печатное издание ISSN 2224-5057
электронное издание ISSN 2587-6813

Том 12 № 3s1 • 2022

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск № 1

МАТЕРИАЛЫ XXVI Российского онкологического конгресса

15–17 ноября 2022
Москва

3 Состав и фенотип опухолевой стромы как маркер прогноза заболевания

9 Молекулярный профиль нейроэндокринных опухолей

17 Лекарственная терапия метастатического рака желудка

27 Прогностическая и предиктивная значимость маркера Ki67 при раке молочной железы

39 Бессимптомные метастазы в кости при раке молочной железы. «Лечить нельзя наблюдать» — где можно поставить запятую?

43 Организация лекарственного обеспечения онкологических пациентов — опыт Республики Башкортостан

48 Современные технологии реабилитации онкологических больных: обзор международного опыта

57 Стереотаксическая лучевая терапия при почечно-клеточном раке. Опыт и непосредственные результаты

62 Особенности селекции пациентов для метастаз-направленной терапии при олигометастатическом РПЖ: можно ли обойтись без системного лечения?

69 Предварительные результаты многоцентрового российского рандомизированного исследования RUCORT3: лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК)

76 Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенем-резистентными возбудителями?

88 Тезисы постерных докладов и принятые к публикации

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Том 12 №3s1 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л.В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Л.Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

О.А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Н.В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н.В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

Л.Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е.Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В.В. Карасева, проф., Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д.А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва, Россия

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

А.В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

С.А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Т.Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г.Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Д.Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И.В. Тимофеев, Бюро по изучению рака почки, Россия

А.А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.А. Тюляндин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А.С. Тюляндина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Федянин М.Ю., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

И.Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

А.А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Н.С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М. Б. Долгушин, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

М.Г. Ефанов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

В.Е. Загайнов, д. м. н., ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Россия

Р.Е. Израилов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т.В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Н.В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

И.В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Е.И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Королева, д. м. н., Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

О.А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С.Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

Ф.В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В.М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

М.П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия

А.Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

И.С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

И.В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.И. Синицын, д. м. н., проф., МНОЦ университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

М.Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

О. П. Трофимова, д. м. н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Федянин М.Ю., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

С.В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

К.В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Anna Moore, Ph. D., Медицинский колледж Мичиганского государственного университета, Мичиган, США

Jan B. Vermorken, MD, PhD, Университетская больница Антверпена, Эдегем, Бельгия

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Д. А. Носов, д.м.н., проф.,
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,
Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная,
д. 25, корп. 1, эт. 2

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство
ПИ № ФС77–77419 от 10.12.2019

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60 × 84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2022

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно

СОДЕРЖАНИЕ

В этом номере журнала собраны обзорные статьи, публикации, устные доклады и постеры по темам выступлений участников XXVI Российского онкологического конгресса. Материалы публикуются без рецензирования, в авторской редакции. За их новизну и актуальность редакция журнала ответственности не несет.

3 СОСТАВ И ФЕНОТИП ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ КАК МАРКЕР ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ
О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, А.А. Петренко, А.Н. Грачев

9 МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
А.З. Исянгулова, М.Г. Гордиев

17 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА
О.А. Кузнецова, М.Ю. Федянин, Г.М. Найдин, Н.С. Бесова, А.А. Трякин

27 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРА KI67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И.М. Тележникова, Г.Р. Сетдикова, Е.Р. Еремеева, В.М. Тюрина, Л.Г. Жукова

39 БЕССИМПТОМНЫЕ МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. «ЛЕЧИТЬ НЕЛЬЗЯ НАБЛЮДАТЬ» — ГДЕ МОЖНО ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?
С.Г. Багрова

43 ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ — ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, Р.Р. Рахимов, А.В. Султанбаев, Л.К. Закирова

48 СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА
А.М. Степанова, Е.В. Гамеева, О.В. Германова, Ю.Н. Огнев

57 СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ. ОПЫТ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
Е.А. Степанович, П.Д. Демешко, С.Л. Поляков, И.И. Минайло

62 ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ МЕТАСТАЗ-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РПЖ: МОЖНО ЛИ ОБОЙТИСЬ БЕЗ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ?
М.И. Волкова, И.С. Аль-Акел

69 ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РОССИЙСКОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RUCORT3: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (МРРПК)
А.В. Полыновский, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, А.А. Анискин, Д.В. Алексанцев

76 СЕПСИС, СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК. ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИИ: ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА В ПОДХОДАХ? КАК БЫТЬ С КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ?
И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, А.В. Сытов, Н.С. Багирова, В.В. Агинова, П.В. Кононец

88 ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-3-8

Цитирование: Ковалева О. В., Подлесная П. А., Петренко А. А., Грачев А. Н. Состав и фенотип опухолевой стромы как маркер прогноза заболевания. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 3–8.

СОСТАВ И ФЕНОТИП ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ КАК МАРКЕР ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, А.А. Петренко, А.Н. Грачев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Для корреспонденции: ***ovkovaleva@gmail.com***

Резюме: Рассматривая микроокружение опухоли, исследователи отмечают большое количество типов клеток, его составляющих. Изучаются различные типы клеток, начиная от стромальных фибробластов и клеток иммунной системы, заканчивая эндотелиальными клетками и адипоцитами. Однако, несмотря на большое количество исследований, использование не стандартизированных маркеров стромальных клеток и подходов в оценке прогноза заболевания до сих пор не привели к их использованию в рутинной клинической практике. Для многих солидных опухолей неотъемлемой составляющей опухолевой стромы является резидентный микробиом, способный в значительной степени повлиять на характер активации иммунокомпетентных клеток микроокружения и анализ состава которого, на сегодняшний день также предлагается использовать в качестве прогностического маркера. В настоящем обзоре литературы проанализирована информация по микробиому и клеточному составу и фенотипу иммунологической составляющей опухолевой стромы новообразований легкого, механизмам их взаимодействия и влиянию этого взаимодействия на прогрессию опухоли. А также изучена возможность их использования для оценки прогноза заболевания и в качестве мишеней для терапии.

Ключевые слова: микробиом, строма, опухоль, прогноз

ВВЕДЕНИЕ

Состав микроокружения солидной опухоли во многом зависит от ее типа, но обычно включает в себя иммунные клетки, стромальные клетки, кровеносные сосуды и внеклеточный матрикс. Так, фибробласты, ассоциированные с опухолью, реорганизуют окружающий матрикс, создавая пути миграции для распространения опухолевых клеток. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, являются одной из основных частей опухолевого инфильтрата и обладают рост-стимулирующими и иммуносупрессорными функциями, а Т-клетки опухоли способствуют ее ускользанию от иммунного ответа. В опухолях НМРЛ, как и в большинстве других типов солидных опухолей, воспалительный инфильтрат играет немаловажную роль в развитии и прогрессии заболевания. С одной стороны, он может и должен участвовать в противоопухолевом иммунном ответе, но часто наблюдается обратная ситуация, и иммунокомпетентные клетки опухолевой стромы совместно с опухолевыми подавляют иммунный ответ и способствуют росту опухоли.

Макрофаги

Макрофаги являются основными клетками системы врожденного иммунитета. Макрофаги присутствуют во многих тканях человеческого организма и могут адаптировать свой фенотип к изменяющемуся микроокружению [1, 2]. Подобно дихотомии Т-клеток, в процессе которой происходит их разделение на Th1 и Th2 в зависимости от производимых ими цитокинов (INF-γ и IL-4 соответственно), описана дихотомия макрофагов, в соответствии с которой выделяют классически активированные макрофаги М1, и альтернативно активированные макрофаги М2 [3, 4]. Эти два фенотипа соответствуют экстремальным состояниям макрофагов, изменяющихся в процессе регуляции воспаления.

К макрофагам первого типа активации относятся макрофаги, развивающиеся при стимуляции провоспалительными цитокинами, например INF-γ или бактериальными продуктами, такими как, например, LPS. К макрофагам второго типа активации относятся макрофаги, развивающиеся в результате воздействия Th2 ассоциированных цитокинов IL-4, IL-13, IL-10; трансформирующего фактор роста бета и противовоспалительных факторов, таких как глюкокортикоиды и ретиноиды [5]. Многочисленные клинические исследования показывают ассоциацию повышенной плотности М2 макрофагов внутри опухоли с неблагоприятным прогнозом при многих солидных опухолях. Для некоторых типов опухолей, например для рака легкого, показано, что бóльшую прогностическую ценность имеет соотношение М1/М2 фенотипов, а также их лока-

лизация [6]. Для выявления макрофагов в опухоли, в частности, при оценке клеточного состава опухолевого микроокружения широко используется общий макрофагальный маркер CD68 [7]. Высокое содержание CD68+ макрофагов в опухоли часто ассоциировано с сильной васкуляризацией и метастазированием, а также со снижением общей выживаемости, например, при раке молочной железы [8]. Следует отметить, что для тех типов опухолей, в которых большое количество макрофагов, ассоциированных с опухолью является индикатором плохого прогноза, так же на плохой прогноз указывает повышенная экспрессия макрофагальных ростовых факторов и хемокинов.

Одним из маркеров M2-макрофагов является рецептор CD163. Он принимает участие в иммунных и гомеостатических процессах и способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов и дифференцировке макрофагов в направлении M2. Традиционно количество CD163+ макрофагов ассоциируется с плохим прогнозом для пациентов с НМРЛ [9–13]. Также показано, что высокая экспрессия CD163 в клетках стромы у пациентов с НМРЛ достоверно коррелировала со снижением общей и безрецидивной выживаемости [11].

Лимфоциты

Т-лимфоциты играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, и их способность распознавать широкий набор антигенов необходима для поддержания нормального гомеостаза. Однако, роль Т-клеток в противоопухолевом иммунитете остается довольно сложной для изучения ввиду ее многогранности. Процесс ухода от иммунного ответа достигается как наличием дисфункциональных антигенпрезентирующих клеток, включая дендритные клетки и макрофаги, так и повышенной экспрессией ингибирующих молекул B7 аберрантными стромальными или опухолевыми клетками [14]. Также важным механизмом ухода от иммунологического надзора является перепрограммирование Т-клеток в иммуносупрессорный фенотип (Treg), которые индуцируют выработку IL-6 и IL-10 макрофагами, что приводит, в частности, к повышенной экспрессии B7-H4 посредством аутокринных и паракринных механизмов [15]. Hurkmans et. al. продемонстрировали, что высокое содержание CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) является потенциальным прогностически благоприятным маркером пациентов с НМРЛ, получающих ниволумаб [16]. Emens et al. показали, что у пациентов с тройным негативным раком молочной железы с высоким уровнем CD8+ TILs до начала терапии атезолизумабом наблюдались более высокие показатели выживаемости [17]. Одной из популяций TILs в опухоли являются регуляторные Т-клетки (Treg), одним из основных факторов развития которых является транскрипционный фактор FoxP3 [18–20]. Первоначально Tregs были определены как иммуносупрессивные CD4+ Т-клетки, экспрессирующие на своей поверхности α-субъединицу рецептора интерлейкина-2 (CD25) [21]. В настоящее время ядерная экспрессия FoxP3 считается наиболее специфичным маркером этого типа клеток [22]. FoxP3 признан маркером активности Treg в экспериментальных моделях, и данный тип клеток обладают способностью активно ингибировать CD4 + , CD8 + , дендритные клетки (DC), натуральные киллеры (NK) и B-клетки [23]. Также одним из маркеров Treg является CTLA-4, который взаимодействует с IL-10 и TGF-β, особенно в контексте прогрессии онкологических заболеваний. Tregs рекрутируются в опухоль с помощью цитокинов, в первую очередь CCL22. Также показано, что Treg-клетки увеличивают продукцию VEGF и промотируют ангиогенез [24].

Прогностическая значимость FoxP3+ клеток, инфильтрирующих разлчные типы опухолей, в литературе в большинстве своем определена и описана. Большинство исследователей склоняются к тому, что большое количество регуляторных Т клеток является неблагоприятным прогностическим фактором [25, 26]. Однако для некоторых типов опухолей, например для рака пищевода и колоректального рака (КРР), большое количество FoxP3+ Tregs в опухолях может быть маркером хорошего прогноза [27].

Еще одной популяцией лимфоцитов в опухоли являются B-клетки. В некоторых типах опухолей B-клетки составляют до 25% от общего числа стромальных клеток. Более того, при раке молочной железы B-клетки могут составлять до 40% от общего числа стромальных клеток [28]. CD20 является трансмембранным белком, который экспрессируется на поверхности B-клеток предшественников и зрелых B-клеток, что позволяет его использовать в различных клинических исследованиях в качестве общего B-клеточного маркера. Вклад влияния B-клеток в развитие и прогрессию опухолей изучен достаточно хорошо. Например, в случае мягкотканых сарком высокий уровень содержания B-клеток в опухолях коррелировал с более длительной общей выживаемостью в независимости от гистологического типа опухолей, в то время как корреляция между содержанием Т-клеток и общей выживаемостью отсутствовала [29]. Для большинства злокачественных опухолей показана прямая корреляция между содержанием B-клеток и прогнозом заболевания. А именно, высокое содержание B-клеток в строме является благоприятным прогностическим фактором для рака молочной железы [30], колоректального рака [31], НМРЛ [32], рака яичников [33] и меланомы [34].

Стромальные маркеры, экспрессируемые опухолевыми клетками

Дополнительно стоит отметить, что большой интерес для исследования и клинические перспективы имеет изучение некоторых маркеров стромальных клеток, которые экспрессируются непосредственно на опухолевых клетках. К таким молекулам можно отнести как общеизвестные PD-L1 и IDO1, ингибиторы которых используются в клинической практике или проходят испытания, так и менее известные iNOS и CHID1. Так iNOS является одним

из белков семейства NOS, регулирующих продукцию NO, экспрессия которой индуцируется воспалительными стимулами, что приводит к синтезу более высоких уровней NO в условиях хронического воспаления [35]. Ввиду наличия тесной связи между процессами хронического воспаления и развития онкологических заболеваний, роль iNOS активно исследуется в контексте канцерогенеза. Показано, что повышенная экспрессия iNOS ассоциирована с ангиогенезом, устойчивостью к химиотерапии, метастазированием и иммунной резистентностью некоторых злокачественных опухолей. Кроме того, в ряде исследований показано, что экспрессия iNOS коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [36–38], однако в целом прогностическое значения экспрессии данного белка в опухолях остается противоречивым. Для НМРЛ опубликовано два исследования, свидетельствующих о том, что экспрессия iNOS в опухолях данной локализации может служить маркером хорошего прогноза [39, 40].

Микробиом

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению микробных сообществ, ассоциированных с онкологическими заболеваниями различных нозологий. Накапливается все больше информации о механизмах взаимодействия микроорганизмов и опухолей, путях бактериальной индукции онкологических процессов и их клиническом значении. За последнее десятилетие множество научных работ посвящены изучению роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитие злокачественных опухолей желудка, и такую связь уже можно считать доказанной. Также множество работ посвящены исследованию вклада микробного сообщества кишечника и патогенных микроорганизмов в развитие колоректального рака и других опухолей ЖКТ. Изучение развития рака легкого под воздействием бактериальной составляющей долгое время оставалось в тени, однако сейчас обнаружены некоторые закономерности между данным видом рака и микробиомом [41]. Несмотря на то, что в литературе встречается подтверждение участия микроорганизмов в развитии онкологических заболеваний легких, механизмы такого взаимодействия изучены достаточно фрагментарно. Микроорганизмы могут индуцировать онкогенез посредством выработки бактериальных токсинов или других агентов, а также вызывать хронические воспалительные процессы, что, в свою очередь, часто является фактором, способствующим развитию заболеваний.

Опираясь на результаты, полученные рядом исследовательских групп при помощи высокопроизводительного секвенирования, можно сделать вывод о том, что микробиом легких филогенетически разнообразен [42, 43]. В качестве примера микроорганизмов, которые превалируют в легких здоровых людей, можно выделать тип *Bacteroidetes* и таких его представителей, как *Prevotella* и *Veillonella spp* [43]. Также характерными представителями микробиома нижних отделов дыхательных путей являются *Pseudomonas, Streptococcus, Fusobacterium, Megasphaera*, *Sphingomonas* [43, 44].

В легких в значительном числе случаев воспаление вызвано определенными патогенными и условно патогенными микроорганизмами. Так, показано, что опухолевые процессы в легких связаны и могут индуцироваться такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp., E. coli, Pneumoccocus* [45]. Также, в образцах тканей опухолей легкого по сравнению с условно нормальной тканью наблюдается повышенное содержание представителей *Granulicatella, Abiotrophia, Streptococcus* [46]. При онкологических заболеваниях в легких может наблюдаться развитие патогенных микроорганизмов, таких как *Legionella* [47] и *Moraxella* (i. e. *Moraxella catarrhalis* [48, 49]. Также некоторые микроорганизмы ассоциированы с определенным гистологическим типом опухолей. Представители родов *Acidovorax, Klebsiella, Rhodoferax, Comamonas*, и *Polarmonas* обнаруживаются в большинстве случаев плоскоклеточного рака легкого и не характерны для аденокарцином. Примечательно, что фактор курения существенно сказывается на развитии данных микроорганизмов в легких [50].

Среди прочих перспективных биомаркеров, присутствие которых связано с онкологическими процессами — представители родов *Capnocytophaga, Selenomonas, Veillonella* и *Neisseria*. В работе Yan и др. показано, что повышенное содержание вышеупомянутых представителей микробиома характерено как для плоскоклеточного рака легкого, так и для аденокарциномы [51]. Другие исследователи показали, что составы микробных сообществ пациентов с раком легкого при наличии эмфиземы или без нее характеризовались значительно более низким содержанием протеобактерий (первичных родов *Acinetobacter* и *Acidovorax*) и более высокой распространенностью *Firmicutes (Streptococcus)* и *Bacteroidetes (Prevotella)* по сравнению с пациентами, страдающими только эмфиземой. Эти данные по мнению авторов также свидетельствуют о прикладной диагностической значимости анализа микробиома легкого [52].

Комплексный анализ микробиома и воспалительного инфильтрата опухолей

В последние годы большинство исследователей сходятся во мнении, что для эффективной диагностики, мониторинга и прогнозирования течения заболевания перспективно использовать комбинации различных маркеров. Одной из таких перспективных комбинаций может являться комплексная морфологическая оценка стромы в совокупности и бактериальной нагрузкой. Использование комплексного анализа клеточного и бактериального состава в опухоли предложено относительно недавно [53, 54], однако набирает популярность [55–57]. В первом исследовании, посвященном данной проблеме показано, что таксономическое разнообразие микробиома и присутствие бактерий родов *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas* и *Streptomyces* может способствовать противоопухолевому

иммунному ответу, посредством привлечения и активации CD8+ Т-клеток тем самым обеспечивая благоприятный прогноз заболевания.

Дальнейшие исследования показали, что что повышенное содержание бактерий наблюдается в группах опухолей НМРЛ с высокой экспрессией iNOS в опухолевых клетках и высоким содержанием FoxP3+ стромальных Т-клеток. В целом добавление оценки общей бактериальной нагрузки в опухоли кардинально меняет картину выживаемости пациентов. В случае повышенной экспрессии iNOS высокая бактериальная нагрузка достоверно является благоприятным прогностическим фактором, в то время как повышенная бактериальная нагрузка при большом количестве FoxP3 клеток является, наоборот, маркером плохого прогноза [54]. Для почечно-клеточного рака также показана прогностическая значимость маркеров опухолевого микроокружения, например CD66b+ нейтрофилов в зависимости от общей бактериальной нагрузки опухолей [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что легкие обладают уникальным составом резидентных микроорганизмов, независимо от популяционных и географических особенностей. Также, стоит отметить, что спектр условно-патогенных микроорганизмов, активность которых возрастает существенным образом при развитии в легких онкологических заболеваний, достаточно широк, и этот список ежегодно пополняется новыми видами. Все это создает предпосылки для дальнейшего изучения состава микробиома легких и его значения при развитии опухолей. Это крайне интересная и трудоемкая задача, требующая использования различных методических подходов для получения достоверных результатов. Механизмы взаимовлияния бактерий и опухолевых клеток частично изучены, однако все полученные данные фрагментарны и узкоспецифичны. Понимание общих механизмов влияния бактерий не только на возникновение, но и на прогрессирование опухолей и ответа их на терапию, несомненно приведет к практическому применению комплекса маркеров, как клеточного, так и бактериального происхождения.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, https://rscf.ru/project/22-15-00291.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity [of] macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. JLeukocBiol. 2004 ; 76 (3) : 509–13.*
2. *Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K., Muller-Molinet I., Kannookadan S., Utikal J., Goerdt S. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. Immunobiology. 2006 ; 211 (6–8) : 473–86. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2006.05.017.*
3. *Locati M., Mantovani A., Sica A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. Advances in immunology. 2013 ; 120 : 163–84. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417028-5.00006–5.*
4. *Gratchev A., Schledzewski K., Guillot P., Goerdt S. Alternatively activated antigen-presenting cells: molecular repertoire, immune regulation, and healing. Skin pharmacology and applied skin physiology. 2001 ; 14 (5) : 272–9. https://doi.org/56357.*
5. *Goerdt S., Orfanos C.E. Other functions, other genes: alternative activation of antigen- presenting cells. Immunity. 1999 ; 10 (2) : 137–42.*
6. *Mei J., Xiao Z., Guo C., Pu Q., Ma L., Liu C., Lin F., Liao H., You Z., Liu L. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in non-small cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016 ; 7 (23) : 34217–28. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9079.*
7. *Holness C.L., Simmons D.L. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. Blood. 1993 ; 81 (6) : 1607–13.*
8. *Leek R.D., Lewis C.E., Whitehouse R., Greenall M., Clarke J., Harris A.L. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. Cancer Res. 1996 ; 56 (20) : 4625–9.*
9. *Yang L., Wang F., Wang L., Huang L., Wang J., Zhang B., Zhang Y. CD163+ tumor-associated macrophage is a prognostic biomarker and is associated with therapeutic effect on malignant pleural effusion of lung cancer patients. Oncotarget. 2015 ; 6 (12) : 10592–603. https://doi.org/10.18632/oncotarget.3547.*
10. *Gao J., Ren Y., Guo H., Mao R., Xie H., Su H., She Y., Deng J., Yang M., Han B., et al. A new method for predicting survival in stage I non-small cell lung cancer patients: nomogram based on macrophage immunoscore, TNM stage and lymphocyte-to-monocyte ratio. Ann Transl Med. 2020 ; 8 (7) : 470. https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.113.*
11. *Sumitomo R., Hirai T., Fujita M., Murakami H., Otake Y., Huang C.L. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer. Experimental and therapeutic medicine. 2019 ; 18 (6) : 4490–8. https://doi.org/10.3892/etm.2019.8068.*
12. *Shen J., Sun X., Pan B., Cao S., Cao J., Che D., Liu F., Zhang S., Yu Y. IL-17 induces macrophages to M2-like phenotype via NF-kappaB. Cancer Manag Res. 2018 ; 10 : 4217–28. https://doi.org/10.2147/CMAR.S174899.*
13. *Jackute J., Zemaitis M., Pranys D., Sitkauskiene B., Miliauskas S., Vaitkiene S., Sakalauskas R. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer. BMC immunology. 2018 ; 19 (1) : 3. https://doi.org/10.1186/s12865-018-0241-4.*
14. *Antonia S.J., Extermann M., Flavell R.A. Immunologic nonresponsiveness to tumors. Crit Rev Oncog. 1998 ; 9 (1) : 35–41. https://doi.org/10.1615/critrevoncog.v9.i1.30.*
15. *He C., Qiao H., Jiang H., Sun X. The inhibitory role of b7-h4 in antitumor immunity: association with cancer progression and survival. Clinical & developmental immunology. 2011 ; 2011 : 695834. https://doi.org/10.1155/2011/695834.*

16. *Hurkmans D.P., Kuipers M.E., Smit J., van Marion R., Mathijssen R.H. J., Postmus P.E., Hiemstra P.S., Aerts J., von der Thusen J.H., van der Burg S.H. Tumor mutational load, CD8 (+) T cells, expression of PD-L1 and HLA class I to guide immunotherapy decisions in NSCLC patients. Cancer immunology, immunotherapy : CII. 2020 ; 69 (5) : 771–7. https://doi.org/10.1007/s00262-020-02506-x.*
17. *Emens L.A., Cruz C., Eder J.P., Braiteh F., Chung C., Tolaney S.M., Kuter I., Nanda R., Cassier P.A., Delord J.P., et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. JAMA Oncol. 2019 ; 5 (1) : 74–82. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224.*
18. *Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. J Biol Chem. 2001 ; 276 (40) : 37672–9. https://doi.org/10.1074/jbc.M104521200.*
19. *Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. Nature immunology. 2003 ; 4 (4) : 330–6. https://doi.org/10.1038/ni904.*
20. *Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003 ; 299 (5609) : 1057–61. https://doi.org/10.1126/science.1079490.*
21. *Sakaguchi S., Mikami N., Wing J.B., Tanaka A., Ichiyama K., Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. Annu Rev Immunol. 2020 ; 38 : 541–66. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718–041717.*
22. *Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. NatImmunol. 2005 ; 6 (4) : 345–52.*
23. *Scotta C., Soligo M., Camperio C., Piccolella E. FOXP3 induced by CD28 / B7 interaction regulates CD25 and anergic phenotype in human CD4+ CD25- T lymphocytes. Journal of immunology. 2008 ; 181 (2) : 1025–33. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1025.*
24. *Facciabene A., Peng X., Hagemann I.S., Balint K., Barchetti A., Wang L.P., Gimotty P.A., Gilks C.B., Lal P., Zhang L., et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T (reg) cells. Nature. 2011 ; 475 (7355) : 226–30. https://doi.org/10.1038/nature10169.*
25. *Tao H., Mimura Y., Aoe K., Kobayashi S., Yamamoto H., Matsuda E., Okabe K., Matsumoto T., Sugi K., Ueoka H. Prognostic potential of FOXP3 expression in non-small cell lung cancer cells combined with tumor-infiltrating regulatory T cells. Lung Cancer. 2012 ; 75 (1) : 95–101. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.06.002.*
26. *Shimizu K., Nakata M., Hirami Y., Yukawa T., Maeda A., Tanemoto K. Tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are correlated with cyclooxygenase-2 expression and are associated with recurrence in resected non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010 ; 5 (5) : 585–90. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d60fd7.*
27. *Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2015 ; 5 : 15179. https://doi.org/10.1038/srep15179.*
28. *Marsigliante S., Biscozzo L., Marra A., Nicolardi G., Leo G., Lobreglio G.B., Storelli C. Computerised counting of tumour infiltrating lymphocytes in 90 breast cancer specimens. Cancer letters. 1999 ; 139 (1) : 33–41. https://doi.org/10.1016/s0304–3835(98)00379–6.*
29. *Petitprez F., de Reynies A., Keung E.Z., Chen T.W., Sun C.M., Calderaro J., Jeng Y.M., Hsiao L.P., Lacroix L., Bougouin A., et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. Nature. 2020 ; 577 (7791) : 556–60. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1906-8.*
30. *Mahmoud S.M., Lee A.H., Paish E.C., Macmillan R.D., Ellis I.O., Green A.R. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2012 ; 132 (2) : 545–53. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1620-1.*
31. *Edin S., Kaprio T., Hagstrom J., Larsson P., Mustonen H., Bockelman C., Strigard K., Gunnarsson U., Haglund C., Palmqvist R. The Prognostic Importance of CD20 (+) B lymphocytes in Colorectal Cancer and the Relation to Other Immune Cell subsets. Scientific reports. 2019 ; 9 (1) : 19997. https://doi.org/10.1038/s41598-019-56441-8.*
32. *Germain C., Gnjatic S., Tamzalit F., Knockaert S., Remark R., Goc J., Lepelley A., Becht E., Katsahian S., Bizouard G., et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014 ; 189 (7) : 832–44. https://doi.org/10.1164/rccm.201309–1611OC.*
33. *Santoiemma P.P., Reyes C., Wang L.P., McLane M. W., Feldman M.D., Tanyi J.L., Powell D.J., Jr. Systematic evaluation of multiple immune markers reveals prognostic factors in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2016 ; 143 (1) : 120–7. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.105.*
34. *Garg K., Maurer M., Griss J., Bruggen M.C., Wolf I.H., Wagner C., Willi N., Mertz K.D., Wagner S.N. Tumor-associated B cells in cutaneous primary melanoma and improved clinical outcome. Human pathology. 2016 ; 54 : 157–64. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.03.022.*
35. *Nathan C., Xie Q.W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. Cell. 1994 ; 78 (6) : 915–8. https://doi.org/10.1016/0092–8674(94)90266–6.*
36. *Garrido P., Shalaby A., Walsh E.M., Keane N., Webber M., Keane M.M., Sullivan F.J., Kerin M.J., Callagy G., Ryan A.E., et al. Impact of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression on triple negative breast cancer outcome and activation of EGFR and ERK signaling pathways. Oncotarget. 2017 ; 8 (46) : 80568–88. https://doi.org/10.18632/oncotarget.19631.*
37. *Chen C.N., Hsieh F.J., Cheng Y.M., Chang K.J., Lee P.H. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in angiogenesis and clinical outcome of human gastric cancer. Journal of surgical oncology. 2006 ; 94 (3) : 226–33. https://doi.org/10.1002/jso.20372.*
38. *Raspollini M.R., Amunni G., Villanucci A., Boddi V., Baroni G., Taddei A., Taddei G.L. Expression of inducible nitric oxide syn-*

thase and cyclooxygenase-2 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome. Gynecol Oncol. 2004 ; 92 (3) : 806–12. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.12.023.

39. *Puhakka A., Kinnula V., Napankangas U., Saily M., Koistinen P., Paakko P., Soini Y. High expression of nitric oxide synthases is a favorable prognostic sign in non-small cell lung carcinoma. APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 2003 ; 111 (12) : 1137–46. https://doi.org/10.1111/j.1600–0463.2003.apm1111210.x.*
40. *Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Samoilova D.V., Podlesnaya P.A., Tabiev R.M., Mochalnikova V.V., Gratchev A. CHID1 Is a Novel Prognostic Marker of Non-Small Cell Lung Cancer. International journal of molecular sciences. 2021 ; 22 (1). https://doi.org/10.3390/ijms22010450.*
41. *Dong Q., Chen E.S., Zhao C., Jin C. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer. Front Immunol. 2021 ; 12 : 679829. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679829.*
42. *Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L., Schmidt L.A., Young V.B., Toews G.B., Curtis J.L., Sundaram B., et al. Analysis of the lung microbiome in the «healthy» smoker and in COPD. PloS one. 2011 ; 6 (2) : e16384. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016384.*
43. *Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., Davies J., Ervine A., Poulter L., Pachter L., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PloS one. 2010 ; 5 (1) : e8578. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578.*
44. *Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung. Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine. 2012 ; 160 (4) : 258–66. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005.*
45. *Laroumagne S., Salinas-Pineda A., Hermant C., Murris M., Gourraud P.A., Do C., Segonds C., Didier A., Mazieres J. [Incidence and characteristics of bronchial colonisation in patient with lung cancer: a retrospective study of 388 cases]. Rev Mal Respir. 2011 ; 28 (3) : 328–35. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.05.020.*
46. *Hosgood H.D., 3rd, Sapkota A.R., Rothman N., Rohan T., Hu W., Xu J., Vermeulen R., He X., White J.R., Wu G., et al. The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures. Environ Mol Mutagen. 2014 ; 55 (8) : 643–51. https://doi.org/10.1002/em.21878.*
47. *Yu G., Gail M.H., Consonni D., Carugno M., Humphrys M., Pesatori A.C., Caporaso N.E., Goedert J.J., Ravel J., Landi M.T. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. Genome biology. 2016 ; 17 (1) : 163. https://doi.org/10.1186/s13059-016-1021-1.*
48. *Wong J.L., Evans S.E. Bacterial Pneumonia in Patients with Cancer: Novel Risk Factors and Management. Clin Chest Med. 2017 ; 38 (2) : 263–77. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.005.*
49. *Liu H.X., Tao L.L., Zhang J., Zhu Y.G., Zheng Y., Liu D., Zhou M., Ke H., Shi M.M., Qu J.M. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. International journal of cancer Journal international du cancer. 2018 ; 142 (4) : 769–78. https://doi.org/10.1002/ijc.31098.*
50. *Greathouse K.L., White J.R., Vargas A.J., Bliskovsky V.V., Beck J.A., von Muhlinen N., Polley E.C., Bowman E.D., Khan M.A., Robles A.I., et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. Genome biology. 2018 ; 19 (1) : 123. https://doi.org/10.1186/s13059-018-1501-6.*
51. *Yan X., Yang M., Liu J., Gao R., Hu J., Li J., Zhang L., Shi Y., Guo H., Cheng J., et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. American journal of cancer research. 2015 ; 5 (10) : 3111–22.*
52. *Liu Y., O'Brien J.L., Ajami N.J., Scheurer M.E., Amirian E.S., Armstrong G., Tsavachidis S., Thrift A.P., Jiao L., Wong M.C., et al. Lung tissue microbial profile in lung cancer is distinct from emphysema. American journal of cancer research. 2018 ; 8 (9) : 1775–87.*
53. *Riquelme E., Zhang Y., Zhang L., Montiel M., Zoltan M., Dong W., Quesada P., Sahin I., Chandra V., San Lucas A., et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. Cell. 2019 ; 178 (4) : 795–806 e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.008.*
54. *Kovaleva O., Podlesnaya P., Rashidova M., Samoilova D., Petrenko A., Zborovskaya I., Mochalnikova V., Kataev V., Khlopko Y., Plotnikov A., et al. Lung Microbiome Differentially Impacts Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Depending on Tumor Stroma Phenotype. Biomedicines. 2020 ; 8 (9). https://doi.org/10.3390/biomedicines8090349.*
55. *Kovaleva O.V., Podlesnaya P., Sorokin M., Mochalnikova V., Kataev V., Khlopko Y.A., Plotnikov A.O., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E., Gratchev A. Macrophage Phenotype in Combination with Tumor Microbiome Composition Predicts RCC Patients' Survival: A Pilot Study. Biomedicines. 2022 ; 10 (7). https://doi.org/10.3390/biomedicines10071516.*
56. *Kovaleva O., Podlesnaya P., Rashidova M., Samoilova D., Petrenko A., Mochalnikova V., Kataev V., Khlopko Y., Plotnikov A., Gratchev A. Prognostic Significance of the Microbiome and Stromal Cells Phenotype in Esophagus Squamous Cell Carcinoma. Biomedicines. 2021 ; 9 (7). https://doi.org/10.3390/biomedicines9070743.*
57. *Jain T., Sharma P., Are A.C., Vickers S.M., Dudeja V. New Insights Into the Cancer-Microbiome-Immune Axis: Decrypting a Decade of Discoveries. Front Immunol. 2021 ; 12 : 622064. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622064.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-9-16

Цитирование: Исянгулова А. З., Гордиев М. Г. Молекулярный профиль нейроэндокринных опухолей. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 9–16.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.З. Исянгулова[1], М.Г. Гордиев[2]

[1] *ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Казань, Россия*

[2] *ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинского института имени Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия*

Для корреспонденции: ***a.isyangulova@rambler.ru***

Резюме: Рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями увеличивает интерес к изучению генетического ландшафта новообразований. В большей степени нейроэндокринные опухоли (НЭО) исследованы в контексте наследственных генетических синдромов, включая гены, такие как *MEN1*, *VHL*, *TSC1/TSC2*, *NF1* и *CDKN1B*. Взаимосвязь между наследственными (генеративными) мутациями в генах системы репараций ДНК и нейроэндокринными опухолями на сегодня практически не изучена.

В условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» был изучен молекулярный профиль пациентов с диагнозом «нейроэндокринная опухоль» в зависимости от наследственного анамнеза. В проведенном исследовании у каждого четвертого пациента обнаруживались патогенные мутации. У 33% пациентов при наличии наследственного анамнеза выявлены патогенные, либо условно-патогенные мутации.

Ключевые слова: нейроэндокринные; опухоли; карциноид; молекулярный профиль; генетические исследования; мутация; секвенирование

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются относительно редкими заболеваниями. Частота заболеваемости за последние 40 лет выросла более чем в три раза, что в первую очередь связано с развитием диагностической и патогистологической службы [1–3]. Но, в то же время, генетические причины семейных и спорадических НЭО недостаточно изучены и их молекулярный патогенез остается актуальным вопросом.

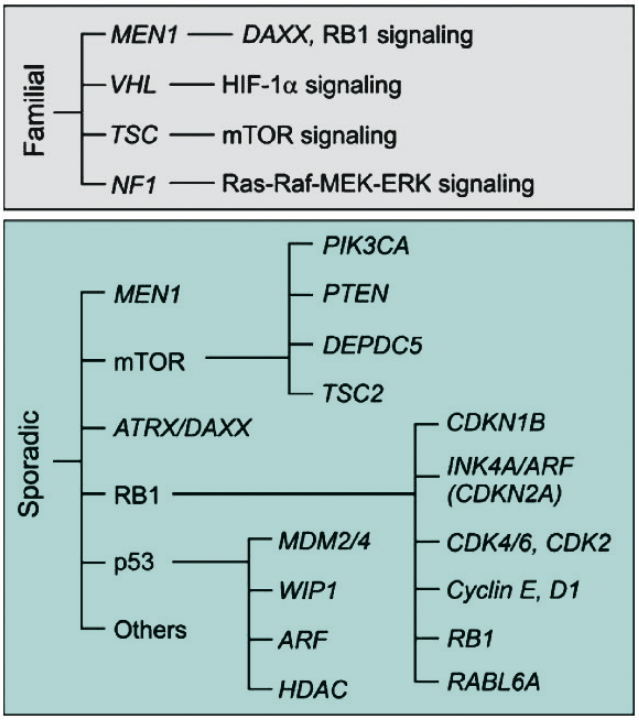
За последние 10 лет увеличилось количество публикаций о генетических изменениях в НЭО, что обусловлено развитием секвенирования нового поколения (NGS) и других высокопроизводительных методов диагностики (экспрессия микроматриц, микроРНК и метиломный анализ), особенно в НЭО поджелудочной железы (ПЖ) и тонкого кишечника [4–14] (табл. 1).

Наиболее изучена роль генов в развитии опухолей в семейных опухолевых синдромах (рис. 1). Около 10% НЭО легкого и желудочно-кишечного тракта диагностируется у пациентов с наследственной отягощенностью. Эти синдромы включают множественную эндокринную неоплазию типа 1 (*MEN1*) и синдром фон Хиппель—Линдау, а также менее распространенный синдром нейрофиброматоза [15–20].

В большинстве случаев тип наследования МЭН — аутосомно-доминантный. В половине случаев синдром возникает спорадически [14]. Ген, который, как известно, связан с этим синдромом, является геном *MEN1*, идентифицированным в 1997 году и расположенным на хромосоме 11q13 [17]. Этот ген состоит из 10 экзонов, кодирующих новый белок 610/615 аминокислот, и называется менином [22]. Очень редко мутация гена *p27 Kip1* (*p27*)/*CDKN1B* связана с синдромом *MEN1* [17]. В этом гене идентифицировано более 500 мутаций [23–24]. Сообщалось о том, что ген *MEN* изменен в значительной части (44%) спорадических НЭО ПЖ [5, 25].

Синдром фон Хиппель—Линдау проявляется развитием НЭО, в том числе НЭО ПЖ у 8–17% пациентов, в частности мутации в экзоне 3 гена ассоциируются с НЭО ПЖ [26–27]. Синдром также носит аутосомно-доминантный тип наследования и вызван инактивацией зародышевой линии в гене *VHL*. Продукт гена (pVHL) является негативным регулятором HIF, набора факторов транскрипции, активируемых путем *PI3K*/mTOR и контролируемых pVH [28]. Мутация *VHL* редко встречается в спорадических НЭО ПЖ, но ее инактивация путем делеции гена (18%) или гиперметилирования промотора (6%) приводит к аналогичным эффектам [29].

Примерно у 10% пациентов с нейрофиброматозом 1 типа развивается НЭО желудочно-кишечного тракта



Примечание: *гены (курсив) и пути (не курсив) [21]*

Рисунок 1. Схема часто изменяемых генов и путей в семейных и спорадических нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

(ЖКТ), обычно периампулярная или дуоденальная соматостатинома. Как следствие, 40% этих редких опухолей обнаруживаются в связи с изменениями зародышевой линии *NF1* [30–32]. Пациенты, страдающие нейрофиброматозом 1 типа, наследуют мутации гена *NF1*, инактивирующего зародышевую линию и вызывающего глубокое нарушение регуляции Ras/MAPK, так и передачи сигнала *PI3K*/mTOR.

Туберозный склероз отличается прямым нарушением регуляции сети передачи сигналов *PI3K*/mTOR, косвенно участвовавших в предыдущих синдромах. Фактически заболевание вызывается инактивирующими мутациями в одном из двух генов, *TSC1* и *TSC2* [33–34]. НЭО ЖКТ редко развиваются как следствие этого синдрома. Но недавние работы сообщили о подавлении и мутации *TSC1*/*TSC2* в спорадических НЭО ПЖ [35].

Данные о генетическом фоне спорадических НЭО в литературе являются ограниченными в связи с редкой заболеваемостью и, как следствие, имеют малую группу исследования (рис. 1). Хотя ряд генов, в том числе *MEN1*, *RAR-β*, *hMLH1*, *RASSF1*, *Her2/neu*, *Cyclin D1*, *p16 INK4a/p14 ARF*, *p18 INK4c*, *p27 Kip1*, *p53* и кодирующие рецепторы тирозинкиназы, были причастны к патогенезу НЭО. Но генетические и протеомные механизмы развития опухоли плохо изучены [36]. Несмотря на низкую частоту фоновых мутаций, в нескольких исследованиях было выявлено, что драйверные мутации в генах пути *MEN1*, *DAXX*/*ATRX* и mTOR

Таблица 1. Основные исследования молекулярного профиля нейроэндокринных опухолей

Исследование	Год	Ключевые результаты
Chung D. C. [et al.] [73]	1998	Аллельные делеции 16p13 (где находится *TSC2*) в 36% из 28 НЭО ПЖ
Perren A. [et al.] [74]	2000	LOH 10q23 (где расположен *PTEN*) в > 50% из 22 НЭО ПЖ. Мутации *PTEN* наблюдаются редко.
Jiao Y. [et al.] [5]	2011	Соматические мутации *PTEN*, *TSC2* и *PIK3CA* в 7,3%, 8,8% и 1,4% из 68 спорадических НЭО ПЖ соответственно. Соматические мутации *MEN1* в 44,1% из 68 спорадических НЭО ПЖ. Мутации *MEN1* коррелировали с плохой выживаемостью пациентов.
Vijayvergia N. [et al.] [63]	2016	Мутация *TP53* была наиболее распространенной при НЭК. Мутации *PIK3CA*/*PTEN*, *KRAS* и *BRAF* обнаружены в НЭК. Мутации *KRAS*, *TP53 и RB1* обнаружены в НЭО ПЖ G2. НЭО ПЖ — больше мутаций mTOR и путях ангиогенеза.
Kim S. T. [et al.] [75]	2016	21,9% образцов экспрессировала *PD-L1*. Экспрессия *PD-L1* была связана с более высокой степенью опухоли ВОЗ (степень 3) в метастатических GEP-NET.
Hijioka S. [et al.] [76]	2017	NET-G3 показал более низкий индекс мечения Ki-67 (LI; медиана 28,5%), отсутствие аномальной экспрессии Rb (0%) и мутированного *KRAS* (0%), тогда как NEC-G3 показал более высокий Ki-67-LI (медиана 80%).
Scarpa A. [et al.] [11]	2017	Соматические мутации в генах пути mTOR наблюдались в 102 первичных pNET: *PTEN* (7%), *DEPDC (*2%), *TSC1* (2%) и *TSC2* (2%). Мутации гена пути mTOR связаны с плохой выживаемостью. Соматические мутации *MEN1* в 41% из 102 первичных НЭО ПЖ. Аномальная длина теломер наблюдается в *MEN1*-мутированных опухолях.
Roy S. [et al.] [77]	2018	75% метастазов с потерей количества копий *CDKN2A*. *Изменения MEN1*, *ATRX*, *DAXX*, *TSC2* и *DEPDC5*-риск метастазирования.
Raj N. [et al.] [78]	2018	Мутации *TSC2* у 25% из 80 пациентов с НЭО ПЖ. Всего у 1 из 17 пациентов была мутация зародышевой линии *TSC2*.
Yao J. [et al.] [79]	2019	11% из 65 НЭО ПЖ имели мутации гена пути mTOR: *TSC2* (6%) и *PTEN* (5%).

(*PTEN*, *TSC1/2*) участвуют в развитии и прогрессировании заболевания [37].

Самым показательным исследованием было EXOME, где изучались спорадические НЭО ПЖ 68 пациентов. Yuchen Jiao и соавторы обнаружили, что 44% из этих опухолей несли мутации в гене *MEN1*, 43% — в двух субъединицах ремоделирования транскрипции хроматина *DAXX/ATRX*, *TSC2* и *PIK3CA* — в ~ 16% опухолей и 14% мутаций в пути mTOR [5]. Из них мутации в *PTEN* и *TSC2* являются мутациями с потерей функции, тогда как мутации *PIK3CA* присутствуют в ранее описанном онкогенном остатке «горячей точки», который активирует киназный домен кодируемого белка [38]. Следует отметить, что выявление мутаций в пути mTOR в НЭО ПЖ имеет значительное клиническое терапевтическое значение для применения таргетной терапии в лечении пациентов с таким заболеванием.

Самым поразительным открытием из секвенирования экзома стала идентификация рецидивных соматических мутаций в двух генах, которые ранее не были связаны с раком, — *DAXX* и *ATRX*. Эти гены были мутированы в 25% и 18% соответственно. Изменения *ATRX* или *DAXX* являются взаимоисключающими, что свидетельствует о том, что кодируемые белки функционируют по одному и тому же пути. Кроме того, изменения в нуклеотидной последовательности часто приводили к усеченным мутациям. Это обычно ассоциируется с генами-супрессорами опухолей. Пациенты с НЭО, которые имели измененный *ATRX* или *DAXX* гены, обладали значительно более длительной выживаемостью, чем пациенты с опухолями дикого типа [39].

