ. В среднем за неделю проводится 200 ЛВК, в ЦАОП на ПЛТ направляется порядка 36 пациентов. Ежедневно специалистами КОПЛТ проводится около 100 консультаций специалистов медицинских организаций края. Отмечается снижение доли обращений граждан по вопросам лекарственного обеспечения в 4,2 раза.

Заключение: Сеть ЦАОП в КК обеспечивает «бесшовное» покрытие региона в части ПЛТ онкобольным, чем достигается выполнение задач по сокращению времени ожидания и приближению ПЛТ к месту жительства. Организационно-методическое сопровождение работы ЦАОП, осуществляемое КОД № 1, способствует соблюдению принципов преемственности, цикличности и непрерывности ПЛТ, являющихся залогом эффективной борьбы с раком.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ СВИЩАМИ В ХОСПИС

М.В. Гавшук¹, В.И. Орел¹, Г.О. Багатурия¹, В.Б. Кожевников²,
М.И. Перова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. СПбГБУЗ «Городская больница №14», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: gavshuk@mail.ru

Цель: Изучить маршрутизацию паллиативных больных с искусственными питательными свищами в хоспис.

Материалы и методы: Проведен анализ медицинской документации за 2021–2022 годы Санкт-Петербургского городского хосписа, входящего в состав СПб ГБУЗ «Городская больница №14». За указанный период хоспис оказал стационарную, амбулаторную и консультативную специализированную паллиативную помощь 1188 жителям Кировского, Красносельского и Петродворцового района.
Результаты: Энтеральное питание через искусственные питательные свищи получали 22 больных, что со-

Эпидемиология

ставило 1,9% всех курированных хосписом пациентов. Среди больных было 12 (54,5%) мужчин и 10 (45,5%) женщин. Возраст пациентов составлял от 44 до 84 лет, среднее — $65,8 \pm 11,26$ лет. Причиной дисфагии были злокачественные опухоли полости рта в 2 (9,1%) случаях, языка — в 3 (13,6%) случаях, глотки и гортани — в 6 (27,3%) случаях, пищевода — в 5 (22,7%) случаях, желудка — в 3 (13,6%) случаях, легкого — в 2 (9,1%) случаях и щитовидной железы — в 1 (4,5%) случае. В качестве питательного свища сформирована гастростома у 19 (86,4%) больных, из них в 5 (26,3%) случаях выполнена минимальная гастростомия через минилапаротомию, в 1 (5,3%) случае — пункционная гастростомия, в 1 (5,3%) случае — лапароскопическая гастростомия. Лапаротомная еюностомия наложена у 3 (15,8%) пациентов в завершение основной операции. Информация о пациенте поступила в хоспис от врача в 4 (18,2%) случаях, в 18 (81,8%) случаях пациент или его родственники обращались самостоятельно. Продолжительность жизни после взятия на учет составила от 1 до 351 дня, среднее — 90 дней, медиана — 47 дней, 25 перцентиль — 26 дней, 75 перцентиль — 123 дня. Продолжительность жизни после наложения искусственного питательного свища оценена в 19 (86,4%) случаях и составила от 16 до 840 дней, среднее — 119 дней, медиана — 74 дня, 25 перцентиль — 33 дня, 75 перцентиль — 115 дней.

Заключение: В большинстве (81,8%) случаев информация о паллиативном пациенте с питательным свищем поступала в хоспис от больного и его родственников, что свидетельствует о проблеме преемственности паллиативной помощи на различных этапах и может быть причиной неполного охвата нуждающихся. Необходимо дополнить созданный Регистр паллиативных больных разделами, уточняющими сопутствующую патологию, выполненные операции, необходимость обеспечения энтеральным питанием и другими специализированными медицинскими средствами и изделиями, что позволит улучшить преемственность и оценить потребности.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

И. Я. Мамедов, И. Ю. Фейдоров, Т. М. Бикейкина

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: mammedov.ilgar@bk.ru

Цель: Распространенность нейроэндокринных опухолей неуклонно растет в течение последних десятилетий. Это связано, в первую очередь, с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

Материалы и методы: Результаты наблюдения и лечения больных НЭО ЖКТ из регистра МКНЦ им А. С. Логинова.

Под наблюдением находились все больные, обращавшиеся за помощью в МКНЦ им. А. С. Логинова. При выявлении локальных форм проводилось радикальное хирургическое лечение, в случае невозможности оперативного лечения проводилась системная противоопухолевая терапия.

Результаты: В настоящее время в МКНЦ им. А. С. Логинова наблюдаются 742 пациента с НЭО различной локализации, среди которых 647 пациентов с НЭО ЖКТ (87% от общего числа заболеваемости НЭО). Среди этих пациентов 213 (33%) мужчины и 434 (67%) женщины, средний возраст больных НЭО ЖКТ $59,1 \pm 14,5$ года. Средний период наблюдения составляет 38 месяцев (от 4 до 74). Наиболее часто НЭО ЖКТ локализовались в желудке 204 (32%), поджелудочной железе 300 (46%), тонкой кишке 66 (10%). Значительно реже НЭО выявлялись в других отделах ЖКТ: двенадцатиперстной кишке — 32 (5%) больных, червеобразном отростке — 9 (1%) больных, толстой и прямой кишке — 35 (5%) больных. Среди НЭО желудка преобладает 1 тип по ВОЗ — 159 пациента, 2 тип — 19 пациентов, 3 тип — 26 пациентов. 75 (37%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 114 (56%) оставлены под динамическое наблюдение, 15 (7%) получают противоопухолевую терапию. Среди НЭО тонкой кишки у 28 (42%) больных первично диагностированы метастазы в печени, у 14 (21%) локорегионарные метастазы, в 24 (36%) случаях диагностирована локальная опухоль. 39 (59%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 27 (41%) пациентов получают системную лекарственную противоопухолевую терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС), в том числе в 5 случаях — эверолимус по поводу прогрессирования заболевания. Среди НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ) у 92 пациентов диагностирована функционирующая опухоль, у 208 — нефункционирующая. 88 (38%) больных оставлены под динамическое наблюдение, 81 (27%) больных проведено хирургическое лечение, 71 (24%) больных получают противоопухолевую терапию АСС, 7 пациента (2%) получили пептид-рецепторную радионуклидную терапию ^{177}Lu .

Заключение: Общая заболеваемость нейроэндокринными опухолями растет, в общей структуре преобладают НЭО ЖКТ. Чаще всего встречаются НЭО желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки. Среди НЭО желудка прогностически благоприятный — 1 тип по ВОЗ. НЭО ПЖ часто выявляются на 1 стадии с индолетным доброкачественным течением. Среди опухолей тонкой кишки преобладают пациенты на распространенной стадии.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ В АМБУЛАТОРНО- ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Е. С. Горшкова^{1,2}, Л. Р. Гараева¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Городская поликлиника № 20», Казань, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
Эл. почта: evgeniya.gorshkova.oncologist@mail.ru

Цель: Организовать оказание и увеличить доступность паллиативной медицинской помощи онкологическим пациентам на базе городской поликлиники.

Материалы и методы: На базе ГАУЗ «Городская поликлиника №20» г. Казани был организован один из первых кабинетов паллиативной медицинской помощи (КПМП) в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения на базе городской поликлиники. В штат КПМП входит врач-онколог, медицинская сестра, клинический психолог, социальный работник. При необходимости формируется мультидисциплинарная команда с привлечением профильных специалистов для оказания комплексной медицинской помощи пациенту и его родственникам, в том числе и на дому на территории обслуживания.

Задачей клинического психолога является оказание психологической помощи пациентам, их родственникам и иным членам семьи или законным представителям. С целью доступности и своевременности оказания психологической поддержки создана доступная среда для общения пациента/родственника со специалистом — пациенты при необходимости могут связаться со специалистом и получить консультацию, а также общаться с людьми, находящимися в похожей ситуации и справляющимися с аналогичными проблемами. Наличие в штате КПМП клинического психолога способствует созданию и поддержанию психоэмоционального комфорта в семье онкологического пациента. Социальный работник КПМП осуществляет взаимодействие с органами социальной защиты и организациями системы социального обслуживания с целью предоставления пациентам социальных услуг, в том числе на дому, мер социальной защиты (поддержки). Еще одно направление работы специалиста — взаимодействие с благотворительными организациями (фонд «Добрая Казань») с целью решения конкретных задач, направленных на помощь пациентам, оказавшимся в трудной жизненной ситуации, а также на улучшение условий пребывания пациентов на дому.

Первичное направление пациентов онкологического профиля, нуждающихся в оказании ПМП (симптоматического и обезболивающего лечения), в КПМП осуществляют врачи общей практики, врачи-терапевты, врачи-онкологи первичного онкологического кабинета (ПОК). Далее пациенты вносятся в локальный регистр паллиативных пациентов и в последующей курируются специалистами КПМП.

Результаты: За первый год работы кабинета ПМП была оказана 153 пациентам, в том числе трудоспособного возраста — 35 человек, осуществлено порядка 1000 выездов на дом. Доля нетранспортабельных пациентов составляет 30%. Наиболее частыми причинами обращения зафиксированы: болевой синдром различной степени выраженности (более 60%), диспептические нарушения, бессон-

ница, нарушение сознания, а также вопросы, связанные с медико-социальной экспертизой и различными мерами социальной защиты (поддержки). За период деятельности КПМП зафиксировано снижение количества вызовов скорой медицинской помощи и бригад паллиативной службы РКОД.»

Еще одним из важных аспектов работы КПМП стало создание спокойной обстановки дома как для пациента, так и для лиц, осуществляющих уход. Так, по опросу курируемых инкурабельных пациентов и их родственников, было выявлено, что доступность ПМП по месту жительства, постоянное курирование со стороны врача, доверительные отношения с медицинским персоналом, а также доступная безопасная среда для обсуждения интересующих вопросов с профильными специалистами (онкологом, клиническим психологом, социальным работником) позволяют обеспечить чувство безопасности дома, сосредоточиться на проживании жизни и подготовке к финальному этапу.

Заключение: Открытие КПМП позволило увеличить доступность оказания ПМП, организовать регулярное наблюдение инкурабельных пациентов, повысить уровень информированности пациентов и их родственников о возможностях ПМП, а также снизить нагрузку на врачей-терапевтов и бригады скорой медицинской помощи. Важным аспектом работы бригады КПМП стала ранняя интеграция ПМП в лечение пациентов, которая оказывает положительное влияние на качество жизни и обеспечивает чувство безопасности в финальный период жизни.

ПРИНЦИПЫ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ЗАЩИТЫ ПРАВ ОНКОПАЦИЕНТОВ В СИСТЕМЕ ОМС

А. А. Старченко

Место работы: ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Эл. почта: medadvokat2@mail.ru

Цель: Ознакомить онкологическое сообщество о риск-ориентированной экспертной деятельности в системе ОМС. В настоящее время риск-ориентированный принцип экспертной деятельности в системе ОМС базируется на постановлении Правительства РФ от 29.06.2021 г. № 1048 «Об утверждении положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности», которым оказание специализированной онкопомощи отнесено к максимальному показателю риска нарушения прав пациентов. Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 51897–2021 (ISO Guide 73:2009) «Менеджмент риска. Термины и определения», утвержденным приказом Росстандарта от 11.11.2021 г. № 1489-ст, определено: «2.1. Риск — влияние неопределенности на достижение поставленных целей». В онкологии — это риск недостижения планируемой степени результата, отклоне-

Эпидемиология

ние от ожидаемого результата, создающее угрозу жизни и здоровью пациента и нарушения его прав.

Материалы и методы: Экспертиза качества онкопомощи, оказанной онкопациентам в 39 субъектах РФ в 2021–2023 гг.; особенности группы: стигматизация, монополизм онкопомощи, сложность получения второго мнения, жесткость фактора времени, соблазн платностью медуслуг.

Результаты: Имеется высокий риск нарушения прав онкопациентов, установленных ст. 16 Закона РФ № 326-ФЗ: на бесплатное оказание онкопомощи; получение достоверной информации о медицинском вмешательстве и его вариантах (схемах химиотерапии) и качестве оказанной медпомощи; возмещение медорганизацией ущерба, причиненного в связи с неисполнением или ненадлежащим исполнением ею обязанностей по организации и оказанию медицинской помощи; выбор вариантов медицинского вмешательства в соответствии со своими предпочтениями в соответствии с ч. 1 ст. 10 Закона РФ «О защите прав потребителей». Риск-ориентированная модель защиты прав застрахованных лиц в системе ОМС представляет собой целенаправленную деятельность: 1) по установлению наличия и степени риска возможного нарушения прав пациента на надлежащее качество и своевременность оказания медицинской помощи, что связано с причинением вреда жизни и здоровью и/или не достижением запланированного результата как медпомощи в целом, так и отдельных медицинских вмешательств и их технологических комплексов и последовательностей; 2) по управлению выявленными рисками причинения вреда охраняемым законом ценностям застрахованного лица путем своевременного его информирования о правах, а также планового и внепланового экспертного контроля за дефектами медпомощи в системе ОМС, направленного на профилактику нарушений и на снижение рисков их нарушений.

Своевременное выявление рисков нарушения прав пациентов, управление этими рисками и минимизация их отрицательного эффекта на исход заболевания — сущность риск-ориентированного подхода к защите прав онкопациентов на основе профессиональной экспертизы качества онкопомощи: информирование онкопациентов об их правах и возможных их нарушениях; информирование онкологов об информировании онкопациентов о дефектах и санкциях за нарушение их прав; мониторинг соблюдения прав онкопациентов; информирование онкопациента о его нарушенных правах по актам экспертизы; предложение онкопациентам (родственникам умерших) подачи иска о восстановлении нарушенных прав и возмещении морального и материального вреда. Массовая экспертная деятельность в системе ОМС практически полностью искоренила такие ранее имевшие массовое распространение дефекты, как несоответствие дозы химиопрепарата индивидуальному расчёту по площади поверхности тела, необоснованное увеличение интервалов между курсами химиотерапии, отсутствие тромбопрофилактики и профилактики тошноты и рвоты, кардиотоксичности, анемии.

После понуждения экспертизой со стороны СМО стали применять молекулярно-генетические исследования и установку порт-систем при длительной и агрессивной химиотерапии. Риск-ориентированная модель защиты права пациента на непричинение вреда его жизни и здоровью при оказании ему медпомощи требует от эксперта проверки исполнения требований Практических рекомендаций Росздравнадзора по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (версия 2), в частности, экспертом СМО контролируется: 1) выполнение п. «5.9. В медицинской организации регламентирован и соблюдается процесс назначения лекарственных препаратов (ЛП)»: 5.9.1.1. Наличие алгоритмов (СОПов) назначений ЛП, включая правила «5 П»: — Правильный ЛП; — Правильная доза; — Правильный путь введения, в том числе переход с парентеральных на пероральные ЛП; — Правильное время применения (введения); — Правильно идентифицированный пациент; 2) п. «5.10. Порядок заполнения листов врачебных назначений»: 5.10.1.1. Наличие алгоритмов (СОПов) по заполнению листов врачебных назначений; 3) п. «5.12. Контроль эффективности лекарственной терапии»: 5.12.1.3. Исполнение алгоритмов (СОПов) оценки эффективности лекарственной терапии.

Заключение: Основные направления риск-ориентированных контрольных мер защиты прав онкопациентов в 2024 году: 1. Контроль сроков и полноты мер диспансерного наблюдения. 2. Контроль назначения, этапности и полноты онкореконвализации. 3. Контроль назначения молекулярно-генетических исследований за счет средств ОМС. 4. Контроль назначения ПЭТ-КТ, КТ, МРТ с целью ранней диагностики рецидивирования и прогрессирования — метастазирования. 5. Контроль за профилактикой и своевременной диагностикой иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии. 6. Контроль эффективности применения химио- и таргетной терапии, иммунотерапии по специальным шкалам (критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение: измерение очагов до начала и в период лечения — полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование и смена линии химиотерапии). 7. Контроль установки порт-системы при длительной и агрессивной химиотерапии. 8. Контроль назначения сопровождающей и поддерживающей терапии. 9. Контроль отказов в праве на направление в федеральные медицинские организации. 10. Совершенствование системы ОМС при отказе пациенту в выдаче направления в НМИЦ: 1) проведение экспертизы по факту отказа в выдаче направления; 2) предъявление предписания медорганизации, нарушившей право пациента на направление в НМИЦ; 3) выдача СМО пациенту направления в НМИЦ со ссылкой на акт экспертизы качества медпомощи, как реализация обязанности страховой медицинской организации по организации предоставления медицинской помощи. 11. Привлечение Росздравнадзора в качестве 3 лица в судебных спорах с медорганизациями и фондами ОМС.

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОНКОПАТОЛОГИЙ ПУТЕМ АНКЕТИРОВАНИЯ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ

К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа, Республика Башкортостан

Эл. почта: lipatov911@gmail.com

Цель: Улучшение профилактики онкозаболеваемости, развитие здоровой онконастороженности у населения попадающих в группу риска, уменьшение количества запущенных форм наследственных форм рака, увеличение выживаемости людей с наследственным раком.

Материалы и методы: Был проведено анкетирование среди 1500 респондентов из различных регионов Российской Федерации. Данные были собраны с помощью телеграм-бота, который также обеспечивал обратную связь с пользователями на основе их ответов. Вопросы касались их медицинской истории, образа жизни и факторов риска. Для упрощения дальнейшей маршрутизации предоставления персональных рекомендаций и взаимодействия с респондентами они были определены в группы риска развития новообразований по методу светофора: красный — высокий риск, желтый — умеренный риск, зеленый — низкий риск.

Результаты: Распределение участников по группам риска было следующим: большая часть, или 78% респондентов имели низкий риск, 16% участников находились в группе умеренного риска, в то время как 6% участников были отнесены к группе высокого риска развития онкопатологий. Почти половина (40%) респондентов отметила, что они стали лучше понимать свой риск и меры профилактики, которые они могут предпринять, после использования телеграм-бота. Также стоит отметить, что бот помог снизить уровень беспокойства и стресса у 15% респондентов, обеспечивая им полезную практическую информацию и индивидуальные рекомендации.

Заключение: Исследование показало, что методика анкетирования через телеграм-бот может быть эффективным средством в профилактике и ранней диагностике наследственного рака. Пациенты с высоким риском могут получить индивидуальные рекомендации по образу жизни и помощь в маршрутизации для проведения скрининга без предварительной записи к врачу, что упрощает и улучшает процесс диагностики онкозаболеваний. Также предоставление лицам в группах с низким и умеренным риском индивидуальных рекомендаций может помочь в развитии здоровой онконастороженности и снижение уровня беспокойства и стресса.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВОБРАЗОВАНИЯМИ У ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Л.Г. Тесленко^{1,2}, И.О. Фрейлах²

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Эл. почта: tsokur@kkod.ru

Цель: Изучить показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у лиц молодого возраста (18–44 года, МВ) и старшей возрастной группы (45 лет и старше, СВ), в том числе среди мужчин и женщин за 20-летний период в Краснодарском крае (2001 и 2021 г.).

Материалы и методы: Проводился расчет статистических показателей: заболеваемость ЗНО (на 100 тыс. населения, мужчин, женщин, отдельно для МВ и СВ), структура заболеваемости ЗНО (все население, мужчины, женщины, соответственно МВ и СВ, в %). Показатели рассчитывались за 2001, 2011, 2021 гг. с использованием официально-отчетной документации и форм государственной статистики по региону и данных автоматизированной информационной системы «Популяционные раковые регистры РФ» (ООО «Новел СПб»).

Результаты: Во все изученные годы показатель заболеваемости в МВ значительно меньше, чем в СВ: в 2021 г. — в 8,8 раза, в 2021 г. — в 9,3 раза. Из всех случаев рака в 2001 г. — 89,5%, в 2021 г. — 91,2% возникли у лиц старше 45 лет. В 2021 г. в сравнении с 2001 г. заболеваемость ЗНО увеличилась на 18%. Прирост произошел преимущественно за счет увеличения показателя в группе лиц СВ, в том числе и у мужчин, и у женщин СВ. Среди лиц МВ увеличение заболеваемости составило 1,6%, у женщин — 4,7%, среди мужчин МВ отмечено снижение 5,5%. У женщин МВ в 2001 г. показатель был в 1,9 раза выше, чем у мужчин, в 2021 г. — в 2,1 раза выше. В СВ обратная картина — заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин: 2001 г. в 1,4 раза, в 2021 г. в 1,3 раза.

По локализациям в МВ ведущие места в 2001 г. занимали ЗНО молочной железы (МЖ), щитовидной железы (ЩЖ), крови, в 2021 г. третье место заняли ЗНО шейки матки (ШМ). Среди лиц СВ структура осталась неизменной, лидируют ЗНО кожи, легких, МЖ. У мужчин МВ ведущие места принадлежали в 2001 г. ЗНО крови, кожи, легких, в 2021 г. рак легких заменил рак ободочной кишки.

У женщин МВ лидеры практически не изменились: ЗНО МЖ, ШМ и ЩЖ, при этом доля ШМ увеличилась с 11,9% до 14,6%, а рака ЩЖ снизилась с 19,7% до 9,7%. У женщин СВ структура не изменилась: рак МЖ, кожи, тела матки. У мужчин СВ в 2001 г. в тройке ведущих локализаций — рак легких, кожи, желудка, в 2021 г. — рак легких, простаты, кожи.

Другое

Заключение: За период 2001–2021 г. отмечается прирост показателей заболеваемости всего населения, особенно у лиц СВ. В МВ чаще заболевают женщины, в СВ — мужчины. Отмечается изменение структуры ЗНО у мужчин в МВ (рак ободочной кишки занял 3 место) и в СВ (рак простаты на 2 месте). Изучение гендерно-возрастных особенностей динамики заболеваемости имеет большое социально-медицинское значение. Выявление стабильных трендов изменения показателей и структуры онкозаболеваемости позволяет планировать эффективные профилактические вмешательства (например, в более раннем возрасте), прогнозировать экономические затраты с учетом возрастных особенностей течения рака, различных трудовых перспектив.