Молекулярный профиль в опухолях разной степени дифференцировки различен. Высокодифференцированные НЭО отличаются от низкодифференцированных по прогнозу, количеству митозов и уровню Ki-67. Более того, они, по существу, лишены мутаций *TP53* и *RB1*, которые вместо этого являются основными драйверами в низкодифференцированных опухолях любой локализации [40–44]. В одном исследовании секвенирования всего экзома сообщается, что низкодифференцированные НЭО желудка и аденокарциномы имеют общие мутации *TP53,* затрагивающие по данным литературы от 53 до 100% случаев [45–48], и редкие мутации *SYNE1.* Но в то же время НЭО демонстрируют более высокую частоту мутаций, чем аденокарцинома желудка [45].

В низкодифференцированных опухолях было обнаружено гиперметилирование промотора для таких генов, как *DAPK1*, *TIMP3*, *PAX5*, *HIC1*, *CADM1* и многих других [49]. Молекулярный профиль НЭО G3 толстой кишки похож на колоректальную аденокарциному с мутациями *APC*, *KRAS*, *BRAF* и *TP53* [49–54]. Так же было описано и возникновение микросателлитной нестабильности, выявлена потеря гетерозиготности (LOH) в локусах *TP53* и *SMAD4* и в хромосоме 6q [54–55].

В высокодифференцированных НЭО было замечено метилирование в гене *RASSF1A*, наблюдаемое в других опухолях ПЖ, легких и ЖКТ [9, 56].

Мутации *KRAS*, присутствующие почти во всех аденокарциномах поджелудочной железы и до 50% опухолей толстой кишки, были описаны в низкодифференцированных НЭО желудка, ПЖ и кишки (частотный диапазон от 8 до 60%; медиана 30%). В то время мутации *BRAF* (частотный диапазон от 13 до 59%; медиана 17%) были обнаружены только в колоректальных НЭО с низкой дифференцировкой G3 [57–61]. Нужно отметить, что данные мутации практически не наблюдались в высокодифференцированных НЭО, но они имеют метилирование в гене *RASSF1A*, наблюдаемое в опухолях ПЖ, легких и ЖКТ [9,56, 62–65]. В опухолях с низкой степенью дифференцировки G3 чаще выявляли гиперметилирование промотора для таких генов, как *DAPK1*, *TIMP3*, *PAX5*, *HIC1*, *CADM1* и многих других [49].

В нескольких исследованиях сообщалось о наличии мутаций зародышевой линии *BRCA2* при НЭО ПЖ [11, 66, 67]. Другие редкие мутации были обнаружены во вспомогательных генах репарации ДНК HR, таких как *RAD50*, *RAD51AP2*, *BRIP1* (от 3 до 5%) [68]. Три гена репарации (*MSH3*, *MSH4* и *MSH6*) также встречались до 1% опухолей. Хотя влияние этих мутаций на развитие и агрессивность опухоли не определено. Кроме того, следует подчеркнуть, что *EGFR* был обнаружен у 18 (13%) пациентов, *HER2*-у 3 (2%), *KIT* — у 16 (11%) и *PDGFRalpha* — у 135 (96%). Применение метода флуоресцентной гибридизации FISH (fluorescence in situ hybridization) в 130 случаях НЭО показал отсутствие генной амплификации для *EGFR*, тогда как два НЭО унаследовали амплифицированную *HER2* (1,5%) [68].

Понимание молекулярно-генетических изменений, приводящих к возникновению и прогрессированию данных новообразований, значительно улучшилось за последние два десятилетия, и соответственно, расширились варианты лекарственного лечения этих опухолей, что привело к увеличению выживаемости пациентов. Секвенирование ДНК с использованием больших панелей генов может выявить генетические изменения в НЭО, связанные с возможностью назначения таргетной терапии такими препаратами, как эверолимус, так и сунитиниб. В настоящее время новые таргетные препараты и их комбинации интенсивно исследуются в лечении пациентов с распространенными стадиями. Учитывая роль сигнального пути *NTRK* в онкогенезе, пролиферации и инвазивности НЭО, недавно было завершено первое исследование на людях ингибитора *ROS1/NTRK*, талетректиниба [69]. Ингибиторы тирозинкиназы с антиангиогенными свойствами сейчас проходят клинические исследования у пациентов с распространенными НЭО ЖКТ. Такие препараты, как суруфатиниб, ленватиниб, акситиниб, кабозантиниб и пазопаниб, показали многообещающую эффективность во 2-й и/или 3-й фазах клинических испытаний [70, 71]. Среди обнадеживающих исследуемых методов лечения ингибитор тирозинкиназы суруфатиниб находятся на наиболее поздней стадии клинической разработки. Вероятно, в ближайшие несколько лет может быть одобрено его использование для лечения пациентов с распространенными НЭО ПЖ и ЖКТ [72].

Постепенная интеграция генетических и эпигенетических данных о биологии этих новообразований, особенно тех молекулярных путей, которые могут рассматриваться в перспективе для применения новых таргетных препаратов, должна прояснить, какие молекулы могут использоваться в качестве надежных биомаркеров. Другая важная информация, которую могут дать эти исследования, — это определение механизмов резистентности к лекарственной терапии, на которые нацелена комбинированная терапия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследовательской работы методом секвенирования нового поколения (NGS) на выбранной панели были проанализированы 86 образцов крови (ДНК лейкоцитов) пациентов с диагнозом НЭО, наблюдавшихся в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») в период 2018–2019 гг., в зависимости от онкологической наследственной отягощенности.

Критериями включения стали: диагноз НЭО, ранний возраст манифестации (до 60 лет), наследственный анамнез у родственников 1-й, 2-й линии родства. Пациенты были разделены на две группы: основная — с отягощенным наследственным анамнезом и контрольная — без отягощенного анамнеза (табл. 2).

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»). Концентрация ДНК измерялась на спектрофотометре NanoVue Plus («GE Healthcare») и составила 30–50 нг/мкл. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimblGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»), картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) — при помощи алгоритмов BWA-MEM. Качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Поиск нуклеотидных вариаций выполнялся с использованием GATK HaplotypeCaller, Samtools, FreeBayes. Полученные VCF-файлы всех комбинаций алгоритмов выравнивания и поиска вариаций объединялись методом опорных векторов, что увеличивало общие показатели чувствительности и специфичности при выявлении мутаций. Консенсусный VCF-файл обрабатывался программой SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional). Среднее покрытие составило 473x, доля корректно картированных прочтений — 99,6%, доля целевых регионов с покрытием выше 100x — 96,2%.

Кастомная панель состояла из следующих генов интереса:

TP53, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *APC*, *MUTYH*, *CDKN2A*, *CDK4*, *ATM*, *KIT*, *PDGFRA*, *CDH1*, *CTNNA1*, *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *FANCI*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *RAD51D*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CDK4*, *CDK12*, *FANCJ/BRIP1*, *PPP2R2A*, *BARD1*, *PARP1*, *NTHL1*, *POLE*, *POLD1BMPR1A*, *SMAD4*, *MLH3*, *MSH6*, *PMS1*, *NBN*, *NF1*, *PPM1D*, *DICER1*, *PPM1D*, *RB1*, *HOXB13*, *BMPR1A*, *BLM*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCM*, *RHBDF2*, *HRAS*, *BAP1*, *EGFRSDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SFTPA1*, *HER2*, *SLX4*, *BAP1*, *MRE11*, *FAM175*, *CtIP*, *H2AX*, *RPA*, *NTHL1 RPS20*, *BUB1*, *BUB3*, *LRP6*, *STK11*, *AKT1*, *ATR*, *BABAM1*, *BAP1*, *BMPR1A*, *CTNNA1*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PRSS1*, *RAD50*, *RET*, *TP53BP1*, *VHL*, *XRCC2*.

Таблица 2. Количественный анализ мутаций в зависимости от наследственного анамнеза у пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Наследственность	Мутации, абс. число		Всего пациентов, абс. число
	Есть	Нет	
Отягощенная	13 (A)	26 (B)	39
Неотягощенная	3 (C)	44 (D)	47
Итого	16	70	86

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 16 (18,6%) пациентов обеих наблюдаемых групп были обнаружены 20 патогенных и предположительно патогенных мутаций в генах системы репарации ДНК (как распространенные — *APC*, *TP53*, *RAD51B*, *BRCA1,2*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH3*, так и более редкие — *FANCL*, *SLX4*, *CDH1*, *MUTYH*) (табл. 3), где длительность наблюдения рассчитывалась с момента постановки диагноза. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели высокодифференцированные НЭО. Из них 9 (56,25%) пациентов были с высокодифференцированными НЭО G1, 4 (25%) пациента — с НЭО G2, 3 (18,75%) пациента — с НЭО G3. При этом пациенты с НЭК G3 в исследовании не приняли участие в связи с низкой распространенностью.

Продолжительность наблюдения за пациентами с данными мутациями составила более одного года (максимальное время наблюдение — 231 месяц). За этот период в основной группе с отягощенным наследственным анамнезом умерло 5 больных с мутациями *CDH1*, *SLX4*, *RAD51B*, *BRCA1*, *TP53*, *MSH2* (12,8% из общего числа пациентов основной группы), из которых двое имели НЭО G3 с неблагоприятным прогнозом. Распределение умерших пациентов основной группы по мутациям и степени дифференцировки опухоли представлены в табл. 3. В контрольной группе с неотягощенным анамнезом умерло 12 пациентов (25,5% из общего числа пациентов контрольной группы) с IV стадией заболевания, из которых шесть также имели высокую степень злокачественности. Среди умерших в контрольной группе мутаций из таргетной панели не было обнаружено.

Таблица 3. Частота встречаемости мутаций у пациентов с диагнозом нейроэндокринная опухоль.

№ пп	Группа	Степень злокачественности (Grade)	Мутации		Исход	Длительность наблюдения, месяцы
1	Основная	3	*CDH1*		умер	50
2	Основная	1	*SLX4*		умер	126
3	Основная	1	*CHEK2*		жив	49
4	Основная	1	*RAD51B*		умер	231
5	Контрольная	1	*BRCA2*		жив	62
6	Контрольная	2	*MLH3*		жив	64
7	Основная	2	*MLH3*		жив	13
8	Основная	1	*APC*	*FANCL*	жив	135
9	Основная	3	*BRCA1*	*TP53*	умер	19
10	Основная	2	*BRCA2*	*BRCA2*	жив	38
11	Основная	1	*CHEK2*		жив	10
12	Основная	2	*MSH2*		умер	18
13	Основная	1	*MUTYH*	*MUTYH*	жив	25
14	Основная	1	*SLX4*		жив	50
15	Контрольная	3	*MUTYH*		жив	10
16	Основная	1	*TP53*		жив	85

Больше всего мутаций было выявлено у пациентов с диагнозом НЭО ПЖ (5 из 16 пациентов), реже встречались у пациентов с диагнозом НЭО тонкой кишки (2 из 16 пациентов). У пациентов с диагнозами НЭО толстой кишки, желудка, легкого, метастазами в печень без выявленного первичного очага мутации были с одинаковой частотой (по 10,5% для каждого диагноза). При этом пациенты диагностировались на разных стадиях: I стадия диагностирована у 7 пациентов (36,8%), II стадия — 3 пациентов (15,8%), III стадия — 2 пациентов (10,6%), IV стадия — у 7 пациентов (36,8%).

В контрольной группе без отягощенного онкологического анамнеза только у 3 из 47 пациентов (6,38%) наблюдались мутации, такие как *BRCA2*, *MLH3*, *MUTYH*. В группе с отягощенным наследственным анамнезом у 33,3% пациентов выявлялись патогенные либо условно-патогенные мутации.

ВЫВОДЫ

НЭО имеют выраженную наследственную герминогенную мутацию в системе репарации ДНК. Данный факт подтверждается тем, что у каждого четвертого пациента с диагнозом НЭО в обеих группах выявлялись патогенные мутации, а в группе с отягощенным онкологическим анамнезом — у каждого третьего. Тщательно собранный наследственный анамнез поможет спрогнозировать наличие мутации у пациентов с НЭО и соответственно подобрать наиболее правильное и эффективное лечение.

В дальнейшем, возможно, рекомендовать пациентам с НЭО проводить тестирование на наследственные мутации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *One hundred years after carcinoid : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. / J.C. Yao, M. Hassan, A. Phan [et al.] // Clin Oncol .– 2008 .– Vol. 26 .– P. 3063–3072.*
2. *Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours : a systematic review of the literature. / M. Fraenkel, M. Kim, A. Faggiano [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2014 .– Vol. 21 .– P. 153–163.*
3. *Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // JAMA Oncol .– 2017 .– Vol. 3, № 10 .– P.1335–1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.*
4. *MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. / C. Roldo, E. Missiaglia, J.P. Hagan [et al.] // Clin Oncol .– 2006 .– Vol. 24, № 29 .– P. 4677–4684.*
5. *Papadopoulos N. DAXX / ATRX, MEN1 and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. / Y. Jiao, C. Shi, B.H. Edil [et al.] // Science .– 2011 .– Vol. 331, № 6021 .– P.1199–1203.*
6. *The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. / M.S. Banck, R. Kanwar, A.A. Kulkarni [et al.] // Clin Invest .– 2013 .– Vol. 123, № 6 .– P. 2502–2508.*
7. *Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. / J.M. Francis, A. Kiezun, A.H. Ramos [et al.] // Nat Genet .– 2013 – Vol. 45, № 12 .– P.1483–1486.*
8. *A cross-species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, and metabolic characteristics. / A. Sadanandam, S. Wullschleger, C.A. Lyssiotis [et al.] // Cancer Discov .– 2015 .– Vol. 5, № 12 .– P.1296–1313.*
9. *DNA methylation profiles distinguish different subtypes of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / A. How-Kit, E. Dejeux, B. Dousset [et al.] // Epigenomics .– 2015 .– Vol. 7, № 8 .– P.1245–1258.*
10. *Prognostic impact of novel molecular subtypes of small intestinal neuroendocrine tumor. / A. Karpathakis, H. Dibra, C. Pipinikas [et al.] // Clin. Cancer Res .– 2016 .– Vol. 22, № 1 .– P.250–258.*
11. *Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. / A. Scarpa, D.K. Chang, K. Nones [et al.] // Nature .– 2017 .– Vol. 543, № 7643 .– P.65–71. doi:10.1038/nature21063.*
12. *Progressive epigenetic dysregulation in neuroendocrine tumour liver metastases. / A. Karpathakis, H. Dibra, C. Pipinikas [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2017 .– Vol. 24, № 2 .– P.21–25.*
13. *Genetic heterogeneity of primary lesion and metastasis in small intestine neuroendocrine tumors. / D. Walter, P.N. Harter, F. Battke [et al.] // Sci Rep .– 2018 .– Vol. 8, № 1 .– P. 3811.*

14. *Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. / C. Larsson, B. Skogseid, K. Oberg [et al.] // Nature .– 1988 .– Vol. 332 .– P.85–87.*
15. *Stephen J. M. Hereditary Hormone Excess : Genes, Molecular Pathways, and Syndromes. / J. M. Stephen, F. S. William // Endocr Reviews .– Vol. 26, № 5 .– P. 615–661.*
16. *Binkovitz L.A. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease : increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. / L.A. Binkovitz, C.D. Johnson, D.H. Stephens // Am J Roentgenology .– 1990 .– Vol. 155, № 3 .– P.501–505.*
17. *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. / S.C. Chandrasekharappa, S.C. Guru, P. Manickam [et al.] // Science 276 .– 1997 .– P.404–407.*
18. *Oberg K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). / K. Oberg. // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes .– 2009 .– Vol. 16 .– P.72–78. doi:10.1097/med.0b013e328320d845.*
19. *Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma. / D. Antonello, S. Gobbo, V. Corbo [et al.] // Pancreatology .– 2009 .– Vol. 9 .– P.25–33.*
20. *Эндокринология / Под ред. Н. Лавина .– 2-е изд. Пер. с англ .– Москва : Практика, 1999 .– С. 891–897 .– 1128 с.*
21. *Pancreatic Neuroendocrine Tumors : Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. / C.K. Maharjan, P.H. Ear, C.G. Tran [et al.] // Cancers (Basel) .– 2021 .– Vol. 13, № 20 .– P. 5117. doi:10.3390/cancers13205117.*
22. *Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. / E. Ishida, M. Yamada, K. Horiguchi [et al.] // Endocr .– 2011 .– Vol.58 .– P.287–296.*
23. *Tumor suppressor menin regulates expression of insulin-like growth factor binding protein 2. / P. La, R.W. Schnepp, C.D. Petersen [et al.] // Endocrinology .– 2004 .– Vol. 145, № 7 .– P. 3443–3450.*
24. *Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. / H. Kim, J.E. Lee, E.J. Cho [et al.] // Cancer Research .– 2003 .– Vol. 63, № 19 .– P. 6135–6139. PMID : 14559791.*
25. *MEN1 in pancreatic endocrine tumors : analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. / V. Corbo, I. Dalai, M. Scardoni [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2010 .– Vol. 17, № 3 .– P.771–783.*
26. *von Hippel-Lindau disease. / R.R. Lonser, G.M. Glenn, M. Walther [et al.] // Lancet .– 2003 .– Vol. 361, № 9374 .– P.2059–2067. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.*
27. *Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). / J.A. Blansfield, L. Choyke, S.Y. Morita [et al.] // Surgery .– 2007 .– Vol. 142, № 6 .– P.814–818.*
28. *Mafficini A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. / A. Mafficini, A. Scarpa // Endocr Rev .– 2019 .– Vol. 40, № 2 .– P.506–536.*
29. *VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. / A.M. Schmitt, S. Schmid, T. Rudolph [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2009 .– Vol. 16, № 4 .– P.1219–1227.*
30. *McClatchey A.I. Neurofibromatosis. / A.I. McClatchey // Annu Rev Pathol .– 2007 .– Vol. 2, № 1 .– P.191–216.*
31. *Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1 : two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. / D. Relles, J. Baek, A. Witkiewicz, C.J. Yeo // Gastrointest Surg .– 2010 .– Vol. 14, № 6 .– P.1052–1061.*
32. *Whole-exome sequencing of duodenal neuroendocrine tumors in patients with neurofibromatosis type 1. / M. Noë, A. Pea, C. Luchini [et al.] // Mod Pathol .– 2018 .– Vol. 31, № 10 .– P.1532–1538.*
33. *Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. / European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. // Cell .– 1993 .– Vol. 75, № 7 .– P.1305–1315. doi:10.1016/0092-8674(93)90618-z.*
34. *Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. / M. van Slegtenhorst, R. de Hoogt, C. Hermans [et al.] // Science .– 1997 .– Vol. 277, № 5327 .– P.805–808.*
35. *Well-differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma in tuberous sclerosis--case report and review of the literature. / N.C. Arva, J.G. Pappas, T. Bhatla [et. al.] // Surg Pathol .– 2012 .– Vol. 36, № 1 .– P.149–153.*
36. *The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / M.N. Zikusoka, M. Kidd, G. Eick [et al.] // Cancer .– 2005 .– Vol. 104 .– P.2292–2309.*
37. *The evolving (epi) genetic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. / C.P. Pipinikas, A.M. Berner, T. Sposito, C. Thirlwell // Endocr Relat Cancer .– 2019 .– Vol. 26, № 9 .– P.519–544. doi:10.1530/ERC-19-0175.*
38. *High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. / Y. Samuels, Z. Wang, A. Bardelli [et al.] // Science .– 2004 .– Vol. 304 .– P.554. doi:10.1126/science.1096502.*
39. *Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors : from genetics to therapy. / R.F. de Wilde, B.H. Edil, R.H. Hruban, A. Maitra. // Nat Rev Gastroenterol Hepatol .– 2012 .– Vol. 9, № 4 .– P.199–208.*
40. *The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. / O. Basturk, Z. Yang, L.H. Tang [et al.] // Am J Surg Pathol .– 2015 .– Vol. 39, № 5 .– P.683–690. doi:10.1097/PAS.0000000000000408.*
41. *Pancreatic endocrine tumors : improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. / A. Scarpa, W. Mantovani, P. Capelli [et al.] // Mod Pathol .– 2010 .– Vol. 23, № 6 .– P.824–833.*
42. *Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? / F.L. Vélayoudom-Céphise, P. Duvillard, L. Foucan [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2013 .– Vol. 20, № 5 .– P.649–657.*
43. *Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. / J. George, J.S. Lim, S.J. Jang [et al.] // Nature .– 2015 .– Vol. 524, № 7563 .– P.47–53.*

44. *Therapeutic priority of the PI3K / AKT / mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. / S. Umemura, S. Mimaki, H. Makinoshima [et al.] // Thorac Oncol .– 2014 .– Vol. 9, № 9 .– P.1324–1331.*
45. *Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinomas of the stomach. / R. Makuuchi, M. Terashima, M. Kusuhara [et al.] // Biomed Res. (Aligarh) .– 2017 .– Vol. 38, № 1 .– P.19–27.*
46. *Genetic alterations in poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. / S. Pizzi, C. Azzoni, D. Bassi [et al.] // Cancer .– 2003 .– Vol. 98, № 6 .– P.1273–1282.*
47. *Different molecular profiles characterize well-differentiated endocrine tumors and poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. / D. Furlan, R. Cerutti, S. Uccella [et al.] // Clin Cancer Res .– 2004 .– Vol. 10, № 3 .– P. 947–957.*
48. *Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma : analysis of histopathology and p53 gene alteration. / K. Nishikura, H. Watanabe, M. Iwafuchi [et al.] // Gastric Cancer .– 2003 .– Vol. 6, № 4 .– P.203–209.*
49. *Prognostic relevance of aberrant DNA methylation in g1 and g2 pancreatic neuroendocrine tumors. / M. Stefanoli, S. La Rosa, N. Sahnane [et al.] // Neuroendocrinology .– 2014 .– Vol. 100, № 1 .– P.26–34.*
50. *Microsatellite unstable gastrointestinal neuroendocrine carcinomas : a new clinicopathologic entity. / N. Sahnane, D. Furlan, M. Monti [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2015 .– Vol. 22, № 1 .– P.35–45.*
51. *Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma ; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor. / N. Takizawa, Y. Ohishi, M. Hirahashi [et al.] // Hum Pathol .– 2015 .– Vol. 46, № 12 .– P.1890–1900.*
52. *Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas. / A.O. Vortmeyer, I.A. Lubensky, M.J. Merino [et al.] // Natl Cancer Inst .– 1997 .– Vol. 89, № 19 .– P.1448–1453.*
53. *Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas and mixed adenoneuroendocrine carcinomas : insights into the diagnostic immunophenotype, assessment of methylation profile, and search for prognostic markers. / S. La Rosa, A. Marando, D. Furlan [et al.] // Am J Surg Pathol .– 2012 .– Vol. 36, № 4 .– P.601–611.*
54. *Loss of heterozygosity in 11q13–14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome / T. D'Adda, G. Keller, C. Bordi, H. Höfler // Lab Invest .– 1999 .– Vol. 79, № 6 .– P. 671–677. PMID : 10378509.*
55. *CpG island methylation in carcinoid and pancreatic endocrine tumors / A.O. Chan, S.G. Kim, A. Bedeir [et al.] // Oncogene .– 2003 .– Vol. 22, № 6 .– P. 924–934.*
56. *DNA methyltransferases 1, 3a and 3b overexpression and clinical significance in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / M.M. Rahman, Z.R. Qian, E.L. Wang [et al.] // Hum Pathol .– 2010 .– Vol. 41 .– P.1069–1078.*
57. *Alberto B. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. / B. Alberto, S. Salvatore // Clin Oncol .– 2010 .– Vol. 28 .– P.1254–1261.*
58. *Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. // S. Yachida, E. Vakiani, C.M. White, [et al.] // Am J Surg Pathol .– 2012 .– Vol. 36, № 2 .– P.173–184.*
59. *Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas frequently exhibit BRAF mutations and are associated with poor overall survival. / D.C. Olevian, M.N. Nikiforova, S. Chiosea [et al.] // Hum Pathol .– 2016 .– Vol. 49 .– P.124–134.*
60. *Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma ; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor / N. Takizawa, Y. Ohishi, M. Hirahashi [et al.] // Hum Pathol .– 2015 .– Vol. 46, № 12 .– P.1890–1900.*
61. *Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. / M. Jesinghaus, B. Konukiewitz, G. Keller [et al.] // Mod. Pathol .– 2017 .– Vol. 30, № 4 .– P.610–619.*
62. *In-depth mutational analyses of colorectal neuroendocrine carcinomas with adenoma or adenocarcinoma components. / C. Woischke, C.W. Schaaf, H.M. Yang [et al.] // Mod Pathol .– 2017 .– Vol. 30, № 1 .– P.95–103.*
63. *Molecular profiling of neuroendocrine malignancies to identify prognostic and therapeutic markers : a Fox Chase Cancer Center Pilot Study. / N. Vijayvergia, P.M. Boland, E. Handorf [et al.] // Br J Cancer .– 2016 .– Vol. 115, № 5 .– P.564–570.*
64. *Diagnostic utility of MS-MLPA in DNA methylation profiling of adenocarcinomas and neuroendocrine carcinomas of the colon–rectum. / D. Furlan, N. Sahnane, M. Mazzoni [et al.] // Virchows Arch .– 2013 .– Vol. 462, № 1 .– P.47–56.*
65. *Colorectal neuroendocrine carcinomas and adenocarcinomas share oncogenic pathways. A clinico-pathologic study of 12 cases. / R. Karkouche, J.B. Bachet, J. Sandrini [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol .– 2012 .– Vol. 24, № 12 .– P.1430–1437.*
66. *High throughput gene sequencing reveals altered landscape in DNA damage responses and chromatin remodeling in sporadic pancreatic neuroendocrine tumors. / S. Ji, W. Yang, J. Liu [et al.] // Pancreatology .– 2018 .– Vol. 18 .– P.318–327. doi:10.1016/j.pan.2018.01.006.*
67. *BRCA-associated pancreatico-biliary neoplasms : Four cases illustrating the emerging clinical impact of genotyping. / M.B. Sharma, A. Carus, L. Sunde [et al.] // Acta Oncol .– 2016 .– Vol. 55 .– P.377–381. doi:10.3109/0284186X.2015.1044023.*
68. *Pancreatic endocrine tumours : mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries / V. Corbo, S. Beghelli, S. Bersani [et al.] // Ann Oncol .– 2012 .– Vol. 23, № 1 .– P. 127–134.*
69. *U.S. Phase I First-in-human Study of Taletrectinib (DS-6051b / AB-106), a ROS1 / TRK Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors / K.P. Papadopoulos, E. Borazanci, A.T. Shaw [et al.] // Clin. Cancer Res .– 2020 .– Vol. 26 .– P. 4785–4794.*
70. *Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep) : A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. / J. Xu, L. Shen, Z. Zhou [et al.] // Lancet Oncol .– 2020 .– Vol. 21, № 11 .– P.1500–1512.*

71. *Surufatinib in Advanced Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors : A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Phase Ib / II Trial. / J. Xu, J. Li, C. Bai [et al.] // Clin Cancer Res .– 2019 .– Vol. 25 .– P. 3486–3494.*
72. *Cives, M. Emerging Treatment Options for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors / M. Cives, E. Pelle', J. Strosberg // J Clin Med .– 2020 .– Vol. 13, № 9 (11) .– P. 3655.*
73. *Localization of Putative Tumor Suppressor Loci by Genome-wide Allelotyping in Human Pancreatic Endocrine Tumors. / D.C. Chung, S.B. Brown, F. Graeme-Cook [et al.] // Cancer Res .– 1998 .– Vol. 58 .– P.3706–3711.*
74. *Mutation and expression analyses reveal differential subcellular compartmentalization of PTEN in endocrine pancreatic tumors compared to normal islet cells. / A. Perren, P. Komminoth, P. Saremaslani [et al.] // Am. J. Pathol .– 2000 .– Vol. 157 .– P.1097–1103. doi:10.1016/S0002-9440(10)64624-X.*
75. *The impact of PD-L1 expression in patients with metastatic GEP-NETs. / S.T. Kim, S.Y. Ha, S. Lee [et al.] // J Cancer .– 2016 .– Vol. 7, № 5 .– P.484–489. doi:10.7150/jca.13711.*
76. *Rb Loss and KRAS Mutation Are Predictors of the Response to Platinum-Based Chemotherapy in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm with Grade 3 : A Japanese Multicenter Pancreatic NEN-G3 Study. / S. Hijioka, W. Hosoda, K. Matsuo [et al.] // Clin Cancer Res .– 2017 .– Vol. 23, № 16. P.4625–4632. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3135.*
77. *Loss of chromatin-remodeling proteins and / or CDKN2A associates with metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors and reduced patient survival times. / S. Roy, W.A. LaFramboise, T.C. Liu [et al.] // Gastroenterology .– 2018 .– Vol. 154 .– P.2060–2063.*
78. *Real-Time Genomic Characterization of Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Has Prognostic Implications and Identifies Potential Germline Actionability. / N. Raj, R. Shah, Z. Stadler [et al.] // JCO Precis Oncol .– 2018. PO.17.00267. doi:10.1200/PO.17.00267.*
79. *Genomic profiling of NETs : A comprehensive analysis of the RADIANT trials. / J. Yao, A. Garg, D. Chen [et al.] // Endocr Relat Cancer .– 2019 .– Vol. 26, № 4 .– P.391–403. doi:10.1530/ERC-18-0332.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-17-26

Цитирование: Кузнецова О. А., Федянин М. Ю., Найдин Г. М., Бесова Н. С., Трякин А. А. Лекарственная терапия метастатического рака желудка. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 17–26.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

О.А. Кузнецова, М.Ю. Федянин, Г.М. Найдин, Н.С. Бесова, А.А. Трякин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Для корреспонденции: ***kuznetsova.o.md@gmail.com***

Резюме: Рак желудка представляет собой одну из наиболее распространенных причин смерти от рака во всем мире. В случае распространенного и нерезектабельного заболевания ведущим методом лечения является системная терапия. Подходы к выбору оптимальной тактики лекарственного лечения пациентов с диагнозом аденокарцинома желудка претерпели изменения в последние годы. Появление новых молекул и предиктивных биомаркеров делает алгоритм принятия решений более сложным. В статье представлен обзор литературы, освещающей особенности выбора терапии в тактике ведения пациентов с распространенным раком желудка.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, лекарственная терапия.

Введение

По данным на 2020 год рак желудка занимает шестое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, и является пятой причиной смертности от рака в мире [1]. При установлении диагноза в 36% случаев заболевание представляет собой уже метастатический процесс. Если в случае локализованного рака желудка 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьирует от 32% (без поражения регионарных лимфатических узлов) до 69%, то в случае метастатического заболевания данный показатель не превышает 5,5% [2].

Системная лекарственная терапия является стандартным методом лечения пациентов с распространенным нерезектабельным заболеванием. Ее проведение позволяет не только повысить выживаемость, но и улучшить качество жизни пациентов по сравнению с одной лишь оптимальной симптоматической терапией [3–5]. Выбор конкретной схемы лечения зависит от ряда факторов, включая не только клинические данные и гистологический подтип опухоли, но и наличие определенных молекулярно-генетических характеристик заболевания. Основными биомаркерами, влияющими на тактику ведения пациентов с установленным диагнозом аденокарциномы желудка, являются гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H)/дефицита в системе репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR), уровень экспрессии PD-L1 (оценка с помощью алгоритма Combined Positive Score, CPS) [6,7].

Роль химиотерапии и таргетных препаратов в первой линии

Применение комбинированных режимов химиотерапии по сравнению с монохимиотерапией позволяет улучшить такие показатели эффективности лечения, как контроль над заболеванием, частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость пациентов [8]. Предпочтительной опцией на данный момент является комбинация препаратов группы фторпиримидинов с производными платины [6,7]. Оксалиплатин продемонстрировал схожие, а в некоторых исследованиях и более высокие, показатели эффективности относительно ранее широко используемого цисплатина, возможно, за счет более благоприятного профиля токсичности [9]. Если цисплатин помимо нейротоксичности ассоциирован с более высоким риском тромбоэмболических осложнений и нарушением функции почек, то для оксалиплатина наиболее характерны проявления периферической нейропатии [10]. Равная эффективность инфузионной (5-фторурацил, 5-ФУ) и пероральной (капецитабин) форм фторпиримидинов была доказана в двух крупных рандомизированных исследованиях [11,12]. Замена 5-ФУ в схеме ECF на капецитабин (ECX) привела к увеличению частоты ладонно-подошвенного синдрома (4% против 10%) и нейтропении (42% против 51%) 3–4 степени тяжести. Однако в метаанализе двух исследований 2009 года схемы химиотерапии с капецитабином продемонстрировали более высокие показатели ЧОО и ОВ по сравнению с комбинациями на основе 5-фторурацила [13]. Данное неочевидное отличие по показателю ОВ оказалось пограничным, однако статистически значимым (HR 0,87; 95% CI 0,77–0.98, P = 0,02).

Еще одним вариантом химиотерапии 1-й линии является комбинация иринотекана с 5-ФУ в режиме инфузионного введения (комбинация FOLFIRI). Согласно данным рандомизированного исследования Guimbaud R. et al. режим FOLFIRI обладает равной эффективностью с комбинацией эпирубицина, цисплатина и капецитабина при лучшей переносимости и может являться альтернативой при наличии противопоказаний к назначению производных платины [14].

Двойные комбинации химиотерапии первой линии вошли в стандарт лечения, а комбинация фторпиримидинов с производными платины в дальнейшем использовалась как контрольный режим при изучении тройных комбинаций. Применение схемы DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-ФУ) по сравнению с комбинацией 5 — ФУ и цисплатина в 1-й линии лечения привело к статистически значимому увеличению ОВ. Выигрыш в медиане ОВ составил 0,6 месяца (медиана ОВ 9,2 против 8,6 месяцев) и сопровождался повышением токсичности лечения (частота побочных эффектов 3–4 степени — 69% против 59%) [15]. При модификации триплетного режима и применения схемы mDCF удалось добиться менее выраженной токсичности при сохранении эффективности терапии (медиана ОВ 18,8 месяцев в группе mDCF и 12.6 месяцев в группе DCF) [16]. Такая большая разница в медианах ОВ могла быть обусловлена малым размером выборки группы DCF (31 человек), ошибкой селекции пациентов, а также тем, что лечение по назначенному режиму не завершили 10 пациентов в группе DCF (преимущественно в связи с токсичностью) и лишь 4 пациента из группы mDCF.

В группе пациентов старше 65 лет трехкомпонентный режим FLOT продемонстрировал значительно более высокие показатели токсичности относительно дуплетов. Лишь в группе пациентов в возрасте 65 до 70 лет и при наличии местнораспространенного заболевания ЧОО и ВБП при лечении по схеме FLOT оказалась выше, нежели чем при применении режима FLO, однако увеличения показателя ОВ не удалось достичь ни в одной из подгрупп [17].

Применимость схемы с содержанием оксалиплатина и иринотекана (FOLFIRINOX) также изучалась в первой линии лечения рака желудка. В однорукавном исследовании II фазы на фоне терапии по схеме FOLFIRINOX ЧОО составила 61%, медиана ВБП — 8,4 месяцев, медиана ОВ — 15, 5 месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами являлись нейтропения (91%, ≥ 3 степени 79%), диарея (63%, ≥ 3 степени 13%), периферическая нейропатия (61%, ≥ 33%), тошнота (48%, ≥ 36%), астенизация (45%,6%) [18].

В метаанализе 23 рандомизированных исследований 2019 года была проведена оценка восьми возможных режимов (дуплеты, триплеты), исследованных в первой линии терапии рака желудка. При подгрупповом анализе тройные комбинации оказались эффективнее в отношении улучшения ОВ при включении в режим фторпиримидинов (HR 0,8, 95% CI 0,66–0,92, p = 0,02) и препаратов платины (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,99, p = 0,0006), но не антрациклинов (HR 0,7, 95% CI 0,42–1,15, p = 0,16), таксанов (HR 0,91, 95% CI 0,81–1,01, p = 0,07), иринотекана (HR 1,01, 95% CI 0,82–1,24, p = 0,94) или митомицина (HR 0,81, 95% CI 0,47–1,39, p = 0,44) [19]. Несмотря на то, что по результатам метаанализа преимущество в общей выживаемости оказалось статистически значимым при применении трехкомпонентных схем (HR 0,92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0,02), стандартной тактикой первой линии в настоящее время остается проведение двухкомпонентной химиотерапии во избежание высокой токсичности. К тому же, в японском исследовании 2019 года не было выявлено улучшения ОВ при добавлении доцетаксела к схеме цисплатин + S1, однако миелосупрессия 3-й степени значительно чаще возникала при применении триплета [20]. В связи со спорным положением триплета в первой линии терапии рака желудка, тройные комбинации с добавлением таксанов могут быть предложены лишь крайне ограниченной когорте тщательно отобранных по соматическому статусу пациентов, в клинических ситуациях, в которых требуется быстрый ответ.

С целью повышения эффективности комбинированной химиотерапии предпринимались попытки добавления таргетных препаратов к стандартной терапии (бевацизумаб, панитумумаб, онартузумаб, рилотумумаб, рамуцирумаб) [21–25]. Однако позитивные результаты показало лишь исследование, оценивавшее роль анти-HER2 моноклонального антитела трастузумаб в лечении пациентов с распространенной аденокарциномой желудка и гиперэкспрессией/амплификацией HER2. В исследовании ToGA дополнение химиотерапевтического дуплета (цисплатин, фторурацил/капецитабин) трастузумабом статистически значимо увеличило медиану ОВ с 11,1 до 13,8 месяцев (HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91; p = 0,0046), а также медиану ВБП с 5,5 до 6,7 месяцев (HR 0,7195% CI 0,59–0,85; p = 0,0002) и ЧОО с 35% до 47% [26]. На основании данных исследования Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2011 году одобрило применение трастузумаба у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, до этого не получавших системной терапии [27]. Двойная анти-HER2 блокада (трастузумаб, пертузумаб) совместно с химиотерапией не показала столь впечатляющих результатов как в лечении рака молочной железы и не привела к улучшению ОВ в исследовании JACOB (медиана ОВ 17,5 и 14,2 месяца в группах с добавлением и без добавления пертузумаба соответственно HR 0,8495% CI 0,71–1,00). Показатели токсичности были выше в группе с добавления пертузумаба по сравнению с контрольной группой: диарея (1–2 степени 48 против 29%, 3 степени 13 против 6%), гипокалиемия (3 степени 9% против 4%, 4 степени 2% против 2%). Более тяжелая переносимость комбинации трастузумаба с пертузумабом и химиотерапией привела к более низкой дозоинтенсивности лечения, что могло сказаться на эффективности терапии данной группы [28]. Важно отметить ограничения в тестировании HER2-ста-

туса опухолей желудка. По сравнению с карциномами молочной железы вероятность получения ложноотрицательного результата тестирования аденокарциномы желудка на HER2 значительно выше [29–31]. Это связано с внутриопухолевой гетерогенностью, а также с базолатеральной иммунореактивностью железистых клеток желудка [32]. Эти особенности могут влиять на показатели эффективности анти-HER2 терапии и подчеркивают важность использования опухолеспецифических критериев для оценки статуса HER2 в клинической практике [33].

По поводу продолжительности лечения пациентов, отвечающих на первую линию терапии, существуют лишь ограниченные данные. В исследовании AGAMENON 415 пациентов с метастатическим раком желудка и отсутствием признаков прогрессирования после второго контрольного обследования на фоне первой линии терапии (двойные или тройные комбинации с содержанием фторпиримидина и препарата платины) были разделены на 3 рукава: 30% пациентам отменяли платиновый компонент химиотерапии, но продолжали введение фторпиримидинов, 52% прекращали химиотерапию до признаков прогрессирования, 18% — продолжали лечение изначальной схемой до прогрессирования или непереносимой токсичности. Отмена платинового компонента (или обоих компонентов) производилась в среднем через 24 недели лечения в случае терапии оксалиплатином и 18 недель в случае лечения цисплатином. Не было обнаружено разницы в ВБП между продолжением двухкомпонентного режима или лишь терапией фторпиримидинами до прогрессирования заболевания (HR 1.07, CI 95%, 0.69–1.65), однако побочные эффекты 3–4 степени чаще регистрировались в группе двухкомпонентного режима (16% против 6%). При полной отмене химиотерапии после второго контроля был обнаружен статистически недостоверный тренд в сторону снижения ВБП (HR 1.15, 95% CI 0.76–1.73, P = 0.490) [34]. Учитывая эти данные, стандартом остается терапия в течение 18 недель с последующим решением вопроса об отмене химиотерапии или проведении поддерживающей терапии фторпиримидинами в зависимости от эффекта лечения и токсического воздействия.

Подходы ко второй и последующим линиям терапии рака желудка

В силу соматического статуса и особенностей течения заболевания не все пациенты получают очевидный выигрыш от назначения терапии второй линии. В нескольких исследованиях предпринимались попытки определения прогностических факторов ответа на продолжение лечения [35–38]. Многофакторный анализ в работе Catalano et al. выявил пять факторов, ассоциированных со снижением показателя ОВ: функциональный статус ECOG ≥ 2, уровень гемоглобина ≤ 11.5 г/дл, уровень РЭА ≥ 50 нг/мл, наличие трех и более очагов метастатического поражения, прогрессирование менее чем через 6 месяцев на фоне первой линии терапии. Был разработан прогностический индекс, разделивший пациентов на группы низкого, промежуточного или высокого риска смерти с медианами ОВ в группах 12,7; 7,1 и 3,3 месяца соответственно) [36]. Также доступны данные лечения пациентов в Российской Федерации. При ретроспективном анализе результатов терапии второй линии рака желудка было выделено три основных фактора, достоверно оказывающих положительное влияние на показатели ОВ: функциональный статус ECOG 1–2, уровень гемоглобина ≥ 10.0 г/дл, время до прогрессирования на фоне первой линии терапии более 5 месяцев. При разделении пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска медианы ОВ были сопоставимы с результатами зарубежных исследований и составили 13,5, 6,0 и 2,9 месяцев соответственно [37]. Оценка прогностических факторов ОВ пациентов на терапии 2-й линии, была проведена и на данных исследований, оценивающих эффективность рамуцирумаба во 2-й линии лечения. На основании выделенных двенадцати независимых факторов были сформированы четыре прогностические группы. Медиана выживаемости для пациентов группы благоприятного прогноза составляла 14,5 месяцев, для группы неблагоприятного — 3,4 месяца [38].

Несмотря на объем накопленных данных в настоящее время не существует однозначных критериев, на основании которых возможно принятие решения о целесообразности проведения второй линии терапии.

В настоящий момент не существует универсального подхода ко второй и последующим линиям лечения при раке желудка. Это связано не только с различными молекулярными характеристиками опухоли, но и с особенностями соматического статуса пациентов с заболеванием данной локализации. Из всех пациентов, которым была начата первая линия терапии по поводу рака желудка, вторую линию получают лишь 30–50% больных [39,40].

В рамках рандомизированных исследований увеличение общей выживаемости во второй линии терапии было продемонстрировано для нескольких цитостатических препаратов. В 2011 году были опубликованы результаты работы Thuss-Patience et al., в которой на небольшой когорте пациентов (40 человек) было показано статистически достоверное увеличение медианы ОВ с 2,4 месяцев на фоне одной только оптимальной симптоматической терапии до 4 месяцев в группе лечения иринотеканом (HR 0,48; 95% CI 0,25–0,92) [41]. В исследовании COUGAR доцетаксел также доказал преимущество по сравнению с одной только оптимальной симптоматической терапией во второй линии лечения пациентов с диагнозом рака желудка. Медиана ОВ пациентов в группе доцетаксела составила 5,2 месяца по сравнению с 3,6 месяцами в группе оптимальной симптоматической терапии (HR 0,67; 95% CI 0,49–0,92; p = 0·01) [42]. Несмотря на то, что при терапии доцетакселом чаще наблюдались такие осложнения как нейтропения 3–4 степени (15% против 3%), инфекционные осложнения (19% против 3%), фебрильная нейтропения (75% по сравнению с 0%), химиопрепарат согласно данным опросников снижал выраженность болевого синдрома, тошноты, рвоты,

запоров, а также дисфагии. В рандомизированном исследовании III фазы, включавшей когорты азиатских пациентов, получивших ранее одну или две линии терапии, химиотерапия доцетакселом или иринотеканом, увеличивала ОВ по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [43]. В исследовании WJOG 40072013 года при сравнении эффективности иринотекана и паклитаксела в лечении пациентов раком желудка, рефрактерных к комбинации фторпиримидинов и препаратов платины, не было выявлено разницы в показателях ОВ (медиана 9,5 месяцев для паклитаксела и 8,4 месяца для иринотекана (HR 1,13; 95% CI, 0,86–1,49) и ВБП (3,6 месяца для паклитаксела и 2,3 месяца для иринотекана (HR 1,4; 95%; 95% CI 0,88–1,49) [44].

В 2014 году FDA одобрил ингибитор ангиогенеза (анти -VEGFR2) рамуцирумаб во второй линии терапии пациентов с метастатическим или нерезектабельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода при прогрессировании заболевания после фторпиримидин- и платиносодержащей терапии [45]. Основанием явились результаты исследования REGARD, которое оценивало эффективность препарата в описанной когорте пациентов в монорежиме по сравнению с плацебо [46]. При анализе лечения 355 пациентов медиана ОВ составила 5,2 месяца в группе рамуцирумаба против 3,8 месяцев в группе плацебо (HR 0,776; 95% CI 0,603–0,998).

В другом рандомизированном исследовании RAINBOW были проанализированы результаты лечения 665 пациентов с распространенным раком желудка [47]. Больные были рандомизированы в 2 лечебные группы: рамуцирумаб с паклитакселом или же плацебо с паклитакселом. Исследование достигло своей первичной конечной точки, продемонстрировав увеличение медианы ОВ с 7,4 месяцев в группе плацебо до 9,6 месяцев в группе рамуцирумаба [HR 0,807; 95% CI 0,678–0,962]. Профиль токсичности отличался в группах рамуцирумаба и плацебо: нейтропения (41% против 19%), гипертензия (14% против 2%), слабость (12% против 5%), однако частота побочных третьей степени была низкой в обеих группах пациентов (3% против 2%). Выигрыш в ОВ не был продемонстрирован при использовании рамуцирумаба с паклитакселом на азиатской популяции пациентов (медиана 8,71 против 7.92 месяца HR = 0.963, 95% CI 0.771 to 1.203; p = 0.7426) [48].

Безопасность и эффективность применения рамуцирумаба во второй линии терапии рака желудка была подтверждена в описательных работах из реальной клинической практики. Результаты лечения пациентов 25 итальянских центров оказались сопоставимыми с сообщаемыми ранее результатами регистрационных исследований [49]. Авторы сообщали, что среди 167 пациентов, получивших во второй линии монотерапию рамуцирумабом (10%) или комбинированную терапию паклитакселом и рамуцирумабом (90%), ЧОО соответствовала 20.2%, стабилизация заболевания наблюдалась в 39,2% случаев, а отмена терапии в связи с токсичностью проводилась в 3% случаев. Медиана ВБП составила 4,3 месяца, медиана ОВ — 8,0 месяцев.