■ ДРУГОЕ

**СТРАТЕГИЯ ИНГИБИРОВАНИЯ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА:
«ЗОЛОТАЯ ПУЛЯ» ИЛИ ОРУЖИЕ
МАССОВОГО ПОРАЖЕНИЯ?**

И. С. Долгополов¹, М. Ю. Рыков²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
2. Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Определение роли препаратов группы ингибиторов контрольных точек в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: В обзор включено 73 статьи, посвященные применению ИКТ в онкологии.

Результаты: В рамках существующей парадигмы комбинированного лечения, включающего химиотерапию, лучевую терапию и хирургию, в клинической онкологии можно выделить группы пациентов с шансами быть излеченными в 75–90% по нозологиям, распространенности процесса, первичному ответу, радикальности операции и, в ряде случаев, рецепторному репертуару и характерным изменениям генома опухолевых клеток. Для других групп пациентов с рецидивными, прогрессирующими опухолями, а также для большого числа больных с диссеминированными формами различных солидных опухолей, существующая парадигма не обеспечивает сколь-нибудь значимых показателей выздоровления. В эту же группу относятся такие опухоли как меланома, светлоклеточный почечно-клеточный рак, где применение химиотерапии не дает никаких преимуществ. На базе исследований механизмов геномной и постгеномной регуляции клеточного цикла,

иммунного ответа начала оформляться терапевтическая парадигма терапии рака. В практику онколога вошли таргетные препараты, воздействующие на химерные гены опухоли, эпигенетические препараты, моноклональные антитела, препараты, активирующие противоопухолевый иммунный ответ, такие как ингибиторы контрольных точек (ИКТ). Все используемые препараты представляют такое же оружие «массового поражения», как и химиотерапия. Полностью уничтожается вся популяция как здоровых, так и опухолевых клеток, несущих целевой антиген, либо снимается иммунологический надзор за всеми процессами и реакциями в организме, стимулируя аутоиммунные патологические процессы. Создание и внедрение в практику «золотой» иммунологической пули, уничтожающей только опухолевые клетки, контролирующей рецидив и не повреждающей здоровые ткани, к сожалению, невозможно. Камнем преткновения для противоопухолевой терапии явилось, и будет являться в дальнейшем, отсутствие конкретных рецепторов-мишеней на злокачественных клетках и биологическая неоднородность этих клеток. Все предложенные на настоящий момент препараты, включая CD19, CD19/CD22 CAR T-клетки, моноклональные антитела к CD20, CD52, ИКТ представляют такое же оружие, бьющее по площадям, как и химиотерапия. Полностью уничтожается вся популяция как здоровых, так и опухолевых клеток, несущих целевой антиген, либо снимается иммунологический надзор за всеми процессами и реакциями в организме, стимулируя аутоиммунные патологические процессы. Можно предположить, что терапия ИКТ по своей эффективности и частоте развития побочных эффектов не должна существенно отличаться от терапии цитокинами, например, интерлейкином-2 (ИЛ-2) или интерфероном альфа. На настоящий момент известно более полутора десятков контрольных точек иммунного ответа, но только два из них имеют практическое значение. Это цитотоксический Т лимфоцит-ассоциированный белок (CTLA-4) и белок запрограммированной гибели клеток и его лиганд (PD-1/PD-L1). CTLA-4, появляясь на поверхности Т-клеток на ранних стадиях активации в лимфатических узлах, связывается с CD80/CD86 и снижает стимуляцию иммунокомпетентных клеток за счет нарушения взаимодействия с CD28.

Ингибиторный эффект PD-1 во взаимодействии со своими лигандами PD-L1 и PD-L2 осуществляется через стимуляцию апоптоза антигенспецифичных эффекторных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и в периферических тканях. Играя ключевую роль в поддержании аутоотолерантности в физиологических условиях, эти молекулы используются опухолевыми клетками для уклонения от иммунного надзора. Следовательно, ингибирование подобного рода взаимодействий может способствовать реактивации иммунологических механизмов. Легко предположить возможность ускользания опухоли из-под контроля при воздействии только на один путь передачи сигналов, учитывая множество контрольных точек в системе регуляции иммунного ответа. Неудивительно, что комбинация анти

CTLA-4 и анти PD1/PD-L1 антител работает синергично за счет увеличения эффекторных CD8 Т лимфоцитов. В настоящее время активно используются или проходят стадию клинических испытаний антитела против CTLA-4-ипилимумаб и тремелиумаб, и PD1/PD-L1-пембролизумаб, ниволумаб, цимеплимаб, атезолизумаб и авелумаб соответственно. Меланома — идеальная мишень для иммунотерапии, в т. ч. для ИКТ, в связи с высокой иммуногенностью опухолевых клеток, определяемой сверхэкспрессией измененных (опухолевоспецифичных?) антигенов, что и способствует формированию и поддержанию антигенспецифического иммунного ответа.

В литературе опубликован ряд исследований II–III фаз, в т. ч. рандомизированных, свидетельствующих о том, что терапия ИКТ является эффективным средством лечения меланомы высокого риска. Так, в исследовании EORTC/KeyNote 054 общая 12- и 18-месячная выживаемость в группе пембролизумаба была достоверно выше, чем в группе плацебо и составила 75,4% и 71,4% против 61% и 53,2% соответственно. В другом исследовании CheckMate 238, сравнивающем пациентов с резецированной меланомой III–IV стадии, получивших терапию ниволумабом и ипилимуабом, также представлены высокие показатели краткосрочной выживаемости, которая составила 70,5% в группе ниволумаба против 60,8% в группе ипилиумаба. Во всех этих исследованиях смущает незначительный средний период наблюдения за пациентами, недостаточный для серьезных выводов об эффективности терапии, который составил 15 мес. в первом и 18 мес. во втором исследовании. Одной из немногочисленных клинических публикаций, где средний период наблюдения в группе из 951 пациента с меланомой III стадии составил 63 мес., является исследование EORTC 18071 эффективности ипилиумаба в максимально переносимой дозе 10 мг/кг. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 40,8% в основной группе против 30,3% в группе плацебо.

Пятилетняя общая выживаемость составила 65,4% против 54,4% соответственно. Несмотря на то, что ИКТ, в частности пембролизумаб, одобрен регулирующими органами целого ряда стран к применению у пациентов с местнораспространенным и диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) в определенных ситуациях, анализ публикаций на эту тему обнаруживает еще больше противоречий и неясностей, чем в случае с меланомой. Поиск по базам данных позволяет найти более 20 публикаций по этой теме. Общим во всех исследованиях является их ангажированность компанией-производителем препарата, а также либо незначительная медиана наблюдения, которая составляет всего 7,8–12,8 мес., как в исследованиях KeyNote 042, 407 и IMpower150, либо низкая общая выживаемость, не превышающая 20% при длительном наблюдении, как в исследовании CheckMate 15/57. Абсолютно непонятной и необъяснимой авторами исследований является попытка применять ИКТ, активирующих иммунный ответ, совместно с химиотерапией, которая этот иммунный

ответ подавляет. Вернее, объяснение может быть только одно — попытка добиться не худших результатов в краткосрочный период по сравнению с историческим контролем для того, чтобы зарегистрировать тот или иной препарат ИКТ и выйти с ним на фармацевтический рынок. Создается впечатление, что дизайн исследований и отчеты по ним призваны не прояснить ситуацию, а максимально затруднить понимание результатов пользователю, не имеющему степени магистра в области статистики.

Заключение: ИКТ — одна из разновидностей неселективной иммунотерапии. Несомненно, что ИКТ займут свое место в лечении опухолей как традиционно чувствительных к иммунотерапии, так в случаях, наличия высокой мутационной нагрузки и микросателлитной нестабильности, но существенно не повлияет на динамику долгосрочной выживаемости пациентов.

УРОВЕНЬ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ V (D) J-РЕКОМБИНАЦИИ В- И Т-КЛЕТОК ПРИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЕ

Н.И. Султанбаева¹, И.А. Тузанкина^{2,3}, А.В. Султанбаев¹,
Ш. И. Мусин¹, К.В. Меньшиков¹, И.А. Меньшикова⁴, А.А. Измайлов¹, М.В. Султанбаев⁴, Д.А. Кудлай^{5,6}

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; 2. ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия; 3. ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия; 4. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; 5. ФГАОУ ВО «ПМГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 6. ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Эл. почта: rkodrb@yandex.ru

У больных с неходжкинскими лимфомами часто наблюдается иммунодефицитное состояние, которое отражается в повышении риска развития инфекционных заболеваний. Количественные показатели эксцизионных колец рекомбинации (TREC) являются отражением формирования различного репертуара Т-клеточных рецепторов, которые являются неотъемлемым компонентом в формировании специфического иммунитета. Изучение уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC) позволит оценить состояние иммунной системы у онкологических больных. Понимание изменения количественных значений TREC и KREC у онкобольных может улучшить отбор пациентов для выделения группы риска развития инфекции. Цель исследования. Определение уровня эксцизионных колец V (D) J-рекомбинации В- и Т-клеток у больных с неходжкинской лимфомой.

Другое

Материалы и методы: В исследование вошли 26 здоровых лиц и 20 пациентов лимфомой. Определение уровня эксцизионных колец выполнялось в венозной крови. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АБВ-тест, Россия) методом ПЦР в реальном времени. Анализатор: амплификатор Real-time CFX96, "Bio-Rad Laboratories", США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, «ДНК-Технология», Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы: 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100%.

Результаты: Из полученных результатов следует, что у онкологических больных снижение количества TREC и KREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицитных состояний. По данным анализа, у здоровых пациентов уровень TREC $75,6/10^5$ PBMC (Q1–Q3: 19,2–135,3), уровень KREC $317,3/10^5$ (Q1–Q3: 118,1–565,9). У пациентов с лимфомами уровень TREC $1,31/10^5$ PBMC (Q1–Q3: 0,24–15,8), уровень KREC $26,9/10^5$ (Q1–Q3: 5,2–82,6). При сравнении показателя TREC и KREC у пациентов с лимфомами и здоровых пациентов установлены статистически значимые различия уровня TREC ($p < 0,001$) и уровня KREC ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о значимых изменениях TREC и KREC при гемобластозах. Отмечено снижение уровня TREC и KREC у онкобольных во всех возрастных группах по сравнению с референсными значениями здоровых лиц.

Заключение: Полученные результаты демонстрируют значимое снижение содержания TREC и KREC у пациентов с ЗНО в сравнении с здоровыми лицами, что отражает выраженную иммуносупрессию. Исследование эксцизионных колец TREC и KREC периферической крови является одним из многообещающих подходов определения иммунного статуса онкологических пациентов.

ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В ОТДЕЛЕНИИ ОНКОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

П. А. Переверзева, В. В. Хвостовой, Э. Д. Цнобиладзе

Место работы: ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г. Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия

Эл. почта: ms.polina1212@mail.ru

Цель: Чтобы быть конкурентоспособными и эффективно выполнять свои обязанности, медсестрам важно быть в курсе последних трендов и обладать определенными навыками. Избавление от непрофессиональной работы и повышение стандартов качества медпомощи с контролем на каждом этапе. В данном докладе мы рассмотрим основные тренды и навыки, которые будут актуальны для медсестер в 2023 году. Исследование современных

тенденций здравоохранения, влияющих на настоящее и будущее сестринского дела, обзор возможностей и проблем в образовании и деятельности медицинских сестер, представление некоторых возможных стратегий преодоления текущих проблем.

Материалы и методы: Проанализированы результаты работы отделений профиля хирургической онкологии в ОБУЗ КОНКЦ им. Г. Е. Островерхова за 2019–2022 год. Изучение открытых источников, в том числе поиск на интернет-сайтах, в профессиональных журналах и беседы с экспертами (опытными главными, старшими, постовыми медицинскими сестрами) наблюдение, анкетирование, исследование медицинской документации. Предоставление специфических примеров практической деятельности (внедрения в сестринский процесс цифровых технологий) и образования медицинских сестер 7 хирургических отделений: торакальное, абдоминальное, опухолей головы и шеи, опухолей кожи, костей и мягких тканей, гинекологическое, урологическое, маммологическое. В исследовании участвовали группы онкологических больных в составе 80 мужчин и 50 женщин. Срок наблюдения составил 3 месяца. В качестве основного критерия эффективности эксперимента были выбраны показатели: предоперационный койко-день, время оказания доврачебной помощи, коэффициент сестринских ошибок при проведении манипуляций.

Результаты: Внедрение современных технологий в сестринскую деятельность повышает эффективность лечения. Постоянное повышение квалификации и участие в профессиональных конференциях и семинарах позволяли медицинским сестрам расширить свои знания и навыки, а также установить связи с коллегами и экспертами в отрасли. В результате исследования установлено, что применяемые стратегии для модернизации сестринского дела, позволили: 1) Систематизировать документооборот. Время на сбор, обработку, анализ медицинских данных сократилось с 5 часов в день на 2 часа. 2) Проводить быстрый обмен информацией между различными структурами учреждения, что значительно экономит время и средства. Затраты на выездные консультации снизились на 30%. 3) Время выявления экстренных ситуаций у пациентов с определением гемодинамических показателей, уровня глюкозы и кислорода в крови, ЭКГ) и вызова врача сократилось до 5 мин. Медсестры смогли извлечь большую пользу из технологий, так как это сделало их задачи менее громоздкими, более творческими и освободило часть их времени. Свободное время сотрудницы восстанавливали свой рабочий ресурс, что позволило снизить ухудшение памяти, концентрации внимания, уровень стресса, тревожность. В 92% случаев медсестры отметили повышение эффективности предоставляемых услуг, за счет сокращения времени на заполнение документации (журналов, отчетов и др.).

Заключение: Внедрение новых технологий, в том числе инновационных методик, совершенствование качества базового и непрерывного образования, а также использование принципов доказательной медицины, являются

стратегиями, которые позволят медицинским сестрам активно участвовать в улучшении современных систем здравоохранения. Электронный документооборот позволит значительно сэкономить время, которое сейчас врачи и медицинские сестры тратят на заполнение бланков, и повысит эффективность их деятельности.

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ТРОМБОЗОВ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А. В. Сарычев

Место работы: ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Эл. почта: av.sarychev86@mail.ru

Цель: Оценка частоты встречаемости тромбозов вен нижних конечностей с бессимптомным течением у пациентов с онкопатологией.

Материалы и методы: В результате проспективного исследования оценены результаты обследования 6454 пациентов, с проведением дуплексного сканирования вен нижних конечностей в период с 2021 г. по 2022 г. на базе ГБУЗ «ЧОКБ. Средний возраст пациентов 51,4 года. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Оценены проходимость вен, состояние сосудистой стенки и клапанного аппарата. Исследования выполнялись на аппаратах экспертного и высокого класса.

Результаты: Среди исследуемых пациентов у 403 больных (6,2%) был верифицирован онкологический процесс, с преобладанием женщин (63%). При подгрупповом анализе в 44% выявлен тромбоз вен нижних конечностей (101 женщина и 76 мужчин), различной стадии организации. Особое внимание заслуживает тот факт, что у 23% (n = 40) больных тромбоз протекал бессимптомно. Также необходимо отметить, что более детальное рассмотрение данной группы больных показало, что у 47% пациентов локализация тромбоза была в системе глубоких вен, а у 36% пациентов в системе глубоких и поверхностных вен. Наличие тромбоза вен нижних конечностей и локализацией онкопроцесса распределилась следующим образом: в 157 (39%) случаях тромбоз вен нижних конечностей был выявлен у пациентов с раком легких, у 92 (23%) больных злокачественное новообразование было выявлено в толстом или тонком кишечнике. У 60 (15%) больных с диагнозом рак молочной железы, 65 (16%) пациентов с онкопатологией органов малого таза. И 29 (7%) пациентов с онкологией другой локализации.

Заключение: Таким образом, рутинное проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей паци-

ентам с диагнозом злокачественное новообразование позволит выявить тромбоз вен даже при бессимптомном течении, что, вероятнее всего, снизит риски развития тромбоза легочной артерии.

ОПТИМИЗАЦИЯ «ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ» ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

В. В. Жаворонкова¹, Т. И. Грушина²

Место работы: 1. ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; 2. «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», Москва, Россия
Эл. почта: viktoriyavrach@mail.ru

Цель: Оценить эффективность включения некоторых методов физической терапии в «протокол ускоренного восстановления» больных после хирургического лечения рака тела матки.

Материалы и методы: В исследование было включено 270 больных в возрасте 30–65 лет с резектабельным раком тела матки I–II стадий. Из них Ia стадия заболевания выявлена у 136 (50%), Ib — у 113 (42%), II — у 21 (8%). По гистологическому строению во всех случаях установлена эндометриальная аденокарцинома, 86% low grade. Всем больным была выполнена радикальная операция (у 82% — эндоскопическим, у 18% — открытым доступом) с соблюдением принципов ПУВ, а также с проведением диетотерапии, психологической коррекции, ЛФК с тренировкой мышц тазового дна, лечебного массажа спины и конечностей. Больные, после их добровольного согласия, были распределены на 4 сопоставимые группы. Больные 1 основной группы (n = 121) на протяжении 14 дней дополнительно получали комплекс физиотерапевтических процедур: электростимуляцию мочевого пузыря и локальную магнитотерапию на область операции. В 2 группе сравнения (n = 62) — электростимуляцию мочевого пузыря, в 3 группе сравнения (n = 57) — локальную магнитотерапию. В контрольной группе (n = 30) физиотерапия не применялась.

Результаты: Наилучшие клинические результаты были зарегистрированы у больных основной группы вне зависимости от оперативного доступа, что оценивалось по частоте следующих осложнений: гнойно-септические (серозит послеоперационной раны, перитонит) 0,9% (7,8% в контрольной группе), лимфорея с/без формирования лимфокист — в 28,2% (против 34,3% в контрольной группе), дизурические проявления (недержание мочи, затруднение мочеиспускания) — 30,6% (44,2% в контрольной). Использование одного из физических факторов в группах сравнения позволило максимально эффективно корректировать в случае использования локальной магнитотерапии — частоту гнойно-септических осложнений (6,7%)

Другое

и лимфореи (27,6%) против 7,8% и 34,4% контрольной группы соответственно. В группе сравнения с электро-стимуляцией мочевого пузыря — частоту дизурических расстройств (32,3%) против 44,2% контрольной группы. **Заключение:** Дополнение ПУВ безопасными для онкологических больных физическими факторами позволяет существенно уменьшить у больных раком тела матки частоту ранних послеоперационных осложнений и сроки перехода на последующий этап адъювантного лечения (при его необходимости).

АССОЦИАЦИЯ CD11b-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК СЕЛЕЗЕНКИ С РАЗВИТИЕМ КАРЦИНОМ

Е.С. Андрюхова¹, Л.А. Таширева¹, С.В. Вторушин^{1,2},
С.Г. Афанасьев¹, А.В. Августининович¹, М.В. Завьялова^{1,2},
В.М. Перельмутер¹

Место работы: 1. ФГБНУ Томский национальный исследова-
тельский медицинский центр Российской академии наук,
Научно-исследовательский институт онкологии, Томск,
Россия 2. ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский
университет Минздрава России, Томск, Россия
Эл. почта: elenasergeevna9607@gmail.com

Цель: Изучить ассоциацию исследованных фенотипов CD11b миелоидных клеток селезенки с развитием карцином.

Материалы и методы: В исследование были включены 35 пациентов со спленэктомией, возраст составил $59,97 \pm 8,84$ лет, с установленным диагнозом карциномы стадий T1–4N0–3M0–1. Локализации карцином были различными: желудок, кардиоэзофагеальный переход, поджелудочная железа, селезеночный угол толстой кишки, сигмовидная кишка, почка, яичники и матка. Нозологическая принадлежность карцином устанавливалась на основании стандартных клинических, морфологических и иммуногистохимических критериев.

В контрольную группу были включены 8 пациентов, которым была проведена спленэктомия, не связанная со злокачественными новообразованиями или воспалительными процессами. Показания для спленэктомии были следующими: киста селезенки, киста левой почки приобретенная, хронический панкреатит, язва желудка, язвенная болезнь с декомпенсированным рубцовым стенозом ДПК, а также аневризма селезеночной артерии.

Материалом исследования послужила ткань селезенки, фиксированная формалином и залитая парафином срезы ткани. Метод мультиплексной TSA-модифицированной иммуногистохимии срезов ткани позволил идентифицировать и подсчитать CD11b миелоидные клетки селезенки. С помощью иммуостейнера BOND RXm (Leica, Germany) была проведена автоматическая депарафинизация, демаскировка и окраска ткани. Для окрашивания ткани были использованы первичные анти-

тела anti-CD45 Leucocyte Common Antigen (clones: 2B11, Dako, USA, 1:10), anti-CD34 (clone: QBEnd, Dako, USA, 1:10), anti-CD90 (clone: EPR3133, Abcam, US, 1:300), anti-CD11b (clone: EPR1344, Abcam, US, 1:1000), anti-pan-CK (clone: AE1AE3, Dako, USA, 1:50) и набор Opal 6-color Automation IHC Kit (Akoya Bioscience, USA). Для окрашивания ядер применяли ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI (Invitrogen, USA).

Окрашенные срезы ткани сканировали при 20-кратном увеличении с использованием автоматизированной системы для мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа Vectra 3.0.3 (PerkinElmer, USA) и изучали с помощью программного обеспечения для анализа изображений InForm (PerkinElmer, v. 2.4.2). Проводили сегментацию тканей, сегментацию клеток, фенотипирование клеток и оценку количества клеток с коэкспрессией искомых маркеров, подсчет клеток различных фенотипов.

Оценивалось количество различных фенотипов CD11b клеток в фолликулах, маргинальной зоне и красной пульпе. Количество клеток рассчитывалось на 1 мм² площади каждой морфофункциональной зоны. Статистическая обработка данных проводилась с помощью GraphPad Prism 8.3.1 (GraphPad Software, США). Исследуемые параметры не подчинялись нормальному закону распределения и были описаны с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). ROC-анализ использовали для оценки прогностической ценности параметров. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (5%).