В американском ретроспективном исследовании авторы сообщили, что пациенты, которым была назначена монотерапия рамуцирумабом, были старше по возрасту (средний возраст 67,7 лет против 63,4 лет; P = 0.0006). При этом по сравнению с комбинацией рамуцирумаб в монорежиме чаще назначали в третьей и последующих линиях (38,3% против 8,2% P < 0.0001) [50].

В настоящее время не существует рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих монотерапию рамуцирумабом и комбинацию рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения рака желудка. По данным проспективного нерандомизированного исследования, в котором приняло участие 265 пациентов (228 получили комбинированную терапию, 37 пациентов — монотерапию таргетным препаратом), ЧОО, медиана ВБП и медиана ОВ составляли 66.3%, 3,8 месяцев, 8,6 месяцев против 16.6%, 1.8 месяцев и 6.4 месяцев в группе комбинации и монотерапии соответственно [51]. Монотерапия рамуцирумабом является возможной опцией второй линии терапии для ослабленных и пожилых пациентов.

Все больше пациентов получают препарат группы таксанов в составе периоперационной терапии. Некоторые пациенты получают доцетаксел в составе первой линии трехкомпонентной терапии. На основании этого возникло предположение, что более оптимальным режимом для последующего лечения таких пациентов, может стать препарат другой группы, а именно иринотекан. В исследовании RAMIRIS сравнивалась эффективность комбинаций рамуцирумаба и FOLFIRI против рамуцирумаба и паклитаксела во второй линии рака желудка [52]. Формально исследование не достигло своей первичной конечной точки по увеличению ОВ при применении комбинации рамуцирумаба и FOLFIRI. Для всей группы пациентов не было выявлено статистически значимое различие в показателях ОВ (6,8 против 7,6 месяцев, HR 0,94, p = 0,77) и ВБП (4,6 против 2,6 месяцев, HR 0,72, p = 0,12). Однако в группе пациентов, которые получали ранее доцетаксел (65%), при применении FOLFIRI и рамуцирумаба было продемонстрировано увеличение медианы ВБП с 2,0 до 4,3 месяцев (HR 0,49, p = 0.008), но не ОВ (HR 0,71, p = 0,25). В исследовании Park et al. иринотекан в комбинации с рамуцирумабом во второй и последующих линиях терапии продемонстрировал ЧОО 29%, в 16% была достигнута длительная стабилизация заболевания (более 6 месяцев) [53]. Комбинация иринотекана и рамуцирумаба является возможной опцией лечения второй линии, особенно у пациентов, которым ранее проводилась терапия, включающая доцетаксел.

Особенности лечения пациентов с применением рамуцирумаба в Российской Федерации были проанализированы в исследовании RamSelGa. В большинстве случаев рамуцирумаб применялся совместно с паклитакселом (75%), реже — с иринотеканом (17%). Медиана длительности лечения описанными режимами во второй линии составила 4,7 месяцев, а 13% пациентов продолжали терапию более года. Медиана ОВ, составившая 9.2 месяца, была

сопоставима с ранее сообщенным показателем по результатам западных работ [54].

Возможным вариантом третьей и последующих линий лечения для пациентов с диссеминированным раком желудка является трифлуридин/типирацил [55]. Его преимущество по сравнению с оптимальной симптоматической терапией было продемонстрировано в исследовании TAGS. Пациенты были рандомизированы в группу приема трифлуридина/типирацила с оптимальной симптоматической терапией или группу плацебо с оптимальной симптоматической терапией. Медиана ОВ составила 5,7 против 3,6 месяцев (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,85). Побочные эффекты 3 и более степени встречались в 80% при приеме трифлуридина/типирацила и в 58% случаев в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, анемия в группе препарата, боль в животе и общее ухудшение физического состояния в группе плацебо.

Эффективность и безопасность мультитирозинкиназного ингибитора регорафениба анализировалась в исследовании II фазы INTEGRATE [56]. Пациенты были рандомизированы в группу регорафениба с оптимальной симптоматической терапией либо группу плацебо с оптимальной симптоматической терапией. Медиана ВБП составила 2,6 против 0,9 месяца (HR 0,40; 95% CI 0,28–0,59). Значимого увеличения ОВ достигнуто не было (медиана 5,8 против 4,5 месяцев).

Из приведенных данных очевидно, что применение описанных препаратов у предлеченных пациентов имеет ограниченную эффективность. При назначении терапии в таких случаях крайне важно ориентироваться на общий статус пациента, на потенциальную токсичность препаратов, а также своевременно предложить паллиативную помощь.

Анти-HER2 терапии во второй и последующих линиях терапии рака желудка

В настоящее время подходы ко второй и последующим линиям терапии HER2-гиперэкспрессирующих опухолей желудка после прогрессирования на фоне химиотаргетной терапии не отличаются от стандартных. Проведенные исследования, анализировавшие эффективность анти-HER2 препаратов, не показали статистически значимого увеличения по показателям общей выживаемости. Лимитирующей характеристикой многих исследований являлось отсутствие повторного подтверждения HER2-позитивного статуса опухоли перед включением в протокол.

В исследовании T-ACT изучалась роль продолжения таргетной терапии трастузумабом после прогрессирования заболевания на фоне комбинации фторпиримидин- и платиносодержащей терапии с трастузумабом. Продолжение терапии трастузумабом не привело к улучшению показателей ОВ по сравнению с одной химиотерапией. Возможным объяснением является потеря гиперэкпрессии HER2neu у 69% больных (среди пациентов, чей гистологический материал был доступен) после первой линии [57]. В азиатском исследовании TyTAN была проведена попытка сравнения показателей эффективности терапии комбинацией паклитаксела и лапатиниба с одним паклитакселом. Статистически значимого выигрыша не было обнаружено не в медиане ОВ (11 против 8,9 месяцев), не в медиане ВБП (5,4 против 4,4 месяцев) [58]. По данным исследования GATSBY адо-трастузумаб эмтанзин, зарекомендовавший себя в лечении рака молочной железы после прогрессирования на фоне трастузумаба или двойной HER2-блокады, также не привел к повышению показателей выживаемости у пациентов с диагнозом рака желудка по сравнению с монотерапией таксанами [59]. В корейском исследовании Ib/II фазы HER-RAM оценивалась безопасность и эффективность комбинации рамуцирумаба, трастузумаба и паклитаксела после прогрессирования HER2-позитивных опухолей на первой линии терапии, содержащей трастузумаб. При медиане наблюдения 18,8 месяцев медиана ВБП и ОВ составила 7,0 и 13,6 месяцев соответственно, ЧОО — 54%, частота контроля заболевания — 96%. У 34,7% пациентов при повторном анализе статуса HER2 экспрессия была утрачена. Однако связь между наличием и отсутствием экспрессии и результатами лечения не анализировалась [60]. Так как исследование является несравнительным, для принятия решения о продолжении HER2 блокады препаратом трастузумаб после прогрессирования на первой линии терапии необходимо получение данных рандомизированного испытания.

Многообещающей опцией для HER2-позитивных опухолей является трастузумаб дерукстекан, чья высокая эффективность во второй линии лечения рака желудка была продемонстрирована в исследовании II фазы DESTINY-Gastric01 [61]. После прогрессирования на фоне терапии, содержащей трастузумаб, 187 пациентов были рандомизированы в группы лечения трастузумабом дерукстеканом или монохимиотерапией (иринотекан или паклитаксел). Исследуемый препарат способствовал увеличению ЧОО с 14% до 51%, а также увеличению медианы ОВ (8,4 против 12,5 месяцев). Выигрыш был продемонстрирован только в группе пациентов с высокой экспрессией HER2 (3 + при ИГХ). Основными побочными эффектами 3–4 степени тяжести на фоне лечения трастузумабом дерукстеканом стали миелосупрессия и интерстициальная болезнь легких. На основании данных этого исследования в 2021 году FDA одобрило трастузумаб дерукстекан для лечения пациентов с нерезектабельным или метастатическим раком желудка, которые ранее получили трастузумаб — содержащий режим терапии.

Роль иммунотерапии в лечении рака желудка

При сравнении анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаба с плацебо у пациентов азиатской популяции, получивших две и более линий стандартной химиотерапии в рандомизированном исследовании ATTRACTION-2, было выявлено увеличение показателей ОВ (медиана

ОВ 5,26 по сравнению с 4,14 месяцев вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 TPS (HR 0,63495% CI 0,51–0,78) [62]. Схожие результаты были получены в европейской популяции пациентов в клиническом исследовании I/II фазы CheckMate –032 [63]. При лечении ниволумабом 59 пациентов диссеминированным раком желудка в 3-й и последующих линиях объективный ответ был отмечен у 12% (95% CI, 5% — 23%), медиана ВБП составила 1,4 мес (95% CI, 1,2–1,5 мес), медиана ОВ — 6,2 мес (95% CI, 3,4–12,4 мес). В нерандомизированном исследовании второй фазы KEYNOTE-059 были показаны сопоставимые результаты для более демографически гетерогенной когорты пациентов с химиорефрактерным раком желудка (77,2% -европейцы) при лечении анти-PD-1 антителом пембролизумаб. Частота объективных ответов составила 11,3%. При анализе предиктивных биомаркеров частота радиологических ответов и общая выживаемость были значительно выше у пациентов с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). Из 174 пациентов с доступным для проведения ПЦР и ИГХ материалом у 4% выявлен статус MSI-H. Среди них объективный ответ зарегистрирован у 57,1% пациентов по сравнению с 9% пациентов с опухолями, негативными по данному маркеру [64]. Однако в исследовании III фазы результаты применения пембролизумаба оказались спорными. Так в исследовании KEYNOTE-061 пембролизумаб не улучшил ОВ по сравнению с паклитакселом у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 в опухоли во второй линии терапии [65]. Медиана ОВ в группе пембролизумаба составила 9,1 месяцев, в группе паклитаксела — 8,3 месяца (HR 0,82, 95% CI 0,66–1,03). Поданализ исследования продемонстрировал несколько большую эффективность препарата в группе пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 (медиана ОВ 10,4 месяцев против 8,0 месяцев на фоне паклитаксела, HR 0,64, 95% CI 0.41–1. 02). Учитывая, что современные данные предлагают дополнение терапии второй линии рамуцирумабом, который показал достоверное увеличение показателей ОВ по сравнению с монохимиотерапией, иммунотерапия пембролизумабом в настоящий момент представляется нецелесообразной опцией для стандарта терапии.

В исследовании KEYNOTE-062 анализировалась эффективность пембролизумаба в первой линии лечения. Пациенты были распределены в группы монотерапии пембролизумабом, комбинации пембролизумаба с химиотерапией и только химиотерапии (цисплатин + фторпиримидин) [66]. Оценивались результаты лечения пациентов со статусом PD-L1 опухоли CPS ≥ 1 и CPS ≥ 10. При среднем периоде наблюдения 29,4 месяцев пембролизумаб не уступал химиотерапии в отношении ОВ (медиана 10,6 против 11,1 месяцев, HR 0,91; 99.2% CI, 0,69–1,18). Однако ЧОО в группе моноиммунотерапии оказалась значительно ниже (15% против 37%), эффект на лечение развивался медленнее, что приводило к большему числу ранних прогрессирований болезни у пациентов группы пембролизумаба. ВБП в группе пациентов PD-L1 CPS ≥ 1 составила 6,9 против 6,4 месяца (HR 0,84; 95% CI 0,70–1,02). При ограничении анализа пациентами с опухолевой экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 наблюдалось статистически значимое увеличение медианы ОВ при применении монотерапии пембролизумабом по сравнению с одной только химиотерапией (17,4 против 10,8 месяцев; HR 0,69; 95% CI 0,49–0,97). Комбинация пембролизумаба и химиотерапии не показала улучшение показателей выживаемости вне зависимости от статуса PD-L1 CPS.

В исследовании ATTRACTION-4 анализировалось добавление ниволумаба к первой линии лечения рака желудка. В исследование были включены пациенты из стран Азии вне зависимости от статуса PD-L1. В первой части исследования пациенты были рандомизированы в группы химиотерапии по схеме SOX (S1 + оксалиплатин) или XELOX (капецитабин + оксалиплатин) с добавлением ниволумаба. Вторая часть исследования (сравнительная, добавление группы плацебо) могла быть запущена в том случае, если по результатам первой части комбинированная химиоиммунотерапия имела допустимый уровень токсичности, а также если ≥ 2 из 15 пациентов был достигнут полный или частичный ответ на терапию. При проведении второй части исследования медиана ВБП составила 10,45 месяцев в группе ниволумаба и химиотерапии и 8,34 месяца в группе плацебо и химиотерапии (HR 0,68; 98,51% CI 0,51–0,90). Однако это не отразилось в увеличении ОВ (медиана 17,45 против 17,15 месяцев; HR 0,90; 95% CI 0,75–1,08). Большинство пациентов (около 84%) в обеих группах имели уровень экспрессии PD-L1TPS < 1%. Кроме того, на результаты ОВ могло повлиять применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в последующих линиях терапии [67].

В исследовании CheckMate649 анализировали добавление ниволумаба к стандартным дуплетам (FOLFOX/XELOX) первой линии терапии. Изначально исследователи планировали проанализировать эффективность добавления иммунопрепарата в популяции пациентов с CPS ≥ 5 в опухоли. Химиоиммунотерапия повысила показатели ВБП (медиана 7,7 против 6,0 месяцев, HR 0,71; 98,4% CI 0,59–0,86), ОВ (медиана 14.4 против 11.1 месяцев, HR 0,68; 98% CI 0,56–0,81) по сравнению с одной химиотерапией лишь при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 [68]. При дальнейшем анализе было выявлено менее выраженное преимущество в выживаемости в подгруппе пациентов с CPS ≥ 1 в опухоли, однако оно оказалось статистически значимым (медиана ОВ 14,0 против 11,3 месяцев; HR 0,77; 99,3% CI 0,64–0,92). В подгруппе пациентов с опухолевой экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 медиана ОВ составила 15,0 против 10,9 месяцев (HR 0,66; 95% CI 0,56–0,77) [69]. При двойной иммунотерапии (ниволумаб, ипилиумумаб) не было выявлено увеличения медианы ОВ по сравнению с химиотерапией у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 (HR 0,89; 95% ДИ 0,71–1,10) [70].

Добавление пембролизумаба к трастузумабу и химиотерапии при HER2- гиперэкспрессирующих опухолях желудка оценивалось в исследовании KEYNOTE-811 [71]. По результатам промежуточного анализа при добавлении

иммунопрепарата значительно повышалась ЧОО (74% против 52%), так же, как и средняя продолжительность ответа на терапию (10,6 против 9,5 месяцев), и частота ответов длительностью более 6 месяцев (65% против 53%). Однако требуется дальнейшее наблюдение для оценки влияния этих результатов на показатели ВБП и ОВ.

Ограничительными особенностями исследований в области иммунотерапии рака желудка является дискордантность результатов ИГХ-анализа при окраске разными реактивами, а также разница в уровнях экспрессии PD-L1 между первичной опухолью и метастазами, при оценке перед первой линией терапии и в последующих линиях. Так, при окраске 362 образцов ткани рака желудка различными красителями — Dako 22C3, Dako 28-8 и Ventana SP-142 было установлено, что уровень экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 выявляется соответственно в 49,4%, 70,3% и 49,4% случаев, экспрессия PD-L1 ≥ 5-в 13,4%, 29,1% и 19,8% случаев, экспрессия ≥ 10-в 7,0%6 13,7% и 9,6% опухолей соответственно [72]. В анализе парных опухолевых образцов (первичная опухоль и метастаз, окраска с помощью 22C3) было продемонстрировано расхождение между статусом PD-L1 в первичной опухоли и метастатическом очаге в 39% случаев (36/62 образцов первичной опухоли и 18/62 образцов метастатических очагов — PD-L1 позитивные). Конкордантность между уровнем PD-L1 в опухоли перед началом лечения и после терапии составила 63% [73].

Результаты описанных выше исследований поддерживают также применение моноиммунотерапии или добавления анти- PD-1 препарата к химиотерапии при наличии MSI-H/dMMR статуса опухоли. При анализе когорт пациентов с признаками MSI-H/dMMR статуса из исследований KEYNOTE-059 (третья линия терапии), KEYNOTE-061 (вторая линия терапии), KEYNOTE-062 (первая линия терапии) выявлено значительное влияние добавления иммунотерапии на выживаемость таких пациентов [74]. Медиана ВБП при монотерапии пембролизумабом не была достигнута в KEYNOTE-059, а в KEYNOTE-061 составила 17.8 месяцев. В KEYNOTE-062 данный показатель составил 11,2 месяца при моноиммунотерапии, 6,6 месяцев при химиотерапии, и не был достигнут для химиоиммунотерапии. Частота объективных ответов при монотерапии пембролизумабом составила 57,1% и 46,7% в KEYNOTE-059 и KEYNOTE-061 соответственно. В KEYNOTE-062 частота объективных ответов для монотерапии пембролизумабом составила 57,1%, для химиоиммунотерапии — 64,7%, для химиотерапии — 36,8%. Кроме того, в исследовании II фазы KEYNOTE-158, анализировавшего результаты применения пембролизумаба во 2-й и последующих линиях лечения пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей с MSI-H/dMMR статусом опухоли, обнаружено клинически значимое повышение показателей выживаемости [75]. Рак желудка в исследовании был представлен в 10,3% случаев.

В настоящее время иммуноонкологические препараты вошли в состав первой, второй и последующих линий лечения пациентов диссеминированным раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 ; 71 (3) : 209–249. doi:10.3322/caac.21660.*
2. *SEER Cancer Statistics https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html.*
3. *Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol. 1997 ; 8 (2) : 163–168. doi:10.1023/a:1008243606668.*
4. *Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer. 1995 ; 71 (3) : 587–591. doi:10.1038/bjc.1995.114.*
5. *Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 8 (8) : CD004064. Published 2017 Aug 29. doi:10.1002/14651858.CD004064.pub4.*
6. *Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 ; 27 (suppl 5) : v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350.*
7. *Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer : a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2019 ; 30 (1) : 19–33. doi:10.1093/annonc/mdy502.*
8. *Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer : a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006 ; 24 (18) : 2903–2909. doi:10.1200/JCO.2005.05.0245.*
9. *Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR) : a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 ; 21 (8) : 1045–1056. doi:10.1016/S1470-2045(20)30315-6.*
10. *Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer : a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2011 ; 14 (1) : 50–55. doi:10.1007/s10120-011-0007-7.*
11. *Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008 ; 358 (1) : 36–46. doi:10.1056/NEJMoa073149.*
12. *Ryu MH, Kang YK. ML17032 trial : capecitabine/ cisplatin versus 5-fluorouracil/ cisplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2009 ; 9 (12) : 1745–1751. doi:10.1586/era.09.149.*
13. *Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials : evaluating capecitabine-based*

combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009 ; 20 (9) : 1529–1534. doi:10.1093/annonc/mdp047.

14. *Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma : a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study [published correction appears in J Clin Oncol. 2015 Apr 20 ; 33 (12) : 1416]. J Clin Oncol. 2014 ; 32 (31) : 3520–3526. doi:10.1200/JCO.2013.54.1011.*
15. *Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer : a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006 ; 24 (31) : 4991–4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429.*
16. *Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma : A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol. 2015 ; 33 (33) : 3874–3879. doi:10.1200/JCO.2015.60.7465.*
17. *Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer : a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65 +). Eur J Cancer. 2013 ; 49 (4) : 835–842. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.025.*
18. *Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers : A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 ; 6 (8) : 1231–1240. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2020.*
19. *Guo X, Zhao F, Ma X, et al. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer : a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2019 ; 19 (1) : 1125. Published 2019 Nov 20. doi:10.1186/s12885-019-6294-9.*
20. *Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013) : an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 ; 4 (7) : 501–510. doi:10.1016/S2468-1253(19)30083-4.*
21. *Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2011 ; 29 (30) : 3968–3976. doi:10.1200/JCO.2011.36.2236.*
22. *Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3) : a randomised, open-label phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2013 Jun ; 14 (7) : e254. Frances, Alicia [corrected to Okines, Alicia Frances Clare]]. Lancet Oncol. 2013 ; 14 (6) : 481–489. doi:10.1016/S1470-2045(13)70096-2.*
23. *Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma : The METGastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017 ; 3 (5) : 620–627. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5580.*
24. *Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 ; 18 (11) : 1467–1482. doi:10.1016/S1470-2045(17)30566-1.*
25. *Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 May ; 20 (5) : e242]. Lancet Oncol. 2019 ; 20 (3) : 420–435. doi:10.1016/S1470-2045(18)30791-5.*
26. *Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2010 Oct 16 ; 376 (9749) : 1302]. Lancet. 2010 ; 376 (9742) : 687–697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.*
27. *O'Hare, A. Highlights from the latest news and research in clinical investigation. Clin. Investig. (Lond). 2, 761–763 (2012).*
28. *Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB) : final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 ; 19 (10) : 1372–1384. doi:10.1016/S1470-2045(18)30481-9.*
29. *Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. Eur J Cancer. 2013 ; 49 (6) : 1448–1457. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.018.*
30. *Lee S, de Boer WB, Fermoyle S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma : issues related to heterogeneity in biopsies and resections. Histopathology. 2011 ; 59 (5) : 832–840. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x.*
31. *Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Virchows Arch. 2010 ; 457 (3) : 299–307. doi:10.1007/s00428-010-0952-2.*
32. *Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer : results from a validation study. Histopathology. 2008 ; 52 (7) : 797–805. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.*
33. *Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma : Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med. 2016 ; 140 (12) : 1345–1363. doi:10.5858/arpa.2016-0331-CP.*
34. *Viúdez A, Carmona-Bayonas A, Gallego J, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced gastric can-*

cer : data from the AGAMENON registry. Clin Transl Oncol. 2020 ; 22 (5) : 734–750. doi:10.1007/s12094-019-02183-y.

35. *Fanotto V, Cordio S, Pasquini G, et al. Prognostic factors in 868 advanced gastric cancer patients treated with second-line chemotherapy in the real world. Gastric Cancer. 2017 ; 20 (5) : 825–833. doi:10.1007/s10120-016-0681-6.*
36. *Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer : who may benefit?. Br J Cancer. 2008 ; 99 (9) : 1402–1407. doi:10.1038/sj.bjc.6604732.*
37. *Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. Ann Oncol. 2010 ; 21 (9) : 1779–1785. doi:10.1093/annonc/mdq032.*
38. *Fuchs CS, Muro K, Tomasek J, et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. J Gastric Cancer. 2017 ; 17 (2) : 132–144. doi:10.5230/jgc.2017.17.e16.*
39. *Kanagavel D, Fedyanin M, Tryakin A, Tjulandin S. Second-line treatment of metastatic gastric cancer : Current options and future directions. World J Gastroenterol. 2015 ; 21 (41) : 11621–11635. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11621.*
40. *Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer : Data from the Spanish AGAMENON registry. PLoS One. 2020 ; 15 (7) : e0235848. Published 2020 Jul 31. doi:10.1371/journal.pone.0235848.*
41. *Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011 ; 47 (15) : 2306–2314. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.002.*
42. *Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) : an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 ; 15 (1) : 78–86. doi:10.1016/S1470-2045(13)70549-7.*
43. *Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer : a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone [published correction appears in J Clin Oncol. 2012 Aug 20 ; 30 (24) : 3035]. J Clin Oncol. 2012 ; 30 (13) : 1513–1518. doi:10.1200/JCO.2011.39.4585.*
44. *Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum : WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013 ; 31 (35) : 4438–4444. doi:10.1200/JCO.2012.48.5805.*
45. *Casak SJ, Fashoyin-Aje I, Lemery SJ, et al. FDA Approval Summary : Ramucirumab for Gastric Cancer. Clin Cancer Res. 2015 ; 21 (15) : 3372–3376. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0600.*
46. *Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD) : an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014 ; 383 (9911) : 31–39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5.*
47. *Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW) : a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 ; 15 (11) : 1224–1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6.*
48. *Xu RH, Zhang Y, Pan H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia) : a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 ; 6 (12) : 1015–1024. doi:10.1016/S2468-1253(21)00313-7.*
49. *Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer : Real-World Data from the RAMoss Study. Target Oncol. 2018 ; 13 (2) : 227–234. doi:10.1007/s11523-018-0562-5.*
50. *Paulson AS, Hess LM, Liepa AM, et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. Gastric Cancer. 2018 ; 21 (5) : 831–844. doi:10.1007/s10120-018-0796-z.*
51. *Jung M, Ryu MH, Oh DY, et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). Gastric Cancer. 2018 ; 21 (5) : 819–830. doi:10.1007/s10120-018-0806-1.*
52. *Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel — results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. Eur J Cancer. 2022 ; 165 : 48–57. doi:10.1016/j.ejca.2022.01.015.*
53. *Park H, Sanjeevaiah A, Hosein P, et al., Ramucirumab and irinotecan in patients with previously treated gastroesophageal adenocarcinoma : Final analysis of a phase II trial. 10.1200/ JCO. 2022.40.4_suppl. 284.*
54. *Tryakin A, Perminova E, Stroyakovsky D, et al. Ramucirumab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer : Results from the RamSelGa trial. Ann. Oncol. 30, v306-v307 (2019). doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.123.*
55. *Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/ tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2018 Dec ; 19 (12) : e668]. Lancet Oncol. 2018 ; 19 (11) : 1437–1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3.*
56. *Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE) : A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. J Clin Oncol. 2016 ; 34 (23) : 2728–2735. doi:10.1200/JCO.2015.65.1901.*
57. *Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With*

HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer : WJOG7112G (T-ACT Study). J Clin Oncol. 2020 ; 38 (17) : 1919–1927. doi:10.1200/JCO.19.03077.

58. *Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations : TyTAN--a randomized, phase III study. J Clin Oncol. 2014 ; 32 (19) : 2039–2049. doi:10.1200/JCO.2013.53.6136.*
59. *Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY) : an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/ 3 study. Lancet Oncol. 2017 ; 18 (5) : 640–653. doi:10.1016/S1470-2045(17)30111-0.*
60. *Rha S, Kim C, Jung M, et al, Multicenter phase Ib/ II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer : Updated HER-RAM study with biomarker analysis, 10.1200/ JCO. 2022.40.4_suppl. 330.*
61. *Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 ; 382 (25) : 2419–2430. doi:10.1056/NEJMoa2004413.*
62. *Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538–12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 ; 390 (10111) : 2461–2471. doi:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.*
63. *Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study : Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [published correction appears in J Clin Oncol. 2019 Feb 10 ; 37 (5) : 443]. J Clin Oncol. 2018 ; 36 (28) : 2836–2844. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212.*
64. *Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer : Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [published correction appears in JAMA Oncol. 2019 Apr 1 ; 5 (4) : 579]. JAMA Oncol. 2018 ; 4 (5) : e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013.*
65. *Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018 ; 392 (10142) : 123–133. doi:10.1016/S0140-6736(18)31257-1.*
66. *Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer : The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 ; 6 (10) : 1571–1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370.*
67. *Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4) : a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 ; 23 (2) : 234–247. doi:10.1016/S1470-2045(21)00692-6.*
68. *Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649) : a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 ; 398 (10294) : 27–40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.*
69. *Shitara, K, Janjigian, Y, Moehler, M, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/ gastroesophageal junction cancer/ esophageal adenocarcinoma (GC/ GEJC/ EAC) : Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. Journal of Clinical Oncology 40, no. 4_suppl (February 01, 2022) 240–240. doi:0.1200/JCO.2022.40.4_suppl.240.*
70. *Shitara, K., Ajani, J. A., Moehler, M. et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature 603, 942–948 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04508-4.*
71. *Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021 ; 600 (7890) : 727–730. doi:10.1038/s41586-021-04161-3.*
72. *Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. Gastric Cancer. 2022 ; 25 (4) : 741–750. doi:10.1007/s10120-022-01301-0.*
73. *Zhou KI, Peterson B, Serritella A, et al. Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy. Clin Cancer Res. 2020 ; 26 (24) : 6453–6463. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2085.*
74. *Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2021 ; 7 (6) : 895–902. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0275.*
75. *Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair-Deficient Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 ; 38 (1) : 1–10. doi : 10.1200 / JCO.19.02105.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-27-38

Цитирование: Тележникова И. М., Сетдикова Г. Р., Еремеева Е. Р., Тюрина В. М., Жукова Л. Г. Прогностическая и предиктивная значимость маркера Ki67 при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 27–38.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРА KI67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.М. Тележникова[1, 2], Г.Р. Сетдикова[1, 2], Е.Р. Еремеева[2], В.М. Тюрина[2], Л.Г. Жукова[1]

[1] *ГБУЗ Московский клинический научный центр имени академика А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия.*

[2] *ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени академика М.Ф. Владимирского», Москва, Россия.*

Для корреспонденции: ***i.telezhnikova@inbox.ru.***

Аннотация: Статья посвящена проблеме аналитической и клинической валидности иммуногистохимического маркера пролиферации — белка Ki67 — при раке молочной железы (РМЖ). В статье проведён анализ русско- и англоязычных публикаций из баз данных PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials. gov, eLibrary, Cyberleninka. В ней кратко рассматриваются проблемы стандартизации исследования данного маркера и факторы, способствующие разногласиям между лабораториями. Также в статье обсуждается место иммуногистохимии в современной классификации опухолей молочной железы. Кроме того, освещаются проблемы, связанные с определением оптимального пограничного значения для разграничения люминальных подтипов РМЖ. Приводятся основные результаты исследований по прогностической и предиктивной значимости Ki67 у пациентов с ER+/HER2– РМЖ, включая его значимость для определения показаний к адъювантной химиотерапии и использование динамического изменения Ki67 в качестве критерия ответа на эндокринную неоадъювантную терапию. Кратко обсуждаются иные подходы к оценке прогноза при РМЖ, в частности, современные генетические тесты и онлайн-платформы оценки риска. В статье обобщаются наиболее актуальные рекомендации по использованию Ki67 при РМЖ, включая положения Сент-Галленского консенсуса от 2021 г., обновленные клинические рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) по использованию биомаркеров при РМЖ, а также актуальные рекомендации Международной рабочей группы по интерпретации Ki67 при РМЖ (IKWG) от 2020 года. Обсуждаются современные подходы к исследованию Ki67, включая разработанную IKWG систему визуальной оценки Ki67 по методике Global и вспомогательные инструменты для автоматизированной оценки. Согласно данным литературы, на сегодняшний день Ki67 остается удобным и доступным методом для оценки прогноза при РМЖ, однако при его интерпретации необходимо учитывать ограничения методик оценки. В настоящее время сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований для стандартизации, определения оптимального порогового уровня Ki67 и валидации автоматизированных систем его подсчета, которые потенциально могут способствовать улучшению согласованности оценки и интерпретации результатов исследования данного маркера.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярные маркеры, иммуногистохимия, Ki67

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто выявляемым онкологическим заболеванием у женщин и занимает первое место среди онкологических заболеваний по утрате трудоспособности и смертности в данной субпопуляции [1–3]. Его важной особенностью является высокая морфологическая и молекулярная гетерогенность опухолей, которая определяет разный ответ на терапию и существенные различия в прогнозе [4, 5].

В основе современной молекулярной классификации инвазивного РМЖ лежит экспрессия опухолевыми клетками рецепторов к стероидным гормонам (эстрогеновые рецепторы (ER, estrogen receptor) и рецепторы прогестерона (PR, progesterone receptor)), а также рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (human epidermal growth factor receptor type 2, HER2/ErbB-2). В соответствии с данной классификацией выделяют люминальный РМЖ с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов, который, в свою очередь, делится на подтипы A и B (с низкой и высокой пролиферацией соответственно), HER2-позитивный (с высокой экспрессией HER2) и тройной негативный, или базальноподобный (с низкой экспрессией рецепторов стероидных гормонов и HER2) [6, 7]. Учитывая отличия терапевтических подходов и разный прогноз у пациентов в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ, патоморфологическое исследование с оценкой экспрессии данных маркеров на сегодняшний

день является исключительно важным для определения тактики ведения пациентов [4, 5].

Поиск надежных и валидных маркеров пролиферативной активности опухолевых клеток является необходимым при РМЖ, поскольку опухоли с низкой и высокой пролиферативной активностью обладают разным прогнозом [5, 7]. Одним из наиболее исследованных маркеров пролиферации является антиген Ki67, который представляет собой белок, кодируемый геном *MKI67* и имеющий две изоформы весом 345 и 395 кДа [8]. Данный белок активен во все фазы клеточного цикла (G1, S, G2, M), кроме G0, и имеет короткий период полураспада длительностью 60–90 минут, что делает его удобным для оценки пролиферации и одним из ключевых маркеров [8, 9]. Корреляция уровня Ki67 и пролиферативной активности подтверждена для РМЖ, рака простаты, шейки матки, легкого, опухолей мягких тканей, нейроэндокринных опухолей и др. [10]. Однако сохраняется ряд вопросов, ограничивающих использование оценки Ki67 у пациентов при РМЖ в клинической практике, связанных как с его аналитической валидностью, так и с клинической значимостью, и более подробно обсуждаемых ниже.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ВАЛИДНОСТЬ МАРКЕРА KI67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Использование маркера Ki67 в клинической практике ограничивается проблемами, связанными со стандартизацией определения данного показателя. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по интерпретации Ki67 при РМЖ (International Ki67 in Breast Cancer Working Group, IKWG), источники вариабельности при определении Ki67 могут выявляться на всех этапах: преаналитическом, аналитическом и постаналитическом (включая этап интерпретации и анализа данных) [11]. При этом к различиям на преаналитическом этапе могут приводить тип исследуемого образца ткани, особенности фиксации (используемый фиксатор, время до фиксации и время выдержки), а также способ длительного хранения образцов. Исследователи из IKWG отмечают, что Ki67 более устойчив к преаналитической вариабельности, чем другие иммуногистохимические маркеры при РМЖ [11]. С другой стороны, правильная преаналитическая подготовка образцов при оценке Ki67 является гораздо более важной, чем при окраске на ER или HER2 [12]. В частности, важными аспектами являются особенности обработки образца, ранняя фиксация в 10% растворе формалина в нейтральном буфере и точное соблюдение времени выдержки в фиксирующем растворе (избегая его уменьшения и пролонгирования) [12].

Источниками вариабельности на аналитическом этапе являются извлечение антигена и особенности окрашивания (тип используемых антител, их разведение, вариант колориметрической детекции, правильное контрастное окрашивание негативных ядер), а также особенности методики подсчета клеток [11, 13]. При этом особенно выраженные сложности наблюдаются в связи со стандартизацией методики подсчета, включая выбор области анализа, определение позитивности, количество клеток, необходимое для подсчета. В частности, в настоящее время недостаточно данных о предпочтении определенного способа выбора области интерпретации между глобальной оценкой с расчетом среднего или оценки в «горячих» точках (hot spot) [13]. Консенсус достигнут в том, что позитивным считается любой тип окрашивания ядра (нуклеарный, перинуклеарный, нуклеоплазменный, перихромосомный) независимо от интенсивности окрашивания [13]. Вопрос количества клеток, необходимых для подсчета, также остается открытым, однако, по результатам исследований, рекомендуется выбирать 400 клеток, поскольку большие значения могут приводить к снижению индекса за счет «разбавления» [14]. Кроме того, источником разногласий может быть субъективность интерпретации, в связи с чем разрабатываются системы для автоматизированной оценки, подробнее обсуждаемые ниже. Наконец, для стандартизации оценки Ki67 обязательным компонентом является использование как внутреннего стандарта для определенной лаборатории, так и внешний контроль. При соблюдении этих условий возможно достижение достаточной внутрилабораторной воспроизводимости Ki67, что подтверждается результатами исследований [15, 16]. С другой стороны, воспроизводимость результатов оценки между лабораториями остается достаточно низкой [17].

Учитывая отсутствие консенсуса в отношении оптимального метода оценки, сложности с выбором области оценки и недостаточное количество данных относительно оптимальных параметров преаналитической подготовки, а также определения высокой и низкой экспрессии и пороговых значений для позитивности, согласно текущим рекомендациям Колледжа Американских патологов (College of American Pathologists, CAP), оценка Ki67 при РМЖ не рекомендуется в рутинной практике и является опциональной наряду с рядом других биомаркеров [18]. По аналогичным причинам суррогатное молекулярное тестирование (тест IHC4), одним из компонентов которого является оценка экспрессии Ki67, не было включено в новую классификацию опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения от 2019 г. [19, 20].

Одной из наиболее значимых проблем, ограничивающих использование Ki67, является поиск оптимального пограничного значения (cut-off). В частности, не достигнут консенсус относительно того, как разграничить низкий и высокий уровень экспрессии Ki67 и какой пороговый уровень необходимо использовать для классификации люминального РМЖ на подтипы A и B. Изначально согласно Сент-Галленскому консенсусу от 2009 г. было предложено разделить экспрессию Ki67 на три уровня с разной прогностической значимостью: низкий<15%, промежуточный 16–30% и высокий>30% [21]. Однако по мере получения результатов исследований это пороговое значение менялось: в частности, в консенсусе от 2011 г. для разграничения

двух типов РМЖ с высокой экспрессией ER (люминальный РМЖ) на молекулярные подтипы A и B предложен пороговый уровень Ki6714% [22]. В 2013 году пороговое значение для разграничения подтипов A и B было увеличено до 20%, причем допускалось использование локальных пороговых значений, определенных в конкретной организации [23]. С другой стороны, по результатам исследования, проведенного Миланской группой, вместо критериев для люминального подтипов A и B были выделены суррогатные патологические (иммуногистохимические) подтипы РМЖ — подобные люминальному подтипу A и B. Критериями первого были высокие уровни ER и негативность по HER2, а также либо низкий уровень Ki67 (менее 14%) или промежуточные его значения (14–19%) в сочетании с высокой экспрессией PR. С другой стороны, в качестве критериев для подобного люминальному подтипу B были предложены либо высокий индекс Ki67 (20% и более), либо промежуточные значения 14–19% в сочетании с низким уровнем экспрессии PR (менее 20%) [24]. Целесообразность учета экспрессии PR показана и в другом исследовании, согласно которому, при значениях Ki67 в диапазоне 10–30% риск негативного исхода ассоциирован со значениями PR менее 20% [25].

В более позднем Сент-Галленском консенсусе от 2015 г. пограничное значение для Ki67 при определении иммуногистохимического подтипа РМЖ, подобного люминальному B, было изменено на диапазон в 20–29% [26]. Однако и по мере накопления данных более поздних исследований консенсус в отношении порогового значения достигнут не был. В частности, в исследованиях показана низкая согласованность интерпретации уровня Ki67 при оценке образцов с индексом 10–25% [27–31]. A.A. Muftah и соавт. (2017) также показали, что оптимальным cut-off для цельных срезов является 10%, в то время как для тканевых микрочипов это значение составляет 20% [32]. В еще одном проведенном недавно исследовании оптимальным cut-off для разделения люминального подтипа A и B также было определено значение 20% [33]. В исследовании, проведенном A.F. Maranta et al. (2020) на основании локального опыта лаборатории в качестве порогового уровня получено значение 22% [34]. Согласно российским клиническим рекомендациям, верхней границей индекса Ki67 для люминального типа A является 20%, нижней границей для типа B — 30%, при значениях маркера в «серой зоне» 20–30% для классификации необходимо использовать дополнительные клинические факторы. Кроме того, в рекомендациях подчеркивается необходимость учитывать локальный опыт патоморфологической лаборатории [35].

В связи с подобными разногласиями, согласно последним рекомендациям IKWG от 2020 г., достаточной валидностью обладают значения индекса Ki67 менее 5% или более 30%, в то время как промежуточные значения индекса составляют так называемую «серую зону», интерпретация результатов в которой крайне затруднена [13]. Подобные проблемы с пороговым уровнем являются важными для клинической интерпретации уровня Ki67: при значениях маркера в диапазоне 5–30% его не рекомендуется использовать для принятия решения о проведении химиотерапии [13]. Таким образом, для повышения аналитической валидности Ki67 в качестве маркера при РМЖ необходимо проведение дальнейших крупных исследований с целью получения оптимальных пороговых значений для более однозначной интерпретации данных.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРА KI67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ki67 является доступным и относительно недорогим маркером, определение которого может иметь важное предиктивное и прогностическое значение при РМЖ. Можно выделить три основных направления его использования в клинической практике: оценка прогноза при раннем РМЖ в отношении необходимости проведения химиотерапии, предиктивное значение в отношении эффективности химиотерапии и мониторинг эффективности неоадъювантной терапии (НАТ) во время или после ее проведения [13].

Прогностическое значение Ki67 при ER-позитивном HER2-негативном РМЖ (ER+/HER2– РМЖ) подтверждено многочисленными исследованиями, однако сохраняются противоречия в отношении пороговых значений. Согласно результатам метаанализа от 2015 г., уровень Ki67 выше 25% ассоциирован с худшей выживаемостью, чем более низкие значения [36]. Сходный пороговый уровень (20%) показан для прогностической значимости Ki67 и в некоторых более поздних исследованиях [37–40]. С другой стороны, в ряде исследований получены иные пороговые уровни: например, G. Viale и соавт. (2019) показали статистически значимые различия прогноза (риск смерти от РМЖ или развития отдаленных метастазов) у пациентов с Ki67 ниже 14% и выше 19% [41]. Прогностическое значение уровня 14% подтверждено и в другом исследовании [42]. В исследовании Z. Varga и соавт. (2019), напротив, показали ассоциацию уровня Ki67 в 10%, но не более высоких значений (14%, 20% и 30%) с общей выживаемостью у пациентов с ранним РМЖ [43]. В другом проведенном недавно крупном анализе (n=9069) подтверждено прогностическое значение Ki67 при его оценке в качестве непрерывной переменной без конкретного порогового значения [44]. По результатам еще одного исследования, для определения прогноза может быть важно сочетание уровня Ki67 и экспрессии PR. Авторы предлагают выделить 3 группы внутри люминального типа B: ER+/PR+с низким уровнем Ki67 (20% и менее), ER+/PR+с высоким уровнем Ki67 и ER+/PR- с высоким уровнем Ki67, причем наименее благоприятный прогноз наблюдается в последней группе [45].

Предиктивное и прогностическое значение Ki67 в отношении ответа на химиотерапию также показано в ряде исследований. В частности, в ряде исследований подтверждено, что высокий уровень Ki67 является предиктором лучшего ответа на адъювантную химиотерапию (АХТ), хотя, как и в случае с прогностической значимостью, открытым остается вопрос оптимального значения cut-off

[46, 47]. Кроме того, в последние годы исследуется его значимость в отношении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). По данным систематического обзора, высокий уровень Ki67 как до, так и после НАХТ ассоциирован с менее благоприятным прогнозом (выживаемостью и риском рецидива) [48]. С другой стороны, пациенты с высоким уровнем Ki67 лучше отвечают на НАХТ, что подтверждается результатами метаанализа X. Chen и соавт. (2017), в котором высокий уровень Ki67 до начала терапии был ассоциирован с лучшим ответом на НАХТ в отношении полной патоморфологической ремиссии, причем оптимальным cut-off авторы считают 15–20%, отмечая существенную гетерогенность пороговых уровней в разных исследованиях (от 14 до 50%) [49]. Сходные результаты в отношении прогностической значимости Ki67 при химиотерапии показаны и в более поздних исследованиях, где пороговое значение находилось в диапазоне от 14% до 20% [50–53]. Кроме того, подтверждено прогностическое значение оценки уровня Ki67 после НАХТ в послеоперационных образцах [54, 55].

Также показано, что снижение Ki67 после НАХТ ассоциировано с лучшим прогнозом и патоморфологическим ответом на терапию [56–59]. Повышение Ki67, наряду со снижением экспрессии стероидных рецепторов после проведения НАХТ, напротив, является предиктором неблагоприятного прогноза [60, 61]. Однако степень снижения Ki67 в ответ на НАХТ, которая была бы предиктором более благоприятного прогноза, остается окончательно невыясненной. В исследовании M. Pistelli и соавт., 2021, показано, что с наименее благоприятным прогнозом ассоциировано снижение уровня Ki67 менее, чем на 20% [59]. В другом проведенном недавно исследовании показана прогностическая значимость расчетного показателя изменения уровня Ki67 (ΔKi67%) — 63% для люминального РМЖ типа В, однако для валидации данного уровня и его использования в качестве маркера для эскалации или деэскалации химиотерапии необходимо проведение дальнейших исследований [62].

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов также является возможность использования Ki67 для оценки ответа на эндокринную неоадъювантную терапию (ЭНАТ) при люминальном РМЖ. Динамическое изменение Ki67 в ответ на ЭНАТ у пациенток с локально распространенным ER+/HER2– РМЖ в постменопаузе оценивалось в нескольких крупных исследованиях, включая IMPACT [63], P024 [64], ASOCOG Z1031A [65]. По их результатам, изменение Ki67 в ответ на ЭНАТ может определять вариант адъювантной терапии и быть предиктором прогноза (подробное описание приведено в обзоре A. Zhang и соавт. (2021) [66]). Кроме того, по результатам исследования P024 разработана модель PEPI (preoperative endocrine prognostic index), включающая клинические данные и уровень Ki67, прогностическая значимость которой валидирована на независимой выборке пациенток из исследования IMPACT [67]. Значимость изменения Ki67 в ответ на эндокринную НАТ в отношении риска рецидива после адъювантной терапии также подтверждена в объединенном анализе данных двух многоцентровых исследований (HORGEN и CARMINA02) [68]. Ассоциация низкого уровня Ki67 до терапии и его снижения после 2-х недель ЭНАТ с более благоприятным прогнозом показана и в исследовании POETIC [69].

В исследовании ASOCOG Z1031B индекс Ki67 оценивали через 2–4 недели эндокринной НАТ, при значениях 10% и менее пациентам продолжалась эндокринная терапия, а при более высоких назначалась химиотерапия. В данном исследовании в группе с высоким Ki67 показан плохой ответ, в том числе и у пациентов, получавших химиотерапию, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований оптимальной тактики у данных пациентов [70]. В исследовании POETIC также использован пороговый уровень Ki6710% и подтверждена целесообразность повторной биопсии с оценкой Ki67 через 2 недели ЭНАТ у пациенток с исходным высоким уровнем Ki67 (более 10%) для оценки необходимости дальнейшей эскалации терапии [69]. Также следует отметить, что, по результатам исследования monarchE, высокий уровень Ki67 (>20%) является одним из показаний к назначению комбинированной адъювантной эндокринной терапии и терапии абемациклибом [71]. Таким образом, оценка изменения Ki67 в ответ на индукционный курс ЭНАТ может быть целесообразной, однако для определения оптимального значения cut-off для решения вопроса об эскалации терапии необходимо проведение дальнейших исследований [66]. В частности, ожидаются результаты исследования ALTERNATE, в котором cut-off Ki67, равный 10%, используется для определения тактики после курса эндокринной НАТ: переход к химиотерапии при уровне более 10% или хирургическое лечение и адъювантная эндокринная терапия в зависимости от индекса PEPI [72].