Результаты: Было установлено, что из всех вариантов коэкспрессии исследуемых маркеров, опухолевые процессы в исследованных случаях ассоциированы с изменением количественных характеристик клеток, экспрессирующих CD11b. Различия касаются трех фенотипов: CD45-CD90-CD34 CD11b, CD45 CD90-CD34 CD11b, CD45-CD90-CD34-CD11b. При наличии опухолевого процесса у пациентов было значимо меньше клеток с фенотипом CD45-CD90-CD34 CD11b в маргинальной зоне (площадь под кривой 0,782 (ДИ95% 0,617–0,947), $p = 0,014$, чувствительность — 71,43%, специфичность — 87,50%). Кроме того, было уменьшено количество клеток с фенотипом CD45 CD90-CD34 CD11b в красной пульпе (площадь под кривой 0,83 (ДИ95% 0,702–0,962), $p = 0,004$, чувствительность — 68,57%, специфичность — 87,5%) и маргинальной зоне (площадь под кривой 0,793 (ДИ95% 0,627–0,959), $p = 0,011$, чувствительность — 80,00%, специфичность — 75,0%). В противоположность этому, в красной пульпе в 17 раз было увеличено количество клеток CD45-CD90-CD34-CD11b (площадь под кривой 0,866 (ДИ95% 0,754–0,978), $p = 0,001$, чувствительность — 71,40%, специфичность — 100,0%). **Заключение:** Сравнение количества разных фенотипов CD11b миелоидных клеток в селезенке пациентов с разными карциномами показывает сложный характер ассоциации с опухолевой болезнью. Количество незрелых CD11b миелоидных клеток в селезенке убывает, в то время как число более зрелых клеток, наоборот, увеличивается.

Не исключено, что частично это обусловлено дифференцировкой клеток фенотипа CD45-CD90-CD34 CD11b в фенотип CD45 CD90-CD34 CD11b.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00135.

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РАБОТЫ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Н. Д. Глушанкова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Эл. почта: nataly_miss@mail.ru

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (16,4%; 2018 г. — 16,1%) после болезней системы кровообращения (46,8%; 2018 г. — 46,8%), опередив травмы и отравления (7,7%; 2018 г. — 7,9%). Удельный вес злокачественных новообразований в структуре смертности мужского населения составил 17,6%; (2018 г. — 17,3%), женского — 15,2% (2018 г. — 14,8%). Смертность от ЗНО мужских половых органов (рак яичка, рак полового члена) по России стандартизованный показатель составил 0,63, «грубый» показатель — 0,88. Заболеваемость раком яичка на 100000 населения на 2018 год составила 2,31 (0,22%); в 2019 — 2,07 (0,18%).

Герминогенные опухоли яичка, семиномы в том числе, отличаются быстрым ростом, высокой агрессивностью и ранним метастазированием. У большинства пациентов к моменту установления диагноза или уже имеются метастазы в лимфоузлы забрюшинного пространства, лимфоузлы средостения, висцеральные метастазы, чаще всего в легкие, или они дадут знать о себе вскоре после выполнения орхофуникулэктомии.

Исключительно важным для диагностики и стадирования ГО яичка является исследование сывороточных маркеров — АФП, β -ХГЧ и ЛДГ. Необходимо определять уровень опухолевых маркеров перед орхофуникулэктомией и затем еженедельно после ее выполнения, вплоть до нормализации показателей. Опухоли яичка являются редким заболеванием и поэтому особенности течения заболевания малоизвестны врачам общей практики, хирургам общего профиля, фельдшерам поликлиник, даже врачам — онкологам иногда бывает сложно бывает по имеющимся данным пациента выставить правильную стадию и назначить адекватное лечение. Целью стало разработка приложения — помощника для врачей, с калькулятором по герминогенным опухолям.

С целью изучения актуальности проблемы и необходимости создания электронного помощника врачам-онкологам были даны клинические задачи, в которых нужно было выставить диагноз по имеющимся данным (ЗНО яичка),

определить прогноз, назначить лечение. 72% опрошенных отметили, что выставление диагноза занимает много времени, необходимости постоянно обращаться к классификатору TNM, к клиническим рекомендациям RUSSCO и Росминздрав. Кроме того, все опрошенные признались, что эта группа пациентов является самой сложной для понимания и лечения.

Приложение написано на языке программирования Kotlin. Оно запускается на платформе Android, а так же в адаптированном виде на компьютерах.

В приложении можно выделить несколько разделов:

— Теоретический раздел, где собраны клинические рекомендации. Раздел будет пополняться новыми статьями и интересными монографиями, клиническими случаями, новшествами исследований и клиническими работами в этой области онкоурологии.

— Раздел TNM-классификации. Позволяет выбрать нужный пункт, в каждом из пунктов есть описание, это позволяет сократить время работы по постановке диагноза.

— Стадирование S по уровню онкомаркеров АФП, ЛДГ, бета-ХГЧ. Опция позволяет вводить значения онкомаркеров, программа автоматически посчитает стадию S, что позволяет экономить время в постановке диагноза и минимизировать риск ошибок из-за человеческого фактора.

— Шкала выставления прогноза по IGCCCG. Для этого предусмотрена возможность выбора семинозной или несеминозной опухоли, затем необходимо внести данные в соответствующие графы, программа сама подсчитает и выдаст группу прогноза.

Все доктора, которые воспользовались этим приложением, отметили его удобство, возможность экономии времени, исключение ошибки в установлении стадии или группы прогноза.

ЛЕЙКОПЛАКИЯ НАРУЖНЫХ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК: ЧТО СКРЫВАЕТСЯ ЗА БЕЛЫМ ПЯТНОМ? ВЗГЛЯД ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

Д. А. Сынькова

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: dashasin777@gmail.com

Введение: Термин «лейкоплакия» относится к поражению слизистых оболочек ряда внешних и внутренних органов и используется во многих областях медицины. Диагностика лейкоплакии проводится при помощи клинического исследования с последующей гистологической верификацией диагноза.

Цель: Провести исследование различий в трактовке термина «лейкоплакия» врачами клинических специальностей и врачами-патологоанатомами с использованием анонимного анкетирования.

Другое

Методы: Исследование проводилось с помощью оригинальной анкеты, размещенной на базе облачного сервиса Google-формы. Было опрошено 160 врачей и ординаторов различных специальностей. Среди них количество врачей-патологоанатомов составило 63,1% ($n = 101$), врачей-дерматологов — 19,4% ($n = 31$), врачей-онкологов — 7,5% ($n = 12$), ординаторов патологической анатомии — 6,3% ($n = 10$), ординаторов клинических специальностей — 1,2% ($n = 2$), врачей-хирургов — 0,6% ($n = 1$), врачей-реабилитологов — 0,6% ($n = 1$), врачей-биологов — 0,6% ($n = 1$), врачей-гинекологов — 0,6% ($n = 1$). Анкета состояла из 14 вопросов: 2 вопроса были общими для всех участников и уточняли стаж работы и специальность опрашиваемого, после чего опрос делился на 2 раздела: 5 вопросов для врачей и ординаторов патологической анатомии и 7 вопросов для врачей клинических специальностей. Всем участникам предлагалось своими словами дать определение термину «лейкоплакия», выбрать готовый вариант данного определения, выбрать локализации, на которых встречается лейкоплакия, и ответить, считают ли они лейкоплакию отдельной нозологической единицей. Врачам и ординаторам клинических специальностей предлагалось также ответить, пишут ли они диагноз «лейкоплакия» в своих направительных диагнозах при биопсии, встречали ли они диагноз «лейкоплакия» в заключении врача-патологоанатома, и выбрать тактику лечения при данном заключении. Врачам и ординаторам патологической анатомии предлагалось ответить, пишут ли они диагноз «лейкоплакия» в своем заключении при биопсии. Все полученные ответы были обработаны с помощью Microsoft Excel, а также отсортированы вручную с последующим разделением на лидирующие группы мнений.

Результаты: В вопросе, где участникам было предложено своими словами дать определение термину «лейкоплакия», врачи-патологоанатомы разделились на 4 группы. Наибольшее число анкетированных (76,6%, $n = 85$) считают лейкоплакию «ороговением многослойного плоского эпителия», используя также слова «гиперкератоз», «паракератоз», «кератинизация» и др. Вторая по численности группа (18% $n = 20$) давала определение через слова «клинический термин». Три патолога (2,7% $n = 3$) давали определение через «ороговение многослойного плоского эпителия», но также добавляли словосочетание «предраковое состояние». Три участника (2,7% $n = 3$) использовали выражение «измененный участок слизистой белесоватого цвета».

В свою очередь врачи клинического профиля разделились на 5 групп. Лидирующая группа (42,9%, $n = 21$) выбрала своим определением «ороговение многослойного плоского эпителия». Число участников, считающих, что лейкоплакия это «предраковое состояние» среди клинических врачей составило 26,5% ($n = 13$). Третья по величине группа (22,4%, $n = 11$) давала определение через понятие «белесоватое пятно» на слизистых оболочках.

Два участника (4,1%, $n = 2$) определили лейкоплакию как «патологию шейки матки», и еще двое анкетированных (4,1%, $n = 2$) от ответа на этот вопрос воздержались.

В следующем вопросе, который был общим для всех участников, предлагалось выбрать определение «лейкоплакии» из готовых вариантов ответа (выбрать можно было несколько вариантов ответа).

С определением «Белое пятно на слизистой оболочке, не соскребающееся шпателем» согласилось наибольшее количество участников: 76,6% патологов и 71,4% клиницистов. За вариант «Предраковое состояние слизистой оболочки» проголосовало 47,7% патологов и 77,6% клиницистов. «Воспалительным заболеванием» единогласно считают лейкоплакию 16,2% патологов и 16,3% клиницистов. Варианты «Вирусное поражение» и «Грибковое поражение» были наименее популярны — за них проголосовало 5,4% и 1,8% патологов и 0% и 2% клиницистов. Следующий вопрос вызвал наибольшее разногласие среди опрашиваемых специалистов: 85,7% врачей клинических специальностей считают лейкоплакию отдельной нозологической единицей, тогда как среди врачей-патологоанатомов с ними согласны лишь 34,2%. Также 65,3% врачей-клиницистов пишут «лейкоплакию» в качестве направительного диагноза для врача-патологоанатома при биопсии. В вопросе, пишут ли патологи в своём заключении диагноз «лейкоплакия», мнения разделились почти поровну — 48,6% патологов ответили «да», 45% «нет», а ещё 6,3% уточнили, что пишут, но «в скобках» и для клиницистов».

В свою очередь 59,2% клиницистов отвечают, что они встречали диагноз «лейкоплакия» в заключении врача-патологоанатома.

Из врачей, столкнувшихся с данным заключением в результатах гистологического исследования, 32,7% выберут тактику хирургического лечения, 24,5% будут вести пациента консервативно, ещё 24,5% предпочтут динамическое наблюдение.

Выводы:

1. Врачи-клиницисты и врачи-патологоанатомы по-разному понимают термин «лейкоплакия».
2. Большинство патологов (76,6%) рассматривают «лейкоплакию» как клинический термин, на морфологическом уровне проявляющийся в виде ороговения слизистых оболочек. Врачи клинических специальностей в большинстве своём (77,6%) считают «лейкоплакию» предраковым процессом.
3. Необходимо унифицировать медицинскую терминологию, стандартизировать диагностические протоколы и повышать уровень коммуникации между специалистами разных медицинских специальностей, чтобы способствовать выбору оптимальной тактики лечения.

**ЯТРОГЕННАЯ АНЕМИЯ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**Н.А. Огнерубов¹, И.В. Поддубная², Е.Н. Ежова³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Эл. почта: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель: Изучить вклад диагностической кровопотери в развитии ятрогенной анемии у онкологических в реанимационном отделении после хирургических вмешательств.

Материалы и методы: В рамках программы менеджмента крови пациентов в онкологии проведена наблюдательное исследование у 100 пациентов после оперативных вмешательств различных объёмов по поводу рака желудка, толстого кишечника, гинекологии в возрасте от 30 до 85 лет. Из них мужчин было 53%, а женщина 47%. Максимальное количество больных (70%) находились в возрастном интервале 55–70 лет. Проводилась статистическая обработка, включая корреляционный анализ.

Результаты: Всего за 3 дня нахождения в отделении реанимации было проведено 1257 заборов крови в стандартные пробирки фирмы STARSTEDT, общим объёмом 11, 11 мл, а всего получено крови 13952 мл. Реальное количество крови, необходимое для исследования, с учетом имеющихся анализаторов для одного пациента, составляет 3,7 мл, а общий, необходимый для проведения исследования объем крови был равен 4650 мл. Таким образом, необходимый забор крови превышал реальный в 3 раза. За это время пребывания в отделении средний объем забранной крови составлял 139 мл на одного пациента. Причём, в 1 день было взято 42,18 мл крови на одного человека, в 2 и 3 день эти величины равнялись 55, 27 мл и 42 мл соответственно. Частота развившихся ятрогенных анемий составила от 57% в 1 день и до 71% на 3 день нахождения в отделении. В структуре анемий преобладает I степень, на долю которой приходится 31% в 1 день с последующим ростом её в динамике до 46% в 3 день. Вклад анемии III степени составил 7% в 1–3 дни. Что касается анемии IV степени, то частота её несколько увеличилась с 4% до 5% к моменту перевода в профильное отделение. Гипохромная анемия наблюдалась практически с одинаковой частотой на протяжении трёх дней, составляя 36,6; 35,6 и 35,5% соответственно. В то время как, нормохромная анемия имела тенденцию к увеличению ее доли к 3 дню пребывания в реанимации, равняясь 21,4; 25,4 и 36,5% соответственно. Аналогичные результаты получены и при классификации анемий по среднему объёму эритроцитов. При этом, нормоцитарная анемия имела более выраженную тенденцию к росту в динамике, достигая максимума 43,6% к 3 дню. (табл. 1).

Таблица 1. Распределение ятрогенных анемий по степеням у пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации, %.

Степень анемии	1 день	2 день	3 день
I	31	39,4	46
II	15	12,1	13
III	7	5,5	7
IV	4	4,4	5

Заключение: Кровопотеря, обусловленная забором крови для диагностических целей, вносит отрицательный вклад в развитие ятрогенной анемии у онкологических больных. Согласно полученным данным, у 57–71% пациентов, находящихся на лечении в реанимации в течение 3 дней, развивается ятрогенная анемия. Причём, II–IV степень её наблюдается у 25% пациентов. С учётом изложенного, при заборе крови для диагностических целей её утилизируется 9 л 302 мл, что составляет 66,7%. Использование пробирок малого объёма для забора крови способствует снижению объёма диагностической кровопотери на 47%, что достаточно для выполнения назначенных исследований. Это составляет основу комплексной системы профилактических мероприятий по предотвращению ятрогенных анемий. Кроме того, важным критерием профилактики ятрогенных анемий является совершенствование практики назначения анализов.

**ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ЭФФЕКТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ —
ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
ИММУНОТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА**Т.Н. Заботина, А.И. Черткова, А.А. Борунова, И.Б. Шоуа,
З.Г. Кадагидзе

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: kad-zaira@yandex.ru

Цель: В настоящее время истощение рассматривается как один из видов дисфункции Т-клеток при злокачественных опухолях. Одним из признаков истощения и неблагоприятного изменения функциональных характеристик Т-клеток является экспрессия PD-1 [1]. Цель исследования: изучение взаимосвязи исходного уровня CD8+PD-1+, CD4+PD-1+ лимфоцитов с процентным содержанием основных эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов периферической крови (ПК) и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs).

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с диссеминированной меланомой (III–IV стадия; Ме возраста 64,5 лет; n = 10), раком молочной желе-

Другое

зы (РМЖ, все подтипы опухоли; I–III стадия; Ме возраста 48 лет; $n = 69$) и раком слизистой оболочки полости рта (РСОПР, I–IV стадия; Ме возраста 58 лет; $n = 19$). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (ПК) и опухолевой клеточной суспензии (операционный материал) исследовали методом проточной цитометрии. Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica 7.

Результаты: Было обнаружено значительное снижение основных эффекторных популяций в опухолевой ткани по сравнению с ПК при всех нозологических формах. Так % CD3-CD16+CD56+NK-клеток в составе TILs был в 5,6 раз ниже, чем в ПК. Процент цитотоксических CD8+CD11b+CD28- Т-клеток в составе CD8+TILs также был резко снижен [9,6 (6,9–15,5)] по сравнению с ПК, где они являлись основной популяцией CD8+ клеток [56,2 (43,3–68,5)]. Отмечалось также снижение функциональной активности CD8 лимфоцитов: уровень CD8 клеток, экспрессирующих перфорин, и их цитотоксический потенциал в опухоли были статистически значимо ниже, чем в составе лимфоцитов ПК-в 7,6 и 4,9 раза, соответственно. Исследование функционального потенциала CD8 популяций лимфоцитов показало также, что при РМЖ и РСОПР в ПК CD8 + Perforin + клетки статистически значимо положительно коррелировали с CD8 + CD11b + CD28-Т-лимфоцитами только в ПК [0,578 (0,391; 0,730) $p = 0,000$ и 0,654 (0,228; 0,860), $p = 0,002$, соответственно], что не наблюдалась в опухолевой ткани. Процентное содержание CD8+ Т-клеток, экспрессирующих ингибиторный рецептор PD-1 (CD279), было значительно выше в опухолевой ткани [22 (9,2–27,4)], чем в ПК [4,4 (2,1–9,4)]. Была обнаружена взаимосвязь CD8+PD-1+ клеток с некоторыми популяциями CD8 лимфоцитов ПК: у больных меланомой CD8+PD-1+ клетки положительно коррелировали с популяциями CD8+CD11b+CD28+ и CD8+CD11b-CD28-Т-лимфоцитов, а при РМЖ — с CD8+CD11b+CD28+ лимфоцитами. В опухолевой ткани эти клетки положительно коррелировали с популяцией CD8+CD11b-CD28- Т-клеток при всех включенных в исследование нозологических формах опухолей. CD8+CD11b-CD28- Т-лимфоциты, по данным разных авторов, представляют собой терминальную дифференцированную популяцию CD8 Т-клеток с нарушенными цитотоксическими свойствами, и способны проявлять супрессорную активность. В настоящее время предполагается, что истощению Т-клеток могут прямо или непрямо содействовать регуляторные клетки: CD4Трег, CD8Трег, NKT- и другие супрессорные популяции. В проведенном исследовании у больных РСОПР в составе CD8 лимфоцитов в опухолевой ткани в отличие от ПК наибольший процент составляли регуляторные (супрессорные) CD8+CD11b-CD28- Т-клетки. При этом уровень Трег в составе CD4+CD25+ популяции TILs был более чем в 2 раза выше, чем в ПК. Отмечалась положительная корреляция CD8+PD-1+ лимфоцитов с CD8Трег [p (95%ДИ) 0,474 (0,145; 0,742); $n = 32$; $p = 0,006$] и CD4+PD-1+ лимфоцитов с CD4+CD25+ клетками

[p (95%ДИ) 0,565 (0,246; 0,790); $n = 32$; $p = 0,001$]. В экспериментальных исследованиях было показано, что двойная блокада CD4Трег и PD-1/PD-L1 пути приводила к отмене истощения CD8 Т-клеток, и эффект был более выраженным, чем при блокаде только PD-L1. Эти результаты свидетельствуют о том, что регуляторные Т-клетки эффективно поддерживают дисфункциональное состояние эффекторных Т-клеток.

Заключение: Использование блокаторов контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1 в настоящее время является одним из наиболее эффективных иммунотерапевтических методов лечения опухолей. Блокада PD-1/PD-L1 пути повышает противоопухолевую активность эффекторных Т-клеток и увеличивает выживаемость пациентов. Однако частота случаев их успешного применения у онкологических пациентов по-прежнему недостаточно высока. Ответ на анти-PD-1/PD-L1 во многом зависит от микроокружения опухоли, жизненно важным компонентом которого, являются лимфоциты (TILs). Наиболее значимая роль в непосредственном уничтожении опухолевых клеток отводится CD8 TILs. Одной из причин неэффективности иммунотерапии блокаторами контрольных точек иммунитета является дисфункциональное состояние эффекторных лимфоцитов (истощение). Истощенные CD8 Т-клетки характеризуются: высокой и устойчивой экспрессией множества ингибиторных рецепторов PD-1, CTLA-4, Tim-3, Lag-3; отсутствием адекватного ответа на стимуляцию Т-клеточного рецептора (TCR); снижением секреции эффекторных цитокинов, таких как IL-2, IFN γ и TNF α ; значительным снижением пролиферативного потенциала, нарушением эффекторных функций; и, следовательно, неэффективным контролем опухолевого роста. Популяция CD8 Тх состоит из множества взаимосвязанных субпопуляций как чувствительных, так и рефрактерных к блокаде контрольных точек иммунитета.

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПУЛЬСНО- ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

А.Э. Аккалаева, А.А. Аванесян, В.В. Клименко, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: alina_akkalaeva@mail.ru

Цель: Целью работы являлось улучшение результатов паллиативного лечения больных с неоперабельными

опухолями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дыхательной системы (ДС) за счет применения метода внутрисветовой фотодинамической терапии [1] с использованием персонально рассчитанных режимов импульсно-периодического облучения (ВФДТ ИМП), обладающих более высоким противоопухолевым эффектом по сравнению со стандартными непрерывными режимами облучения за счет снижения фотоиндуцированной гипоксии опухолевой ткани [2,3].

Материалы и методы: За период с августа 2019 года по август 2023 года ВФДТ ИМП была выполнена 2 группам пациентов: I группа — 27 пациентов с опухолью ЖКТ, II группа — 3 пациента с опухолью бронхов. В I группу вошли: 18 пациентов со стенозирующей неоперабельной опухолью ЖКТ, которые имели жалобы на дисфагию 2–3 степени (подгруппа I (а)); 3 пациента с неоперабельной опухолью ЖКТ без признаков стеноза (подгруппа I (б)); 6 пациентов с опухолью ЖКТ I стадии (подгруппа I (в)). Во II группу включены: 1 пациент со стенозирующим неоперабельным раком легкого, имеющий признаки дыхательной недостаточности 2–3 степени; 1 пациент после нерадикальной резекции опухоли легкого; 1 пациент с опухолью бронхов I степени.