Учитывая сохраняющиеся вопросы относительно клинической значимости Ki67 при РМЖ, на панельной сессии международной конференции по РМЖ в Сент-Галлене 2021 года были сформулированы консенсусные рекомендации, во многом совпадающие с мнением рабочей группы IKWG (табл. 1). В частности, 61% экспертов проголосовали за необходимость определения Ki67 во всех случаях ER+/HER2– РМЖ, в то время как 30% считают, что его необходимо определять только в случае планирования химиотерапии при недоступности генетического тестирования. В рамках данного конгресса также не удалось определить оптимальный пороговый уровень для рекомендации химиотерапии при ER+/HER2– РМЖ без поражения лимфатических узлов (ЛУ), если значения уровня Ki67 находятся между 10 и 25%, при этом 36% экспертов отметили, что порог «остается неизвестным» [73]. Несколько более высокий уровень согласия наблюдается в отношении значимости Ki67 при проведении ЭНАТ: в частности, 68% экспертов высказались в пользу определения Ki67 во время или сразу после ЭНАТ, причем 70% считают, что изменение Ki67 после 2-х и более недель проведения ЭНАТ можно использовать для оценки прогноза [74].

Таблица 1. Консенсусные рекомендации конференции в Сент-Галлене, 2021 (по [74]).

Тип РМЖ	Обсуждаемый вопрос	Пороговое значение Ki67	Доля экспертов
ER+/HER2–	Оценка Ki67 необходима у всех пациентов		61%
	Оценка Ki67 необходима только при планируемой химиотерапии при невозможности проведения генетического исследования		30%
	Определение Ki67 во время или после ЭНАТ необходимо для оценки ответа на терапию		68%
	Определение Ki67 после 2-х и более недель ЭНАТ необходимо для определения прогноза		70%
	Эндокринная адъювантная терапия рекомендована пациенткам в пременопаузе с факторами риска, включая **высокий Ki67**		52%
	Добавление химиотерапии не показано у пациенток в постменопаузе с РМЖ низкой степени злокачественности (G1) или **низким Ki67**		63%
	Терапия абемациклибом не рекомендована у пациенток с поражением 1–3 ЛУ при наличии факторов высокого риска рецидива (включая **высокий Ki67**)		54%
	Уровень Ki67 не определяет показания к проведению CDK4/6-направленной терапии		(только 40% высказались за Ki67 в качестве показания)
ER+/HER2– (T1–2 N0–1)	Химиотерапия не показана	≤5%	62%
	Химиотерапия рекомендована	≥30%	
ER+/PR+/HER2– без поражения ЛУ	Химиотерапия рекомендована	≥30%	42%
		неизвестно	36%

Помимо иммуногистохимических маркеров, в настоящее время все более широкое применение в клинической практике приобретают генетические тесты, целью проведения которых, прежде всего, является определение целесообразности АХТ при ER+/HER2– РМЖ. Разработано множество вариантов подобных тестов, которые включают разное количество генов, например, Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna (PAM50), EndoPredict, Breast Cancer Index, Genomic Grade Index и др. [75]. Наиболее широко используемыми из них являются панели Oncotype Dx (21 ген), MammaPrint (70 генов), Prosigna (50 генов).

Oncotype Dx (Exact Sciences, Redwood City, CL, USA) представляет собой панель для оценки показателя рецидива (recurrence score, RS) с помощью оценки экспрессии 16 генов методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в зафиксированных образцах ткани, причем экспрессия исследуемых генов нормируется по 5 референсным генам. По результатам анализа пациенты стратифицируются на три группы с разным риском рецидива (Recurrence Score, RS): низкий, промежуточный и высокий [76]. Прогностическая и предиктивная значимость Oncotype Dx при ER+/HER2– РМЖ без поражения ЛУ подтверждена в крупных исследованиях, например, TAILORx [77], WGS PlanB [78] и др. [76]. Тест Oncotype Dx является единственным генетическим тестом, рекомендованным Американским обществом клинической онкологии (ASCO, American Society of Clinical Oncology) для решения вопроса о назначении АХТ при ER+/HER2– РМЖ у пациенток в пременопаузе [79].

Тест MammaPrint (Agendia NV, Amsterdam, Нидерланды), включающий оценку экспрессии 70 генов с помощью ДНК-микрочипов, позволяет выделить группы низкого и высокого риска [80]. Его прогностическая значимость также подтверждена в крупных проспективных исследованиях, в частности, RASTER [81] и MINDACT [82]. Другим широко используемым тестом является Prosigna (NanoString Technologies, Seattle, WA, США), в которой с помощью ОТ-ПЦР с использованием технологии NanoString nCounter оценивается экспрессия 50 генов (+5 референсных генов) и также определяются три группы с низким, промежуточным и высоким риском рецидива (risk of recurrence, ROR) [83, 84]. Для данного теста также подтверждена прогностическая значимость при ER+HER2– РМЖ [85, 86]. Однако для тестов MammaPrint и Prosigna пока недостаточно проспективных данных относительно предиктивного применения для планирования АХТ [80, 84].

В РФ недавно был разработан генетический тест Глобал Индекс РМЖ, включающий оценку экспрессии 21 гена (16 таргетных и 5 контрольных) или 24 генов (21 таргетный и 3 контрольных) в расширенной версии. На основе профиля экспрессии определяется индекс рецидива (ИР), в соответствии с которым делается заключение о низком, среднем или высоком риске рецидива; при этом средний риск является своеобразной «серой зоной», в которой нельзя однозначно высказаться о риске рецидива заболевания. Как и зарубежные аналоги, данный тест можно использовать для оценки риска рецидива или отдаленного метастазирования, а также целесообразности назначения АХТ у пациенток с ER+/HER2– РМЖ I–II стадии [87].

Согласно результатам крупных исследований в реальных условиях, использование генетических тестов в клинической практике может уменьшить долю пациентов, которым назначается АХТ [88, 89]. Учитывая эти результаты, в консенсус Сент-Галлена 2021 года включена рекомендация рассмотреть использование генетических тестов в отдельных группах пациенток, для которых накоплена достаточная доказательная база

в отношении клинической валидности: ER/HER2– РМЖ независимо от степени и пост/пременопаузы при отсутствии поражения регионарных ЛУ или в стадии N0 [73, 74]. При этом эксперты подчеркивают, что важным ограничением является высокая стоимость и относительно низкая доступность данных тестовых систем, в связи с чем использование иммуногистохимических маркеров и, в особенности, их сочетание с иными прогностическими факторами для определения показаний к проведению адъювантной химиотерапии в настоящее время не теряет своей актуальности [73].

Учитывая достаточно высокую стоимость генетических тестов, важной проблемой является выбор оптимального теста, который давал бы наиболее полную и точную информацию для прогнозирования. Этот выбор затруднен в связи с тем, что тесты валидированы независимо друг от друга и имеют достаточно низкую согласованность при определении степени риска [84, 90]. В частности, в одном из наиболее крупных сравнительных исследований показано, что согласованность между пятью разными тестами (Oncotype Dx, Prosigna (PAM50), MammaPrint, MammaTyper, NexCourse Breast (IHC4-AQUA)) при определении высокого или низкого риска рецидива составляет всего 39,4% [91]. Возможным объяснением может быть использование разного генетического профиля в отдельных тестах, в частности, отличия количества маркеров пролиферации и эстрогенового сигналинга в разных генетических панелях [92]. Также недостаточно данных относительно преимуществ отдельных тестов по экономической эффективности [88]. Кроме того, прогностическая и предиктивная ценность данных тестов существенно снижается в условиях проблем преаналитического этапа, что делает использование дорогостоящих генетических панелей неэффективным с экономической точки зрения. Следует отметить, что уровень Ki67 имеет умеренную согласованность с оценкой риска по некоторым генетическим тестам [93–95]. По результатам исследования, проведенного A. Noske и соавт. (2020), совпадение прогноза по результатам оценки Ki67 и генетическому тесту EndoPredict наиболее высокое при высоком уровне Ki67 (более 25%), в связи с чем исследователи предполагают, что его оценка может быть целесообразной для первичной стратификации риска, а генетические тесты необходимо использовать у пациентов с низким или промежуточным Ki67 [94].

Учитывая эти ограничения, целесообразной остается разработка иных, более доступных методов прогнозирования риска рецидива, в частности, онлайн-платформ, в которых для определения риска, соответствующего параметрам риска по данным генетических тестов, используются клинические параметры и более доступные иммуногистохимические маркеры, включая Ki67. Примерами таких платформ является индекс Медицинского центра Университета Теннесси, классифицирующий риск в соответствии с RS для теста Oncotype Dx [96], а также платформа PREDICT breast cancer [97] и др. Однако также сохраняется проблема низкой согласованности оценки риска при использовании разных платформ [98]. Кроме того, разрабатываются комплексные иммуногистохимические прогностические модели, например, mIHC4 (modified immunohistochemical marker score), для которых показана хорошая корреляция с генетическими тестами [99].

Показания к использованию разных биомаркеров при РМЖ обобщены в рекомендациях ASCO от 2022 г. [79]. Согласно им, Ki67 может быть использован для оценки риска и решения вопроса об АХТ у пациенток в постменопаузе с ER+/HER2– РМЖ при поражении 0–3 ЛУ и недоступности генетических тестов. Как и в рекомендациях IKWG, наиболее информативными являются показатели<5% (низкий уровень) или>30% (высокий уровень). Также с целью решения вопроса об АХТ в данной группе пациенток могут быть использованы иммуногистохимические панели. Кроме того, в рекомендациях отмечается недостаток данных в отношении оценки изменения Ki67 после ЭНАТ для определения перехода к АХТ или адъювантной эндокринной терапии. Несмотря на ограничения, в рекомендациях ASCO отмечается, что у пациенток с ER+/HER2– РМЖ с поражением ЛУ в постменопаузе при наличии высокого риска рецидива и уровня Ki67≥20% возможно использование комбинированной эндокринной терапии и абемациклиба. Также в рекомендациях подробно освещается использование разных генетических тестов и обобщаются данные относительно новых биомаркеров, обсуждение которых выходит за рамки этого обзора.

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ИНТЕРПРЕТАЦИИ KI67 ПРИ РМЖ (IKWG, 2020)

Основные вопросы и проблемы аналитической валидности, сохраняющиеся в настоящее время, а также обобщенные данные по клинической значимости Ki67, освещены в рекомендациях IKWG от 2020 г. [13]. Рекомендации по стандартизации оценки Ki67 кратко приведены в табл. 2.

С целью уменьшения вариабельности оценки Ki67 между разными лабораториями IKWG была разработана стандартизированная методика оценки Ki67 (IKWG Scoring System [101]), которая была валидирована в исследованиях [102, 103]. В данной методике используется метод подсчета Global, который имеет меньшую вариабельность, чем оценка экспрессии в «горячих точках» (hot spot). Методика определения Ki67 по IKWG включает следующие этапы: выполнение калибровочных упражнений на сайте разработчика и установка приложения перед первым применением, световая микроскопия окрашенного образца, оценка области инвазивной опухоли и внесение в приложение долей (в процентах), которые в области опухоли занимают поля с пренебрежимо малым (отрицательным), низким, промежуточным и высоким индексом Ki67, оценка количества Ki67-позитивных (независимо от интенсивности и типа окрашивания) и негативных ядер в полях с разным уровнем

Таблица 2. Факторы, влияющие на оценку Ki67 (по [13], с сокращениями).

Фактор	Варианты	Комментарий
Преаналитический этап		
Тип образца	Пункционная биопсия или эксцизионная	Оба варианта возможны. Для разных типов образцов могут отличаться значения cut-off. Динамику Ki67 необходимо оценивать по образцам одного типа.
Фиксация	Префиксационная задержка (время тепловой и холодовой ишемии); толщина ткани; тип раствора для фиксации; время фиксации	Нарушения фиксации снижают уровень Ki67. Необходимо оценить целостность ядер и ядерное иммуногистохимическое окрашивание. Не использовать фиксацию в этаноле и декальцификацию. Фиксация в соответствии с руководством ASCO [100].
Особенности хранения	Парафиновые блоки или неокрашенные препараты	Длительное хранение фиксированных в формалине парафиновых блоков при комнатной температуре не влияет на уровень Ki67. Избегать длительного контакта препарата с воздухом.
Аналитический этап		
Извлечение антигена	Да/нет	Обязательно высокотемпературное извлечение.
Специфичные антитела	MIB или другие антитела к Ki67	MIB1 наиболее валидированы; часто используются 30–9, K2, MM1 и SP6. Для некоторых автоматизированных систем рекомендуется оценка определенных антител.
Колориметрические системы	Авидин-биотин-иммунопероксидазные или детекция полимеров или амплификация	Авидин-биотиновые системы имеют низкую чувствительность и заменены на детекцию полимеров или автоматизированные системы. Проблемы стандартизации амплификации.
Контрастное окрашивание	Полнота и интенсивность	Важно, чтобы все Ki67-негативные ядра были хорошо контрастированы (чтобы предотвратить завышение индекса Ki67).
Оценка/контроль качества	-	Необходима внутри каждой лаборатории и в программах внешнего контроля качества.
Оценка и интерпретация		
Метод оценки	Клеточный компонент, интенсивность окрашивания	1) Подсчет всех клеток инвазивной карциномы в области, где прокрашены все ядра. 2) Оценка доли позитивных клеток среди всех клеток в данной области. 3) Интенсивность окрашивания не учитывается.
Область чтения	Среднее значение по препарату или подсчет в «горячей точке»	Противоречивые данные: глобальная оценка более воспроизводима, но различия статистически не значимы.
Цифровые изображения	Визуальный или автоматизированный анализ	Валидирована методика визуальной оценки IKWG. Автоматизированные системы потенциально могут быть не хуже визуальной оценки.
Формат данных и пограничные значения	Категориальные или непрерывные	Индекс Ki67 лучше представлять в виде непрерывной переменной, выраженной в процентах. Для использования параметрических статистических методов необходима лог-трансформация.

индекса Ki67 (по 100 ядер в каждом из 4-х полей), вычисление взвешенного общего показателя (Weighted global score). При достаточном уровне опыта медиана времени для оценки одного образца по данному алгоритму составляет 9 минут [13]. Показатель Ki67, оцененный с помощью методики IKWG Global, является сильным предиктором ответа на неоадъювантную терапию [104].

Кроме того, в обновленных рекомендациях подробно обсуждается возможность использования автоматизированных модулей подсчета клеток для уменьшения субъективности оценки. В настоящее время разработаны как коммерческие, так и открытые онлайн-платформы, например, платформа QuPath [105]. Для повышения точности оценки в качестве вспомогательного инструмента IKWG предлагает применение приложения для смартфонов Ki67 scoring app. Также разрабатываются автоматизированные методы оценки с использованием машинного обучения [106]. Однако и в данном случае сохраняется проблема воспроизводимости при использовании разных сканеров и программ для оценки, хотя для части платформ подтверждена согласованность результатов оценки, сопоставимая с визуальной оценкой морфологами [107, 108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Ki67 представляет собой доступный и относительно недорогой иммуногистохимический маркер, имеющий прогностическое и предиктивное значение при РМЖ, подтвержденное многочисленными исследованиями. Учитывая ограничения применения новых генетических биомаркеров при РМЖ, включая их достаточно низкую доступность, высокую стоимость и неоднозначные данные относительно согласованности между отдельными тестами, использование иммуногистохимических маркеров, в частности Ki67, остается в настоящее время крайне актуальным.

При условии стандартизации патоморфологических и иммуногистохимических исследований биопсийного и операционного материала аналитическая валидность Ki67 может быть достижимой, для чего разрабатываются единые методики оценки, а также автоматизированные системы подсчета. С другой стороны, сохраняются проблемы интерпретации Ki67 при попадании его значений в промежуточную «серую» зону. Также открытым остается вопрос клинической значимости оценки изменения

Ki67 после индукционной ЭНАТ или НАХТ для определения дальнейшей тактики лечения, в связи с чем для формулирования более однозначных рекомендаций необходимо проведение дальнейших исследований.

В связи с описанными ограничениями, для достижения аналитической валидности и клинической значимости необходим тщательный внутренний и внешний контроль оценки Ki67 в патоморфологических лабораториях, предоставление в гистологических заключениях полной информации о методике оценки Ki67, а также учет ограничений применения данного маркера и использование иных показателей для определения прогноза и терапевтической тактики при попадании индекса Ki67 в промежуточные значения. Кроме того, авторы считают целесообразным проведение тренингов по внутрилабораторной воспроизводимости с использованием телемедицинских платформ, целью которых будет тренировка и оптимизация оценки индекса Ki67 патоморфологами. Клиническим онкологам также важно понимать преимущества и ограничения использования данного биомаркера для оптимального его использования в практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / МНИОИ им. П.А. Герцена \— филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России ; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с.*
2. *Houghton S.C., Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities : Breast Cancer// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021. Vol. 30, № 5. P. 822–844.*
3. *Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019 : A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019// JAMA Oncol. 2022. Vol. 8, № 3. P. 420–444.*
4. *Yeo S.K., Guan J.L. Breast Cancer : Multiple Subtypes within a Tumor?// Trends Cancer. 2017. Vol. 3, № 11. P. 753–60.*
5. *Loibl S., Poortmans P., Morrow M., Denkert C., Curigliano G. Breast cancer// Lancet. 2021. Vol. 397, № 10286. P. 1750–69.*
6. *Tsang J.Y.S., Tse G.M. Molecular Classification of Breast Cancer// Adv Anat Pathol. 2020. Vol. 27, № 1. P. 27–35.*
7. *Zubair M., Wang S., Ali N. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis// Front Pharmacol. 2021. Vol. 11. P. 632079.*
8. *Schonk D.M., Kuijpers H.J., van Drunen E., van Dalen C.H., Geurts van Kessel A.H., Verheijen R., Ramaekers F.C. Assignment of the gene (s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10// Hum Genet. 1989. Vol. 83, № 3. P. 297–9.*
9. *Gutschner T., Diederichs S. The hallmarks of cancer : a long non-coding RNA point of view// RNA Biol. 2012. Vol. 9, № 6. P. 703–19.*
10. *Davey M.G., Hynes S.O., Kerin M.J., Miller N., Lowery A.J. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer// Cancers (Basel). 2021. Vol. 13, № 17. P. 4455.*
11. *Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer : recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group// J Natl Cancer Inst. 2011. Vol. 103, № 22. P. 1656–64.*
12. *Arima N., Nishimura R., Osako T., Nishiyama Y., Fujisue M., Okumura Y. et al. The importance of tissue handling of surgically removed breast cancer for an accurate assessment of the Ki-67 index// J Clin Pathol. 2016. Vol. 69, № 3. P. 255–9.*
13. *Nielsen T.O., Leung S.C. Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S. et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer : Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group// J Natl Cancer Inst. 2021. Vol. 113, № 7. P. 808–19.*
14. *Romero Q., Bendahl P.O., Fernö M., Grabau D., Borgquist S. A novel model for Ki67 assessment in breast cancer// Diagn Pathol. 2014. Vol. 9. P. 118.*
15. *Shui R., Yu B., Bi R., Yang F., Yang W. An interobserver reproducibility analysis of Ki67 visual assessment in breast cancer// PLoS One. 2015. Vol. 10, № 5. P. e0125131.*
16. *Meermira D., Swain M., Gowrishankar S. Study of Ki-67 index in the molecular subtypes of breast cancer : Inter-observer variability and automated scoring// Indian J Cancer. 2020. Vol. 57, № 3. P. 289–95.*
17. *Focke C.M., Bürger H., van Diest P.J., Finsterbusch K., Gläser D., Korsching E., Decker T. ; German Breast Screening Pathology Initiative. Interlaboratory variability of Ki67 staining in breast cancer// Eur J Cancer. 2017. Vol. 84. P. 219–27.*
18. *College of American Pathologists. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast. URL : https : // documents.cap.org/ protocols/ Breast. Bmk_1.4.1.0. REL_CAPCP. pdf (дата обращения : 20.08.2022).*
19. *Tan P.H., Ellis I., Allison K., Brogi E., Fox S.B., Lakhani S. et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast// Histopathology. 2020. Vol. 77, № 2. P. 181–5.*
20. *Lebeau A., Denkert C. Aktualisierte WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma : Die wichtigsten Änderungen [Updated WHO classification of tumors of the breast : the most important changes] // Pathologe. 2021. Vol. 42, № 3. P. 270–80.*
21. *Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J. ; Panel members. Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009// Ann Oncol. 2009. Vol. 20, № 8. P. 1319–29.*
22. *Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J. ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer : highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011// Ann Oncol. 2011. Vol. 22, № 8. P. 1736–47.*
23. *Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : high-*

lights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // Ann Oncol. 2013. Vol. 24, № 9. P. 2206–23.

24. *Maisonneuve P., Disalvatore D., Rotmensz N., Curigliano G., Colleoni M., Dellapasqua S. et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes // Breast Cancer Res. 2014. Vol. 16, № 3. P. R65.*
25. *Kurozumi S., Matsumoto H., Hayashi Y., Tozuka K., Inoue K., Horiguchi J. et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/ HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index // BMC Cancer. 2017. Vol. 17, № 1. P. 354.*
26. *Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M. et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 // Ann Oncol. 2015. Vol. 26, № 8. P. 1533–46.*
27. *Hida A.I., Oshiro Y., Inoue H., Kawaguchi H., Yamashita N., Moriya T. Visual assessment of Ki67 at a glance is an easy method to exclude many luminal-type breast cancers from counting 1000 cells // Breast Cancer. 2015. Vol. 22, № 2. P. 129–34.*
28. *Raap M., Ließem S., Rüschoff J., Fisseler-Eckhoff A., Reiner A., Dirnhofer S. et al. Quality assurance trials for Ki67 assessment in pathology // Virchows Arch. 2017. Vol. 471, № 4. P. 501–508.*
29. *Leung S.C. Y., Nielsen T.O., Zabaglo L.A., Arun I., Badve S.S., Bane A.L. et al. Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections : an international multicentre collaboration // Histopathology. 2019. Vol. 75, № 2. P. 225–35.*
30. *Kadivar M., Aram F. Assessment of Ki67 in Breast Cancer : A Comparison Between the Eye-10 Method, Stepwise Counting Strategy, and International System of Ki67 Evaluation // Iran J Pathol. 2020. Vol. 15, № 1. P. 13–18.*
31. *van den Berg E.J., Duarte R., Dickens C., Joffe M., Mohanlal R. Ki67 Immunohistochemistry Quantification in Breast Carcinoma : A Comparison of Visual Estimation, Counting, and ImmunoRatio // Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2021. Vol. 29, № 2. P. 105–11.*
32. *Muftah A.A., Aleskandarany M.A., Al-Kaabi M.M., Sonbul S.N., Diez-Rodriguez M., Nolan C.C. et al. Ki67 expression in invasive breast cancer : the use of tissue microarrays compared with whole tissue sections // Breast Cancer Res Treat. 2017. Vol. 164, № 2. P. 341–8.*
33. *Lombardi A., Lazzeroni R., Bersigotti L., Vitale V., Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer : A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up // Breast Cancer (Dove Med Press). 2021 Vol. 13. P. 213–7.*
34. *Maranta A.F., Broder S., Fritzsche C., Knauer M., Thürlimann B., Jochum W., Ruhstaller T. Do YOU know the Ki-67 index of your breast cancer patients? Knowledge of your institution's Ki-67 index distribution and its robustness is essential for decision-making in early breast cancer // Breast. 2020. Vol. 51. P. 120–6.*
35. *Клинические рекомендации : Рак молочной железы. 2021. URL : https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf (дата обращения : 20.08.2022).*
36. *Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer : a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients // Breast Cancer Res Treat. 2015. Vol. 153, № 3. P. 477–91.*
37. *Tashima R., Nishimura R., Osako T., Nishiyama Y., Okumura Y., Nakano M. et al. Evaluation of an Optimal Cut-Off Point for the Ki-67 Index as a Prognostic Factor in Primary Breast Cancer : A Retrospective Study // PLoS One. 2015. Vol. 10, № 7. P. e0119565.*
38. *Cho U., Kim H.E., Oh W.J., Yeo M.K., Song B.J., Lee A. The Long-term Prognostic Performance of Ki-67 in Primary Operable Breast Cancer and Evaluation of Its Optimal Cutoff Value // Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016. Vol. 24, № 3. P. 159–66.*
39. *Ohara M., Matsuura K., Akimoto E., Noma M., Doi M., Nishizaka T. et al. Prognostic value of Ki67 and p53 in patients with estrogen receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer : Validation of the cut-off value of the Ki67 labeling index as a predictive factor // Mol Clin Oncol. 2016. Vol. 4, № 4. P. 648–54.*
40. *Fasching P.A., Gass P., Häberle L., Volz B., Hein A., Hack C.C. et al. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer // Breast Cancer Res Treat. 2019. Vol. 175, № 3. P. 617–25.*
41. *Viale G., Hanlon Newell A.E., Walker E., Harlow G., Bai I., Russo L. et al. Ki-67 (30–9) scoring and differentiation of Luminal A- and Luminal B-like breast cancer subtypes // Breast Cancer Res Treat. 2019. Vol. 178, № 2. P. 451–8.*
42. *Gallardo A., Garcia-Valdecasas B., Murata P., Teran R., Lopez L., Barnadas A., Lerma E. Inverse relationship between Ki67 and survival in early luminal breast cancer : confirmation in a multivariate analysis // Breast Cancer Res Treat. 2018. Vol. 167, № 1. P. 31–7.*
43. *Varga Z., Li Q., Jochum W., Perriard U., Rau T., Tille J.C. et al. Ki-67 assessment in early breast cancer : SAKK28/ 12 validation study on the IBCSG VIII and IBCSG IX cohort // Sci Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 13534.*
44. *Denkert C., Budczies J., Regan M.M., Loibl S., Dell'Orto P., von Minckwitz G. et al. Clinical and analytical validation of Ki-67 in 9069 patients from IBCSG VIII+IX, BIG1–98 and GeparTrio trial : systematic modulation of interobserver variance in a comprehensive in silico ring trial // Breast Cancer Res Treat. 2019. Vol. 176, № 3. P. 557–68.*
45. *Yang Z.J., Liu Y.X., Huang Y., Chen Z.J., Zhang H.Z., Yu Y. et al. The regrouping of Luminal B (HER2 negative), a better discriminator of outcome and recurrence score // Cancer Med. 2022. doi:10.1002/cam4.5089.[Epub ahead of print.].*
46. *Criscitiello C., Disalvatore D., De Laurentiis M., Gelao L., Fumagalli L., Locatelli M. et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer // Breast. 2014. Vol. 23, № 1. P. 69–75.*

47. *Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A. Jr., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérez J. et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2–98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer // Eur J Cancer. 2015. Vol. 51, № 12. P. 1481–9.*
48. *Li L., Han D., Wang X., Wang Q., Tian J., Yao J. et al. Prognostic values of Ki-67 in neoadjuvant setting for breast cancer : a systematic review and meta-analysis // Future Oncol. 2017. Vol. 13, № 11. P. 1021–34.*
49. *Chen X., He C., Han D., Zhou M., Wang Q., Tian J. et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer : a systematic review and meta-analysis // Future Oncol. 2017. Vol. 13, № 9. P. 843–57.*
50. *Ács B., Zámbó V., Vízkeleti L., Szász A.M., Madaras L., Szentmártoni G. et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Diagn Pathol. 2017. Vol. 12, № 1. P. 20.*
51. *Chen R., Ye Y., Yang C., Peng Y., Zong B., Qu F. et al. Assessment of the predictive role of pretreatment Ki-67 and Ki-67 changes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy according to the molecular classification : a retrospective study of 1010 patients // Breast Cancer Res Treat. 2018. Vol. 170, № 1. P. 35–43.*
52. *Boughey J.C., Hoskin T.L., Goetz M.P. Neoadjuvant Chemotherapy and Nodal Response Rates in Luminal Breast Cancer : Effects of Age and Tumor Ki67 // Ann Surg Oncol. 2022. Vol. 29, № 9. P. 5747–56.*
53. *Choi H.J., Lee J.H., Jung C.S., Lee J.E., Jung Y.J., Lee S. et al. Factors Affecting Pathologic Complete Remission in Patients with Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy // Oncology. 2022. doi:10.1159/000526155. [Epub ahead of print].*
54. *Holanek M., Selingerova I., Fabian P., Coufal O., Zapletal O., Petrakova K. et al. Biomarker Dynamics and Long-Term Treatment Outcomes in Breast Cancer Patients with Residual Cancer Burden after Neoadjuvant Therapy // Diagnostics (Basel). 2022. Vol. 12, № 7. P. 1740.*
55. *Kim J.Y., Oh J.M., Lee S.K., Yu J., Lee J.E., Kim S.W. et al. Improved Prediction of Survival Outcomes Using Residual Cancer Burden in Combination With Ki-67 in Breast Cancer Patients Underwent Neoadjuvant Chemotherapy // Front Oncol. 2022. Vol. 12. P. 903372.*
56. *Matsubara N., Mukai H., Masumoto M., Sasaki M., Naito Y., Fujii S, Wada N. Survival outcome and reduction rate of Ki-67 between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non-pCR // Breast Cancer Res Treat. 2014. Vol. 147, № 1. P. 95–102.*
57. *Montagna E., Bagnardi V., Viale G., Rotmensz N., Sporchia A., Cancello G. et al. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann Oncol. 2015. Vol. 26, № 2. P. 307–13.*
58. *Rossi L., Verrico M., Tomao S., Ricci F., Fontana A., Spinelli G.P. et al. Expression of ER, PgR, HER-2, and Ki-67 in core biopsies and in definitive histological specimens in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // Cancer Chemother Pharmacol. 2020. Vol. 85, № 1. P. 105–11.*
59. *Pistelli M., Merloni F., Crocetti S., Scortichini L., Tassone L., Cantini L. et al. Prognostic Impact of Ki-67 Change in Locally Advanced and Early Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy : A Single Institution Experience // J Oncol. 2021. Vol. 2021. P. 5548252.*
60. *von Minckwitz G., Schmitt W.D., Loibl S., Müller B.M., Blohmer J.U., Sinn B.V. et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer // Clin Cancer Res. 2013. Vol. 19, № 16. P. 4521–31.*
61. *Ding Y., Ding K., Qian H., Yu X., Zou D., Yang H. et al. Impact on survival of estrogen receptor, progesterone receptor and Ki-67 expression discordance pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 4. P. e0231895.*
62. *Tan S., Fu X., Xu S., Qiu P., Lv Z., Xu Y., Zhang Q. Quantification of Ki67 Change as a Valid Prognostic Indicator of Luminal B Type Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy // Pathol Oncol Res. 2021. Vol. 27. P. 1609972.*
63. *Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Griffith C. et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival // Clin Cancer Res. 2005. Vol. 11, № 2Pt 2. P 951s-8s.*
64. *Ellis M.J., Miller W.R., Tao Y., Evans D.B., Chaudri Ross H.A., Miki Y. et al. Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial // Breast Cancer Res Treat. 2009. Vol. 116, № 2. P. 371–8.*
65. *Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Lin L., Snider J., Prat A. et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer : clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031 // J Clin Oncol. 2011. Vol. 29, № 17. P. 2342–9.*
66. *Zhang A., Wang X., Fan C., Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer // Front Endocrinol (Lausanne). 2021. Vol. 12. P. 87244.*
67. *Ellis M.J., Tao Y., Luo J., A'Hern R., Evans D.B., Bhatnagar A.S. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics // J Natl Cancer Inst. 2008. Vol. 100, № 19. P. 1380–8.*
68. *Lerebours F., Pulido M., Fourme E., Debled M., Becette V., Bonnefoi H. et al. Predictive factors of 5-year relapse-free survival in HR+ / HER2– breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy : pooled analysis of two phase 2 trials // Br J Cancer. 2020. Vol. 122, № 6. P. 759–65.*
69. *Smith I., Robertson J., Kilburn L., Wilcox M., Evans A., Holcombe C. et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer*

(POETIC) : an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial// Lancet Oncol. 2020. Vol. 21, № 11. P. 1443–54.

70. *Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Goncalves R., Sanati S., Creighton C.J. et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer : Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance) // J Clin Oncol. 2017. Vol. 35, № 10. P. 1061–69.*
71. *Johnston S.R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M., Zhang Q.Y. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2–, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) // J Clin Oncol. 2020. Vol. 38, № 34. P. 3987–98.*
72. *Alternate Approaches for Clinical Stage II or III Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Neoadjuvant Treatment (ALTERNATE) in Postmenopausal Women : A Phase III Study. URL : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953588 (дата обращения : 20.08.2022).*
73. *Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., Weber W.P., Poortmans P., Regan M.M. et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer : the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021// Ann Oncol. 2021. Vol. 32, № 10. P. 1216–35.*
74. *Thomssen C., Balic M., Harbeck N., Gnant M.St. Gallen/ Vienna 2021 : A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer// Breast Care (Basel). 2021. Vol. 16, № 2. P. 135–43.*
75. *Hacking S.M., Yakirevich E., Wang Y. From Immunohistochemistry to New Digital Ecosystems : A State-of-the-Art Biomarker Review for Precision Breast Cancer Medicine// Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 14. P. 3469.*
76. *Syed Y.Y. Oncotype DX Breast Recurrence Score®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer// Mol Diagn Ther. 2020. Vol. 24, № 5. P. 621–32.*
77. *Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., Pritchard K.I., Albain K.S., Hayes D.F. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer// N Engl J Med. 2018. Vol. 379, № 2. P. 111–21.*
78. *Nitz U., Gluz O., Christgen M., Kates R.E., Clemens M., Malter W. et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients : five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial// Breast Cancer Res Treat. 2017. Vol. 165, № 3. P. 573–83.*
79. *Andre F., Ismaila N., Allison K.H., Barlow W.E., Collyar D.E., Damodaran S. et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer : ASCO Guideline Update// J Clin Oncol. 2022. Vol. 40, № 16. P. 1816–37.*
80. *Brandão M., Pondé N., Piccart-Gebhart M. Mammaprint™: a comprehensive review// Future Oncol. 2019. Vol. 15, № 2. P. 207–24.*
81. *Drukker C.A., Bueno-de-Mesquita J.M., Retèl V.P., van Harten W.H., van Tinteren H., Wesseling J. et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study// Int J Cancer. 2013. Vol. 133, № 4. P. 929–36.*
82. *Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J., Slaets L., Viale G., Delaloge S. et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer// N Engl J Med. 2016. Vol. 375, № 8. P. 717–29.*
83. *Wallden B., Storhoff J., Nielsen T., Dowidar N., Schaper C., Ferree S. et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay// BMC Med Genomics. 2015. Vol. 8. P. 54.*
84. *Puppe J., Seifert T., Eichler C., Pilch H., Mallmann P., Malter W. Genomic Signatures in Luminal Breast Cancer// Breast Care (Basel). 2020. Vol. 15, № 4. P. 355–65.*
85. *Gnant M., Filipits M., Greil R., Stoeger H., Rudas M., Bago-Horvath Z. et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk : using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone// Ann Oncol. 2014. Vol. 25, № 2. P. 339–45.*
86. *Ohnstad H.O., Borgen E., Falk R.S., Lien T.G., Aaserud M., Sveli M.A. T. et al. Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up// Breast Cancer Res. 2017. Vol. 19, № 1. P. 120.*
87. *Глобал Индекс РМЖ (Global Index BC). URL: http://globalindexbc.ru/ (дата обращения 20.08.2022).*
88. *Hall P.S., Smith A., Hulme C., Vargas-Palacios A., Makris A., Hughes-Davies L. et al. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer : The OPTIMA Prelim Trial// Value Health. 2017. Vol. 20, № 10. P. 1311–18.*
89. *Kjällquist U., Acs B., Margolin S., Karlsson E., Kessler L.E., Garcia Hernandez S. et al. Real World Evaluation of the Prosigna/ PAM50 Test in a Node-Negative Postmenopausal Swedish Population : A Multicenter Study// Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 11. P. 2615.*
90. *Markopoulos C., van de Velde C., Zarca D., Ozmen V., Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer : Do all genomic tests provide the same information?// Eur J Surg Oncol. 2017. Vol. 43, № 5. P. 909–920.*
91. *Bartlett J.M., Bayani J., Marshall A., Dunn J.A., Campbell A. et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial : No Test Is More Equal Than the Others// J Natl Cancer Inst. 2016. Vol. 108, № 9. P. djw050.*
92. *Buus R., Sestak I., Kronenwett R., Ferree S., Schnabel C.A., Baehner F.L. et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index : A TransATAC Study// J Clin Oncol. 2021. Vol. 39, № 2. P. 126–135.*
93. *Fernandez-Martinez A., Pascual T., Perrone G., Morales S., de la Haba J., González-Rivera M. et al. Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer// Oncotarget. 2017. Vol. 8, № 13. P. 21930–7.*
94. *Noske A., Anders S.I., Ettl J., Hapfelmeier A., Steiger K. et al. Risk stratification in luminal-type breast cancer : Comparison*

of Ki-67 with EndoPredict test results// Breast. 2020. Vol. 49. P. 101–107.

95. *Amezcua-Gálvez J.E., Lopez-Garcia C.A., Villarreal-Garza C., Lopez-Rivera V., Canavati-Marcos M., Santuario-Facio S. et al. Concordance between Ki-67 index in invasive breast cancer and molecular signatures : EndoPredict and MammaPrint// Mol Clin Oncol. 2022. Vol. 17, № 3. P. 132.*
96. *University of Tennessee Medical Center. Updated Breast Cancer Nomograms : Prediction for a Low-risk and a High-risk Oncotype DX Recurrence Score. URL:https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator/ (дата обращения : 20.08.2022).*
97. *Predict Breast Cancer. URL : https : // breast.predict.nhs.uk/ (дата обращения 20.08.2022).*
98. *Slembrouck L., Vanden Bempt I., Wildiers H., Smeets A., Van Rompuy A.S., Van Ongeval C. et al. Concordance between results of inexpensive statistical models and multigene signatures in patients with ER+ / HER2– early breast cancer// Mod Pathol. 2021. Vol. 34, № 7. P. 1297–1309.*
99. *Yamaguchi K., Matsunuma R., Hayami R., Tsuneizumi M. Comparison of the Modified Immunohistochemical Marker Score and 21-Gene Recurrence Score Assay in Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer// Oncology. 2022. Vol. 100, № 3. P. 155–62.*
100. *Wolff A.C., Hammond M.E. H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M. S. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update// J Clin Oncol. 2018. Vol. 36, № 20. P. 2105–22.*
101. *International Ki67 in Breast Cancer Working Group. URL: https://www.ki67inbreastcancerwg.org/ (дама обращения : 20.08.2022).*
102. *Polley M.Y., Leung S.C., Gao D., Mastropasqua M.G., Zabaglo L.A., Bartlett J.M. et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring// Mod Pathol. 2015. Vol. 28, № 6. P. 778–86.*
103. *Leung S.C. Y., Nielsen T.O., Zabaglo L., Arun I., Badve S.S., Bane A.L. et al. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67 : phase 3 of an international multicenter collaboration// NPJ Breast Cancer. 2016. Vol. 2. P. 16014.*
104. *Тележникова И.М., Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Шурыгина Е.И., Сетдикова Г.Р. Применение методики визуальной интерпретации Global для оценки Ki67 при раке молочной железы// Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № S3. С. 124–5.*
105. *Boyaci C., Sun W., Robertson S., Acs B., Hartman J. Independent Clinical Validation of the Automated Ki67 Scoring Guideline from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group// Biomolecules. 2021. Vol. 11, № 11. P. 1612.*
106. *Negahbani F., Sabzi R., Pakniyat Jahromi B., Firouzabadi D., Movahedi F., Kohandel Shirazi M. et al. PathoNet introduced as a deep neural network backend for evaluation of Ki-67 and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer// Sci Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 8489.*
107. *Acs B., Pelekanou V., Bai Y., Martinez-Morilla S., Toki M., Leung S.C. Y. et al. Ki67 reproducibility using digital image analysis : an inter-platform and inter-operator study// Lab Invest. 2019. Vol. 99, № 1. P. 107–117.*
108. *Rimm D.L., Leung S.C. Y., McShane L. M., Bai Y., Bane A.L., Bartlett J.M. S. et al. An international multicenter study to evaluate reproducibility of automated scoring for assessment of Ki67 in breast cancer// Mod Pathol. 2019. Vol. 32, № 1. P. 59–69.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-39-42

Цитирование: Багрова С. Г. Бессимптомные метастазы в кости при раке молочной железы. «Лечить нельзя наблюдать» — где можно поставить запятую? Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 39–42.

БЕССИМПТОМНЫЕ МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. «ЛЕЧИТЬ НЕЛЬЗЯ НАБЛЮДАТЬ» — ГДЕ МОЖНО ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?

С.Г. Багрова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Для корреспонденции: ***s.bagrova@mail.ru***

Резюме: Метастатическое поражение костей при раке молочной железы является актуальной проблемой. Большинству пациентов показано назначение остеомодифицирующей терапии. В статье определен портрет пациентки, для которой применение антирезорбтивных средств может быть отложено или отменено.

Ключевые слова: метастазы в костях, остеомодифицирующие агенты, антирезорбтивная терапия, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносумаб

Метастатическое поражение костей при раке молочной железы остается актуальной проблемой несмотря на прогресс в ранней диагностике этого заболевания и успехи противоопухолевого лекарственного лечения. Частота метастатического поражения скелета при раке молочной железы (РМЖ) составляет по разным данным 65–75%, незначительно «уступая» лишь раку простаты и множественной миеломе [1].

Возможности лечения пациентов с метастазами в костях существенно расширились в последние десятилетия благодаря внедрению в клиническую практику препаратов, тормозящих костную резорбцию — остеомодифицирующих агентов (ОМА). Именно ОМА вышли на первый план паллиативного лечения этих больных, заменив дистанционное облучение, длительное время используемое с анальгезирующей целью, а также для предотвращения переломов костей [2].

Бисфосфонаты — группа препаратов, аналогов пирофосфата костного матрикса, берет свое начало с создания клодроната в 1992 году. Применение его при РМЖ позволило существенно снизить частоту скелетных событий. Последующие поколения препаратов этой группы показывали все большую эффективность: в 1996г в клинику пришел памидронат, в 2002–2003г — ибандронат и, наконец, золедронат, который явился самым активным бисфосфонатом и прочно занял позиции в клинических рекомендациях по сопроводительной терапии при наличии у больного метастазов в костной ткани любых солидных опухолей.

В 2010 г открылись новые возможности в этой области: появился первый и пока единственный таргетный препарат, воздействующий на костную резорбцию — деносумаб.

Чтобы понять механизм действия ОМА необходимо напомнить о существовании так называемого порочного круга костной деструкции. Опухолевые клетки попадают в кость гематогенным путем. Находясь в костном микроокружении, они продуцируют цитокины и факторы роста, которые стимулируют остеобласты на выработку особого белка RANK-L (лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В). Соединение RANK-лиганда с рецепторами RANK на поверхности молодых остеокластов ведет к запуску их созревания, происходит их активация и начинается резорбция костной ткани. В то же время, в процессе рассасывания кости высвобождаются другие биологически активные вещества (факторы роста: тромбоцитарный, инсулиноподобный, прохондрогенный, эпидермальный и др.), которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию самих опухолевых клеток. Так поддерживается порочный круг костной резорбции.

Бисфосфонаты нарушают метаболизм остеокластов, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируют естественную гибель остеокластов — апоптоз. Деносумаб, являясь антителом, связывает RANK-лиганд, препятствуя тем самым созреванию остеокластов, снижает само их количество, не включаясь в костный матрикс [1,2].

Цели применения ОМА при метастатическом процессе следующие:

- предотвращение/отсрочка скелетных событий (переломов, хирургических вмешательств, назначения лучевой терапии);
- купирование болевого синдрома;
- улучшение качества жизни; мобильности;
- снижение потребности в постороннем уходе;

- сохранение финансовых ресурсов за счет предотвращения ЛТ, хирургических пособий, обращений за медицинской помощью.

В клинических рекомендациях практически всех медицинских сообществ больным раком молочной железы назначение золедроновой кислоты или деносумаба показано сразу при выявлении метастазов в костной ткани [1–4].

С таким однозначным подходом согласны не все. Ряд специалистов-онкомаммологов считают, что не стоит прибегать к остеомодифицирующей терапии при бессимптомных метастазах в костях [5].

Оправдан ли такой подход?

Для начала необходимо определить само понятие «бессимптомные метастазы в костях».

Как известно, симптомами поражения скелета является боль (чаще всего), деформации скелета и связанные с этим нарушения мобильности и повседневной жизнедеятельности. В тяжелых случаях, при прогрессировании метастазов и развитии скелетных осложнений, мы имеем клиническую картину перелома, компрессии спинного мозга, метаболических нарушений при гиперкальциемии [1–3].

А если никаких симптомов нет? Оправдывает ли это отказ от лечения? Отсутствие жалоб у пациентки с наличием литического очага в одном из шейных позвонков не может быть расценено как бессимптомное. Антирезорбтивное лечение несомненно должно быть назначено, ведь возможные последствия этого состояния могут быть весьма трагическими.

Так в каких же клинических ситуациях можно повременить с назначением ОМА? А когда отказаться полностью? Дискуссии на эту тему продолжаются. Приведем несколько аргументов.

Как известно, РМЖ относится к опухолям, чувствительным к лекарственному лечению. Заболевание чаще поражает старшую возрастную категорию женщин. Подавляющее число случаев РМЖ по молекулярному подтипу является люминальным раком. Зная о высокой эффективности гормонотерапии, при низком риске костных осложнений можно отложить назначение ОМА у таких больных.

Метастазы в костной ткани при раке молочной железы, как правило, носят смешанный характер, то есть содержат как литические, так и бластические участки. Для клинициста важно не столько определение типа метастаза, сколько их локализация в скелете. Излюбленными костями для метастазирования являются позвоночный столб (особенно грудной и поясничный отделы), кости таза; реже — ребра, трубчатые кости, свод черепа; крайне редко — мелкие кости конечностей, лицевой скелет. Таким образом, если у пациентки имеются метастазы в костях опорного скелета — откладывать антирезорбтивную терапию не стоит. За очагами, расположенными, скажем, в ребрах или костях черепа, особенно если они немногочисленны, можно наблюдать [1,5,6, 7].

А насколько безопасны остеомодифицирующие препараты?

Наиболее частым побочным явлением бисфосфонатов является их нефротоксичность. Частота НЯ со стороны почек при применении золедроновой кислоты составляет около 12%, деносумаб не обладает почечной токсичностью, однако в большей степени способствует гипокальциемии. Кроме того, острофазовые реакции после введения золедроната (оссалгии, миалгии, гипертермия) наблюдаются у каждого пятого пациента [8]. Определение уровня креатинина является обязательным условием перед назначением БФ. Пациентка с хронической болезнью почек, к тому же получающая цитостатическое лечение — явно не кандидат на раннее назначение золедроновой кислоты. Взвесив соотношение «риск-польза» назначение золедроната можно отложить, хотя бы до окончания химиотерапии.

Противопоказанием для введения ОМА является гипокальциемия. Данное состояние, как правило, протекает без выраженных клинических симптомов и регистрируется лишь лабораторно. Отслеживание концентрации кальция в сыворотке крови в рутинной практике затруднен. К тому же, поскольку все больные на протяжении всего периода терапии ОМА должны получать сопутствующее лечение препаратами кальция и витамином Д, имеет большое значение комплаентность больной. Возможности врачебного контроля этих рекомендаций представляются весьма сомнительными. Поэтому, при отсутствии возможности регулярно выполнять лабораторный мониторинг, во избежание гипокальциемии, нужно отказаться от применения ОМА, особенно если риск развития костных осложнений у конкретной пациентки невелик.

Самым грозным осложнением использования антирезорбтивных средств является остеонекроз челюсти (ОНЧ). Частота его возрастает с длительностью терапии и составляет при применении золедроновой кислоты по литературным данным от 1,2 до 6,2%; при применении деносумаба — от 1,8 до 4,2%. Совместное использование ОМА с антиангиогенными препаратами, кортикостероидами резко повышает вероятность возникновения данного осложнения. Клиника остеонекроза часто стерта и диагностируется только при участии стоматолога. В 65% случаев провоцирующим фактором является экстракция зуба; из всех описанных случаев более чем в 70% поражается нижняя челюсть [1,3,5,8,10].

Критериями диагноза медикаментозного (препарат-ассоциированного) ОНЧ являются наличие всех нижеперечисленных факторов:

- наличие обнаженного участка костной ткани на протяжении 8 недель;
- применение ОМА, антиангиогенных, мультитаргетных препаратов в анамнезе;
- отсутствие метастатического поражения кости;
- отсутствие ЛТ на кости лицевого скелета.

Купирование данного осложнения не всегда простая задача. Применяются как консервативные методы (полоскания, антибиотикотерапия, аппликации), так и хирургические (удаление секвестров и даже резекция кости). Ведущее значение имеет профилактика.

При назначении ОМА рекомендовано провести санацию полости рта, информировать больную о необходимости поддерживать здоровье полости рта, однако, контролировать исполнение этих рекомендаций в реальной практике онкологу весьма проблематично. Таким образом, пациентка с наличием стоматологической патологии, скажем, зубов с плохим прогнозом, плохо контролируемых зубных конструкций, а также пациентка, планирующая в ближайшей перспективе протезирование зубов, явно не является кандидатом для лечения деносумабом или золедроновой кислотой. Прибегнуть к этому лечению можно только удостоверившись в удовлетворительном состоянии зубов и десен.

Особую категорию пациенток представляют больные с наличием как метастазов в кости, так и множественных висцеральных метастазов. Клиническая практика показывает, что именно диссеминация опухоли в печень, легкие и другие органы (часто головной мозг) определяют прогноз пациентки. При отсутствии болевого синдрома, низком риске скелетных осложнений, назначение антирезорбтивной терапии в таких случаях представляется нецелесообразным, поскольку процесс костного ремоделирования не является быстрым, занимает, как правило, от нескольких месяцев до 1 года. Поэтому важно оценить ожидаемую продолжительность жизни: если она составляет менее 3 месяцев — остеотропная терапия не показана [3,5,6,7].

Существуют литературные данные о влиянии образа жизни на прогноз появления метастазов в костной ткани и развития ряда осложнений, в частности остеонекроза челюсти. Исследование японских авторов во главе с Tanda N. и др. посвящено корреляции между чувствительностью к алкоголю и частотой метастазирования в кости и связанных со скелетом событий при первичном операбельном раке молочной железы. Гиперчувствительность к алкоголю определяется генетическим дефицитом фермента алкогольдегидрогеназы-2, в результате чего нарушается метаболизм этанола в организме, создается избыточная концентрация эндогенного ацетальдегида, что проявляется покраснением лица, тошнотой, тахикардией. Изменяется микробиота полости рта, нарушаются процессы кроветворения и другие более сложные метаболические каскады. Ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 332 пациентки, позволило доказать, что женщины с повышенной чувствительностью к алкоголю (N = 45) в большей степени подвержены метастазированию в кости, чем женщины с низкой чувствительностью (N = 287): 60,6% по сравнению с 25,1% соответственно; у них чаще возникли скелетные осложнения: 22,3% по сравнению с 9,0%. Один случай ОНЧ в этом исследовании также зарегистрирован в группе больных с дефектом фермента алкогольдегидрогеназы-2 [11].

Суммируя имеющуюся информацию, «клинический портрет» пациентки, у которой имеется низкий риск костных осложнений и которой не стоит торопиться назначать остеомодифицирующую терапию представляется следующим:

- люминальный молекулярный подтип опухоли;
- немногочисленные метастазы, смешанный/бластический характер очагов;
- расположение метастатических очагов в костях, не несущих опорную нагрузку;
- коморбидность больной: нарушение функции почек, длительный прием кортикостероидов;
- неудовлетворительная санация полости рта, запланированные стоматологические процедуры;
- невозможность лабораторного мониторинга (креатинин, кальций);
- ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев;
- низкая чувствительность к этанолу по данным анамнеза.

Несомненно, решение о том, какие из вышеперечисленных факторов будут иметь значение в выборе тактики (назначения лечения или динамического наблюдения за больной с метастазами в костях) будет принимать врач.

Подход к назначению ОМА должен быть персонализированным и определяться в каждом конкретном случае врачом-онкологом или лучше мультидисциплинарной командой. Необходимо оценивать показания к назначению бисфосфонатов или деносумаба на протяжении всего периода лечения больной. [1,3].

Большинство имеющихся наблюдательных исследований по антирезорбтивной терапии показывают, что среднее время от момента диагностики метастазов в скелете до получения первой дозы ОМА при разных солидных опухолях в большинстве европейских стран составляет не менее 3 месяцев, превалирующим показанием к назначению является наличие болевого синдрома [6,7]. Принимая этот факт, отсроченное начало применения этих препаратов не представляется критичным для пациентов с бессимптомными метастазами рака молочной железы в костной ткани. Зачастую запятую можно поставить подальше: «Лечить нельзя, наблюдать».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Конп М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 38.*
2. *von Moos R. Costa L. Gonzalez-Suarez E. et al. Management of bone health in solid tumours : from bisphosphonates to a monoclonal antibody. Cancer Treat Rev. 2019 ; 76 : 57–67.*
3. *Coleman R, et al. Bone health in cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020 : S0923–7534 (20) 39995–6.*
4. *NCCN Guidelines Version 1.2022. Adult Cancer Pain/ https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413.*
5. *O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al : Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 10 : CD003474, 2017.*

6. *Roger von Moosa, Jean-Jacques Bodyb, Alex Riderc et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. Journal of Bone Oncology 11 (2018) 1–9.*
7. *Guy Hechmati, A. Brett Hauber et al. Patients' preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. Supportive Care in Cancer 2323, pages21–28 (2015).*
8. *Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH : Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment : A meta- analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett 7 : 2014.*
9. *HenryD, Vadhan-RajS, HirshV, etal : Delayingskeletal-relatedevents inarandomizedphase3 studyofdenosumabversuszoledronicacid inpatientswithadvancedcancer : Ananalysisof2017 datafrompatientswithsolidtumors. Support Care Cancer 22 : 679, 2014.*
10. *Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw : prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer Treat Rev. 2018 ; 69 : 177–187.*
11. *Tanda N, Tada H, Washio J, Takahashi N, Ishida T, Koseki T (2022) Influence of alcohol sensitivity on bone metastases and skeletal-related events in primary operable breast cancer : A retrospective cohort study. PLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269335/ June 3, 2022*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-43-47

Цитирование: Измайлов А. А., Аюпов Р. Т., Рахимов Р. Р., Султанбаев А. В., Закирова Л. К. Организация лекарственного обеспечения онкологических пациентов — опыт Республики Башкортостан. Злокачественные опухоли ; #3s1 : 43–47.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ — ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, Р.Р. Рахимов, А.В. Султанбаев, Л.К. Закирова

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа, Республика Башкортостан
Для корреспонденции: Рахимов Радмир Радимович, ***radmir-rr@mail.ru***

Аннотация: Лекарственное обеспечение онкологических больных включает три источника финансирования. Средства федерального и регионального бюджетов выделяются на обеспечение доступности лекарственной противоопухолевой терапии льготникам [1,2]. Медицинская помощь онкологическим больным в условиях круглосуточного (КС) и дневного стационара (ДС) выполняется за счет средств системы ОМС. Она осуществляется всем пациентам вне зависимости от наличия льготы [3,4]. В данной статье мы отразили собственный опыт обеспечения лекарственными противоопухолевыми препаратами онкологических пациентов Республики Башкортостан. Медицинский туризм является одним из самых передовых направлений в развитии здравоохранения любого региона РФ. Проведением лекарственной противоопухолевой терапии в условиях дневного и круглосуточного стационара для иностранных граждан, не имеющих российского полиса обязательного медицинского страхования, является дополнительным источника дохода ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Мы описали объем платных услуг для данной категории иностранных граждан.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, региональная льгота

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения злокачественные новообразования занимают второе место в структуре заболеваемости после сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Учитывая последние достижения в диагностике и лечении онкологических заболеваний, появился тренд в росте потребления лекарственных противоопухолевых препаратов [6]. Руководители системы здравоохранения проявляют заинтересованность ко всем видам медицинской помощи по профилю онкология, учитывая высокую социальную значимость данных заболеваний, особенно к разделу лекарственного обеспечения онкологических пациентов [7]. Предоставление лекарственных противоопухолевых препаратов осуществляется онкологическим больным из различных источников. Лекарственного обеспечение федеральных льготников производится из федерального бюджета согласно программе «Обеспечение из федерального бюджета необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан» (ОНЛС) [8,9]. Региональные льготники получают лекарственные препараты из бюджетов субъектов РФ. За счет средств федерального фонда обязательного медицинского страхования закупаются лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, для онкологических пациентов для лечения в круглосуточном и дневном стационарах [10].

Цель: анализ источников лекарственного обеспечения онкологических пациентов в Республике Башкортостан в 2021–2022 гг.

Материалы и методы

Отдел противоопухолевой лекарственной терапии существует с 1 июля 2019 года на основании приказа ГАУЗ РКОД Минздрава РБ № 346 «Об организации отдела противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД Минздрава РБ». В целом, штатное расписание, организационная структура и техническая оснащённость данного подразделения соответствует требованиям указанных нормативных актов.

Работа отдела противоопухолевой лекарственной терапии строится в соответствии с нормативными документами Минздрава РФ и РБ, Уставом, комплексным планом диспансера, и приказами главного врача.

В составе отдела противоопухолевой лекарственной терапии действуют основные подразделения, охватывающие основные направления химиотерапии: ООПЛТ, ООПЛТ2, АОПЛТ, филиалы г. Кумертау, г. Стерлитамак,

г. Сибай, г. Белорецк, с. Месягутово, г. Белебей, г. Бирск, г. Октябрьский, г. Нефтекамск, р. п. Приютово, г. Салават.

С марта 2020 года существенное влияние на проведение лечения онкологических больных стала оказывать эпидемиологическая ситуация, в том числе как в части необходимости выявления больных коронавирусной инфекцией, так и в части потерь личного состава отделений из-за возникшей заболеваемости. Это провело к увеличению количества случаев лекарственного противоопухолевого лечения в условиях дневного стационара (ДС).

В рамках совершенствования технологий оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями внедрена система удаленных телемедицинских консультаций в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ.

В связи с обострившейся эпидемиологической ситуацией был разработан алгоритм направления пациентов через Центр дистанционных консультаций, сокращено количество очных консультаций. Число дистанционных консультаций в сравнении с началом 2020 года выросло практически в 15 раз.

Принятие данного алгоритма позволило многим пациентам получить дистанционную консультацию химиотерапевтов онкодиспансера, решить интересующие вопросы заочно, минимизировать количество очных консультаций.

Таблица 1. Общее количество случаев лекарственной противоопухолевой терапии (ЛПТ), проведенных в отделениях ГАУЗ РКОД Минздрава РБ с 2019–2021 гг.

Отделение	Количество случаев ЛПТ		
	2019	2020	2021
Амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии	10032	10156	10168
Дневной стационар при ООПЛТ		11	41
Дневной стационар при ООПЛТ 2		87	760
Дневной стационар при радиотерапии	147	303	283
Дневной стационар при радиологическом отделении № 2		58	66
Дневной стационар при радиологическом отделении № 3		74	144
Дневной стационар химиотерапия Стерлитамак	201	3837	2710
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Белебей		169	750
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Белорецк		1412	2563
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Бирск		837	1931
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Кумертау		281	795
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Месягутово		124	1031
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Нефтекамск		119	794
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Октябрьский		119	1150
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Салават			2622
ООПЛТ (химиотерапия) дневной стационар Сибай		227	1321
ООПЛТ (химиотерапия) Октябрьский		405	2240
Онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии	1022	1266	2564
ООПЛТ № 2	4130	5213	3373
Отделение общей онкологии	866	802	768
ООПЛТ (химиотерапия) Кумертау		700	1225
ООПЛТ (химиотерапия) Нефтекамск		536	2088
ООПЛТ (химиотерапия) Стерлитамак	341	2834	3247
ООПЛТ (химиотерапия) Салават			410
Хирургическое отделение № 1	1248	885	616
Хирургическое отделение № 3	663	1030	696
Хирургическое отделение № 5	765	1364	755
Хирургическое отделение № 6	445	378	577
Хирургическое отделение № 7	475	405	453
Хирургическое отделение № 8	1376	1799	1272
Хирургическое торакальное отделение		213	356
Радиологическое отделение № 3	483	244	213
Радиологическое отделение № 2	624	329	408
Общий итог	22818	36217	48390

Таблица 2. Общее количество случаев ЛПТ, выполненных в дневном и круглосуточном стационарах в период 2019–2021 гг.

Вид стационара	Количество случаев ЛПТ		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Дневной	10380	19050	28048
Круглосуточный	12438	17167	20342

В период с 2019 по 2021 гг. увеличивалось количество случаев проведенной лекарственной противоопухолевой терапии (ЛПТ) с 22818 до 48390 за счет увеличения государственного финансирования ОМС и открытия 10 филиалов ГАУЗ РКОД Минздрава РБ по территории Республики Башкортостан.

Увеличение случаев ЛПТ в период 2019–2021 гг. отмечено: в дневном стационаре с 10380 до 28048 в 2,7 раза, в круглосуточном стационаре с 12438 до 20342 в 1,6 раза.

8 августа 2022 года было открыто отделение централизованного разведения (ОЦР) лекарственных противоопухолевых препаратов ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Разведение противоопухолевых препаратов производилось на 13 отделений ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. С 08.08.22 г. по 30.09.2022 г. получили лечение через ОЦР 2498 пациентов. Произведена подготовка 4764 флаконов лекарственных препаратов. Минимальное количество разведений было 73 в день, максимальное — 207. Медиана составила 126. Среднее значение выборки было 112,5. Среднее значение переходного периода было 3,4 рабочих дня, максимальное — 6 рабочих дней, минимальное — 1 рабочий день. Каждый курс ЛПТ контролируется врачом ОЦР. Внедрение отделения централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов позволило создать четырехуровневую систему контроля и безопасности назначения химиотерапевтических препаратов. Высокая скорость обучения врачебного и среднего медицинского персонала, стабильная работа программы ОЦР способствовали быстрому переходу на работу через ОЦР. Открытие данного отделения позволило снизить процент ошибок при назначении противоопухолевого лечения до 0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2021 году по программам федеральной и региональной льгот было закуплено 39 МНН лекарственных противоопухолевых препаратов на сумму 466046 тыс. рублей. В 2022 году в рамках ОНЛС планируется приобрести 30 МНН на сумму 251622 тыс. рублей, по региональной льготе также будут закуплены 30 МНН на сумму 441792 тыс. рублей. Всего за счет федерального и регионального бюджета будут предоставлены лекарственные противоопухолевые препараты льготникам на общую сумму 693414 тыс. рублей. Отмечается тенденция в увеличении расходов федерального и регионального бюджетов для обеспечения необходимыми лекарственными противоопухолевыми средствами онкологических пациентов Республики Башкортостан.

В соответствии с Законом Республики Башкортостан от 22 декабря 2020 года № 352-з «О бюджете Территориального фонда обязательного медицинского страхования Республики Башкортостан на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» и постановлением Правительства Республики Башкортостан от 30 декабря 2020 года № 805 «Об утверждении Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Республике Башкортостан на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» финансирование территориальной программы обязательного медицинского страхования составило 64227,9 млн. рублей (при уточненном плане — 64935,2 млн. рублей), что на 9,8% больше аналогичного периода прошлого года (по итогам 2020 года — 58495,5 млн. рублей).

В Единую информационную систему сбора и обработки данных ФФОМС за 12 месяцев 2021 года по 90 медицинским организациям Республики Башкортостан выгружено 315382 законченных случаев оказания медицинской помощи по профилю «онкология» (коды МКБ С00-С97, D00–09, D45–47) на сумму 8114769,06 тыс. руб., 91,3% от плана. За 8 месяцев 2022 года в Единую информационную систему сбора и обработки данных ФФОМС по 81 медицинской организации Республики Башкортостан выгружено 190823 законченных случаев оказания медицинской помощи по профилю «онкология» (коды МКБ С00-С97, D00–09, D45–47) на сумму 4840386,25 тыс. руб., 92,3% от плана.

Закуплено через ОМС в 2021 году 92 МНН на сумму 3969277043 рублей. За период 8 месяцев 2022 года было приобретено в рамках ОМС 92 МНН на сумму 2861445539 рублей.

Средняя стоимость 1 онкологического законченного случая за 12 месяцев 2021 года составила в круглосуточном стационаре (КС) 104811.71 руб., норматив — 111841,43 руб., отклонение — 6,3%, в условиях дневного стационара (ДС) — 85737,34 руб., норматив — 88019,61 руб., отклонение — 2,6%.

За 8 месяцев 2022 года средняя стоимость 1 онкологического законченного случая составила в круглосуточном стационаре 98459,72 руб., норматив — 112286,36 руб., отклонение — 12,3%, в условиях дневного стационара –93359,91 руб., норматив — 89024,88 руб., отклонение + 4,9%.

В 2021 года средняя стоимость 1 случая оказания медицинской помощи в круглосуточном стационаре при химиолучевой терапии была 174902,8 руб. За 8 месяцев 2022 года данный показатель составил 172493,63 руб. Отмечено снижение средней стоимости одного случая химиолучевого лечения на 1,37%.

Средняя стоимость одного законченного случая химиотерапии в круглосуточном стационаре в 2021 году была 113377,52 руб. Этот показатель за 8 месяцев 2022 года находился на уровне 104197,52 руб. Уменьшение средней стоимости одного случая противоопухолевой терапии в круглосуточном стационаре составило 8,1%.

Таблица 3. Уровни использования КСГ при проведении противоопухолевой лекарственной терапии в КС и ДС в 2021 году

	1–3 уровни, %	4–7 уровни, %	8–13 уровни, %
КС	37,6	41,7	20,7
ДС	23,3	39,5	37,2

Таблица 4. Уровни использования КСГ при проведении противоопухолевой лекарственной терапии в КС и ДС за 8 месяцев 2022 года

	1–3 уровни, %	4–7 уровни, %	8–17 уровни, %
КС	41,0	31,9	27,1
ДС	34,0	25,6	40,4

Средняя стоимость 1 онкологического законченного случая химиолучевого лечения за 12 месяцев 2021 года составила в дневном стационаре 139327,42 руб. Ранее упомянутый показатель за 8 месяцев 2022 года был 131892,57 руб. также отмечается снижение средней стоимости одного случая химиолучевой терапии на 5,3%.

Показатель средней стоимости одного случая противоопухолевой лекарственной терапии в дневном стационаре составил в 2021 году 103949,14 руб. Этот же показатель за 8 месяцев 2022 года был 110240,05 руб. Повышение стоимости лекарственного противоопухолевого лечения в дневном стационаре на 6,1%.

За 12 месяцев 2021 года по противоопухолевой лекарственной терапии оказана медицинская помощь 9044 пациентам (49591 госпитализация), всего применено 429 схем лекарственной терапии из 726 (59,0%): в круглосуточном стационаре 338 из 531 (63,6%), в дневном стационаре 347 из 719 (48,3%).

За 8 месяцев 2022 года по противоопухолевой лекарственной терапии оказана медицинская помощь 7507 пациентам (33363 госпитализации), всего применена 384 схема лекарственной терапии из 761 (50,5%): в круглосуточном стационаре 260 из 526 (49,4%), в дневном стационаре 316 из 758 (41,7%).

Уменьшение количества схем лекарственной противоопухолевой терапии, использованных во время лечения онкологических пациентов, связано с увеличением объем лекарственного обеспечения больных по ОНЛП и региональной льготе. Многие схемы лекарственного противоопухолевого лечения были использованы за счет федеральной и региональной льгот.

В 2022 году поддерживается тренд в применении высоко затратных КСГ по профилю «онкология» случаев лекарственного противоопухолевого лечения в дневном стационаре. Данная тенденция обусловлена наличием 13 отделений лекарственной противоопухолевой терапии дневного стационара и 7 аналогичных отделений круглосуточного стационара. Такая ситуация сложилась из-за наличия коек дневного стационара в удаленных филиалах ГАУЗ РКОД Минздрава РБ.

Кратность госпитализации пациентов для проведения химиотерапии в стационарных условиях за 12 месяцев 2021 года составила 5,5, за 8 месяцев 2022 года — 4,4. Столь серьезное снижение кратности госпитализации для выполнения лекарственного противоопухолевого лечения связана с более широким использованием возможности лечения онкологических пациентов в рамках ОНЛП и региональной льготы.

Иностранные граждане из стран средней Азии, страдающие злокачественными заболеваниями, проходили лечение в рамках медицинского туризма. В 2021 году было приобретено 10 МНН на общую сумму 2233072 рубля. В 2022 году продолжено предоставление лекарственных противоопухолевых препаратов иностранным гражданам на основе платных услуг, так за 8 месяцев было закуплено 7 МНН на сумму 238143 рублей. Столь низкий показатель связываем с увеличением стоимости трансфера иностранных граждан, с нестабильной геополитической ситуацией и снижением благосостояния граждан из других государств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа показали ежегодное увеличение объема финансирования программы ОНЛС и РЛО, что позволяет приобретать больший объем противоопухолевых препаратов для оказания специального лечения онкологическим пациентам. Данный факт позволяет медицинского персоналу ГАУЗ РКОД Минздрава РБ оказывать онкологическую помощь лекарственными противоопухолевыми препаратами в большем объем по линии ОМС для онкологических пациентов самыми передовыми лекарственными средствами, а также ранее использованными препаратами по новым показаниям. Платные услуги в рамках медицинского туризма для иностранных граждан значительно уменьшились в объеме за счет ухудшения благосостояния граждан из соседних государств и нестабильной геополитической ситуации. Учитывая ежегодную регистрацию новых лекарственных противоопухолевых препаратов, необходимы дополнительные источники финансирования для лекарственного обеспечения онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Денисова М.Н., Утемова А.С. Лекарственное обеспечение онкологических больных в Российской Федерации. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации// Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием — 2019 — Т2 — С. 65–68.*
2. *Агафонова Ю.А., Федяев Д.В., Снеговой А.В., Омельяновский В.В. Организация лекарственного обеспечения пациентов с онкологическими заболеваниями// Мате-*

риалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022». С. 291–292.

3. *Тельнова Е.А., Загоруйченко А.А. О состоянии льготного лекарственного обеспечения // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко — 2021 .– № 2 — С. 72–81.*
4. *Щепин В.О. Состояние и проблемы лекарственного обеспечения льготных категорий граждан / В.О. Щепин, Е.А. Тельнова, Т.Н. Проклова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины .– 2019 .– Т. 27 .– No 2 .– С. 108–112.*
5. *Тельнова Е.А. О государственном регулировании на российском фармацевтическом рынке и проблемах лекарственного обеспечения / Е.А. Тельнова, А.А. Загоруйченко // Современная организация лекарственного обеспечения .– 2020 .– No 3 .– С. 11–20.*
6. *Тельнова Е.А. Льготное лекарственное обеспечение : вчера, сегодня, завтра / Е.А. Тельнова // Менеджмент качества в медицине .– 2020 .– No 2 .– С. 59–63.*
7. *Ковалева К.А. Анализ федеральных программ льготного лекарственного обеспечения / К.А. Ковалева, И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Ю.А. Васягина // Ремедиум .– 2019 .– No 3 .– С. 54–58.*
8. *Тельнова Е.А. Программе ДЛО-ОНЛС 10 лет / Е.А. Тельнова // Вестник Росздравнадзора .– 2016 .– No 5 .– С. 143–147.*
9. *Тельнова Е.А. Программа продолжает работать, а проблемы остаются / Е.А. Тельнова, Т.Н. Проклова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко .– 2019 .– No 2 .– С. 99–113.*
10. *Фисенко В.С. Реализация прав граждан в части льготного лекарственного обеспечения / В.С. Фисенко, Ю.В. Верижникова // Вестник Росздравнадзора .– 2013 .– No 6 .– С. 26–29.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-48-56

Цитирование: Степанова А. М., Гамеева Е. В., Германова О. В., Огнев Ю. Н. Современные технологии реабилитации онкологических больных: обзор международного опыта. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 48–56.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА

А.М. Степанова[1], Е.В. Гамеева[1], О.В. Германова[1], Ю.Н. Огнев[2]

[1] *Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия.*

[2] *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Для корреспонденции: ***stepanovas@list.ru***

Резюме: Современный подход к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями предусматривает планирование и осуществление реабилитационных мер параллельно с терапией основного заболевания, что позволяет говорить об улучшении качества жизни пациентов в процессе лечения, не дожидаясь его завершения. Реабилитация ставится на повестку дня одновременно с постановкой диагноза, продолжается как во время комбинированной терапии, так и после ее завершения. Для этого мультидисциплинарная команда медицинских и немедицинских специалистов формулирует реабилитационный диагноз, определяет реабилитационный потенциал и разрабатывает индивидуальный план медицинской реабилитации пациента для достижения конкретной, индивидуально рассчитанной для него цели. Биопсихосоциальный подход к решению проблем реабилизации, заключающийся в комплексном планировании и реализации методов медицинского и социально-бытового характера открывает новые возможности для восстановлению нарушеных или утраченных функций пациента. Применение методов, подтвердивших свою безопасность и эффективность на практике, с учетом индивидуального течения основного заболевания и особенностей его лечения, внушает оптимизм.

Ключевые слова: онкология, реабилитация онкологических больных, технологии медицинской реабилитации.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря совершенствованию системного лечения и хирургических тактик, выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) растет, и все более актуальным становится вопрос не только продолжительности жизни, но и ее качества. Учитывая функциональные, психологические и другие нарушения, связанные, как с самим заболеванием, так и с его лечением, процент роста числа пациентов, впервые признанными инвалидами в результате ЗНО также растет [1]. Поэтому во всем мире все большее внимание уделяется реабилитации данной категории больных.

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), реабилитация определяется как «комплекс мероприятий, направленных на восстановление функциональных возможностей человека и снижение уровня инвалидности у лиц с нарушениями здоровья с учетом условий их проживания». Реабилитация онкологических больных, или «онкореабилитация» — относительно новое направление восстановительного лечения, в задачи которого входит предоставление поддерживающей терапии и реабилитации с целью предупреждения и лечения патологических состояний, которые могут привести к временной или стойкой утрате трудоспособности. Реабилитация пациентов с опухолевой патологией, учитывая улучшение их выживаемости за последние годы, развивается наряду с развитием онкологии, как науки, в целом. Если раньше считалось, что возможно проводить восстановительное лечение лишь пациентам III клинической группы, то теперь в нашей стране, как и во всем мире делается акцент на том, что реабилитация онкологического пациента должна начинаться в момент диагностики основного заболевания еще до начала его терапии (предреабилитация), продолжаться весь период комбинированного лечения, сопровождая его, после его завершения и после перевода пациента на паллиативную терапию.

На сегодняшний день само понятие «медицинская реабилитация» в Российской Федерации закреплено законодательно в статье 40 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [2], согласно которой она рассматривается как «комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций

организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество». Касаемо реабилитации онкологических пациентов, впервые ее необходимость была законодательно прописана в утратившем силу приказе N 915н от 15 ноября 2012 года Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» [3], в пункте 21 которого было отмечено, что больным с онкологическими заболеваниями при наличии медицинских показаний и независимо от сроков, прошедших с момента лечения, проводятся реабилитационные мероприятия в специализированных медицинских организациях.

На сегодняшний день необходимость организации реабилитации онкологических пациентов сформулировано более четко. В действующем приказе от 19 февраля 2021 года N 116н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях (с изменениями на 24 января 2022 года) [4] в пункте 24 при наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых. Касается это и санаторно-курортного лечения: согласно 25 пункту данного приказа при наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

В последнее время сам подход к процессу реабилитации изменился в связи с вступлением в силу приказа Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых» [5], именно в соответствии с ним и должна быть организована медицинская реабилитация онкологических больных. Поменялся сам подход к процессу реабилитации, изменены существовавшие ранее базовые принципы ее осуществления. Теперь акцент делается на четкую этапность, обязательную мультидисциплинарность, обоснованность, индивидуальность, непрерывность, доступность, информированность пациентов для формирования у них «правильного» ожидания положительных эффектов от реабилитационной помощи, и, самое главное, ориентированность на четко сформулированную цель. Реабилитацию пациента осуществляет мультидисциплинарная реабилитационная команда (МДРК), куда входят различные специалисты, как медицинских, так и не медицинских специальностей (психологи, логопеды, эрготерапевты, социальные работники), которые за счет совместной работы с пациентом формулируют реабилитационный диагноз, определяют его реабилитационный потенциал и совместно разрабатывают индивидуальный план медицинской реабилитации с включением различных технологий для достижения конкретной индивидуальной цели.

Реабилитационный диагноз формулируется согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) (International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)). МКФ — это признанная во всем мире классификация составляющих здоровья и связанных со здоровьем факторов, была рекомендована для международного использования в 2001 году. В отличие от Международной классификации болезней (МКБ), согласной которой диагноз формулируется с учетом причин заболевания и основных механизмов повреждения, МКФ учитывает изменения в состоянии здоровья без учета причин, по факту на момент осмотра МДРК [6]. Таким образом, если раньше при помощи отдельных процедур физиотерапии, массажа, лечебной физкультуры (ЛФК) лечили заболевание или осложнение, проводили их профилактику, то теперь реабилитация направлена на коррекцию конкретной функции, которая актуальна пациенту именно в настоящее время.

Индивидуальный план медицинской реабилитации — это перечень различных методов медицинского, бытового и социального характера, направленных на достижение конкретной цели реабилитации конкретного больного. В нем описываются отдельные виды, формы, объемы восстановительных мероприятий, сроки и порядок их реализации. В случае онкологического пациента индивидуальный план медицинской реабилитации формируется из медицинских технологий, которые подтвердили свою эффективность, а главное безопасность именно у подобной категории пациентов. К подобным технологиях на сегодняшний день относятся лечебная физкультура и другие методы физической реабилитации, нутритивная поддержка, психологические техники, информирование пациентов, отдельные методы физиотерапии, массаж и так далее.

Основные технологии медицинской реабилитации онкологических пациентов

Безусловно, лечебная физкультура (ЛФК), механотерапия и другие методы физической реабилитации являются ведущими методами восстановительного лечения онкологических пациентов. На сегодняшний день неоспоримым является тот факт, что повышение уровня физической активности, ее поддержание улучшает не только переносимость комбинированного лечения ЗНО за счет положительного влияния на большинство осложнений и побочных эффектов его проведения, но и улучшает непосредственные и отдаленные результаты терапии основного заболевания. Физическая реабилитация показана на всех этапах лечения, начиная с постановки диагноза, заканчивая паллиативной помощью. Согласно рекомен-

дациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) от 2022 года физическая реабилитация должна быть неотъемлемой частью ведения онкологических пациентов в процессе комбинированного лечения и включать в себя комбинацию аэробной нагрузки и упражнений на сопротивление [7]. Она позволяет улучшить функцию кардио-респираторной системы [8], мышечную силу [9], повысить толерантность к физическим нагрузкам [10], уменьшить проявления тревоги и депрессии [11], улучшить сон, когнитивные функции [12], сократить число осложнений на фоне комбинированного лечения ЗНО и улучшить качество жизни в целом [7]. Многими исследованиями отмечена ее безопасность в том числе и у онкогематологических пациентов [13–15]. В 2020 году опубликованы клинические рекомендации ESMO по коррекции слабости у онкологических больных, в которых отмечено, что основываясь на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ) и систематических обзоров, показаны физические упражнения умеренной интенсивности в виде сочетания аэробной нагрузки и упражнений на сопротивление [16]. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)) от 2020 года в качестве методов профилактики и лечения периферической полинейропатии также может быть рекомендована ЛФК (упражнения на мелкую моторику, спортивная ходьба, тренировки баланса) [17], при этом она должна начинаться одновременно с началом нейротоксичной терапии, самое позднее одновременно с манифестацией первых проявлений данного осложнения [17].

В настоящее время исследований, посвященных влиянию физической активности на выживаемость, общее состояние и качество жизни диссеминированных пациентов, значительно меньше, чем у пациентов с раком на ранних стадиях. Недавно опубликованные обзоры показали, что физические упражнения улучшают функциональную активность, качество жизни и сна у пациентов с прогрессирующим раком [18,19], они безопасны, хорошо переносятся и не увеличивают частоту патологических переломов даже у пациентов с метастатическим поражением опорно-двигательного аппарата при условии индивидуальной их разработки и их выполнения под контролем специалиста физической реабилитации [20].

Нутритивная поддержка является неотъемлемой частью реабилитации и ведения онкологических больных, начиная с момента постановки диагноза и весь период его лечения. Нутритивная недостаточность является серьезной и эпидемиологически значимой причиной повышенной смертности пациентов с ЗНО, особенно с опухолями пищеварительного тракта как на фоне лечения, так и после его завершения. Недостаточное питание влияет на результаты терапии и ее переносимость: увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений [21] и побочных эффектов, связанных с системной терапией [22], снижает общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования [23]. Многими работами доказано, что раннее выявление и своевременная коррекция нарушений питания способствует улучшению качества жизни, приверженности терапии и ее результатов [24].

Согласно рекомендациям Европейского общества по клиническому питанию (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, (ESPEN)) от 2021 года скрининг нутритивной недостаточности должен проводиться, начиная с момента постановки диагноза и повторяться в зависимости от стабильности клинической ситуации [25]. Эксперты ESMO утверждают, что он должен быть включен в рутинную практику у всех онкологических пациентов, проходящих противоопухолевое лечение, у которых ожидаемая продолжительность жизни больше 3–6 месяцев. При отсутствии риска нутритивной недостаточности, рекомендуют повторный скрининг каждые 3 месяца или при начале противоопухолевой терапии, а при его наличии — оценку нутритивного и метаболического статуса и симптомов, влияющих на нутритивный статус должен оцениваться 1 раз в месяц [26].

В 2021 году в рекомендациях ESMO впервые появляется понятие «профилактической нутритивной поддержки», что ранее ни в одних рекомендациях это не фигурировало [26]. Эксперты рекомендуют рассмотреть возможность проведения профилактической нутритивной поддержки, если пациенту планируется проведение противоопухолевого лечение с высоким риском нарушения питания: комбинированная терапия, высокодозная химиотерапия, высокоэметогенные схемы терапии. В случае хирургического лечения основного заболевания, специалисты ESPEN отмечают, что целесообразно начинать энтеральное

Таблица 1. Рекомендации по ежедневному субстратному обеспечению онкологических пациентов в зависимости от международной организации.

Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2021 [26]	ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, 2021 [25]	Рекомендации по нутритивная поддержка онкологических больных, 2021 [27]	Клинические рекомендации по ведению пациентов с ЗНО 2020–21 [28]	Протокол коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных, 2021–22 [29]
Белок: не менее 1,2 г/кг/сут. (по возможности до 2 г/кг/сут.)	Белок: выше 1г/кг/сут., по возможности увеличить до 1,5 г/кг/сут.	Белок: не менее 1 г/кг/сут., по при возможности нужно стремиться к 1,5 г/кг/сут.	Варьирует в рекомендациях для ЗНО различных локализаций в диапазоне. Белок: 1–1,5 г/кг/сут. Энергия: 20–35 ккал/кг/сут.	Белок: 1–1,5 г/кг/сут.
Энергия: 25–30 ккал/кг/сут.	Энергия: 25–30 ккал/кг/сут.	Энергия: 20–30 ккал/кг/сут.		Энергия: 25–35 ккал/кг/сут.

питание не менее, чем за 14 дней до операции не только пациентам с исходными признаками истощения, но и больным, для которых невозможно будет полноценное питание в раннем послеоперационном периоде [25]

Рекомендации по субстратному обеспечению онкологических пациентов варьируют в зависимости от международной организации (табл. 1), но в среднем составляют 1–2 г белка на кг/сут., 25–30 ккал/кг массы тела в сутки.

На сегодняшний день невозможно себе представить лечение и реабилитацию онкологического пациента без психологической поддержки. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показывают, что большинство онкологических больных испытывают страхи, тревогу, стресс, во многих случаях депрессию и другие психологические проблемы, которые не только ухудшают настроение больного, но и отнимают у него необходимую энергию и силу, что, в конечном итоге, может отразиться на качестве и эффективности лечения. В последнее время появляются данные о том, что депрессия, дисстресс негативно сказываются на общей выживаемости пациентов с ЗНО [30–32], что, вероятно, связано с несоблюдением рекомендаций по лечению, сниженной комплаентностью [33], нарушением регуляции гипоталамо — гипофизарно — надпочечниковой системы, изменением иммунологического статуса и усиление воспаления и окислительного стресса [34,35]. Психологическая реабилитация показана начиная с момента постановки диагноза с целью улучшения качества жизни, снижения уровня тревоги и депрессии [36], заканчивая системной терапией, на фоне которой она не только улучшает качество жизни, снижает уровень депрессии, но и помогает в профилактике и коррекции патологической усталости, предотвращает ее переход в хроническую фазу [16].

Информирование — неотъемлемая часть реабилитации онкологических пациентов. Как в процессе лечения, так и после его завершения крайне важное значение имеет взаимодействие между пациентом и медицинским персоналом, при этом пациент является одним из участников лечебного процесса [37]. Обучение пациентов и удовлетворение их информационных потребностей является фундаментальным аспектом пациент-ориентированного ведения данной категории больных.

Говоря об информированности, нельзя не сослаться на статью 22 закона Российской Федерации от 21.11.2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2], согласно которой каждый имеет право получить в доступной для него форме имеющуюся в медицинской организации информацию о состоянии своего здоровья, в том числе сведения о результатах обследования, наличии заболевания, об установленном диагнозе и о прогнозе его развития, возможных методах оказания медицинской помощи, связанных с ними рисках и последствиях. Предоставление онкологическим больным информации о заболевании, возможностях лечения и его последствиях готовит их к планируемой терапии, помогает проводить профилактику возможных осложнений на фоне нее, уменьшает уровень тревоги и депрессии, повышает удовлетворенность лечением, улучшает качество жизни в целом [38]. Поскольку обучение и информирование пациентов и членов их семей является важным компонентом работы врача, удовлетворенность пациентов предоставленной информацией является одним из важных показателей качества оказываемой медицинской помощи. Удовлетворенность пациентов полученной от врача информацией по мнению зарубежных авторов связана с улучшением соблюдения пациентами медицинских рекомендаций, лучшими результатами лечения, лояльностью к учреждению, большей готовностью рекомендовать медицинские услуги другим [38].

Информирование важно на всех этапах лечения и реабилитации. На этапе предреабилитации оно входит в концепцию «быстрый путь в хирургии» — fast track surgery (FTS) и «ускоренное восстановление после хирургических операций» — enhanced recovery after surgery (ERAS). Информация об особенностях хирургического вмешательства, послеоперационного периода, ожидаемых последствиях операции способствуют уменьшению тревоги, снижают уровень дистресса, помогают более ранней активизации после операции и сокращению сроков госпитализации [39]. В процессе системной терапии информирование о возможных побочных эффектах и нежелательных явлениях, методах профилактики позволяет снизить частоту их развития и улучшить качество жизни [40]. Кроме того, важно информировать пациента о необходимости отказа от табакокурения и употребления алкоголя за 4 недели до хирургического вмешательства. Среди пациентов, злоупотребляющим алкоголем, отмечено повышение смертности в раннем послеоперационном периоде за счет увеличения инфекционных, сердечно-легочных осложнений. У активных курильщиков после операции достоверно чаще развиваются инфекционные осложнения и осложнения со стороны дыхательной системы [41].

Дополнительные технологии реабилитации онкологических пациентов

Массаж — высокоэффективная и безопасная методика реабилитации пациентов с ЗНО. В 2020 году был опубликован систематический обзор, в котором оценивалась безопасность и эффективность массажа у онкологических больных. В результате анализа литературы отмечено, что он эффективен в лечении болевого синдрома, тревоги, тошноты и рвоты у онкологических больных, при этом о побочных эффектах массажа, в том числе увеличении частоты прогрессирования опухолевого процесса, не сообщалось [42]. Много исследований, подтверждающих его эффективность в лечении болевого синдрома и патологической утомляемости в том числе у онкогематологических пациентов [43,44], в коррекции депрессии и расстройств настроения, как во время, так и после завершения комбинированного лечения [45,46]. Имеются данные о его положительном влиянии на основные симптомы перифе-

рической полинейропатии [44], он входит в рекомендации по лечению вторичной лимфедемы после комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ) [47]. Отмечена его безопасность даже у пациентов с распространенным опухолевым процессом. По некоторым данным он показан для коррекции болевого синдрома, улучшения настроения и качества жизни даже на фоне прогрессирования основного заболевания [48–50].

Разрешенные онкологическим пациентам методики физиотерапии немногочисленны, но высокоэффективны.

Низкоинтенсивная лазеротерапия в настоящее время входит в международные рекомендации по профилактике мукозита полости рта у пациентов с опухолями головы и шеи (ОГШ), пациентов после трансплантации костного мозга и на фоне высокодозной химиотерапии [51]. Имеются данные о ее эффективности в лечении периферической полинейропатии на фоне лечения ЗНО [52], лучевого дерматита [53].

Электротерапия, в частности чрескожная электростимуляция (ЧЭНС, TENS) входит в клинические рекомендации по лечению болевого синдрома у онкологических больных [54,55]. Она назначается для коррекции периферической полинейропатии на фоне системного лечения.

Гипербарическая оксигенация в нашей стране незаслуженно игнорируется, хотя за рубежом она входит в рекомендации по лечению лучевых циститов [56]. В 2018 году данная методика была включена в клинические рекомендации Американского общества хирургов толстой и прямой кишки (American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)) по лечению лучевых ректитов [57]. Имеются данные о ее эффективности в лечении лучевых дерматитов [58], остеонекроза нижней челюсти на фоне терапии остеомодифицирующими агентами [59].

Иглорефлексотерапия, к сожалению, в нашей стране практически не применяется у онкологических пациентов, что объясняется приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 апреля 2007 г. № 266 «Об утверждении рекомендуемых перечней медицинских показаний и противопоказаний к применению рефлексотерапии в клинической практике» [60], в котором злокачественные и доброкачественные новообразования относятся к противопоказаниям. В Соединенных Штатах же акупунктуру начали активно использовать в лечении различных симптомов и состояний, связанных с онкологическим процессом, и побочных эффектов от его лечения еще в 1997 году после консенсусной конференции по акупунктуре Национального института здравоохранения [61].

До последнего времени вопрос о безопасности данной технологии оставался не полностью закрытым, имелись лишь отдельные работы, посвященные данному вопросу. В 2022 году был опубликован крупнейший систематический обзор, в котором оценивалась именно безопасность рефлексотерапии у онкологических пациентов. Анализ РКИ показал, что данная методика безопасна для пациентов с ЗНО по сравнению с имитацией иглоукалывания и его отсутствия, не увеличивает частоту прогрессирования и местных рецидивов [62].

На сегодняшний день на большом количестве РКИ хорошего и умеренного качества доказана ее эффективность в реабилитации пациенток РМЖ (она помогает контролировать симптомы, связанные с лечением РМЖ: качество жизни, болевой синдром, патологическую утомляемость, приливы на фоне терапии ингибиторами ароматазы, нарушение сна и беспокойство) [63], раком легкого (улучшает качество жизни, уменьшает такие симптомы, как болевой синдром, тошноту и рвоту, бессонницу, беспокойство и депрессию, усталость и запор по сравнению с контрольной группой) [64], колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде (отмечено сокращение времени до появление перистальтики, первого отхождения газов и первой дефекации в группе пациентов, которым проводилось иглоукалывание по сравнению с группой контроля) [65].