Результаты: В I группе в подгруппе I (а) у 15 из 18 пациентов (83%) со стенозирующей опухолью ЖКТ на 2–3 сутки после ВФДТ ИМП отмечали купирование симптомов дисфагии и возможность питания твердой пищей. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии наблюдали частичный регресс опухоли и расширение просвета на 3–9 мм. Рецидив дисфагии возникал через 3–7 месяцев. У оставшихся 3 пациентов в подгруппе I (а) (17%) была стабилизация процесса. Осложнения в виде рубцовой стриктуры в зоне опухоли возникло в 2 случаях (11%). При ВФДТ ИМП в подгруппе I (б) во всех 3 случаях (100%) эндоскопически наблюдали частичный регресс в виде краевой эпителизации, по данным рентгенологических исследований — стабилизация. В подгруппе I (в) у 1 пациента с опухолью пищевода I стадии после 1 сеанса ВФДТ ИМП в комбинации с химиолучевой терапией была стабилизация процесса. У 1 пациента с рецидивом опухоли желудка в постоперационном рубце на фоне 2 сеансов ВФДТ ИМП наблюдали гистологически верифицированный полный регресс. У 1 пациента с превентивными 2 сеансами ВФДТ ИМП после нерадикального удаления опухоли желудка I стадии в объеме эндоскопической диссекции в подслизистом слое в период 48 месяцев с момента операции рецидива опухоли диагностировано не было. У 2 пациентов с опухолью желудка I стадии отмечался полный регресс опухоли после 1 сеанса ВФДТ ИМП. 1 пациенту после нерадикальной резекции опухоли I стадии после 1 сеанса ВФДТ ИМП в виду низкодифференцированной аденокарциномы желудка, была выполнена гастрэктомия, опухолевые клетки присутствовали в постоперационном материале. Во II группе пациентов получены следующие результаты: В 1 случае при опухоли бронха I стадии полный регресс наступил после 3 сеансов ВФДТ ИМП. 1 пациенту с дыхательной недостаточностью 2–3 степени, выполнен 1 се-

анс ВФДТ ИМП после которого наблюдали клинический значимый частичный эффект, при рентгенологическом исследовании на 2 сутки после операции легкое было полностью расправлено. У 1 пациента после нерадикальной резекции опухоли легкого провели 1 сеанс ВФДТ ИМП на область культы бронха и рецидива опухоли за 7 месяцев не наблюдали.

Заключение: ВФДТ ИМП позволяет в короткие сроки восстановить проходимость полого органа при стенозирующем раке органов ЖКТ и бронха и обеспечить улучшение качества жизни. У больных с опухолями I стадии возможен радикальный эффект и длительная ремиссия.

TNF КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

П.А. Подлесная, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: polina.pod@yandex.ru

Цель: Изучить вклад фактора некроза опухоли (TNF) в формирование устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов.

Материалы и методы: Разработанная авторами ранее клеточная модель, позволяющая в условиях *in vitro* изучать механизмы цитотоксической активности макрофагов и получать клоны опухолевых клеток, устойчивые к данному воздействию. Для получения макрофагоподобных клеток классического типа активации использовались миелоидные клетки линии THP-1, фактор дифференцировки PMA, цитокин IFN γ и компоненты клеточной стенки бактерий (LPS и MDP). В качестве таргетных опухолевых клеток были использованы клетки линии рака легкого H1299. Устойчивые клоны опухолевых клеток были получены посредством сокультивирования макрофагоподобных и опухолевых клеток. Уровень продукции TNF количественно определяли при помощи ИФА-набора (Вектор-Бест, Россия) согласно инструкциям производителя. В качестве ингибитора TNF использовали этанерцепт (Энбрел).

Результаты: В результате проведенного исследования показано, что в условиях ингибирования TNF устойчивость опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов не развивается. Вместе с тем сокультивирование опухолевых и цитотоксических макрофагоподобных клеток без ингибитора TNF в системе позволяет получить производные опухолевых клеток различных нозологий, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов.

Заключение: TNF является одним из ключевых факторов цитотоксичности макрофагов, способствующих развитию иммунологической толерантности опухолевых клеток. По-

Другое

лученные результаты позволяют предположить, что подавление активности TNF может стать перспективной стратегией решения проблемы формирования лекарственной устойчивости опухоли при иммунотерапии. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00291).

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕИНКИНАЗ

Р.Р. Миннабетдинова¹, Р.Х. Гимаев²

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РТ, Казань, Республика Татарстан; 2. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия
Эл. почта: sagkaff1998@yandex.ru

Цель: Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка изменений электрофизиологических показателей предсердий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне противоопухолевой терапии ингибиторами протеинкиназ.

Материалы и методы: Динамический контроль за изменениями электрофизиологических показателей предсердий проведен у 53 больных ИБС (мужчин 31 чел.; женщин 22 чел.; средний возраст $58,9 \pm 4,7$ лет), находившихся на плановой противоопухолевой терапии ингибиторами протеинкиназ. Терапия ингибиторами протеинкиназы проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями. Основными представителями ингибиторов протеинкиназ явились: ингибиторы тирозинкиназы (73,5%) и пан-ингибиторы протеинкиназ (26,5%). Оценка изменений электрофизиологических свойств предсердий проводилась с помощью стандартной ЭКГ, ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с спектрально-временным картированием предсердий и суточным мониторингом ЭКГ (СМ ЭКГ). Повторное исследование проводилось после первого курса терапии.

Результаты. При анализе изменений показателей ЭКГ после первого курса противоопухолевой терапии было установлено статистически значимое увеличение продолжительности зубца Р с $111,4 \pm 14,2$ до $117,8 \pm 13,7$ мс ($p = 0,007$) и его дисперсии с $42,5 \pm 8,6$ до $47,8 \pm 9,3$ мс ($p = 0,013$). Оценивая динамику показателей ЭКГ высокого разрешения также отмечено достоверное увеличение продолжительности фильтрованной волны Р (FiP) с $107,612,4$ до $116,113,0$ мс ($p = 0,02$), а также среднеквадратичной амплитуды последних 20 мс зубца Р (Last20ms) с $3,41,4$ до $3,91,7$ мкВ

($p = 0,03$). Данные изменения сопровождались и достоверным увеличением частоты регистрации поздних потенциалов предсердий с 22% (12 чел.) до 43,3% (23 чел.) — $\chi^2 = 5,16$; $p = 0,023$.

Анализ динамики показателей суточного мониторинга ЭКГ показал достоверное снижение циркадного индекса ЧСС с $1,27 \pm 0,11$ до $1,18 \pm 0,09$ ($p = 0,03$), и увеличения числа периодов повышенной дисперсии ритма в среднем с $3,4 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,26$ ($p = 0,04$), что может свидетельствовать о повышении так называемой «пароксизмальной готовности ритма». На фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ общая частота выявления наджелудочковых нарушений ритма сердца достоверно увеличилась с 84,9% (45 чел.) до 100% (53 чел.). Однако, при оценке частоты регистрации парных и групповых форм наджелудочковых экстрасистол было установлено, что после первого курса терапии ингибиторами тирозинкиназы выявляемость данных нарушений ритма статистически значимо возросла с 16,9% (9 чел.) до 35,8% (19 чел.) — $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,047$). Пароксизмальные формы наджелудочковых аритмий (фибрилляция/трепетание предсердий и пробежки наджелудочковых тахикардий) также увеличилось с 9% (5 чел.) до 28,3% (12 чел.), но данные различия были недостоверны ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,11$).

Заключение: Таким образом, противоопухолевая терапия ингибиторами протеинкиназ у больных ИБС способствует ухудшению электрофизиологических параметров предсердий в виде увеличения дисперсии предсердной волны Р на ЭКГ, повышения частоты регистрации поздних потенциалов предсердий и ухудшения амплитудно-временных характеристик деполяризации предсердий по данным ЭКГ высокого разрешения, что сопровождается достоверным увеличением частоты регистрации сложных форм наджелудочковых нарушений ритма.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.К. Пересада, Д.П. Дундуа, И.Н. Олейникова, А.Г. Кедрова, А.В. Салимова

Место работы: ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия
Эл. почта: mindeo@yandex.ru

Цель: Оценить эффективность добавления ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ-2) к стандартной кардиопротективной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию (ХТ).

Материалы и методы: В исследование включено 104 пациента с верифицированным диагнозом ХСН. Медиана наблюдения составила 7,5 месяцев. Они распределены на 2 сравнительно равные группы: группа контроля (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокатор (БАБ)) и группа исследования (иАПФ + БАБ + Дапаглифлозин).

Всем больным выполнялся мониторинг кардиального статуса по протоколу: ЭКГ, ЭХО-КГ (с оценкой ФВ ЛЖ и продольной деформации миокарда (GLS)), анализ крови на тропонин I и NTproBNP.

Результаты: В исследовании включено 63 (61%) женщины и 41 (39%) мужчина. Средний возраст составил 68 лет. Рак легкого диагностирован у 12 (11,5%) пациентов, рак молочной железы — у 14 (13,4%), рак желудка — у 11 (10,2%), колоректальный рак — у 18 (17,3%), рак яичников — у 12 (11,5%), рак поджелудочной железы — у 5 (4,8%). Другие злокачественные опухоли встречались в 37,5% (n = 39) случаев. Комбинированную химиотерапию с фторпиримидинами получили 40 пациентов (38,4%), таксанами и препаратами платины — 19 (18,2%), антрациклинами — 9 (8,6%), прочие схемы — 34 пациента (32,6%). Монохимиотерапия проведена 16 (15%) пациентам. IV стадия заболевания диагностирована у 56 (53%) пациентов. Зарегистрировано 17 (16%) летальных исходов. 47 пациентам, прошедшим все контрольные исследования, проведено сравнение уровней тропонина I, NTproBNP, ФВ ЛЖ и GLS. В результате отмечено уменьшение совокупной конечной точки (лабораторных и инструментальных маркеров ХСН) в исследуемой группе на 7,8% по сравнению с контрольной группой. У 22 (46,8%) пациентов была ХСН до начала проведения ХТ, а у 25 (53,2%) ХСН возникла в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Летальных исходов от сердечной недостаточности в обеих группах зафиксировано не было.

Заключение: Комбинированная терапия иАПФ, БАБ и Дапаглифлозином у пациентов онкологического профиля, получающих кардиотоксичную химиотерапию, позволяет уменьшить клинко-лабораторные проявления ХСН.