Много данных о том, что рефлексотерапия помогает контролировать наиболее частые побочные эффекты течения заболевания и осложнения на фоне его комбинированного лечения. Оно эффективно в коррекции болевого синдрома в том числе артралгии на фоне гормонотерапии ингибиторами ароматазы [66,67]. В рекомендациях ESMO 2021 иглорефлексотерапия рассматривается как возможный вариант лечения периферической полинейропатии, хотя по мнению экспертов требуются более масштабные исследования [17], в связи с чем в настоящее время в Memorial Sloan Kettering Cancer Center проводится III фаза клинического исследования по оценке эффективности данной методики в коррекции симптомов периферической полинейропатии у онкологических больных [68]. Это касается и патологической усталости: в рекомендациях ESMO 2020 иглорефлексотерапия рассматривается как возможный вариант коррекции патологической утомляемости, но отмечается необходимость проведения дополнительных исследований [16]. Кроме того, в РКИ III фазы, проведенном в MD Anderson Cancer Centre, результаты которого были опубликованы в 2022 году, была доказана высокая эффективность иглорефлексотерепии в лечении ксеростомии на фоне химио-лучевой терапии ОГШ [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкология, как наука продолжает развиваться, методы лечения ЗНО продолжают совершенствоваться, в результате чего онкологические пациенты начали жить дольше. За счет увеличения продолжительности жизни ожидается логичные прирост пациентов с ЗНО, находящихся на динамическом наблюдении, что вызовет ожидаемое увеличение спроса на специалистов, задачей которых станет лечение всё растущего числа осложнений, вызванных как лечением рака, так особенностями течения опухолевого процесса. И осложнения эти не ограничиваются лишь физическими нарушениями, нарушающими функциональность и повседневную активность, они включают в себя и эмоциональные, социальные, психологические изменения, способные серьёзно повлиять на общее качество жизни. Они зачастую

кумулируются и персистируют пожизненно, в связи с чем некоторым пациентам может потребоваться не только реабилитация в процессе лечения, но и пожизненная, пусть и эпизодическая, реабилитация. Это бросает специалистам в области восстановительного лечения онкологических больных серьёзный вызов, и вместе с тем дает им замечательную возможность совместно с онкологами, специалистами других медицинских и немедицинских специальностей в процессе мультидисциплинарной работы разрабатывать новые подходы, использовать новые технологии медицинской реабилитации и их комбинации, направленные на улучшение качества жизни и результатов терапии пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пузин С.Н., Шургая М.А, Погосян Г.С., Хлудеева Т.А., Идрисова Л.С. Результаты эпидемиологического исследования первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований взрослого населения в Российской Федерации. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2018 ; 21 (3–4) : 144–148. DOI:http://dx-.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-3-144-148/ Puzin S.N., SHurgaya M.A, Pogosyan G.S., Hludeeva T.A., Idrisova L.S. Rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya pervichnoj invalidnosti vsledstvie zlokachestvennyh novoobrazovanij vzroslogo naseleniya v Rossijskoj Federacii. Mediko-social'naya ekspertiza i reabilitaciya. 2018 ; 21 (3–4) : 144–148.DOI:http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-3-144-148.*
2. *https://minzdrav.gov.ru/documents/7025.*
3. *https://minzdrav.gov.ru/documents/9137-i.*
4. *https://ipbd.ru/doc/0001202104020002/.*
5. *https://ipbd.ru/doc/0001202009250036/.*
6. *Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шамалов Н.А., Бодрова Р.А., Шмонин А.А. и др. Использование МКФ и оценочных шкал в медицинской реабилитации / / Вестник восстановительной медицины .– 2018 .– №3 (85) .– С. 14–20 / Ivanova G.E., Mel'nikova E.V., SHamalov N.A., Bodrova R.A., SHmonin A.A. i dr. Ispol'zovanie MKF i ocenochnyh shkal v medicinskoj reabilitacii / / Vestnik vosstanovitel'noj mediciny .– 2018 .– №3 (85) .– S. 14–20.*
7. *Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, Irwin ML, Late M, Mansfield S, Marshall TF, Meyerhardt JA, Thomson CA, Wood WA, Alfano CM. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment : ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022 Aug 1 ; 40 (22) : 2491–2507. doi:10.1200/JCO.22.00687. Epub 2022 May 16. PMID: 35576506.*
8. *Himbert C, Klossner N, Coletta AM, Barnes CA, Wiskemann J, LaStayo PC, Varghese TK Jr, Ulrich CM. Exercise and lung cancer surgery : A systematic review of randomized-controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Dec ; 156 : 103086. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103086. Epub 2020 Sep 13. PMID: 33038630; PMCID: PMC7677203.*
9. *Lopez P, Taaffe DR, Newton RU, Galvão DA. Resistance Exercise Dosage in Men with Prostate Cancer : Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Med Sci Sports Exerc. 2021 Mar 1 ; 53 (3) : 459–469. doi:10.1249/MSS.0000000000002503. PMID: 32890199; PMCID: PMC7886340.*
10. *Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, Kalter J, Verdonck-de Leeuw IM, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, Jacobsen PB, Brug J, Buffart LM. Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Sports Med. 2018 Apr ; 52 (8) : 505–513. doi:10.1136/bjsports-2017-097891. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28954800.*
11. *Lund CM, Dolin TG, Mikkelsen MK, Juhl CB, Vinther A, Nielsen DL. Effect of Exercise on Physical Function and Psychological Well-being in Older Patients With Colorectal Cancer Receiving Chemotherapy-A Systematic Review. Clin Colorectal Cancer. 2020 Dec ; 19 (4) : e243-e257. doi:10.1016/j.clcc.2020.05.012. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32828706.*
12. *Campbell KL, Zadravec K, Bland KA, Chesley E, Wolf F, Janelsins MC. The Effect of Exercise on Cancer-Related Cognitive Impairment and Applications for Physical Therapy : Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Phys Ther. 2020 Mar 10 ; 100 (3) : 523–542. doi:10.1093/ptj/pzz090. PMID: 32065236; PMCID: PMC8559683.*
13. *Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, Moskowitz CS, Matsoukas K, Iyengar NM, Dang CT, Jones LW. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2018 Aug 1 ; 36 (22) : 2297–2305. doi:10.1200/JCO.2017.77.5809. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29894274; PMCID: PMC6804903.*
14. *Abo S, Denehy L, Ritchie D, Lin KY, Edbrooke L, McDonald C, Granger CL. People With Hematological Malignancies Treated With Bone Marrow Transplantation Have Improved Function, Quality of Life, and Fatigue Following Exercise Intervention : A Systematic Review and Meta-Analysis. Phys Ther. 2021 Aug 1 ; 101 (8) : pzab130. doi:10.1093/ptj/pzab130. PMID: 33989413.*
15. *Lopez P, Taaffe DR, Newton RU, Galvão DA. Resistance Exercise Dosage in Men with Prostate Cancer : Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Med Sci Sports Exerc. 2021 Mar 1 ; 53 (3) : 459–469. doi:10.1249/MSS.0000000000002503. PMID: 32890199; PMCID: PMC7886340.*
16. *Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K, Ripamonti CI ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address : clinicalguidelines@esmo.org. Cancer-related fatigue : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020 Jun ; 31 (6) : 713–723. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.016. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173483.*
17. *Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, Le Rhun E, Preusser M, Scotté F, Taphoorn MJB, Jordan K ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address : clini-*

calguidelines@esmo.org ; EONS Education Working Group. Electronic address : eons.secretariat@cancernurse.eu ; EANO Guideline Committee. Electronic address : office@eano.eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity : ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct ; 31 (10) : 1306–1319. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32739407.

18. *Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Efficacy of Exercise Interventions in Patients With Advanced Cancer : A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil. 2018 Dec ; 99 (12) : 2595–2620. doi:10.1016/j.apmr.2018.04.008. Epub 2018 May 5. PMID: 29738745.*
19. *Takemura N, Cheung DST, Smith R, Deng W, Ho KY, Lin J, Kwok JYY, Lam TC, Lin CC. Effectiveness of aerobic exercise and mind-body exercise in cancer patients with poor sleep quality : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2020 Oct ; 53 : 101334. doi:10.1016/j.smrv.2020.101334. Epub 2020 May 13. PMID: 32505970.*
20. *Cormie P, Newton RU, Spry N, Joseph D, Taaffe DR, Galvao DA. Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 ; 16 : 328–35. https://doi.org/10.1038/pcan.2013.22.*
21. *Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., Гриднев О.В., Свиридов С.В., Шестопалов А.Е. Комплексная реабилитация онкологических пациентов. Современная Онкология. 2022 ; 24 (1) : 90–96. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201476 / Gameeva E.V., Stepanova A.M., Tkachenko G.A., Gridnev O.V., Sviridov S.V., SHestopalov A.E. Kompleksnaya reabilitaciya onkologicheskih pacientov. Sovremennaya Onkologiya. 2022 ; 24 (1) : 90–96. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201476.*
22. *Гамеева Е. В., Степанова А. м., Костин А. А. Эффекты нутритивной поддержки, проводимой при лекарственном противоопухолевом лечении пациентов онкологического профиля. Опухоли головы и шеи 2021 ; 11 (4) : 50–7. DOI:10.17650/2222-1468-2021-11-4-50-57 / Gameeva E. V., Stepanova A. m., Kostin A. A. Effekty nutritivnoj podderzhki, provodimoj pri lekarstvennom protivoopuholevom lechenii pacientov onkologicheskogo profilya. Opuholi golovy i shei 2021 ; 11 (4) : 50–7. DOI:10.17650/2222-1468-2021-11-4-50-57/.*
23. *Nishigori T., Obama K., Sakai Y. Assessment of body composition and impact of sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with gastric cancer. Transl. Gastroenterol. Hepatol. 2020 ; 5 : 22. doi:10.21037/tgh.2019.10.13.*
24. *Mulazzani GEG, Corti F, Della Valle S, Di Bartolomeo M. Nutritional Support Indications in Gastroesophageal Cancer Patients : From Perioperative to Palliative Systemic Therapy. A Comprehensive Review of the Last Decade. Nutrients. 2021 ; 13 (8) : 2766. https://doi.org/10.3390/nu13082766.*
25. *Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline : Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 May ; 40 (5) : 2898–2913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.*
26. *Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, de van der Schueren MAE, Baldwin C, Chasen M, Ripamonti CI ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address : clinicalguidelines@esmo.org. Cancer cachexia in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines . ESMO Open. 2021 Jun ; 6 (3) : 100092. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100092. PMID: 34144781; PMCID: PMC8233663.*
27. *Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 43 ; DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43 / Sytov A.V., Zuzov S.A., Kukosh M.YU., Lejderman I.N., Potapov A.L., Hoteev A.ZH. Prakticheskie rekomendacii po nutritivnoj podderzhke onkologicheskih bol'nyh. Zlokachestvennye opuholi : Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2, 2021 (tom 11). 43 ; DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43.*
28. *Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2020 и 2021г http://cr.rosminzdrav.ru/ Klinicheskie rekomendacii Associacii Onkologov Rossii, odobrennye Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF 2020 i 2021g http://cr.rosminzdrav.ru.*
29. *Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 5-е изд., перераб. и доп .– М. : АБВ-пресс, 2021 .– 300с / Protokoly klinicheskih rekomendacij podderzhivayushchej terapii v onkologii. 5-e izd., pererab. i dop .– M. : ABV-press, 2021 .– 300s.*
30. *Huang RW, Chang KP, Marchi F, Loh CYY, Lin YJ, Chang CJ, Kao HK. The impact of depression on survival of head and neck cancer patients : A population-based cohort study. Front Oncol. 2022 Aug 25 ; 12 : 871915. doi:10.3389/fonc.2022.871915. PMID: 36091181; PMCID: PMC9453493;*
31. *Davis NE, Hue JJ, Kyasaram RK, Elshami M, Graor HJ, Zarei M, Ji K, Katayama ES, Hajihassani O, Loftus AW, Shanahan J, Vaziri-Gohar A, Rothermel LD, Winter JM. Prodromal depression and anxiety are associated with worse treatment compliance and survival among patients with pancreatic cancer. Psychooncology. 2022 Aug ; 31 (8) : 1390–1398. doi:10.1002/pon.5945. Epub 2022 May 6. PMID: 35470512.;*
32. *Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality : a meta-analysis. Psychol Med. 2010 Nov ; 40 (11) : 1797–810. doi:10.1017/S0033291709992285. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20085667; PMCID: PMC2935927.*
33. *Suppli NP, Johansen C, Kessing LV, Toender A, Kroman N, Ewertz M, et al.. Survival after early-stage breast cancer of women previously treated for depression : A nationwide Danish cohort study. J Clin Oncol (2017) 35 (3) : 334–42. doi:10.1200/jco.2016.68.8358.*
34. *Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, Perini G, Maes M, Morris G, et al.. Depression in cancer : The many biobehavioral pathways driving tumor progression. Cancer Treat Rev (2017) 52 : 58–70. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.004;*

35. *McFarland DC, Doherty M, Atkinson TM, O'Hanlon R, Breitbart W, Nelson CJ, Miller AH. Cancer-related inflammation and depressive symptoms : Systematic review and meta-analysis. Cancer. 2022 Jul 1 ; 128 (13) : 2504–2519. doi:10.1002/cncr.34193. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417925; PMCID: PMC9177733.*
36. *Grimmett C, Heneka N, Chambers S. Psychological Interventions Prior to Cancer Surgery : a Review of Reviews. Curr Anesthesiol Rep. 2022 ; 12 (1) : 78–87. doi:10.1007/s40140-021-00505-x. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35125973; PMCID: PMC8801554.*
37. *Капитонова Э.К. (2015). Оптимальное питание и антивозрастная медицина. Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири, (1), 73–86.*
38. *Chua, G. P., Tan, H. K., & Gandhi, M. (2018). What information do cancer patients want and how well are their needs being met?. Ecancermedicalscience, 12, 873. https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.873.*
39. *Wang, C., Lai, Y., Li, P. et al. Influence of enhanced recovery after surgery (ERAS) on patients receiving lung resection : a retrospective study of 1749 cases. BMC Surg 21, 115 (2021). https://doi.org/10.1186/s12893-020-00960-z.*
40. *Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., Próchnicki, M., Rudzki, S., Laskowska, B., & Brudniak, J. (2020). Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. International journal of environmental research and public health, 17 (19), 6938. https://doi.org/10.3390/ijerph17196938.*
41. *Boshier P.R., Klevebro F., Low D.E. (2020) Enhanced Recovery After Surgery : Recommendations for Esophagectomy. In : Ljungqvist O., Francis N., Urman R. (eds) Enhanced Recovery After Surgery. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33443-7_41.*
42. *Alhamdoun, A., Alomari, K., & Qadire, M. A. (2020). The Effects of Massage Therapy on Symptom Management among Patients with Cancer : A Systematic Review. International Research Journal of Oncology, 3 (2), 38–45.*
43. *National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Adult Cancer Pain, version 1.2022 — January 19, 2022. Available at https : / / www.nccn.org / professionals / physician_gls / default.aspx#supportive. Accessed January 25, 2022 ;*
44. *Izgu N, Metin ZG, Karadas C, Ozdemir L, Çetin N, Demirci U. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with classical massage in breast cancer patients receiving paclitaxel : An assessor-blinded randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs. 2019 Jun ; 40 : 36–43. doi:10.1016/j.ejon.2019.03.002. Epub 2019 Mar 22. PMID: 31229205.*
45. *Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, Fouladbakhsh JM, Gil B, Hershman DL, Mansfield S, Mussallem DM, Mustian KM, Price E, Rafte S, Cohen L. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment : ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 Sep 1 ; 36 (25) : 2647–2655. doi:10.1200/JCO.2018.79.2721. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29889605.;*
46. *Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. CA Cancer J Clin. 2017 May 6 ; 67 (3) : 194–232. doi:10.3322/caac.21397. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28436999; PMCID: PMC5892208.*
47. *Davies C, Levenhagen K, Ryans K, Perdomo M, Gilchrist L. Interventions for Breast Cancer-Related Lymphedema : Clinical Practice Guideline From the Academy of Oncologic Physical Therapy of APTA. Phys Ther. 2020 Jul 19 ; 100 (7) : 1163–1179. doi:10.1093/ptj/pzaa087. PMID: 32589208; PMCID: PMC7412854.*
48. *Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI ; ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1 ; 29 (Suppl 4) : iv111-iv125. doi:10.1093/annonc/mdy148. PMID: 30016389.;*
49. *Havyer RD, Lapid MI, Dockter TJ, McCue SA, Stelpflug AJ, Bigelow ML, Robsahm MM, Elwood T, Strand JJ, Bauer BA, Cutshall SM, Sloan JA, Walton MP, Whitford KJ. Impact of Massage Therapy on the Quality of Life of Hospice Patients and Their Caregivers : A Pilot Study. J Palliat Care. 2022 Jan ; 37 (1) : 41–47. doi:10.1177/0825859720975991. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33213233.*
50. *Mao JJ, Ismaila N, Bao T, Barton D, Ben-Arye E, Garland EL, Greenlee H, Leblanc T, Lee RT, Lopez AM, Loprinzi C, Lyman GH, MacLeod J, Master VA, Ramchandran K, Wagner LI, Walker EM, Bruner DW, Witt CM, Bruera E. Integrative Medicine for Pain Management in Oncology : Society for Integrative Oncology-ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022 Sep 19 : JCO2201357. doi:10.1200/JCO.22.01357. Epub ahead-ofprint. PMID: 36122322.).*
51. *Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, Bowen J, Gibson R, Saunders DP, Zadik Y, Ariyawardana A, Correa ME, Ranna V, Bossi P ; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC / ISOO). MASCC / ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020 Oct 1 ; 126 (19) : 4423–4431. doi:10.1002/cncr.33100. Epub 2020 Jul 28. Erratum in : Cancer. 2021 Oct 1 ; 127 (19) : 3700. PMID:32786044; PMCID: PMC7540329.*
52. *Lodewijckx J, Robijns J, Bensadoun RJ, Mebis J. Photobiomodulation Therapy for the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy : An Overview. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020 Jun ; 38 (6) : 348–354. doi:10.1089/photob.2019.4771. Epub 2020 May 28. PMID: 32460667.*
53. *Strouthos I, Chatzikonstantinou G, Tselis N, Bon D, Karagiannis E, Zoga E, Ferentinos K, Maximenko J, Nikolettou-Fischer V, Zamboglou N. Photobiomodulation therapy for the management of radiation-induced dermatitis : A single-institution experience of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients after breast conserving surgery. Strahlenther Onkol. 2017 Jun ; 193 (6) : 491–498. English. doi:10.1007/s00066-017-1117-x. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28243723.*
54. *Siemens, W., Boehlke, C., Bennett, M.I. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for advanced cancer pain in-*

patients in specialist palliative care—a blinded, randomized, sham-controlled pilot cross-over trial. Support Care Cancer 28, 5323–5333 (2020). https://doi.org/10.1007/s00520-020-05370-8;

55. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain. NCCH ; 2019).*
56. *Pereira D, Ferreira C, Catarino R, Correia T, Cardoso A, Reis F, Cerqueira M, Prisco R, Camacho O. Hyperbaric oxygen for radiation-induced cystitis : A long-term follow-up. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2020 Oct ; 44 (8) : 561–567. English, Spanish. doi:10.1016/j.acuro.2020.03.010. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32736899.*
57. *Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR ; Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. Dis Colon Rectum. 2018 Oct ; 61 (10) : 1135–1140. doi:10.1097/DCR.0000000000001209. PMID: 30192320.*
58. *Wei, J., Meng, L., Hou, X., Qu, C., Wang, B., Xin, Y., & Jiang, X. (2018). Radiation-induced skin reactions : mechanism and treatment. Cancer management and research, 11, 167–177. https://doi.org/10.2147/CMAR.S188655.*
59. *Watanabe, T., Asai, K., Fukuhara, S., Uozumi, R., & Bessho, K. (2021). Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw : A subgroup analysis by disease stage. PloS one, 16 (1), e0244859. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244859.*
60. *http://pravo-med.ru/legislation/fz/3283/.*
61. *Weidong Lu, Elizabeth Dean-Clower, Anne Doherty-Gilman, and David S. Rosenthal, «The Value of Acupuncture in Cancer Care» (Hematol Oncol Clin North Am. 2008 August.*
62. *Höxtermann MD, Haller H, Aboudamaah S, Bachemir A, Dobos G, Cramer H, Voiss P. Safety of acupuncture in oncology : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer. 2022 Jun 1 ; 128 (11) : 2159–2173. doi:10.1002/cncr.34165. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35262912.*
63. *Zhang Y, Sun Y, Li D, Liu X, Fang C, Yang C, Luo T, Lu H, Li H, Zhang H, Liang Q, Wu J, Huang L, Xu R, Ren L, Chen Q. Acupuncture for Breast Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient-Reported Outcomes. Front Oncol. 2021 Jun 10 ; 11 : 646315. doi:10.3389/fonc.2021.646315. PMID: 34178633; PMCID: PMC8222976).*
64. *Xi Z, Wei X, Ye Z, Wang K, Zhou J. Acupuncture for adult lung cancer of patient-reported outcomes : A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022 Sep 2 ; 12 : 921151. doi:10.3389/fonc.2022.921151. PMID: 36119472; PMCID: PMC9479629.*
65. *Liu Y, May BH, Zhang AL, Guo X, Lu C, Xue CC, Zhang H. Acupuncture and Related Therapies for Treatment of Postoperative Ileus in Colorectal Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2018 Jul 29 ; 2018 : 3178472. doi:10.1155/2018/3178472. PMID: 30151019; PMCID: PMC6087601.*
66. *Mao JJ, Ismaila N, Bao T, Barton D, Ben-Arye E, Garland EL, Greenlee H, Leblanc T, Lee RT, Lopez AM, Loprinzi C, Lyman GH, MacLeod J, Master VA, Ramchandran K, Wagner LI, Walker EM, Bruner DW, Witt CM, Bruera E. Integrative Medicine for Pain Management in Oncology : Society for Integrative Oncology-ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022 Sep 19 : JCO2201357. doi:10.1200/JCO.22.01357. Epub ahead-ofprint. PMID: 36122322;*
67. *Ge, L., Wang, Q., He, Y. et al. Acupuncture for cancer pain : an evidence-based clinical practice guideline. Chin Med 17, 8 (2022). https://doi.org/10.1186/s13020-021-00558-4.*
68. *Dooley A, Han K, Iris W Z, Piulson L, Seluzicki C, Bao T. A randomized phase III clinical trial of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in cancer survivors. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) TPS12145-TPS12145. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS12145.*
69. *Cohen L, Danhauer S, Rosenthal D I, Chambers M S, Garcia M. K, Cusimano A, Brown M, Dressler E Van M, Ochoa J, Yang P, Chiang J S, Gordon O, Crutcher R, Kim JK, Russin MP., Lukenbill J, Porosnicu M, Yost K J, Weaver KE., Lesser G J. A phase III, randomized, sham-controlled trial of acupuncture for treatment of radiation-induced xerostomia (RIX) in patients with head and neck cancer : Wake Forest NCI Community Oncology Research Program Research Base (WF NCORP RB) trial WF-97115. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 12004–12004. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.12004.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-57-61

Цитирование: Степанович Е. А., Демешко П. Д., Поляков С. Л., Минайло И. И. Стереотаксическая лучевая терапия при почечно-клеточном раке. Опыт и непосредственные результаты. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 57–61.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ. ОПЫТ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Е.А. Степанович, П.Д. Демешко, С.Л. Поляков, И.И. Минайло

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь
Для корреспонденции: ***Lstepanovich@tut.by***

Цель: Оценить выживаемость пациентов, страдающих почечно-клеточным (ПКР) раком I ст., подвергнутых стереотаксической аблационной лучевой терапии (САЛТ).

Материал и методы: В исследование включены 22 пациента, которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018–2022 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. Общее число облученных опухолей составило 25. Критериями включения в исследования явились: рак почки I стадии, наличие противопоказаний к хирургическому лечению, или отказ от хирургического лечения, а также высокий риск развития послеоперационных осложнений. В исследование включались пациенты с размером образований ≤ 5 см. Лечение осуществлялось на аппарате TrueBeam STx (Varian Medical Systems, США). Предписанная доза составила 48 Гр за 4 фракции, биологически эффективная доза (BED) $_{\alpha/\beta\ 3\ Гр}$ = 240 Гр, BED $_{\alpha/\beta\ 10\ Гр}$ = 105 Гр. Конечными точками исследования являлись кумулятивная инцидентность (КИ), скорректированная (СВ) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты: В 24 случаях при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (в 2 в виде полной регрессии, в 15 в виде стабилизации заболевания, в 7 случаях — частичная регрессия опухоли). У 1 пациента был отмечен продолженный рост опухоли и дальнейшее системное прогрессирование заболевания. При оценки локального контроля, медиана наблюдения которого составила 24 месяца, 4-летняя кумулятивная инцидентность составила 4,2%. Вместе с тем, у 2 пациентов имело место прогрессирования заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 86,2%. За период наблюдения (медиана 24 месяца) умерло 3 человека, все — от причин, не связанных с раком почки. 4-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость — 85,2%.

Выводы: Полученные предварительные результаты свидетельствуют о том, что стереотаксическая лучевая терапия может быть использована у неоперабельных пациентов, однако необходимо более глубокое изучение отдаленных результатов после проведенного лечения на большей когорте пациентов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, стереотаксическая лучевая терапия, общая выживаемость

ВВЕДЕНИЕ

Стандартом лечения рака почки I стадии в настоящее время является хирургический метод, позволяющий достигнуть 95% безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 5 лет и более. Для неоперируемых пациентов с небольшими первичными опухолями альтернативным подходом является аблация опухоли, а также стереотаксическая аблационная лучевая терапия (САЛТ) [1, 2, 3]. Стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая лучевая терапия — метод крупнофракционной (гипофракционированной) дистанционной лучевой терапии, заключающийся в высокоточной доставке дозы излучения к мишени внутри тела пациента за одну или несколько фракций и характеризующийся резким спадом (градиентом) дозы на границе облучаемого объема [4].

Хотя радиочастотная абляция и криоабляция являются альтернативными вариантами локального лечения, САЛТ может быть предпочтительным подходом при лечении более крупных (до 5 см в диаметре), центрально расположенных опухолей с близким прилежанием к сосудам или мочеточнику, поскольку инвазивные методы местной абляции в указанной ситуации могут приводить к образованию стриктур, свищей и кровотечению [5]. Более того, поскольку САЛТ является неинвазивным методом лечения, то может иметь преимущества перед другими альтернативными местными методами лечения у пациентов с наличием противопоказаний к проведению оперативного лечения.

Безопасная реализация данной методики возможна при наличии соответствующего современного радиологического оборудования, включая возможность изготовления фиксирующих устройств, предлучевой подготовки с использованием 4-D компьютерной томографии (КТ) для оценки смещения мишени во время дыхания или синхронизации с ним, а также специализированных стереотаксических линейных ускорителей электронов с возможностью проведения облучения с управлением по изображениям (стереоскопический рентгеновский контроль за позиционированием пациента/мишени или компьютерная томография в коническом пучке).

Целью настоящего исследования явилось оценка непосредственных и отдаленных результатов применения САЛТ у неоперируемых пациентов с локализованным раком почки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 22 пациента в возрасте от 60 до 80 лет (медиана возраста — 70 лет), которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018–2022 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. Общее число облученных опухолей составило 25. Критериями включения в исследования явились: рак почки I стадии, наличие противопоказаний к хирургическому лечению, или отказ от хирургического лечения, а также высокий риск развития послеоперационных осложнений. В исследования включались пациенты с размером образований ≤ 5 см.

У шестерых пациентов диагноз почечно-клеточного рака был верифицирован гистологически после проведения трепан-биопсии образования под ультразвуковым контролем. У 16 пациентов верификация не выполнялась ввиду отсутствия технической возможности проведения биопсии (высокий риск повреждения прилегающих органов), в указанных случаях диагноз новообразования устанавливался мультидисциплинарным консилиумом на основе типичной картины при КТ-ангиографии.

Предлучевая подготовка пациентов заключалась в изготовлении фиксирующего устройства в виде вакуумного матраца с применением пневмокомпрессии для уменьшения подвижности органов брюшной полости во время дыхания.

4-D КТ, совмещенная с КТ-ангиографией проводилась на сканере DISCOVERY IQ (GE, США) с применением методики Real-time Position Management (RPM) system (Varian, США), заключавшейся в получении серий синхронизованных по дыханию изображений, отражающих все фазы дыхательного цикла.

Клинический объем облучения (CTV) включал макроскопическую опухоль, определяемую на сгенерированной из 4-D изображений композитной серии, отражающей амплитуду движения опухоли во время дыхания (внутренний целевой объем [internal target volume, ITV]). Планируемый объем облучения (PTV) получали изометрическим расширением CTV на 3 мм (рис. 1).

Предписанная доза составила 48 Гр за 4 фракции, биологически эффективная доза (BED) $_{\alpha/\beta\ 3\ Гр}$ = 240 Гр, BED $_{\alpha/\beta\ 10\ Гр}$ = 105 Гр.

Дозиметрическое планирование проводилось с помощью системы «ECLIPSE», ARIA (Varian Medical System, США) по методике VMAT с предписанием дозы на изоцентр согласно рекомендациям ICRU 62 [4] (рис. 2).

В соответствии с требованиями программы гарантии качества лучевой терапии во всех случаях выполнялась дозиметрическая верификация плана лечения. С этой целью создавался индивидуальный верификационный план, который затем проверялся на линейном ускорителе с использованием системы OCTAVIUS 4D (с последующим сравнением полученного объемного дозного распределения с запланированным). Для оценки совпадения дозных распределений применялся метод гамма-индексирования.

Реализация курса ЛТ проводилась на специализированном стереотаксическом линейном ускорителе электронов TrueBeam STx (Varian Medical Systems, США) с применением управления процессом ЛТ по изображениям (IGRT) (КТ в коническом пучке). Облучение осуществлялось с перерывом между фракциями в 48 часов.

Локальный контроль оценивался по данным КТ-ангиографии (в двух случаях МРТ-ангиографии в ввиду наличия противопоказаний к введению рентгенконтрастных средств) 1 раз в 6 мес. Оценка эффекта проведенного лечения осуществлялась по системе критериев RECIST 1.1 по данным контрольных томографических исследований, выполненных не ранее, чем через 3 месяца после окончания лучевого лечения. Были использованы следующие критерии оценки эффекта: а) полный ответ — исчезновение очага; б) частичный ответ — регрессия очага на 30% и более; в) стабилизация — отсутствие динамики; г) прогрессирование — увеличение размеров очага на 20% и более. Критерием достижения локального контроля считали стабилизацию или частичный эффект.

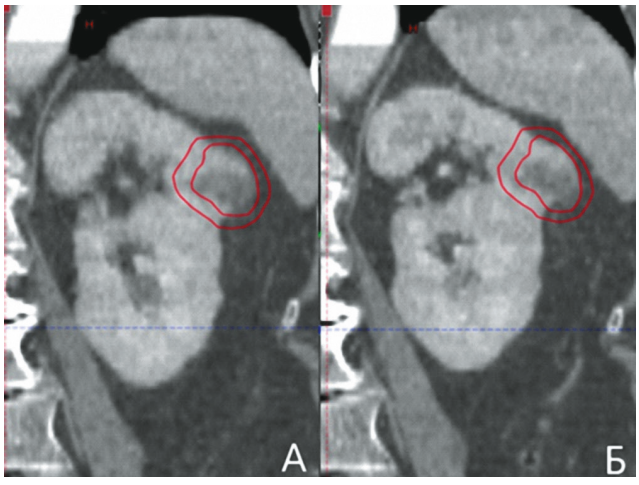


Рисунок 1. Оконтуривание клинического и планируемого объемов облучения (А — фаза выдоха; Б — фаза вдоха).

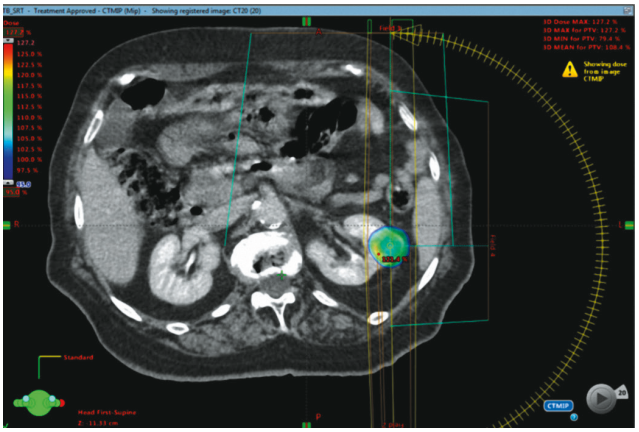


Рисунок 2. Типичный план облучения по методике VMAT.

Отдаленные результаты оценены по показателям кумулятивной инцидентности, скорректированной и общей выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты завершили запланированный курс лечения, перерывы между фракциями сверх запланированных отсутствовали. У 6 из 22 (27%) пациентов отмечены явления острой гастроинтестинальной токсичности по классификации CTCAE 4.0 в виде тошноты I ст. выраженности у 5 пациентов (тошнота, потеря аппетита без изменений в приеме пищи) и рвоты у 1 пациента (рвота не более 2 раз в сутки). Указанные проявления у большинства пациентов развивались к окончанию курса лечения и купировались в течение 1–2 недель.

Общее число облученных первичных опухолей составило 25. В 24 случаях при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (у 2 в виде полной регрессии, у 15 в виде стабилизации заболевания, в 7 случаях — частичная регрессия опухоли). У 1 пациента был отмечен продолженный рост опухоли и дальнейшее системное прогрессирование заболевания.

На рис. 3 приведен пример полной регрессии опухоли левой почки через 1,5 года после стереотаксического облучения.

При оценки локального контроля, медиана наблюдения которого составила 24 месяца, 4-летняя кумулятивная инцидентность составила 4,2%. Вместе с тем, у 2 пациентов имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 86,2%.

За период наблюдения (медиана 24 месяца) в группе первичных пациентов умерло 3 человека, все — от причин, не связанных с раком почки. 4-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость — 85,2%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционно ПКР считается нечувствительной к облучению опухолью, что подтверждается исследованиями in vitro и in vivo. Сравнение различных клеточных линий in vitro показало, что ПКР относится к числу наиболее радиорезистентных новообразований [6]. Поскольку известно, что клетки ПКР демонстрируют низкое соотношение a/b (что подтверждается результатами исследования клоногенной выживаемости клеточных линий RCC Caki-1 и A498, показавших соотношение a/b 6,9 и 2,6 соответственно [7]), более высокие очаговые и суммарные дозы, применяемые при гипофракционированной лучевой терапии (в том числе САЛТ), могут преодолеть внутреннюю радиорезистентность ПКР. При более высоких дозах облучения альтернативные механизмы гибели клеток ПКР, такие как церамид-индуцированный апоптоз, становятся превалирующими [8]. Апоптоз эндотелиальных клеток, основанный на церамидном пути, считается важным механизмом действия крупнофракционной лучевой терапии

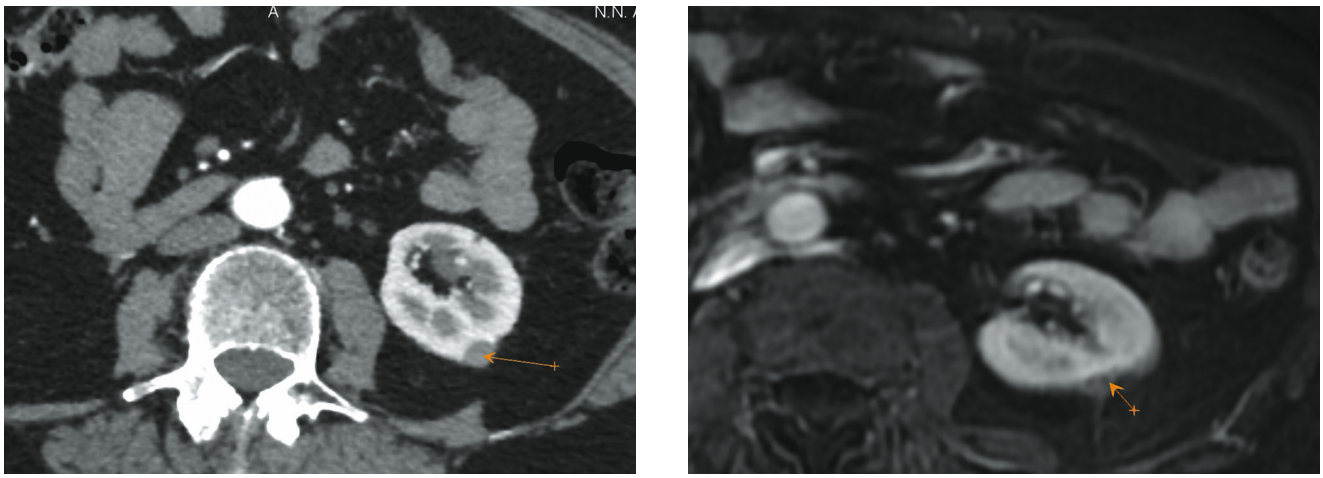


Рисунок 3. Картина полной регрессии опухоли при сроке наблюдения 1,5 года. А — Компьютерная томография до лечения; Б — Магнитно-резонансная томография после облучения.

при опухолях с высокой васкуляризацией, к которым в том числе относится ПКР [8].

На молекулярном уровне секреторная форма кислой сфингомиелиназы перемещается во внеклеточную часть клеточной мембраны и превращает сфингомиелин в проапоптотический белок церамид посредством ферментативного гидролиза [9]. Тот факт, что кислая сфингомиелиназа, особенно ее секреторная форма, преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках, объясняет высокую чувствительность эндотелия к керамид-индуцированному апоптозу [10]. Исследования in vivo, сравнивавшие линии мышей с инактивированной и интактной сфингомиелиназой показали, что в первом случае у мышей определялся повышенный порог индуцированного облучением эндотелиального апоптоза при проведении однократного облучения в дозе 20 Гр [11]. В клиническом плане важная роль сфингомиелиназы в отношении ответа опухоли после САЛТ была продемонстрирована в исследовании Sathishkumar S. et al. [12]: у 75% пациентов с частичным или полным ответом опухоли после САЛТ наблюдалось значительное повышение уровня сфингомиелиназы в сыворотке крови.

Учитывая высокую иммуногенность, ПКР, индуцированная лучевой терапией иммуногенная гибель клеток может вызывать абскопальный эффект, приводящий к элиминации отдаленных метастазов. Имеется несколько сообщений о случаях абскопального эффекта при метастатическом ПКР после локальной лучевой терапии [13–17]. В небольшой серии случаев с 4 пациентами, опубликованной Wersäll P.J. et al., все пациенты, у которых наблюдался абскопальный эффект, жили более 5 лет, демонстрируя длительный противоопухолевый ответ [13]. Проводимое в настоящее время исследование II фазы направлено на изучение профиля безопасности и эффективности (общая выживаемость, время до местного прогрессирования, выживаемость без отдаленного прогрессирования) САЛТ и пембролизумаба при олигометастатическом ПКР (NCT02855203).

Согласно полученным нами результатам, стабилизация процесса была получена у 15 из 25 облученных опухолей (60%), частичная регрессия была достигнута в 7 случаях (28%), полная регрессия у 2 пациентов, при этом у 1 пациента был отмечен продолженный рост опухоли. Результаты нашего исследования коррелируют с данными других работ. Так, по данным исследования M. Staehler [et al.], частота полных, частичных ответов и стабилизации процесса после проведения однафракционного радиохирургического лечения в дозе 25 Гр составила соответственно 20%, 57% и 23% при медиане наблюдения 28,1 месяца. [18]. В исследовании McBride S. M. et al. [19] применена сходная с использованной нами схема фракционирования дозы (48 Гр за 3 фракции), при которой частота локального контроля в течение 12 месяцев составила 94% (полная регрессия в 7% случаев, частичная регрессия, стабилизация и продолжение роста — в 14%, 73% и 7%, соответственно), при этом не было отмечено случаев токсичности II и выше степени тяжести. В срок наблюдения, соответствовавший 36,7 месяца было отмечено всего 2 местных рецидива. Svedman C. et al. [20] применили САЛТ по схеме 30 Гр за 3 фракции у 7 пациентов с опухолями единственной почки, средний объем образований составил 42 мл (от 4 до 60 мл). Авторы отмечают удовлетворительные отдаленные результаты лечения (медиана наблюдения составила 54 месяца) — был выявлен только один местный рецидив, по поводу которого было выполнено повторное облучение, при этом только у двух пациентов (включая случай ре-облучения) развилось умеренное снижение функции почек (повышение уровня креатинина на 25% выше нормы) при периоде наблюдения более 4 лет.

Основным ограничением данного исследования является небольшое число пациентов и относительно короткий период наблюдения (медиана — 15 месяцев), вместе с тем результаты демонстрируют возможность применения данного метода у пациентов, не подходящих для других методов локального лечения, что требует дальнейшего изучения в проспективном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии при раке почки у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению, или отказе от хирургического лечения, а также имеющим высокий риск развития послеоперационных осложнений характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о том, что стереотаксическая лучевая терапия может быть альтернативным методом лечения у неоперабельных пациентов с первичным локализованным раком почки и позволяет достичь высоких цифр локального контроля и удовлетворительно переносится.

Необходимо более глубокое изучение отдаленных результатов после проведенного лечения на большей когорте пациентов. Дальнейшее исследование необходимо и для определения оптимальных доз и режима фракционирования, а также для разработки надежных методик оценки эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Percutaneous ablation or minimally invasive partial nephrectomy for cT1a renal masses? A propensity score-matched analysis/ L. Bianchi [et al.] // Int J Urol .– 2022 .– Vol. 29, № 3 .– P. 222–228.*
2. *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : 2020 Update/ M. Rouprêt [et al.] // Eur. Urol .– 2021 .– Vol. 79 (1) .– P. 62–79.*
3. *Роль стереотаксической лучевой терапии при почечно-клеточном раке/ П.Д. Демешко [и др.] // Онколог. журн .– 2019 .– Т. 13, № 1 .– С. 110–116.*
4. *Stereotactic ablative radiation therapy for oligoprogressive renal cellcarcinoma/ J.E. Schoenhals [et al.] // Adv. Radiat. Oncol .– 2021 .– Vol. 6 (5) .– P. 100692.*

5. *Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases/ G. Kothari [et al.] // Chin. Clin. Oncol .– 2017 .– Vol. 6 (Suppl 2) .– P. 17.*
6. *Deschavanne, P.J. A review of human cell radiosensitivity in vitro/ P.J. Deschavanne, B. Fertil// Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys .– 1996 .– Vol. 34 .– P. 251–266.*
7. *Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in Vitro and in Vivo in human renal cell carcinoma xenografts/ S. Ning [et al.] // Cancer .– 1997 .– Vol. 80 .– P. 2519–2528.*
8. *Radiotherapy for renal-cell carcinoma/ G. De Meerleer [et al.] // Lancet Oncol .– 2014 .– Vol. 15 .– P. 170–177.*
9. *Kolesnick, R. Radiation and ceramide-induced apoptosis/ R. Kolesnick, Z. Fuks// Oncogene .– 2003 .– Vol. 22 .– P. 5897–906.*
10. *Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. Implications for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling/ S. Marathe [et al.] // J. Biol. Chem .– 1998 .– Vol. 273 .– P. 4081–4088.*
11. *Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis/ M. Garcia-Barros Science .– 2003 .– Vol. 300 .– P. 1155–1159.*
12. *Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment : implications for endothelial apoptosis/ S. Sathishkumar [et al.] // Cancer. Biol. Ther .– 2005 .– Vol. 4 .– P. 979–986.*
13. *Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma/ P.J. Wersall [et al.] // Acta. Oncol .– 2006 .– Vol. 45 .– P. 493–497.*
14. *The abscopal effect of radiation therapy/ D.J. Craig [et al.] // Future. Oncol .– 2021 .– Vol. 17 (13) .– P. 1683–1694.*
15. *The abscopal effect : a review of pre-clinical and clinical advances/ J.R. Janopaul-Naylor [et al.] // Int.J. Mol. Sci .– 2021 .– Vol. 22 (20) .– P. 11061.*
16. *The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors/ O. Kodet [et al.] // Int.J. Mol. Sci .– 2021 .– Vol. 22 (13) .– P. 7204.*
17. *Abscopal effect in the radio and immunotherapy/ A.M. Pevzner [et al.] // Radiat. Oncol. J .– 2021 .– Vol. 39 (4) .– P. 247–253.*
18. *Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors/ M. Staehler [et al.] // J. Urol .– 2015 .– Vol. 193, № 3 .– P. 771–775.*
19. *McBride, S.M. A phase 1 dose-escalation study of robotic radiosurgery in inoperable primary renal cell carcinoma/ S.M. McBride, A.A. Wagner, I.D. Kaplan// Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys .– 2013 .– Vol. 87, № 2 — P. 84.*
20. *A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma/ C. Svedman [et al.]//Acta. Oncol.– Vol. 45, № 7.– P. 870–875.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-62-68

Цитирование: Волкова М. И., Аль-Акел И. С. Особенности селекции пациентов для метастаз-направленной терапии при олигометастатическом РПЖ: можно ли обойтись без системного лечения?. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 62–68.

ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ МЕТАСТАЗ-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РПЖ: МОЖНО ЛИ ОБОЙТИСЬ БЕЗ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ?

М.И. Волкова[1,2], **И.С. Аль-Акел**[1]

[1] *ГБУЗ «ГКОБ № 1» ДЗМ, Москва, Россия*

[2] *Кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия*

Для корреспонденции: ***mivolkova6@gmail.com***

Интенсификация первой линии терапии мГЧРПЖ, диагностированного de novo, привела к значимому увеличению ОВ этой категории больных. Стандартом лечения олигометастатического рака предстательной железы являются комбинации АДТ с антиандрогенами второго поколения. Совершенствование методов диагностики привело к росту доли олигометастатического рака предстательной железы (ОМРПЖ) среди впервые выявленных больных и пациентов, ранее получавших лечение. Растет доказательная база, подтверждающая позитивную роль локального лечения первичной опухоли при диссеминированном раке простаты, однако необходимы данные рандомизированных исследований для определения показаний к циторедуктивным манипуляциям. Метастаз-направленная терапия демонстрирует многообещающие результаты, однако уровень доказательной базы низок, и локальное лечение олигометастазов пока остается экспериментальным методом лечения, требует дальнейшего изучения в статистически значимых группах.

Ключевые слова: олигометастатический рак предстательной железы; олигометастазы; метастаз-направленная терапия, рецидив рака предстательной железы.

Впервые концепция олигометастатического рака предстательной железы (ОМРПЖ) в качестве потенциально излечимого заболевания была предложена Hellman и Weichselbaum [1]. По некоторым данным, в отличие от полиметастатической формы заболевания, ОМРПЖ имеет менее агрессивный метастатический фенотип [2] и иной профиль микроРНК [3]. Известно, что для ОМРПЖ характерно прогрессирование существующих метастазов, которые в большинстве случаев локализуются в регионарных лимфоузлах, свойственен более благоприятный прогноз, чем при массивной диссеминации аденокарциномы простаты [2]. Однако биология олигометастатической болезни по-прежнему остается неизученной.

Несмотря на широкое распространение термина ОМРПЖ, четкого определения олигометастатической формы заболевания не существует. В текущих исследованиях ОМРПЖ определяется как ограниченное (от 2 до 9) количество метастатических очагов некоторых локализаций (от только лимфоузлов до любых); при этом время появления метастазов (de novo или рецидив), а также предшествующее лечение. Фактически, гормонально-чувствительный (ГЧРПЖ) или кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ)) во внимание не принимаются. В опубликованных работах чаще всего ОМРПЖ считается наличие аденокарциномы простаты с ≤ 5 метастазами в лимфоузлах и/или костях скелета. Если учесть существенные расхождения точности различных применявшихся методов диагностики, становится ясно, что описанные серии наблюдений ОМРПЖ крайне разнородны [4,5].

На взгляд авторов, учитывая известные данные о факторах прогноза выживаемости больных раком предстательной железы и различиях стандартных методов лечения с доказанной эффективностью, целесообразно выделять первичный и рецидивный метастатический ОМРПЖ. Для ОМРПЖ

Олигометастатический рак предстательной железы — крайне неоднородная группа опухолей

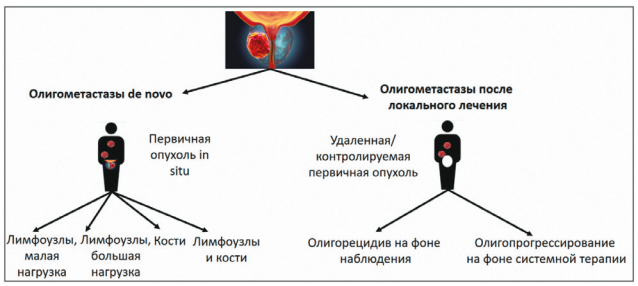


Рисунок 1. Классификация олигометастатического рака предстательной железы.

de novo может иметь значение наличие и отсутствие метастазов в костях, а также, вероятно, объем поражения лимфоузлов. Среди рецидивных форм ОМРПЖ логичным представляется выделение олигорецидивов ГЧРПЖ после радикального лечения и олигопрогрессирования заболевания в КРРПЖ на фоне андрогенной депривации (рис. 1).

Формально, ОМРПЖ так же, как и полиметастатический рак простаты, должен служить показанием к системной противоопухолевой терапии. Однако постепенно пополняющаяся база данных свидетельствует о привлекательных перспективах использования лекарственного лечения в сочетании с циторедуктивным воздействием на первичную опухоль или эрадикации всех определяемых опухолевых очагов, включая первичную опухоль и метастазы.

Основные проблемы выбора нестандартной тактики лечения ОМРПЖ включают точность визуализации всех опухолевых очагов, дифференциацию истинной олигометастатической болезни от манифестации полиметастатического заболевания, техническую возможность эрадикации всех опухолевых узлов и безопасность радикального лечения олигометастатической болезни.

Сценарий 1. Псевдометастатический рак предстательной железы de novo

У пациента А., 54 лет, обследованного с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза, скенирования костей по поводу повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 15,4 нг/мл, верифицирована аденокарцинома простаты с суммой Глисона (GS7) 7 (3 + 4) и диагностирован рак предстательной железы cT2cN0M1b с солитарным метастазом в подвздошную кость справа. Пациенту с мГЧРПЖ и малой метастатической нагрузкой показана системная противоопухолевая терапия.

Новые методы визуализации, прежде всего, позитронно-эмиссионная томография, объединенная с КТ (ПЭТ-КТ), позволяет существенно повысить точность диагностики при раке простаты, снижая как риск неадекватного выбора лечебной тактики. Трейсером выбора лечения? при аденокарциноме предстательной железы является простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), меченый различными радиоизотопами (^{68}Ga, ^{18}F). Частота выявления источника повышенного ПСА при ПСМА-ПЭТ-КТ составляет 58–71% при уровне маркера < 0,5 нг/мл и достигает 92–95% при ПСА > 2 нг/мл [6].

Рестадирование с помощью ^{68}Ga-ПСМА ПЭТ-КТ не подтвердило наличия костного метастаза. Больному была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ), после которой пациент жив без признаков рецидива в течение 45 месяцев.

Сценарий 2. Олигометастатический рак предстательной железы de novo с массивным поражением лимфоузлов

У пациента К., 73 лет, при уровне ПСА 43 нг/мл верифицирована аденокарцинома простаты GS7 (4 + 3) и диагностирован рак предстательной железы cT3bN1M1a, с метастазами в тазовых и пяти забрюшинных лимфоузлах, по данным ^{68}Ga-ПСМА ПЭТ-КТ.

Стандартным подходом к мГЧРПЖ является назначение комбинированной терапии, основанной на АДТ и доцетакселе или ингибиторе андрогенного сигнала (абиратерон ацетат, апалутамид или энзалутамид). Основанием для подобных рекомендаций послужили результаты пяти крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (табл. 1), продемонстрировавших убедительное преимущество общей выживаемости (ОВ) при введении в схему лечения препарата комбинации по сравнению с только АДТ [7–14]. Субанализы данных РКИ показали, что комбинации АДТ с доцетакселом и абиратероном ацетатом приводят к увеличению ОВ только у пациентов с большой метастатической нагрузкой (по определению исследования CHAARTED — наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 метастазов в костях, из которых не менее одного локализуется за пределами осевого скелета) [8,10]. Антиандрогены второго поколения (энзалутамид и апалутамид) обеспечивали значимый выигрыш в отношении ОВ независимо от объема метастатического поражения

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования, обосновывающие стандартную системную терапию метастатического ГЧРПЖ [7–15].

РКИ	Препарат комбинации	Общая выживаемость, медиана (месяцы)		Отношение рисков (95% доверительные интервалы)
		В группе лечения	В группе плацебо	
STAMPEDE (рукав C) [9]	Доцетаксел	60	45	0,76 (0,62–0,92)
CHAARTED [8]		58	47	0,73 (0,59–0,89)
LATITUDE [10]	Абиратерон	53,3	36,5	0,66 (0,56–0,78)
STAMPEDE (рукав G) [11]		Не достигнута	48	0,63 (0,52–0,76)
ENZAMET [13]	Энзалутамид	Не достигнута	Не достигнута	0,67 (0,52–0,86)
TITAN [7]	Апалутамид	Не достигнута	Не достигнута	0,67 (0,51–0,89)

[7,15]. Следовательно, при ОМРПЖ комбинацией выбора является АДТ с антиандрогенами второго поколения.

Дополнительное преимущество больным ОМРПЖ может принести циторедуктивное воздействие на первичную опухоль. При солидных опухолях других локализаций циторедуктивная хирургия продемонстрировала благоприятное влияние на ОВ [16]. На животных моделях было доказано снижение васкуляризации метастазов после облучения или удаления первичной опухоли [17], что подтверждает версию об абскопальном эффекте локального лечения, вероятно, обусловленного ухудшением условий имплантации опухолевых клеток на отдалении от первичного очага за счет неблагоприятных изменений клеточного микроокружения [18].

Некоторые ретроспективные работы продемонстрировали благоприятное влияние циторедукции на прогноз больных мГЧРПЖ. Так, по данным National Cancer Database (США) ДЛТ являлась независимым фактором благоприятного прогноза ОВ у пациентов, получавших АДТ, при этом эффект облучения был наименьшим у пациентов группы очень высокого риска (GS9–10 и/или T4) [19]. Сходные результаты были получены при анализе Surveillance Epidemiology and End Results database (SEER), показавшем увеличение ОВ больных, получавших локальное лечение первичной опухоли (РПЭ или брахитерапия) с некоторым преимуществом в подгруппе хирургического лечения. Пятилетняя ОВ составила 67,4% у оперированных пациентов, 52,6% — у больных, подвергнутых брахитерапии, и 22,5% в группе, не получавшей локального лечения [20]. Ретроспективные данные пациентов с первичным мГЧРПЖ, полученные в Munichcancerregistry [21] и Swedishprostatecancerdatabase [22] были аналогичны.

В двух рандомизированных исследованиях изучалась эффективность дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область простаты при мГЧРПЖ по циторедуктивной программе. РКИ HORRARD, преимущественно включавшее больных с большой метастатической нагрузкой (63%), оказалось негативным [23]. В исследовании STAMPEDE (рукав H) было зарегистрировано значимое увеличение ОВ у пациентов с малой метастатической нагрузкой по определению CHAARTED, получивших циторедуктивную ДЛТ [24]. Необходимо отметить, что только 18% включенных в STAMPEDE (рукав H) больных получали современную стандартную химио-гормонотерапию, и объем облучения не включал метастатически-измененные лимфоузлы. Тем не менее, в настоящее время ДЛТ рекомендована при de novo мГЧРПЖ с малой метастатической нагрузкой [25]. Метаанализ данных обоих РКИ STOPCAP показал значимое преимущество ДЛТ на первичную опухоль в сочетании со стандартной терапией по сравнению со стандартной терапией в отношении ОВ, беспрогрессивной выживаемости (БПВ), выживаемости без ПСА-прогрессирования ($БПВ_{пса}$) и времени до неудачи лечения у больных с ≤ 5 метастазами [26].

При мГЧРПЖ с малой метастатической нагрузкой не менее привлекательной представляется перспектива циторедуктивной простатэктомии, которая, помимо возможного увеличения ОВ, потенциально способна снизить риск развития осложнений первичной опухоли при прогрессировании. Некоторые ретроспективные работы подтверждают эту гипотезу [27–31]

В многоцентровом ретроспективном исследовании (n 106) была подтверждена техническая возможность и относительная безопасность циторедуктивной простатэктомии (ЦПЭ) с частотой осложнений 20,8% и континенции мочи, сохраненной у 64,4% больных [22]. *Heidenreichet al. (2015)* сравнивали ЦПЭ с АДТ и только АДТ у пациентов с малой метастатической нагрузкой и хорошим ответом на неоадъювантную гормонотерапию (n 23). При этом было продемонстрировано значимое увеличение медианы специфической выживаемости (СВ) с 39 до 47 месяцев при приемлемой частоте осложнений (24%) и высокой частоте континенции мочи (91%) [30]. В другом многоцентровом исследовании, включившем 113 больных с ОМРПЖ, было показано, что предоперационный уровень ПСА является фактором риска $БПВ_{ПСА}$ и ОВ. Лучшие результаты были получены при ПСА < 1нг/мл после неоадъювантной АДТ и надире ПСА < 0,1 нг/мл [31]. Робот-ассистированная ЦПЭ позволила добиться сходных результатов в серии пациентов с ≤ 5 метастазами в костях скелета и отсутствием висцеральных метастазов. По сравнению с больными, получавшими только АДТ, оперированные пациенты имели большую медиану БПВ (75 vs 28 месяцев, p 0,008), СВ (не достигнута vs 40 месяцев, p 0,002) и меньшую частоту мочевых симптомов из-за прогрессирования (0% vs 27%) [32]. В настоящее время нет проспективных данных о роли ЦПЭ при ОМРПЖ, однако ряд текущих исследований в перспективе способен дать ответ на вопрос о месте циторедукции в лечении мГЧРПЖ с олигометастазами.

Пациенту с мГЧРПЖ и малой метастатической нагрузкой назначена АДТ в комбинации с энзалутамидом, проведена ДЛТ на область предстательной железы в суммарной очаговой дозе (СОД) 36Гр в 6 еженедельных фракциях. У больного отмечено снижение ПСА, достигшее неопределяемых значений (< 0,2 нг/мл) к 6-му месяцу терапии и сохраняющееся в течение 32 месяцев, а также уменьшение простаты, тазовых и забрюшинных лимфоузлов, соответствующее частичному ответу по RECIST.

Сценарий 3. Олигометастатический рак предстательной железы de novo с ограниченным поражением лимфоузлов

У пациента В. 55 лет верифицирована аденокарцинома простаты GS 9 (4 + 5) при уровне ПСА 35 нг/мл. КТ трех уровней и скенирование костей выявили опухоль простаты с экстракапсулярной экстензией без регионарных и отдаленных метастазов (cT3aN0M0), однако при ^{68}Ga-ПСМА ПЭТ-КТ визуализирован метастаз в параректальном лимфоузле (M1a).

Метастаз-направленная терапия в настоящее время является предметом бурных дискуссий. Помимо устранения местных симптомов, теоретически, данный подход потенциально способен снизить риск дальнейшей диссеминации, источником которой могут служить метастазы аденокарциномы простаты [33].

Появление метастазов в лимфоузлах может расцениваться как инициальный этап развития полиметастатической болезни и является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости больных раком предстательной железы. ДЛТ с неоадъювантной, конкурентной и адъювантной АДТ — опция выбора для пациентов с клинически позитивными регионарными лимфоузлами [25]. При клинически негативных тазовых лимфоузлах и верификации метастазов после РПЭ дальнейшая тактика может включать динамическое наблюдение, АДТ, ДЛТ или АДТ в комбинации с ДЛТ в зависимости от наличия ряда факторов, включая группу риска, уровень послеоперационного ПСА, количество метастатически пораженных лимфоузлов и ожидаемой продолжительностью жизни [25,34]. Можно ли экстраполировать тактику ведения пациентов с категорией N + на больных с синхронными метастазами в нерегионарных лимфоузлах, неизвестно, однако подобная перспектива представляется привлекательной альтернативой только системному лечению, требующей изучения в проспективных исследованиях, использующих новые методы визуализации.

Пациенту выполнена РПЭ, расширенная ЛАЭ. Гистологически подтверждена аденокарцинома простаты cT2cN1M1a с метастазами в двух подвздошных и одном параректальном лимфоузле. Больному проведена АЛТ с АДТ в течение трех лет. В настоящее время пациент жив без признаков прогрессирования в течение 16 месяцев после завершения гормонотерапии.

Сценарий 4. Олигометастатический рак предстательной железы de novo с ограниченным поражением костей

Пациент В., 76 лет, обратился к врачу с жалобами на боль в спине. При обследовании выявлено повышение уровня ПСА до 37 нг/мл. Выполнена биопсия простаты, верифицирована аденокарцинома GS6. При КТ трех уровней и скенировании костей выявлена опухоль простаты с экстракапсулярной экстензией и солитарным метастазом в тело L5 позвонка (cT3aN0M1b).

Большинство работ, посвященных метастаз-направленной терапии, включало пациентов с рецидивным ОМРПЖ. Тем не менее, опубликованы обнадеживающие результаты небольших ретроспективных серий наблюдений за пациентами с костными олигометастазами, достигших удовлетворительных результатов эрадикации всех опухолевых очагов. В наибольшее одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 80 больных с ОМРПЖ и ограниченным количеством метастазов в костях скелета, вошло 25 пациентов с мГЧРПЖ de novo. Всем больным проводилось радикальное лечение первичной опухоли и стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) костных метастазов до медианы СОД 93,3 (75,8–95,3) Гр с или без АДТ. Частота снижения ПСА до неопределяемого уровня у пациентов без АДТ (n 14) достигла 56%. Местный рецидив через 12 месяцев после окончания лечения зарегистрирован в 0%, через 24 месяца — в 1,7% случаев. Медиана $БПВ_{пса}$ составила 16,5 месяца и достигла 34,3 месяца у пациентов с синхронными костными метастазами, 16,1 месяца — при олигорецидиве и 10,3 месяца — при олигопрогрессировании рака простаты на фоне системной терапии [35].

Пациенту проведена СЛТ на область простаты и L5 позвонок на фоне АДТ, которую проводили в течение 24 месяцев после завершения облучения. Больной жив без признаков прогрессирования вне лечения в течение 37 месяцев.

Сценарий 5. Олигорецидив рака предстательной железы

У пациента Г., 71 года, через 6 месяцев после РПЭ без тазовой лимфодиссекции, выполненной по поводу рака предстательной железы pT3aN0M0GS7R0, развился биохимический рецидив (ПСА — 0,9 нг/мл), источником которого служил ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивный солитарный внутренний подвздошный лимфоузел справа.

В РКИ II фазы ORIOLE эффективность и безопасность СЛТ олигорецидивов (n 36) сравнивалась с наблюдением (n 18) у пациентов с ≤ 3 экстракраниальными метастазами рака предстательной железы, развившимися после радикального хирургического или лучевого лечения первичной опухоли. СЛТ обеспечивала значимое снижение частоты прогрессирования (с 61% до 19%, p 0,005) и ПСА-прогрессирования (с 50% до 11%, p 0,005) в течение 6 месяцев, а также увеличение БПВ (не достигнута vs 5,8 месяца; отношение шансов (HR) 0,30; 95% доверительные интервалы (CI): 0,11–0,81; p 0,002) и $БПВ_{ПСА}$ (не достигнута vs 6,4 месяца; HR 0,31; 95% CI: 0,13–0,75; p 0,002). Частота 6-месячного локального контроля составила 98,8%. Более того, СЛТ всех ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивных очагов снижала риск появления новых метастазов в течение 6 месяцев с 63% до 16% (p 0,006) [36]. Аналогичные данные были получены в другом РКИ II фазы, в котором у пациентов с рецидивным ОМРПЖ (≤ 3 ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивных метастазов) было отмечено значимое увеличение выживаемости без АДТ с 13 до 21 месяца в группе метастаз-направленной терапии (n 31) по сравнению с группой наблюдения (n 31); при этом наибольший выигрыш получали больные с временем удвоения ПСА < 3 месяцев (HR 0,38, p 0,06) [37].

Спасительная лимфаденэктомия (сЛАЭ) при олигорецидивах рака простаты в лимфоузлах после РПЭ является одним из возможных методов лечения ОМРПЖ, основным

преимуществом которого является увеличение времени до старта АДТ. В систематическом обзоре 26 исследований, включившем больных, подвергнутых сЛАЭ открытым и эндоскопическим методами по поводу ПСМА-ПЭТ-КТ или холин-ПЭТ-КТ — позитивных рецидивов рака простаты в лимфоузлах, полный ПСА-ответ зарегистрирован у 44,3% больных; при медиане наблюдения 29,4 месяца 2-летняя $БПВ_{ПСА}$ колебалась от 23% до 64%, 5-летняя ОВ достигла 84% [38]. По данным PorresD. *et al.* (2015), 62,2% пациентов остаются вне лечения при медиане наблюдения 21 месяц после сЛАЭ, что дает возможность снизить риск ассоциированных с АДТ нежелательных явлений и, возможно, отсрочить развитие кастрационной резистентности [39]. На основании метаанализа данных 654 пациентов, которым была выполнена сЛАЭ при олигорецидивах рака предстательной железы, была разработана предиктивная шкала, позволяющая отбирать кандидатов для хирургического лечения, основанная на группе градации, времени от РПЭ до ПСА-рецидива, количестве локализаций метастазов, АДТ на момент ПСМА-ПЭТ-КТ, а также уровне ПСА на момент сЛАЭ [40]. Несмотря на обнадеживающие результаты опубликованных серий наблюдений, сЛАЭ пока остается экспериментальным методом лечения до получения результатов текущих исследований.

Пациенту выполнена сЛАЭ, гистологически выявлено два метастаза в тазовых лимфоузлах справа без экстракапсулярной экстензии. Больной жив без лечения и признаков прогрессирования в течение 21 месяца.

Сценарий 6. Олигопрогрессирование рака предстательной железы

У пациента В., 58 лет, — рак предстательной железы pT3bN0M0GS8R0. Состояние после РПЭ. ПСА-рецидив через 9 месяцев после хирургического вмешательства. Состояние на фоне АДТ в течение 28 месяцев. Кастрационная резистентность. При ПСМА-ПЭТ-КТ, выполненной на фоне кратковременной отмены АДТ, сопровождавшейся повышением ПСА до 3,1 нг/мл, выявлен единственный позитивный пресакральный лимфоузел.

Исследований, посвященных изучению роли метастаз-направленной терапии при олигометастатическом КРРПЖ, не проводилось. Тем не менее, принимая во внимание результаты СЛТ метастазов, проведенной при рецидивном мГЧРПЖ, можно предположить, что отобранные пациенты способны получить клинический выигрыш от локального лечения даже на этапе кастрационной резистентности.

Больному проведена СЛТ с полным биохимическим и ПСМА-ПЭТ-КТ ответом, сохраняющимся в течение 24 месяцев.

Таким образом, ОМРПЖ является привлекательной мишенью для метастаз-направленной терапии. Несомненными преимуществами данного подхода являются вероятность излечения, потенциальное увеличение продолжительности жизни, времени без системного лечения и интервала до кастрационной резистентности, снижение риска диссеминации, источником которой служат метастазы, а также снижение интенсивности или ликвидация симптомов первичной опухоли и метастазов. Для клинической реализации этих преимуществ есть целый ряд ограничений, включая отсутствие точных инструментов диагностики олигометастазов, критериев селекции больных с олигометастазами, у которых не разовьются полиметастазы в короткие сроки, хирургический риск (осложнения 3–4 степени тяжести — > 10%) и риск осложнений СЛТ (20%). Следствием этого служит низкая частота достижения надежного долгосрочного биохимического контроля (< 20%) и закономерная необходимость проведения дополнительного лечения у большинства пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсификация первой линии терапии мГЧРПЖ, диагностированного de novo, привела к значимому увеличению ОВ этой категории больных. Стандартом лечения олигометастатического рака предстательной железы являются комбинации АДТ с антиандрогенами второго поколения. Совершенствование методов диагностики привело к росту доли олигометастатического рака предстательной железы среди впервые выявленных больных и пациентов, ранее получавших лечение. Растет доказательная база, подтверждающая позитивную роль локального лечения первичной опухоли при диссеминированном раке простаты, однако необходимы данные рандомизированных исследований для определения показаний к циторедуктивным манипуляциям. Метастаз-направленная терапия демонстрирует многообещающие результаты, однако уровень доказательной базы низок, и локальное лечение олигометастазов пока остается экспериментальным методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J ClinOncol 1995 ; 13 : 8–10. 10.1200/ JCO. 1995.13.1.8 Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev ClinOncol 2011 ; 8 : 378–82. 10.1038/ nrclinonc. 2011.44.*
2. *Singh D., Int J RadiatOncolBiol Phys. 2004 ; 58 : 3–10.*
3. *Corbin K. S. J ClinOncol. 2013 ; 31 : 1384–1390.*
4. *Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer : Definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. Nat Rev Urol 2017 ; 14 : 15–25.10.1038/ nrurol. 2016.175.*
5. *Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer : fighting a challenge or tilting at windmills?World J Urol2019 ; 37 : 2343–53. 10.1007/ s00345–019–02652–7.*
6. *Front. Oncol., 28 January 2022 Sec. Radiation Oncology https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831429.*

7. *Taneja SS. Re : Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. J Urol2019 ; 202 : 661. 10.1097/ 01. JU. 0000577260.12278.1c.*
8. *Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer : long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. J ClinOncol2018 ; 36 : 1080–7. 10.1200/ JCO. 2017.75.3657.*
9. *Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer : Long-term survival results from the STAMPEDE trial. AnnOncol2019 ; 30 : 1992–2003. 10.1093/ annonc/ mdz396.*
10. *Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med2017 ; 377 : 352–60. 10.1056/ NEJMoa1704174.*
11. *James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med2017 ; 377 : 338–51. 10.1056/ NEJMoa1702900.*
12. *Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med2019 ; 381 : 121–31. 10.1056/ NEJMoa1903835.*
13. *Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. Arches : A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J ClinOncol2019 ; 37 : 2974–86. 10.1200/ JCO. 19.00799.*
14. *Taneja SS. Re : Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. J Urol2019 ; 202 : 661. 10.1097/ 01. JU. 0000577260.12278.1c.*
15. *J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17 ; abstr LBA5004.*
16. *Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive Nephrectomy — Patient Selection Is Key. N Engl J Med2018 ; 379 : 481–2. 10.1056/ NEJMe1806331.*
17. *Hartford AC, Gohongi T, Fukumura D, et al. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site : Potential role of host-tumor interaction. CancerRes2000 ; 60 : 2128–31.*
18. *Psaila B, Lyden D. The metastatic niche : Adapting the foreign soil. Nat.Rev. Cancer 2009 ; 9 : 285–93. 10.1038/ nrc2621.*
19. *Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. J ClinOncol2016 ; 34 : 2835–42. 10.1200/ JCO. 2016.67.4788.*
20. *Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. EurUrol 2014 ; 65 : 1058–66. 10.1016/ j. eururo. 2013.11.012.*
21. *Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer : Data from the munich cancer registry. EurUrol 2014 ; 66 : 602–3. 10.1016/ j. eururo. 2014.04.009.*
22. *Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, et al. Survival Among Men at High Risk of Disseminated Prostate Cancer Receiving Initial Locally Directed Radical Treatment or Initial Androgen Deprivation Therapy. EurUrol2017 ; 72 : 345–51. 10.1016/ j. eururo. 2017.04.002.*
23. *Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Tria. EurUrol2019 ; 75 : 410–8. 10.1016/ j. eururo. 2018.09.008.*
24. *Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE) : a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018 ; 392 : 2353–66. 10.1016/ S0140–6736 (18) 32486–3.*
25. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Prostate Cancer Version 1.2023 — September 16, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.*
26. *Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer : A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. EurUrol2019 ; 76 : 115–24. 10.1016/ j. eururo. 2019.02.003.*
27. *Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. EurUrol 2014 ; 65 : 1058–66. 10.1016/ j. eururo. 2013.11.012.*
28. *Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer : Data from the munich cancer registry. EurUrol 2014 ; 66 : 602–3. 10.1016/ j. eururo. 2014.04.009.*
29. *Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, et al. Survival Among Men at High Risk of Disseminated Prostate Cancer Receiving Initial Locally Directed Radical Treatment or Initial Androgen Deprivation Therapy. EurUrol 2017 ; 72 : 345–51. 10.1016/ j. eururo. 2017.04.002.*
30. *Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases : Results of a feasibility and case-control study. J Urol 2015 ; 193 : 832–8. 10.1016/ j. juro. 2014.09.089.*
31. *Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, et al. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. EurUrolOncol 2018 ; 1 : 46–53. 10.1016/ j. euo. 2018.03.002.*
32. *Jang WS, Kim MS, Jeong WS, et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases?BJU Int2018 ; 121 : 225–31. 10.1111/ bju. 13992.*
33. *Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature 2015 ; 520 : 353–7. 10.1038/ nature14347.*
34. *Prostate cancer. EAUguidelines.*
35. *Paul Rogowski, Radiat Oncol. 2021 ; 16 : 125. https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247211/.*
36. *Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer : The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol2020 ; 6 : 650–9. 10.1001/ jamaoncol. 2020.0147.*

37. *Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence : A prospective, randomized, multicenter phase II trial. J ClinOncol 2018 ; 36 : 446–53. 10.1200/ JCO. 2017.75.4853.*
38. *Ploussard, G., et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer : A Systematic Review. EurUrol, 2019. 76 : 493.*
39. *Porres D, Pfister D, Thissen A, et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/ CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017 ; 20 : 85–92. 10.1038/ pcan. 2016.54.*
40. *Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer : Results from a Large, Multi-institutional Analysis. EurUrol 2019 ; 75 : 176–83. 10.1016/ j. eururo. 2018.09.009.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-69-75

Цитирование: Полыновский А. В., Мамедли З. З., Кузьмичев Д. В., Анискин А. А., Алексанцев Д. В. Предварительные результаты многоцентрового российского рандомизированного исследования RUCORT3: лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК). Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 69–75.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РОССИЙСКОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RUCORT3: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ (МРРПК)

А.В. Полыновский, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, А.А. Анискин, Д.В. Алексанцев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Для корреспонденции: ***polynovskiy@gmail.com***

Реферат:

Цель: оценка эффективности неоадъювантной последовательной индукционной химиотерапии (ХТ), химиолучевой терапии (ХЛТ) и консолидирующей (ХТ) по схеме CapOx у больных МРРПК по показателям 3-летней безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой. В качестве дополнительных целей выделены оценка: частоты выполнения сфинктеросохранящих операций, токсических эффектов лечения, частоты полных морфологических эффектов, частоты рецидивов и метастазов.

Методы: С 2019 года по настоящее время в исследование включены пациенты МРРПК со стадией T3 (CRM +)/4N0–2M0.

Результаты: В исследование включено 136 пациентов, полный курс лечения прошли 107 (78,7%), еще 21 пациент находится в процессе лечения или ожидания операции, остальные исключены по тем или иным причинам (смерть, прогрессирование и др.) Частота токсических осложнений III–IV степени не превышала 4,7% в группе ХЛТ и 6,8% в группе ХЛТ + ХТ и была сопоставима. Сфинктеросохраняющие операции в группе ХЛТ + ХТ выполнены у 38 пациентов (67,5%), по сравнению с 25 (56,7%) в группе ХЛТ (p = 0,05). Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo оказалась сопоставима в двух группах. Полный морфологический ответ достигнут у 7 (15,9%) пациентов в группе ХЛТ и у 7 (13,5%) в группе ХТ + ХЛТ (p = 0,2). Отмечено увеличение частоты возникновения близкого к полному морфологическому ответу (TRG2) в группе ХЛТ + ХТ — 17 (32,7%) пациентов, против 8 (18,2%) (p = 0,048). В группе ХЛТ полный курс адъювантной химиотерапии завершили 28,3% пациентов, в группе ХЛТ + ХТ — 64,9% (p = 0,05). Медиана наблюдения за пациентами 17 мес. В обеих группах выявлено по 1 рецидиву (1,8% для группы ХЛТ и 1,7% для группы ХЛТ + ХТ). Частота отдаленных метастазов в группе ХЛТ составила 14,5% (8 пациентов), в группе ХЛТ + ХТ 8,7% (5 пациентов). Достоверности данная разница не имеет, однако различия между группами составили 5,8%. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости составили 81% в группе ХЛТ и 86% в группе ХЛТ + ХТ соответственно.

Заключение: Тотальная неоадъювантая терапия является перспективным направлением в лечении больных МРРПК, позволившая в представленном исследовании продемонстрировать увеличение безрецидивной выживаемости (без статистической достоверности), увеличить частоту достижения близкого к полному морфологического ответа (TRGII) по сравнению с группой ХЛТ и тем самым значимо увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. Число проведенных курсов химиотерапии статистически значимо выше в группе ХЛТ + ХТ. Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение за пациентами из контрольной и исследуемой групп.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, тотальная неоадъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, индукционная/консолидирующая химиотерапия

Введение

Актуальность проблемы лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) остается на высоком уровне, в связи с неуклонным ростом данного заболевания [1]. Подходы к лечению рака прямой кишки претерпевали изменения, от чисто хирургического подхода, до внедрения лучевой и химиолучевой терапии, что позволило

добиться значительных успехов в снижении местных рецидивов и увеличении частоты полных морфологических ответов. Значимыми причинами низкой выживаемости являются: высокая частота отдаленных метастазов (30,8%), которая намного превышает частоту местных рецидивов и низкий показатель соблюдения больными сроков и режима адъювантной химиотерапии (АХТ) (43–70%) [2,3,4,5]. Добавление курсов неоадъювантной химиотерапии, вплоть до тотальной неоадъювантной химиотерапии (TNT — total neoadjuvant chemotherapy), позволяет в ранние сроки оказать воздействие на потенциальные микрометастазы, по сравнению со стандартной АХТ, начало которой после операции может быть значительно отсрочено по ряду причин [6,7]. Настоящий подход по данным литературы показал свою эффективность. Тем не менее, оптимальная последовательность проведения предоперационного лечения и количество курсов химиотерапии до сих пор не установлены. По этой причине мы инициировали «Многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению безопасности и эффективности применения индукционной и консолидирующей химиотерапии CapOx в сочетании с неоадъювантной химиолучевой терапией у больных местно-распространенным раком прямой кишки» и оно зарегистрировано реестре клинических испытаний ClinicalTrials. В данной статье приведены предварительные результаты данного исследования.

Цель

Оценка эффективности неоадъювантной последовательной индукционной химиотерапии, химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx у больных МРРПК по показателям 3-летней безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой. В качестве дополнительных целей выделены: частота выполнения сфинктеросохранящих операций, оценка побочных эффектов лечения (по шкале NCI–CTC v. 5.0), оценка частоты полных морфологических эффектов (шкала Mandard), оценка частоты рецидивов и метастазов.

Дизайн исследования

Данное исследование является открытым проспективным рандомизированным исследованием III фазы по изучению безопасности, переносимости и эффективности индукционной (2 курса CapOx) и консолидирующей (2 курса CapOx) химиотерапии в сочетании с неоадъювантной химиолучевой терапией у больных местно-распространенным раком прямой кишки.

Материалы и методы

В период с 2019 по настоящее время в исследование включены пациенты МРРПК со стадией опухолевого процесса T3 (CRM +)/4N0–2M0. Критериями исключения являлись: возраст старше 75 лет, предшествующая химио- или лучевая терапия, наличие отдаленных метастазов, первично-множественный синхронный или метахронный рак, беременность и лактация, индивидуальная непереносимость компонентов лечения, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, потенциально требующих изменения плана лечения, ECOG > 2. Всем пациентам перед началом лечения проводилось комплексное обследование, включающее обязательное выполнение компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием, а также магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала исследования.

Контрольный осмотр после лечения с оценкой эффекта проводился через 10–12 недель после завершения лечения и включал в себя тот же спектр исследований, что и до лечения.

Хирургический доступ (открытый или лапароскопический) и объем операции определялся оперирующим хирургом исходя из локализации и степени местной распространенности опухоли.

При регистрации полного клинического ответа (cCR — clinical complete response) пациенты включаются в The International Watch & Wait database (IWWD) с дальнейшим динамическим контролем каждые 3 месяца.

Режимы неоадъювантного лечения

В исследуемой группе лечение начиналось с 2 курсов индукционной химиотерапии по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день курса в/в капельно, капецитабин 2000 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней, 7 дней перерыв). Далее проводился стандартный пролонгированный курс химиолучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки per os в дни проведения лучевой терапии. Через 1–2 недели после окончания химиолучевой терапии проводилось еще 2 курса консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx. Через 10–12 недель от момента окончания ХЛТ выполнялось контрольное обследование.

В контрольной группе проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки per os в дни проведения лучевой терапии. Для того, чтобы исключить влияние интервала до операции на результаты лечения, использован тот же интервал, что и в исследуемой группе — 10–12 недель со дня завершения химиолучевой терапии. Такая продолжительность интервала не противоречит клиническим рекомендациям Ассоциации Онкологов России.

Конечные точки и статистические расчёты

В качестве основных критериев эффективности рассматривается 3-х летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), рассчитывавшаяся с момента начала лечения до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Мейера. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS v. 23 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2019 по настоящее время в исследование включено 136 пациентов — 90 мужчин (66%) и 46 женщин (34%), средний возраст составил 57,6 лет (30–75 лет). В исследуемую группу вошли 73 пациента (54%), в контрольную 63 (46%). Полный курс лечения (от начала химиолучевой терапии или 1го курса индукционной химиотерапии до выполненного оперативного вмешательства или регистрации полного клинического ответа) прошли 107 пациентов (78,7%). 2 пациентов умерло после завершения предоперационного лечения в периоде ожидания перед контрольным осмотром вследствие: в одном случае инсульта, во втором — расслоении аневризмы аорты (1,4%). 1 пациентка умерла по причине развития кардиотоксичности во время 1го курса индукционной химиотерапии (0,7%). У 5 пациентов зафиксировано прогрессирование после завершения предоперационного этапа лечения — в четырех случаях системное прогрессирование болезни, в 1-рост первичной опухоли, данные пациенты переведены на 2 линию химиотерапии. Еще 21 пациент находятся в процессе лечения, либо ожидают хирургического лечения. Таким образом, дальнейшему анализу будут подвергнуты

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой и контрольной групп.

Характеристика		ХЛТ	ХЛТ + ХТ
Пол	М	31 (60%)	35 (66%)
	Ж	22 (40%)	19 (34%)
Локализация	н/а	37 (69,8%)	35 (64,8%)
	с/а	16 (29,2%)	19 (35,2%)
Стадия Т	Т3 (CRM +) Т4	36 (66,7%) 17 (33,3%)	31 (57,4%) 23 (42,6%)
Стадия N	N0 N1 N2	13 (24,5%) 26 (49%) 14 (26,5%)	11 (20,4%) 31 (57,4%) 12 (22,2%)

107 пациентов (96 пациентов из группы хирургического лечения + 11 из группы полного клинического ответа). Подробнее характеристика количества и распределения пациентов по группам представлена на рис. 1

Распределение пациентов по полу, локализациям и стадиям представлены в табл. 1.

Распределение между группами по полу, возрасту, локализации и стадиям не имело статистически значимых различий.

Токсичность

Важным параметром в анализе переносимости предоперационной химиотерапии и химиолучевой терапии является оценка токсичности. Для этих целей мы использовали классификации NCI–CTC v. 5.0 и RTOG. Токсичность при проведении предоперационной терапии в группе ХЛТ наблюдалась у 27 (42,8%) пациентов, в группе ХЛТ + ХТ в 36 (49,1%) случаев (табл. 2). При этом токсичность III–IV степени в контрольной группе составила 4,7%, а в исследуемой 6,8%. Полный цикл лечения завершили 99,3% пациентов.

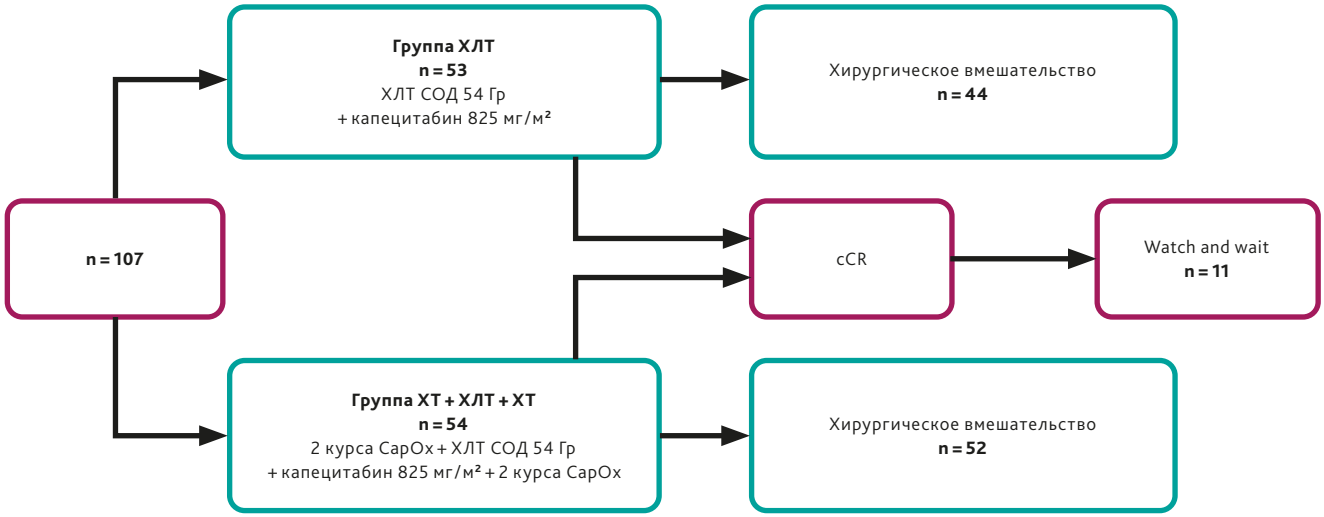


Рисунок 1. Характеристика количества и распределения пациентов по группам.

Таблица 2. Осложнения химиотерапии и химиолучевой терапии.

Токсичность		СТЕПЕНЬ I–II	СТЕПЕНЬ III–IV	СТЕПЕНЬ Всего
Максимальная зарегистрированная токсичность	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	24 (38,1%) 30 (41%)	3 (4,7%) 5 (6,8%)	27 (42,8%) 35 (47,8%)
Тошнота	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	1 (1,6%) 11 (15%)	0 (0%) 1 (1,4%)	1 (1,6%) 12 (16,4%)
Диарея	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	1 (1,6%) 6 (8,2%)	1 (1,6%) 2 (2,7%)	2 (3,2%) 8 (10,9%)
Рвота	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	0 (0%) 5 (6,8%)	1 (1,6%) 2 (2,7%)	1 (1,6%) 7 (9,5%)
Гематологическая токсичность	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	1 (1,6%) 9 (12,3%)	0 (0%) 1 (1,4%)	1 (1,6%) 10 (13,7%)
Проктит/Лучевой эпителиит	ХЛТ ХТ + ХЛТ + ХТ	23 (36%) 30 (41%)	0 (0%) 0 (0%)	23 (36%) 30 (41%)

Как видно из таблицы в обеих группах частота осложнений III–IV степени не превышала 4,7 % в группе ХЛТ и 6,8 % в группе ХЛТ + ХТ соответственно и была сопоставима. Тошнота, диарея, рвота и гематологическая токсичность I–II степени больше превалировали в группе ХТ + ХЛТ и в основном были связаны с проведением ХТ.

Хирургическое лечение и частота послеоперационных осложнений

Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом МРРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 96 из 136 пациентов. В связи с достигнутым полным клиническим ответом 11 (8,1%) больных воздержались от хирургического лечения. В табл. 3 представлено распределение пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции.

Как видно из табл. 3, сфинктеросохраняющие операции в группе ХЛТ + ХТ выполнены у 38 пациентов (67,5%), по сравнению с 25 (56,7%) в группе ХЛТ, что явилось статистически значимым (p = 0,05). Резекция R0 выполнена во всех случаях (100%).

Послеоперационные осложнения III степени в группе ХЛТ возникли у 5 пациентов (11,6%), в том числе IIIa у 3 (6,8%) больных, IIIb у 2 (4,8%) больных, из них несостоятельность анастомоза у 3 пациентов (6,8%), у 1 ишурия (2,2%), потребовавшая эпицистостомии, у 1 пациента (2,2%) некроз выведенной сигмостомы, что потребовало ее реконструкции. В группе ХЛТ + ХТ осложнения III степени возникли у 4 пациентов (7,7%), в том числе IIIa у 2 (3,8%) больных, IIIb у 2 (3,8%) больных, из них 3 несостоятельности анастомоза (5,7%), у 1 пациента ишурия (1,9%), потребовавшая эпицистостомии. 1 пациент (1,9%) умер в раннем послеоперационном периоде от развившего острого инфаркта миокарда. Другими распространенными послеоперационными осложнениями были атония мочевого пузыря, раневые инфекции (табл. 4).

При анализе хирургических осложнений мы не получили достоверного увеличения частоты осложнений в группе ХЛТ + ХТ.

Полный клинический ответ (cCR)

После проведенного лечения у 11 пациентов отмечен полный клинический ответ. 7 пациентов (13%) в группе ХЛТ и 4 пациентов (7,5%) из группы в группе ХТ + ХЛТ. Медиана наблюдения за пациентами с cCR составляет — 504 дня, каждые 3 месяца больные проходят обязательный осмотр.

Лечебный патоморфоз

Данные достижения полного морфологического ответа (табл. 5), согласно классификации Mandard в сравниваемых лечебных группах показали идентичные результаты (табл. 5). Полный морфологический ответ достигнут у 7 (15,9%) пациентов в группе ХЛТ и у 7 (13,5%) боль-

Таблица 3. Виды оперативных вмешательств в исследуемой и контрольных группах.

Вид оперативного вмешательства	ХЛТ	ХЛТ + ХТ
Сфинктеросохраняющие операции	25 (56,7%)	**38 (67,5%)**
БПЭ	19 (43,3%)	17 (32,5%)
Всего	44	52

Таблица 4. Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo.

Осложнение	ХЛТ	ХЛТ + ХТ
Grade I	2 (4,65%)	2 (3,85%)
Grade II	2 (4,65%)	7 (13,46%)
Grade IIIa	3 (6,98%)	2 (3,85%)
Grade IIIb	2 (4,65%)	2 (3,85%)
Grade V	0	1 (1,9%)

ных в группе ХТ + ХЛТ (p = 0,2), данные различия не носят достоверного характера. При этом получены достоверная разница в увеличении частоты возникновения близкого к полному морфологическому ответу (TRG2) в группе ХЛТ + ХТ — 17 (32,7%) пациентов, против 8 (18,2%) (p = 0,048).

Адъювантная химиотерапия

Одними из главных преимуществ проведения тотальной неоадъювантной химиотерапии являются возможность раннего начала системной терапии, что в свою очередь является профилактикой микрометастазов, не вызывая значительного увеличения токсичности, повышает комплаентность проведения химиотерапии у пациентов и позволяет перенести большую часть запланированных курсов адъювантной химиотерапии в предоперационный этап. В группе ХЛТ полный курс адъювантной химиотерапии (6 циклов) завершили 28,3% пациентов, а в группе ХЛТ + ХТ — 64,9%, что явилось статистически значимым (p = 0,05).

Таблица 5. Частота достижения лечебного патоморфоза.