“NEPHROAI” — АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРЕОПЕРАЦИОННОМ ПЛАНИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЕМ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ

А.А. Жолдубаев¹, П.В. Глыбочко¹, В.Н. Павлов², Д.В. Бутнору¹, Ю.Г. Аляев¹, Е.С. Сирота¹, М.М. Черненко¹, И.М. Черненко¹, Д.Н. Фиев¹, А.В. Проскура¹, А.Н. Росоловский³, И.Р. Кабиров², А.Р. Аджиев¹, А.А. Измайлова¹, М.Ю. Алексеева¹, Д.А., Бобылев³, Д.С. Иванов⁴, В.М. Попков⁵, А.Ф. Иткулов², М.М. Хафизов², Р.Р. Гильметдинов², А.А. Антипина²

Место работы: 1. Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан; 3. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; 4. Университетская клиническая больница № 1 им С.Р. Миротворцева, Москва, Россия; 5. НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ, Саратов, Россия
Эл. почта: dr_agabek@mail.ru

Цель исследования: Разработать и оценить работу автоматизированной системы 3D-моделирования (“NephroAi”) в наблюдениях с новообразованием паренхимы почки.

Материалы и методы: бета-версия программного софта “NephroAi” состоит из нейронной сети на основе Nvidia Monai и веб-интерфейса, алгоритмы которого классифицированы на основании данных 3D-построений в «ручном» режиме посредством программы 3D-моделирования “Amira” за последние 5 лет. Автоматические построения в системе “NephroAi”, включили 190 наблюдений с новообразованиями паренхимы почки за период с 16.06.2023 по 08.09.2023: 120 (63,16%) пациентов из Института урологии и репродуктивного здоровья человека (Сеченовский Университет); 50 (26,32%) больных — Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 20 (10,53%) — Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского «Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Результаты 3D-построений оценены посредством анкетирования врачей-урологов, выполнивших оперативное вмешательство пациентам. Опросник состоял из 14 вопросов, каждый из которых оценивался по 10 бальной шкале.

Результаты: Бальная оценка построенных 3D-моделей в соотношении с реальной интраоперационной картиной $6,91 \pm 1,98$ балла, режим отображения данных считают полезным 76,9% анкетированных урологов, использование построений в беседе с пациентом оценили в среднем $8,98 \pm 1,1$ балла, применение программного софта “NephroAi” для навигации — $6,67 \pm 1,35$ баллов.

Заключение: работа бета версии автоматизированной системы 3D-моделирования “NephroAi” в наблюдениях с новообразованиями паренхимы почки оценена пользователями удовлетворительно.

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ В КОСТНОЙ ОНКОЛОГИИ КИСТИ

Е.В. Варганов, К.А. Мосин, Д.И. Бикмуллин

Место работы: Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск, Россия

Эл. почта: varganovdoc@rambler.ru

Другое

Цель: Проведение анализа ошибок и осложнений, встречающихся в процессе лечения пациентов с опухолями и опухолеподобными образованиями костей кисти. Задача работы — призвать специалистов, сталкивающихся по характеру своей деятельности с патологией кисти, к онконастороженности при обследовании и лечении пациентов. Ошибки и осложнения, к большому сожалению, встречаются в любой хирургической специальности. Хирургия кисти не является исключением. В более узкой специальности — онкологии кисти количество ошибок достигает подчас катастрофических величин. Учитывая особую специфичность хирургии кисти и, в особенности, онкологию кисти, весьма желательно, чтобы в этой области их было как можно меньше.

Материалы и методы: В Центре хирургии кисти ЦМУ «Парацельс» за период 2013–2022 гг. пролечено 258 пациентов с опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей кисти. При лечении пациентов использовали принцип сочетания радикальности и абластичности оперативного вмешательства с правилами ортопедической хирургии. При проведении оперативных пособий широко применяли чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратами Илизарова, Обухова, Катаева, Волкова–Оганесяна; аутоостеопластику и пластику костных дефектов синтетическими кальций-фосфатными биоматериалами (пористая гидроксиапатитная керамика, «Коллапан») как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в сочетании вышеуказанных методов.

Проведя анализ данных доступной литературы и собственных наблюдений, мы приняли решение выделить в отдельные группы следующие ошибки и осложнения, встречающиеся в процессе диагностики и лечения опухолей и опухолеподобных заболеваний кисти (по В.Д. Чаклину):

- 1) диагностические ошибки;
- 2) прогностические ошибки;
- 3) ошибки в назначении срока операции;
- 4) ошибки в выборе метода операции;
- 5) технические (технично-оперативные) ошибки;
- 6) ошибки послеоперационного лечения;
- 7) ранние послеоперационные осложнения;
- 8) осложнения позднего периода.

Результаты: У 177 пациентов (68,6%) на этапах диагностики и лечения имели место ошибки и осложнения. Следствием их явились неполное удаление опухолей, повреждение важных анатомических структур кисти — сухожилий и нервов, рубцовые деформации мягких тканей и контрактуры суставов, рецидивы опухолей, регионарное метастазирование и генерализация процесса при злокачественных новообразованиях. Повторные оперативные вмешательства у этой категории пациентов проводились в более осложненных условиях, были более травматичными, имели худший прогноз.

Выводы:

- 1) Возникла необходимость дополнительного ознакомления врачей как первичного (поликлинического) звена, так и врачей стационаров, сталкивающихся с патологией

кисти, с диагностическими принципами выявления опухолевых и опухолеподобных образований костей кисти. 2) Так как хирургия кисти при опухолях и опухолеподобных заболеваниях требует сугубо специализированного подхода к лечению, определенных условий, навыков и умения, необходимо пациентов для проведения лечения направлять в специализированные учреждения.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КАК МАРКЕР ФЕРТИЛЬНОСТИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Л.В. Страх^{1,2}, А.Э. Протасова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,3}, Н.В. Жукова^{1,3}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: lubovstrah@gmail.com

Цель: Оценить менструальную функцию у молодых женщин, получающих противоопухолевое лечение иммунотерапевтическими препаратами.

Материалы и методы: С 2020 года проводится ретро- и проспективный анализ фертильности у молодых женщин (18–44 лет), получающих лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по поводу злокачественных новообразований (меланома кожи и слизистых, рак легкого). В исследование включались пациентки, получающие иммунотерапию как в моно-, так и комбинированном режимах. На сегодняшний день проанализированы данные 16 пациенток, получающих лечение в онкологических учреждениях Санкт-Петербурга с 2019 года по настоящее время.

Результаты: Все пациентки на момент включения в исследование имели сохраненный менструальный цикл, независимо от наличия в некоторых случаях предшествующей химиотерапии. Средний возраст составил 35 лет. Во время получения иммунотерапевтического лечения ни у одной из пациенток не развилась аменорея. У большинства из них сохранен нормальный менструальный цикл (регулярный по длительности, продолжительности и интенсивности кровотечения). Опсоменорея выявлена у 3 пациенток на фоне гипотиреоза и гипопаратиреоза как иммуноопосредованных и нежелательных явлений на фоне комбинированной иммунотерапии; после коррекции которых менструальная функция восстанавливалась. Таким образом, в нашем исследовании ингибиторы контрольных точек иммунной системы не оказали непосредственного влияния на менструальный цикл.

Заключение: В последние десятилетия наблюдается тенденция как отсроченного материнства, так и роста он-

кологической заболеваемости среди молодых женщин. Широкое использование иммунотерапии на сегодняшний день и дальнейшее расширение показаний, в частности, внедрение ингибиторов контрольных точек иммунной системы в нео- и адъювантную терапию, а также увеличения продолжительности жизни на фоне новых препаратов, заставляет задуматься о реализации репродуктивной функции в «жизни после лечения». Менструальная функция является одним, но не единственным, из маркеров фертильности у женщин, поэтому необходимы дальнейшие исследования.

■ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С САРКОМАМИ ЮИНГА ВЫСОКОГО РИСКА

И.С. Долгополов¹, Г.Л. Менткевич¹, М.Ю. Рыков²

Место работы: ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
2 Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Повышение выживаемости пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) высокого риска.

Материалы и методы: В 1999–2018 гг. 73 пациента (М/Д-42/31) с ОССЮ высокого риска получили ВХТ. У 63 пациентов диагностирована первичная опухоль (локализованная — 37 (59%), метастатическая — 26 (41%) (только лёгочные метастазы — 10 (38%), комбинированные метастазы — 16) и у 10 пациентов был диагностирован рецидив (5 — с метастатическим и 5 — с локализованным рецидивом). Средний объем первичной опухоли составил 739 см³. Для первичных пациентов программа терапии ХТ состояла из 5 циклов: циклы 1, 3 и 5 включали циклофосфамид 2100 мг/м² в день в 1, 2 день, доксорубицин 37,5 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1, 2 день и винкристин 1,5 мг/м² в 1, 8 и 15 дни. Циклы 2 и 4 состояли из ифосфамида 2400 мг/м²/сут в 1–5 дни и VP-16100 мг/м²/сут в 1–5 дни. Между циклами Г-КСФ регулярно не вводился. ЛТ на первичную опухоль проводилась после пятого цикла ХТ в средней дозе 52 Гр (диапазон, 50–56 Гр). Пациенты с поражением легких получали облучение легких после второго цикла ХТ в дозе 10,8–12 Гр. Для лечения рецидивов использовались персонализированные протоколы лечения. Кондиционирование, включающее Bu/Mel (16 мг/кг/140 мг/м²), Bu/Mel/VP (16 мг/кг/140 мг/м²/1400 мг/м²), Bu/Mel/TT (16 мг/кг/140 мг/м²/600–900 мг/м²) и Treo-Mel (36000 мг/м²–140 мг/м²), получили

28 (38%), 24 (33%), 20 (27%) и 1 (2%) пациент соответственно. Периферические стволовые клетки были трансплантированы в 92% случаев. В 2% трансплантация проводилась с помощью клеток костного мозга и в 6% случаев эти источники комбинировались.

Результаты: Среднее количество трансплантированных клеток составило 6,4 (1,9–25,3) × 10⁶ CD34 клеток/кг. Все пациенты восстановили гемопоэз. Среднее число дней до уровня лейкоцитов > 1,0 × 10⁹/л и тромбоцитов > 20 × 10⁹/л составило 10 (8–26) и 15 (7–71) соответственно. Трансплантационная летальность в первые 30 дней и 100 дней составлял 6,7% и 14,5% соответственно. Основной причиной гибели пациентов явилась инфекция (67%). Средний срок наблюдения составил 8,2 года. Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) 5-летняя выживаемость составили 49% и 48% среди всех пациентов, включенных в анализ. Пятилетняя БСВ у пациентов с первичной локализованной ОССЮ составила 55% против 36% при наличии метастазов. Пациенты с изолированными метастазами в легкие имели лучшую 5-летнюю БСВ, чем пациенты с комбинированными метастазами (40% против 15%). Шесть из 10 пациентов с рецидивирующей ОССЮ прожили более 5 лет (3 из них без рецидива заболевания). У одного пациента развился вторичный ОМЛ через 3,5 года после ВХТ и он получил аллогенную гаплоидентичную трансплантацию от матери.

Заключение: ВХТ с последующей АТГСК остается привлекательной опцией для пациентов с ОССЮ высокого риска, в первую очередь с локализованными опухолями и изолированным метастатическим поражением легких. Относительно высокая летальность, связанная с ранее полученной интенсивной ЛТ, не оказала негативного влияния на результаты ВХТ в целом при анализе долгосрочной ОВ и БСВ, но изменила структуру причин смерти пациентов.