Mandard TRG	ХЛТ	ХЛТ + ХТ
TRG I	7 (15,9%)	7 (13,5%)
TRG II	8 (18,2%)	**17 (32,7%)**
TRG III	14 (31,8%)	16 (30,7%)
TRG IV	15 (34,1%)	10 (19,3%)
TRG V	0	2 (3,8%)

Отдаленные результаты

Медиана наблюдения всех пациентов составила 17 мес. При анализе частоты возникновения местных рецидивов, в обеих группах выявлено по 1 рецидиву (1,8% для группы ХЛТ и 1,7% для группы ХЛТ + ХТ). В обоих случаях пациенты

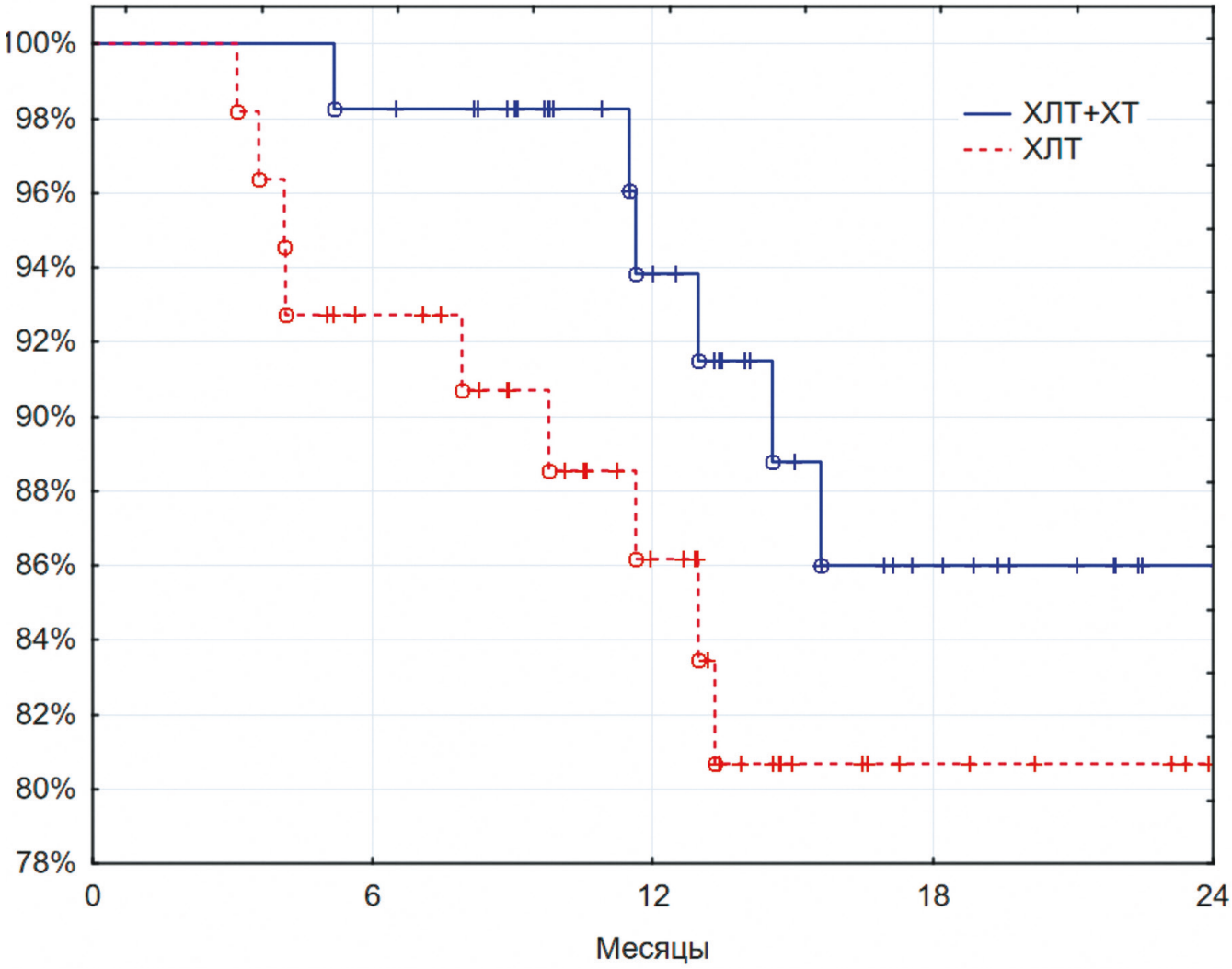


Рисунок 2. Безрецидивная 2-летняя выживаемость.

повторно оперированы в объеме брюшно-промежностной экстирпации. При анализе частоты возникновения отдаленных метастазов в группе ХЛТ частота составила 14,5% (8 пациентов), в группе ХЛТ + ХТ 8,7% (5 пациентов). Достоверности данная разница не имеет, однако различия между группами составили 5,8%. Данное преимущество может быть связано с проведенными циклами периоперационной химиотерапии и раннем воздействии на микрометастазы. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости составили 81% в группе ХЛТ и 86% в группе ХЛТ + ХТ соответственно (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью нашей работы было увеличение показателя безрицидивной выживаемости. Полученные нами данные — 86% в группе ХЛТ + ХТ против 81% в группе ХЛТ, демонстрируют потенциальный выигрыш в увеличении данного показателя при добавлении 4 курсов неоадъювантной химиотерапии к стандартной химиолучевой терапии. При изучении литературных данных, авторы M. Gabbani et al. [8] в крупном мета-анализе 2022 года, проанализировали 14 рандомизированных исследований, посвященных тотальной неоадъювантной терапии, также приводят результаты, подтверждающие увеличение безрецидивной выживаемости у больных с TNT –до 70,6% для 3-летней выживаемости и до 65,4% для 5-летней выживаемости. В нашем исследовании мы пока не достигли медианы наблюдения 3 лет.

При анализе достижения частоты полных морфологических ответов, мы получили схожие данные в двух группах — 15,9% в группе ХЛТ и 13,5% в группе ХЛТ + ХТ соответственно, без достоверной разницы (p = 0,2). При анализе полученных данных мы обратились к литературе. C. Fernández-Martos и соавт. в рандомизированном исследовании сравнивали стратегии неоадъювантного лечения: ХЛТ и ХЛТ с добавлением индукционной ХТ. В этом исследовании не продемонстрировано значимого преимущества от использования ХТ в неоадъювантном режиме, частота достижения полного морфологического ответа составила 14% [9]. В рандомизированном немецком исследовании 2 фазы CAO/ARO/AIO-12 trial сравнивалась эффективность индукционной и консолидирующей ХТ. Пациенты были разделены на 2 группы — в первой группе в качестве индукционной ХТ проводилось 3 курса ХТ в режиме FOLFOX, далее пролонгированный курс ХЛТ, во второй группе 3 курса ХТ проводились после ХЛТ. Частота достижения полного лечебного патоморфоза (25% против 17%) в группе с консолидирующей терапией была выше [10]. Y. Gao и соавт. представили работу, посвященную лечению МРРПК, объединившее индукционную и консолидирующую ХТ. Среди 45 пациентов, пролеченных данным образом и перенесших затем тотальную мезоректумэктомию, полный морфологический ответ зарегистрирован у 19 (42,2%) пациентов. В предварительном отчете авторы показали, что неоадъювантная sandwich-терапия хорошо переносится пациентами и эффективна с точки зрения достижения полного морфологического ответа [11]. К сожалению, в нашем исследовании столь высокие результаты воспроизведены не были. Возможно, ответ кроется в количестве назначаемых курсов консолидирующей ХТ, так как было показано выше, назначение индукционной химиотерапии не увеличивает частоту полных морфологических ответов.

В многоцентровом нерандомизированном исследовании M.R. Marco и соавторы [12] оценили влияние количества консолидирующих курсов неоадъювантной химиотерапии на частоту достижения полного морфологического ответа и безрецидивную выживаемость. Были изучены группы пациентов, которым проводили 0, 2, 4 и 6 курса консолидирующей химиотерапии, после пролонгированного курса ХЛТ. Уровень полного морфологического ответа с увеличением количества курсов консолидирующей химиотерапии прогрессивно увеличивался, составив при отсутствии консолидирующей ХТ 18%, а при использовании 2 курсов — 25%, 4 курсов — 30% и 6 курсов — 38%. Безрецидивная выживаемость в течение пяти лет наблюдения, в группе пациентов, где отсутствовала консолидирующая химиотерапия, составила 50%, что существенно ниже, чем при использовании 2 курсов консолидирующей химиотерапии, где выживаемость составила 81%, 4 курсов — 86% и 6 курсов — 76%. Дополнительно в этом исследовании был проведен поданализ групп, в котором авторы пришли к выводу, что четыре курса консолидирующей химиотерапии по выживаемости достоверно не уступают более четырем курсам лечения. В нашем исследовании мы проводили только 2 курса консолидирующей химиотерапии.

Почему же столь важное значение придается достижению лечебного патоморфоза в опухоли. Одним из наиболее значимых критериев эффективности неоадъювантного лечения, который в ряде исследований показало достоверное влияние на отдаленные результаты лечения, является частота достижения полного морфологического ответа (pCR). В крупном метаанализе, проведенном M. Maas и соавт. [13], оценивали влияние pCR на показатель безрецидивной выживаемости. У 484 из 3105 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Медиана наблюдения составила 48 мес. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости соответствовал 83,3% для пациентов, у которых был зарегистрирован pCR, и 65,6% у пациентов без pCR ($p < 0,0001$). Авторы пришли к выводу, что пациенты с pCR после ХЛТ имеют более высокие онкологические результаты, чем пациенты без pCR. Показатель pCR может указывать на прогностически благоприятный биологический профиль опухоли с меньшей склонностью к локальному и/или отдаленному прогрессированию, вследствие чего показатели общей и безрецидивной выживаемости увеличиваются.

При анализе количества запланированных и проведенных курсов адъювантной химиотерапии, мы получили статистически значимое различие в группах ХЛТ (28,3%) и ХЛТ + ХТ (64,9%), что подтверждается данными литературы [12]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тотальная неоадъювантая терапия является перспективным направлением в лечении больных МРРПК, позволившая в представленном исследовании продемонстрировать увеличение безрецидивной выживаемости (без статистической достоверности), увеличить частоту достижения близкого к полному морфологического ответа (TRGII) по сравнению с группой ХЛТ и тем самым значимо увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций. Число проведенных курсов химиотерапии статистически значимо выше в группе ХЛТ + ХТ. Следует отметить, что достоверных различий по частоте pCR между группами в нашем исследовании получено не было, как и достоверных различий в частоте значимого уровня токсичности. В перспективе можно ожидать оптимистичные результаты, касающиеся частоты развития отдаленных метастазов и местных рецидивов, что, вероятно, позитивно отразится на показателях общей и безрецидивной выживаемости. Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение за пациентами из контрольной и исследуемой групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) // P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2019–249 p.*
2. *Breugom AJ, van den Broek CBM, van Gijn W, et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery : the PROCTOR/ SCRIPT study// Eur J Cancer. 2013. 49, S1.*
3. *Cionini L, Sainato A, De Paoli A et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer.// Radiother Oncol. 2010. 96, S113-S114.*
4. *Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment.// EJC Suppl. 2013 EJC Suppl. 2013. 11 (2), 45–59.*
5. *Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer : initial results of the German CAO/ ARO/ AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 679–687.].*
6. *Ludmir EB, Palta M, Willett CG, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer : An emerging option. Cancer. 2017 ; 123 : 1497–1506. doi:10.1002/cncr.30600.*
7. *Franke AJ, Parekh H, Starr JS, et al. Total neoadjuvant therapy : a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management. Clin Colorectal Cancer. 2018 ; 17 : 1–12.*
8. *Gabbani M., Giorgi C., Napoli G. et al. Outcomes of Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated with Total Neoadjuvant Treatment : A Meta-Anaysis of Randomized Controlled Trials. Clinical Colorectal Cancer, Vol. 000, No. xxx, 1–12 ©2022.*
9. *Fernández-Martos C., Pericay C., Aparicio J., et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defi ned, locally advanced rectal cancer : Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol. 2010 ; 28 (5) : 859–65.*
10. *Fokas E., Phil D., Allgauer M. et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer : CAO/ ARO/ AIO-12. Journal of Clinical Oncology 2019 ; 37. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308.*
11. *Gao Y.H., Lin J.Z., An X. et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently with, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer : a Prospective Phase 2 Trial// Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. V. 90, No. 5. P. 1153–1160.*
12. *Marco MR, Zhou L, Patil S, et al : Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer : Final results of a multicenter phase II trial. Dis Colon Rectum 61 : 1146–1155, 2018.*
13. *Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al : Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer : A pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol 11 : 835–844, 2010.*

DOI: 10.18027/2224–5057–2022–12–3s1-76-87

Цитирование: Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенем-резистентными возбудителями?. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 76–87.

СЕПСИС, СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК. ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИИ: ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА В ПОДХОДАХ? КАК БЫТЬ С КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ?

И. Н. Петухова, З. В. Григорьевская, А. В. Сытов, Н. С. Багирова, В. В. Агинова, П. В. Кононец

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: ***irinapet@list.ru***

Абстракт: Цель: представить литературные и собственные данные по распространенности карбапенемаз у микроорганизмов, вызывающих тяжелые инфекции у онкологических больных и дать сведения о предпочтительном лечении при выделении основных карбапенем-резистентных грамотрицательных возбудителей (*Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae*).

Методы исследования: обзор литературы за последние 10 лет, включая международные рекомендации по лечению мультирезистентных инфекций (2021–2022 гг.). Также представлены собственные данные по частоте выделения карбапенемаз в биоматериалах от больных с нозокомиальными инфекциями, находившимися в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в 2021–2022 гг.

Результаты: представлены обобщенные данные, касающиеся возможностей комбинированной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных трудно поддающимися лечению возбудителями (карбапенемазопродуцирующими грамотрицательными микроорганизмами), дан подробный разбор механизмов резистентности, обусловленных бета-лактамазами (карбапенемазами).

Заключение: При наличии тяжелых инфекций, сепсиса/септического шока универсальных схем антибиотикотерапии не существует. Необходимо знание особенностей лечения в зависимости от молекулярно-генетических характеристик возбудителей инфекции.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, антибактериальная терапия, карбапенемазы, карбапенемазопродуцирующие микроорганизмы, *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae,* энтеробактерии, онкологические больные

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — это жизнеугрожающая инфекция, то есть инфекция, при развитии которой летальный исход может произойти в считаные часы или дни.

По данным Rudd K.E. et al. (2020) в 2017 году в мире было зарегистрировано 48,9 миллионов случаев сепсиса и, связанных с ним, 11 миллионов летальных исходов, что составило 19,7% среди всех летальных исходов [1].

Онкологические пациенты являются контингентом риска в отношении развития сепсиса и его летального исхода. Так, в Бразилии по данным анализа 563 онкологических больных среди пациентов с тяжелым сепсисом 6-месячная летальность составила 67%, а среди пациентов с септическим шоком — 80% [2].

Анализ кодов по МКБ-9 в 6 штатах США на большом материале (29795 больных) выявил, что относительный риск развития тяжелого сепсиса у онкологических пациентов составляет 3,96 (95% ДИ 3,94–3,99), при этом госпитальная летальность среди них была на 52% выше (37,8% vs 24,9%), а длительность госпитализации — в 3 раза больше по сравнению с больными без сепсиса [3].

Уменьшению летальности от сепсиса посвящены рекомендации, созданные под эгидой Европейского Общества интенсивной терапии (ESICM), Международного Сепсис-Форума и Общества медицины критических состояний (SCCM), известные как Surviving Sepsis Campaign или Кампания «Переживем сепсис», последний выпуск которых состоялся в 2021 году [4].

Микробиология сепсиса

Этиология сепсиса, равно как и других нозокомиальных инфекций, в значительной степени зависит от локальной

эпидемиологической ситуации [2, 5, 6, 7]. Во многих клиниках превалируют грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* др.), которые в подавляющем числе случаев являются истинными возбудителями инфекции. В то же время, выделяемые нередко у больных с бактериемией и сепсисом коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis, S. hominis, S. haemolyticus* и др.), могут представлять собой контаминацию при заборе крови или колонизацию венозных катетеров, поэтому их клиническая значимость может быть установлена лишь при двукратном и более выделении из биоматериала одного и того же возбудителя.

Сводные литературные данные по этиологии сепсиса представлены в табл. 1.

Следует отметить, что только в работе Н. С. Багировой (2015) представлены данные по частоте выделения «истинных» возбудителей бактериемии (без учета контаминации). В данном исследовании, включавшем анализ результатов гемокультур, полученных в течение 9 лет у взрослых онкогематологических больных с клинической картиной сепсиса, критериям «истинной» бактериемии отвечали 210 из 394 выделенных из крови микроорганизмов [7]. Именно эти данные представлены в табл. 1, и они позволяют получить правильное представление о том, какие микроорганизмы превалировали при инфекциях кровотока среди взрослых онкогематологических больных в Российском Онкологическом Научном Центре в 2005–2013 гг.

Как и в других популяциях пациентов, на развитие и исходы сепсиса у онкологических больных влияет резистентность возбудителя.

Показатели атрибутивной летальности от инфекций, вызванных карбапенем-резистентной *K. pneumoniae,* у онкологических больных составляла 56,0%, что сопоставимо с летальностью от геморрагической лихорадки

Таблица 1. Сводные литературные данные по этиологии бактериемии у пациентов с сепсисом/септическим шоком [2, 5, 6, 7].

Страна, автор (год)	Бразилия Rosolem M.M. (2012) [2]	Корея Sung Min Jung (2020) [5]	Китай Long Yang (2021) [6]	Россия Багирова Н.С. (2015) [7]
Контингент больных	Сепсис, септический шок	Сепсис у больных с нейтропенией	Сепсис, септический шок	«Истинная» бактериемия у онкогематологических больных
Микроорганизмы (N и %)	N = 383	N = 109	N = 274	N = 210
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы				
Escherichia coli	16%	37,6%	16,8%	11,9%
*Klebsiella spp.**	13%	13,8%	12,8%	7,1%
Pseudomonas aeruginosa	13%	11,0%	3,3%	5,7%
Enterobacter spp.	8%	5,5%	3,3%	1,9%
Acinetobacter spp.	-	1,8%	2,6%	5,7%
Proteus spp./Morganella spp	10%	-	-	-
Stenotrophomonas maltophilia	3%	-	-	1,4%
Прочие Грам (-) бактерии	16%	5,5%	14,2%	5,8%
Всего Грам (-) бактерии	53%	75,2%	53,0%	39,5%
Грамположительные аэробные микроорганизмы				
Staphylococcus aureus	11%	5,5%	5,5%	8,1%
Коагулазо-негативные стафилококки	-	-	21,8%	22,9%
Streptococcus pneumoniae	2%	3,7%	0,7%	0,5%
Прочие стрептококки	3%	4,6%	-	1,9%
Enterococcus spp.	16%	0,9%	9,5%	13,8%
Corynebacterium spp.	-	0,9%	-	0,5%
Прочие грам (+) бактерии	3%	4,6%	9,5%	3,7%
Всего грам (+) бактерии	30%	20,2%	47,0%	51,4%
Грибковые микроорганизмы				
Дрожжеподобные грибы рода Candida	6%	Н. Д.	Н. Д.	7,1%
Прочие грибковые микроорганизмы	1%	Н. Д.	Н. Д.	1,9%
Прочие микроорганизмы				
Анаэробы	-	4,6%	-	-
Редкие виды микробов	3%	-	-	0,5%

* *spp. — species (неустановленные виды, микроорганизм идентифицирован только до рода).*

** *Н. Д. — нет данных.*

Эбола (по данным ВОЗ [2017] — около 50%) и значительно превышало летальность в общей популяции онкологических больных (без MDR-резистентности), составлявшей 41,0% [8].

Среди онкогематологических больных 1-годичная летальность от инфекций, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями, была еще выше и составляла 74,4% против 49,8% у пациентов с сепсисом, вызванным чувствительными грам (-) микроорганизмами ($p < 0,001$) [9].

Факторами риска инфицирования MDR-микроорганизмами являются предшествующая инфекция или выявленная колонизация слизистых MDR-микроорганизмами, имевшие место в течение предшествующих 3 месяцев (по другим данным — до 1 года); распространение MDR-микроорганизмов в клинике; использование антибиотиков широкого спектра действия в течение предшествующих 90 дней; длительное пребывание в ОРИТ; перевод из другого стационара; поездки в высокоэндемичную страну в течение 90 дней; тяжелое состояние больного; значительная сопутствующая патология (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цирроз печени); иммуносупрессия; ИВЛ, интубация трахеи и другие инвазивные вмешательства, гемодиализ; длительное стояние центральных венозных катетеров (ЦВК) и мочевых катетеров и др. [10, 11].

Согласно мнению Friedman N.D. et al. (2016) мультирезистентность влияет не только на пациентов, инфицированных этими микроорганизмами, но и на ВСЕХ больных в стационаре за счет изменения режимов эмпирической антибиотикотерапии с целью воздействия на MDR-микроорганизмы, увеличения частоты использования антибиотиков широкого спектра действия и сокращения использования («вымывания») узкоспектральных антибиотиков [12].

Teillant A. с соавторами (2015) считают, что мультирезистентность потенциально угрожает безопасности больных при хирургических манипуляциях и при иммуносупрессивной химиотерапии. В его исследовании было подсчитано, что 38,7% — 50,9% возбудителей, вызывающих хирургические инфекции, и 26,8% патогенов, вызывающих инфекции после химиотерапии, РЕЗИСТЕНТНЫ к стандартной антибиотикопрофилактике [13].

Бета-лактамазы и их значение

Продукция ферментов — основной механизм резистентности к бета-лактамным антибиотикам.

Согласно классификации Ambler все бета-лактамазы делятся на 4 класса — A, B, C и D (табл. 2).

Локализация бета-лактамаз на плазмидах способствует их переносу и распространению как внутри вида, так и между видами микроорганизмов.

Все бета-лактамазы являются гидролазами, поэтому в случае их продукции микроорганизмом причиной неэффективности лечения является гидролиз того или иного антибиотика.

Цефалоспориназы AmpC

Хромосомные β-лактамазы класса C (AmpC) — это цефалоспориназы, которые подвергают гидролизу все пенициллины, цефалоспорины (кроме цефепима) и азтреонам. Данный вид ферментов также способен разрушать пиперациллин-тазобактам.

Цефепим может использоваться в лечении, если минимальная ингибирующая концентрация (МИК) данного препарата не превышает 2 мкг/мл. Если МИК цефепима 4 мкг/мл и выше, то используются карбапенемы (при наличии к ним чувствительности). Эта же опция сохраняется в отношении микроорганизмов с копродукцией цефалоспориназ AmpC и бета-лактамаз расширенного спектра действия.

Если гиперэкспрессия гена AmpC и гиперпродукция цефалоспориназ сочетается с другими механизмами резистентности (например, дефект поринового канала), то возможно формирование устойчивости к карбапенемам (как минимум, к эртапенему) [11].

Новые ингибитор-защищенные препараты (напр., цефтазидим-авибактам) активны в отношении AmpC, однако их не используют, так как эти препараты должны быть зарезервированы для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными микроорганизмами.

Выработка бета-лактамаз AmpC характерна для *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia marscescens, Proteus vulgaris*.

Бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)

К классу А относятся бета-лактамазы широкого спектра действия (TEM, SHV) и бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), в основном представленные CTX-M, а также TEM-3, SHV-2. Продуценты БЛРС гидролизуют пенициллины, азтреонам, цефалоспорины 1–3 поколения

Таблица 2. Классификация β-лактамаз по Амблер и их локализация ([11], модифицировано).

Бета-лактамазы			Локализация
Класс по Амблер		Фермент	
Цефалоспориназы	C	AmpC	Хромосомы
Бета-лактамазы широкого спектра	A	TEM, SHV	Плазмиды
БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра)		TEM-3, SHV-2, CTX-M	Плазмиды
Сериновые карбапенемазы	A	KPC	Плазмиды
		GES	Плазмиды, хромосомы
		IMI, NMC, SME	Хромосомы, плазмиды
	D	OXA-48 типы	Плазмиды, хромосомы
Металло-β-лактамазы	B	NDM	Плазмиды
		VIM	Плазмиды
		IMP, SPM	Плазмиды

N.B. Металло-в-лактамазы являются карбапенемазами с наличием металла (цинк) в активном центре.

и в меньшей степени, цефепим. Основным маркером продукции БЛРС служит способность подвергать гидролизу цефалоспорины 3 поколения.

Препаратами выбора в лечении инфекций, вызванных продуцирующими БЛРС энтеробактериями, являются карбапенемы.

Пиперациллин-тазобактам обладает хорошей эффективностью *in vitro,* но его эффективность при бактериемии на практике (исследование MERINO) была хуже, чем при применении карбапенемов [14]. Некоторые авторы, тем не менее, допускают применение пиперациллина-тазобактама в высоких дозах (продленная инфузия) в комбинации с аминогликозидами [15].

Эффективность цефепима при тяжелых инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами, не подтверждена [16].

Высокую активность в отношении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий *in vitro* проявил цефтолозан-тазобактам [17].

Что касается цефтазидима-авибактама, несмотря на его высокую активность в отношении БЛРС-продуцентов, его применение целесообразно только при сочетанной продукции БЛРС и сериновых карбапенемаз, так как он является важнейшей опцией для лечения карбапенем-резистентных микроорганизмов [11].

Карбапенемазы

Сериновые карбапенемазы представляют собой бета-лактамазы класса A и D, металло-бета-лактамазы — класса B. Среди карбапенемаз, имеющих клиническое значение, наиболее распространенными являются карбапенемазы KPC, OXA-48-типа и металло-бета-лактамазы NDM и VIM. Многие карбапенемазы могут вызывать гидролиз не только карбапенемов, но и других бета-лактамных антибиотиков.

Классификация карбапенемаз представлена в табл. 3.

Первая карбапенемаза класса A была выявлена в 1996 году. Это была карбапенемаза KPC. Данный вид карбапенемаз подвергает гидролизу карбапенемы, азтреонам и большинство цефалоспоринов. Активность авибактама в отношении KPC высокая, а «ранних» ингибиторов (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) — низкая.

В настоящее время в результате мутаций появились карбапенемазы KPC-2, KPC-3, которые обладают вариабельной чувствительностью (KPC-2) и устойчивостью к цефтазидиму-авибактаму (KPC-3) [18].

Карбапенемазы класса B в основном представлены 3 видами карбапенемаз — NDM, VIM и IMP. Эти карбапенемазы вызывают гидролиз всех бета-лактамов, за исключением азтреонама. Включение последнего в схемы лечения позволяет воздействовать на возбудителей инфекции, продуцирующих данную группу карбапенемаз [11].

К карбапенемазам класса D относятся карбапенемазы OXA-типа, наиболее известной из которых является OXA-48 у энтеробактерий. Помимо пенициллинов и карбапенемов, карбапенемазы OXA-типа могут вызывать вариабельный гидролиз цефалоспоринов и «ранних» ингибиторов, оставаясь чувствительными к авибактам-содержащим препаратам.

Карбапенемаза KPC (класс A) широко распространена в США, а также в Колумбии, Греции, Израиле, Италии и некоторых других европейских странах. Поэтому очень многие рекомендации по лечению штаммов энтеробактерий, вырабатывающих карбапенемазы, рассчитаны на данный класс карбапенемаз.

В России самой распространенной карбапенемазой у энтеробактерий является карбапенемаза OXA-48, которая составляет до 80% всех карбапенемаз, выделенных в нашей стране. Вторыми по частоте в России являются металло-бета-лактамазы NDM (19%) [19].

Следует учитывать, что иногда встречается сочетанная продукция двух и более карбапенемаз, например, KPC + OXA-48 или OXA-48 + NDM, что накладывает отпечаток на результаты определения чувствительности.

Также возможно сочетание карбапенемаз (напр., OXA-48) с другими бета-лактамазами (БЛРС или цефалоспориназы AmpC), в результате чего штамм, продуцирующий соответствующую карбапенемазу, будет резистентен не только к пенициллинам и карбапенемам, но и цефалоспоринам.

Кроме продукции карбапенемаз, резистентность к карбапенемам (и другим бета-лактамным антибиотикам) может быть обусловлена другими или дополнительными механизмами резистентности, такими как усиление эффлюкса, потеря поринов, видоизменение белка-мишени.

По неопубликованным данным, полученным в 2021–2022 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, карба-

Таблица 3. Классификация карбапенемаз ([20], модифицировано).

Класс	Подкласс	Примеры	Субстраты, поддающиеся гидролизу
A		NMC-A	Карбапенемы, цефамицины
		IMI-1, IMI-2	Все бета-лактамы
		SME-1, SME-2, SME-3	Карбапенемы, пенициллины, азтреонам
		KPC-2, KPC-3	Все бета-лактамы
		GES-2, GES-4, GES-5, GES-6	Карбапенемы, пенициллины, цефалоспорины широкого спектра действия и азтреонам (вариабельно)
B	B1	NDM, IMP, VIM, GIM, SPM, CcrA	Все бета-лактамы, кроме азтреонама
	B2	CphA	Ни одного
	B3	L1, FEZ-1, GOB-1, CAU-1	Карбапенемы, пенициллины, цефалоспорины широкого спектра действия (вариабельно)
D		OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-50 и др.	Карбапенемы, пенициллины (включая оксациллин).

пенемазы обнаруживались у ≥ 50% штаммов, резистентных к карбапенемам.

В 2022 г. (январь-июнь) количество карбапенемазопродуцирующих (KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP-1) штаммов энтеробактерий составило для *E. coli* — 26% (n = 5), *K. pneumoniae* — 86% (n = 62), *P. aeruginosa* — 18% (n = 7). Штаммы *K. pneumoniae* продуцировали преимущественно OXA-48 (66%), а кишечные палочки в 100% случаев продуцировали NDM.

Несмотря на то, что среди синегнойных палочек превалировали другие механизмы резистентности к карбапенемам, отмечено достоверно увеличение доли штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих VIM ($p < 0,02$). Также отмечено увеличение процентного количества штаммов *K. pneumoniae,* продуцирующих OXA-48 ($p < 0,002$) при одновременном уменьшении доли изолятов *K. pneumoniae,* вырабатывающих 2 карбапенемазы (OXA-48 + NDM) ($p < 0,001$). Среди *E. coli* процентное количество штаммов, продуцирующих NDM, возросло до 100% ($p < 0,05$) (табл. 4).

Достоверных различий в других случаях продукции карбапенемаз выявлено не было.

ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (АБТ) СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Основные принципы антибиотикотерапии при сепсисе и септическом шоке (раннее начало, своевременная смена эмпирического лечения на целенаправленную терапию, деэскалация и др.) изложены в документе Surviving Sepsis Campaign (2021) [4].

Эмпирическая терапия сепсиса и септического шока основывается на имеющихся клинических и эпидемиологических данных. Эмпирическая АБТ должна перекрывать наиболее вероятные возбудители инфекции, а ее своевременное назначение является краеугольным камнем лечения сепсиса.

Эмпирическая АБТ должна включать хотя бы один антибиотик, активный против вероятного возбудителя, особенно если выделен микроорганизм, в отношении которого нет доказанных безопасных и эффективных вариантов лечения.

Скорейшее взятие биоматериалов для микробиологического исследования способствует тому, что через 48–72 часа может быть идентифицирован возбудитель и определена его чувствительность, по результатам которой может быть назначена этиотропная (или целенаправленная) терапия.

В эпоху широкого распространения карбапенемаз назначение антибиотиков в значительной степени зависит от молекулярно-генетических характеристик микроорганизма, поэтому терапию, основанную на знании возбудителя и механизма его резистентности, также называют патоген-ориентированной терапией.

В настоящее время согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2021) пациентам с сепсисом и септическим

Таблица 4. Частота обнаружения продукции различных карбапенемаз среди возбудителей нозокомиальных инфекций в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (2021-2022 гг.).

	2021 год	2022 год, январь — июнь	p
Всего исследовано штаммов	225	142	
Карбапенемазы обнаружены	113 (50%)	84 (59%)	NS
Карбапенемазы не обнаружены	112 (50%)	58 (41%)	NS
Pseudomonas aeruginosa			
Исследовано штаммов	64	40	
Обнаружены карбапенемазы, всего	16 (25%)	7 (18%)	NS
В т. ч. IMP-1	8/16 (50%)	1/7 (14%)	NS
VIM	6/16 (38%)	6/7 (86%)	P < 0,02
NDM	2/16 (12%)	-	NA
Карбапенемазы не обнаружены	48 (75%)	33/40 (82%)	NS
Klebsiella pneumoniae			
Исследовано штаммов	95	72	
Обнаружены карбапенемазы, всего	78 (82%)	62 (86%)	NS
В т. ч. KPC	11/78 (14%)	7/62 (14%)	NS
OXA-48	31/78 (40%)	41/62 (66%)	P < 0,002
NDM	9/78 (12%)	6/62 (10%)	NS
OXA-48 + NDM	26/78 (33%)	6/62 (10%)	P < 0,001
OXA-48 + KPC	1/78 (1%)	1/62 (2%)	NS
KPC + NDM	-	1/62 (2%)	NA
Карбапенемазы не обнаружены	17 (18%)	10 (14%)	NS
Escherichia coli			
Исследовано штаммов	28	19	
Обнаружены карбапенемазы, всего	11 (39%)	5 (26%)	NS
В т. ч. KPC	1/11 (9%)	-	NA
OXA-48	3/11 (27%)	-	NA
NDM	7/11 (64%)	5/5 (100%)	P < 0,05
Карбапенемазы не обнаружены	17 (61%)	14 (74%)	NS
Другие энтеробактерии			
Исследовано штаммов	26	5	
Обнаружены карбапенемазы, всего	8 (31%)	2 (40%)	NS
В т. ч. OXA-48	5/8 (63%)	1/5 (20%)	NS
NDM	2/8 (25%)	-	NA
KPC	1/8 (12%)	1/5 (20%)	NS
Карбапенемазы не обнаружены	18 (69%)	3 (60%)	NS
Другие грам (-) бактерии			
Исследовано штаммов	12	3	
Обнаружены карбапенемазы, всего	-	1 (33%)	NA
NDM	-	1/1 (100%)	NA
Карбапенемазы не обнаружены	12 (100%)	2 (67%)	NS

NS — разница недостоверна; NA — не подлежит оценке.

шоком и высоким риском присутствия MDR-микроорганизмов предлагается для эмпирической терапии использовать комбинацию ДВУХ относящихся к разным классам антимикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной микрофлоры с целью уменьшения риска неадекватности первоначальной терапии и более быстрой эрадикации возбудителя [4].

Дополнительное включение в схему эмпирической терапии препаратов, направленных на грамположительную микрофлору, анаэробные и/или грибковые микроорганизмы, преследует цель дальнейшего расширения спектра антимикробного действия комбинации.

Если у пациента выделен грамотрицательный возбудитель с отсутствием мультирезистентности, то при переходе на этиотропную терапию, необходимость в использовании комбинации антибиотиков может отпасть.

В то же время при выделении MDR- и панрезистентных микроорганизмов у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком необходимость в комбинированной терапии может сохраняться в течение всего периода лечения.

Несомненными преимуществами комбинированной терапии являются усиление антибактериального действия, более широкий антибактериальный спектр, возможный синергизм комбинации и снижение риска селекции резистентных штаммов, в том числе во время АБТ.

Тем не менее, следует помнить, что комбинированные режимы связаны с повышенным риском токсичности, возможностью развития суперинфекций и более высокими финансовыми затратами.

Проведенные исследования показывают, что комбинации антибиотиков могут быть эффективными, даже если бактерии устойчивы к отдельным антибиотикам. Это показано, в частности, в отношении устойчивости к карбапенемам.

Так, при отсутствии альтернативного лечения при невысоком уровне резистентности к меропенему (МИК ≤ 8 мкг/мл), данный препарат может быть назначен в высокой (максимальной) разовой и суточной дозе в режиме продленной инфузии (3 часа), что соответствует фармакокинетическим и фармакодинамическим рекомендациям по применению бета-лактамных антибиотиков [4].

В целом, специалисты сходятся во мнении, что комбинированная терапия однозначно рекомендуется для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, *P. aeruginosa* и *A. baumannii.*

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВКЛЮЧАЯ СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

В 2021–22 гг. с небольшой разницей были опубликованы несколько гайдлайнов по лечению мультирезистентных инфекций, в том числе рекомендации крупнейших европейских и американских обществ — Европейского Общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) и Американского Общества по инфекционным болезням (Infectious Disease Society of America, IDSA) [21–23]. Рекомендации специалистов по лечению инфекций, вызванных MDR- и панрезистентными микроорганизмами, были во многом схожи.

В данной работе мы приводим сводные данные по лечению карбапенем-резистентных грамотрицательных микроорганизмов (*A. baumannii, P. aeruginosa, K. pneumoniae* и другие энтеробактерии), в основу которых положены рекомендации, опубликованные в Европе, США, России, Тайване, в Арабских странах, с учетом вида, а также фенотипа и генотипа резистентности возбудителей тяжелых инфекций, включая сепсис и септический шок [10, 11, 15, 21–24].

Как правило, ЭМПИРИЧЕСКАЯ терапия у пациентов с сепсисом, септическим шоком, представляет собой 2–3 компонентную комбинацию, включающую КАРБАПЕНЕМЫ ± АМИНОГЛИКОЗИДЫ или ПОЛИМИКСИНЫ или ФОСФОМИЦИН или ТИГЕЦИКЛИН ± антиграм (+) препараты (ВАНКОМИЦИН, ЛИНЕЗОЛИД и др.) [15, 21–24].

Ниже представлены рекомендации по лечению доказанных инфекций, вызванных мультирезистентными, карбапенем-резистентными грамотрицательными возбудителями у тяжелых больных, включая сепсис и септический шок. Данные рекомендации учитывают, прежде всего, пациентов с бактериемией и/или пневмонией.

Рекомендации по лечению инфекций средней тяжести и особенности лечения инфекций другой локализации (инфекции мочевых путей, инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции) представлены в первоисточниках [15, 21–24].

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ *ACINETOBACTER BAUMANNII*

По данным National Health Safety Network (NHSN, США) частота нечувствительных к карбапенемам *Acinetobacter baumannii* составляет от 12 до 47,2% [25].

В целенаправленной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными ацинетобактерами, основной опцией являются полимиксины (табл. 5), однако появляющиеся данные о резистентности к полимиксинам, обусловленные геном *mcr*, требуют пристального внимания [26].

Кроме того, при внутривенном введении полимиксинов (полимиксин B, колистин) их концентрации в сыворотке достаточно вариабельны и могут не достигать необходимых для эффективного лечения, вот почему в отличие от американских коллег, другие специалисты рекомендуют при ацинетобактерных пневмониях одновременно проводить сочетанную терапию полимиксинами и ингаляционную терапию колистином [15, 24].

Таблица 5. Сводные литературные данные по целенаправленной терапии тяжелых инфекций, сепсиса/септического шока, возбудителями которых являются карбапенем-резистентные *Acinetobacter baumannii* [10, 11, 15, 21, 23, 24].

	Схемы лечения
Комбинированная терапия	Полимиксины + ампициллин-сульбактам (высокие дозы) Полимиксины + тигециклин (высокие дозы) Полимиксины + ампициллин-сульбактам + тигециклин Полимиксины + ампициллин-сульбактам + карбапенемы (при низком или неизвестном уровне резистентности к ним) *N.B. В любую схему лечения может быть включен аминогликозид.*
Комментарии	Высокие дозы карбапенемов (меропенема) могут быть включены в схемы лечения в максимальных суточных дозах в виде продленной инфузии, если МИК меропенема ≤ 8 мг/л. При пневмонии ряд авторов рекомендует одновременно назначать колистин внутривенно и ингаляционно. При бактериемиях тигециклин ввиду создания низких концентраций в крови предпочтительно использовать в составе 3-компонентных комбинаций.

В то же время для ингаляционного колистина может быть характерно неравномерное распределение препарата в респираторном тракте и возможность бронхоконстрикции.

Поэтому колистин готовят непосредственно перед ингаляционным введением, а за 15 минут до ингаляции можно ввести бронходилятатор (напр., альбутерол). Однако, несмотря на все это, эффективность дополнительной ингаляционной терапии перевешивает риски бронхоконстрикции [15].

Согласно рекомендациям IDSA для лечения ацинетобактерной инфекции может использоваться ампициллин-сульбактам (при наличии *in vitro* чувствительности к нему), а некоторые эксперты IDSA рекомендуют включать ампициллин-сульбактам в высоких дозах в комбинации, даже при наличии резистентности к препарату [23].

Под высокими дозами понимается суточная доза ампициллина сульбактама, равная 27 г (эквивалентна 9 г сульбактама), в виде длительной инфузии по 9 г ампициллина сульбактама [3 г сульбактама] × 3 раза в сутки. Однако, эти дозы противоречат инструкции к препарату, в которой максимальная суточная доза препарата составляет 12 г (4 г сульбактама).

В качестве компонента комбинированной терапии также возможно использование высоких доз карбапенемов, однако при МИК > 8 мкг/мл (для меронема), его использование не рекомендуется. В то же время некоторые специалисты считают возможным «отодвинуть» эти значения МИК до > 16 мкг/мл [24].

Согласно рекомендациям IDSA при лечении ацинетобактерной инфекции двойной комбинации карбапенема и полимиксина может быть недостаточно, необходимо включение в схему лечения третьего анти-грам (-) препарата. С этой целью американские эксперты рекомендуют ампициллин-сульбактам.

Использование тигециклина в целом поддерживается экспертами IDSA. Однако, следует иметь в виду, что критериев интерпретации МИК тигециклина в EUCAST (2021) не имеется, поэтому интерпретировать чувствительность ацинетобактера к тигециклину на основании исследований *in vitro* затруднительно. Рекомендации по включению тигециклина в схемы комбинированной терапии основаны на клинических, а не микробиологических данных.

Кроме того, следует учитывать фармакокинетику тигециклина. Данный препарат из кровеносного русла быстро проникает дальше в ткани, в крови остается низкая концентрация препарата. Поэтому тигециклин не используется при бактериемиях. Было подсчитано, что если бы возникла необходимость применения тигециклина при инфекциях кровотока, то его доза должна была быть 300 мг в сутки, а при уроинфекциях 200 мг в сутки.

Несмотря на то, что во многих рекомендациях в настоящее время указывается целесообразность использования тигециклина в «высоких дозах» (200 мг — начальная доза далее 100 мг × 2 раза в сутки), данная доза превышает разрешенную инструкцией максимальную суточную дозу препарата, равную 100 мг.

Добавление рифампицина, активного против ацинетобактеров *in vitro*, не имело преимуществ в отношении эффективности и частоты летальных исходов у пациентов, поэтому американские специалисты не рекомендуют его использование при сепсисе [23]. Кроме того, не следует забывать о том, что рифампицин входит в схемы лечения туберкулеза, и это должно ограничивать его применение. Возможно, включение данного препарата в схемы комбинированной терапии ацинетобактерной инфекции, имеет смысл при резистентности ацинетобактера к полимиксинам.

Аминогликозиды используются в лечении ацинетобактерной инфекции при неэффективности других схем лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

По данным Shortridge D. et al. (2019) частота выделения штаммов синегнойной палочки, резистентных к меропенему, была наибольшей среди изолятов, выделенных от пациентов с пневмонией (27,1%), и более низкой у изолятов, полученных из других биоматериалов (19,2% — 22,3%) [27].

При бактериемии *P. aeruginosa* источник бактериемии примерно в 40% случаев установить не удается, что, несомненно, затрудняет лечение [28].

Сводные литературные данные по целенаправленной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *P. aeruginosa*. представлены в табл. 6.

При подозрении на синегнойную инфекцию эмпирическая терапия включает комбинацию бета-лактамного антибиотика и аминогликозида или полимиксина B (последний используют при резистентности к аминогликозидам) [22].

В отдельных работах упоминается о возможности сочетанного использования полимиксинов и ингаляционного колистина при пневмонии, вызванной карбапенем-резистентной синегнойной палочкой. Подробнее информация о такой сочетанной терапии изложена выше в разделе, посвященном лечению ацинетобактерных инфекций.

Таблица 6. Сводные литературные данные по целенаправленной терапии тяжелых инфекций, сепсиса/септического шока, вызванных карбапенем-резистентными *Pseudomonas aeruginosa* [10, 11, 15, 21, 22, 24].

	Схемы лечения
Комбинированная терапия	Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + аминогликозид (при МИК меропенема ≤ 8 мг/л или неизвестном уровне резистентности к карбапенемам) Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + полимиксины (при резистентности к аминогликозидам) Полимиксины + фосфомицин В отсутствие метало-бета-лактамаз у больных в стабильном состоянии возможна монотерапия • Цефтолозан/тазобактам • Цефтазидим/авибактам
Комментарии	Цефтазидим-авибактам и цефтолозан-тазобактам применяются только при наличии к ним чувствительности

Целенаправленная терапия инфекции, вызванной карбапенем-резистентной *P. aeruginosa*, по мнению большинства специалистов должна включать новые ингибитор-защищенные цефалоспорины — цефтолозан-тазобактам или цефтазидим-авибактам, которые при нетяжелых инфекциях и отсутствии ферментов металло-бета-лактамаз могут применяться в монотерапии.

Обладающий антисинегнойной активностью препарат из группы монобактамов — азтреонам — может использоваться не только в терапии синегнойных инфекций при наличии к нему чувствительности, но и в комбинированной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными синегнойными палочками или энтеробактериями, ввиду его активности в отношении металло-бета-лактамаз (напр., NDM1).

При тяжелых инфекциях, сепсисе, неэффективности монотерапии, медленном ответе на лечение и в группах высокого риска летального исхода (напр., больные с нейтропенией) комбинация двух препаратов с антисинегнойной активностью (а при карбапенем-резистентных возбудителях — препаратов, активных в отношении того или иного механизма резистентности) обязательна [29].

По мнению специалистов в области антимикробной терапии, аминогликозиды не следует использовать в монотерапии, особенно, при синегнойной инфекции, так как имеется повышенный риск нефротоксичности, а сывороточные концентрации аминогликозидов, требуемые для адекватной пенетрации в легкие, недостаточны [30].

При высоком риске летального исхода, септическом шоке и нейтропении, в связи с высокой бактериальной нагрузкой некоторые авторы допускают применение комбинированной терапии не только с включением аминогликозида, но и даже фторхинолона с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) при наличии чувствительности последнего *in vitro*. Данная терапия может быть прекращена при разрешении септического шока [31].

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ, ВКЛЮЧАЯ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Комбинированная терапия при тяжелых инфекциях и бактериемии, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями (в том числе *K. pneumoniae*) улучшает выживаемость [32, 33].

Если энтеробактерии резистентны к эртапенему, но чувствительны к меропенему (при отрицательном тесте на карбапемазы или его отсутствии) допускается назначение меропенема. Если тест на карбапенемазы положительный, то даже при наличии чувствительности к меропенему, данный препарат не назначают вообще или назначают в комбинациях, о которых будет сказано ниже [22].

Цефтазидим-авибактам — альтернатива меропенему при эртапенем-резистентном, меропенем-чувствительном штамме энтеробактерий. В то же время экспертный совет IDSA рекомендует оставлять цефтазидим-авибактам для случаев резистентности ко всем карбапенемам.

Если подтверждена продукция карбапенемаз, то лечение должно проводиться цефтазидимом-авибактамом, независимо от МИК меропенема.

Цефтазидим-авибактам активен в монорежиме при карбапенемазах OXA-48 и KPC.

В случае подтвержденной продукции металло-бета-лактамаз (напр., NDM) комбинацией выбора является цефтазидим-авибактам и азтреонам.

При интра-абдоминальных инфекциях возможно использовать тигециклин, однако при назначении его в монорежиме предпочтительны высокие дозы тигециклина, не разрешенные инструкцией к препарату.

По мнению экспертов IDSA при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, терапии полимиксинами, а также комбинаций препаратов, лучше избегать из-за более высокой смертности и нефротоксичности [22]. Однако, по нашему мнению, нельзя исключить, что более высокая смертность и токсичность при использовании полимиксинов и комбинаций препаратов могла быть обусловлена более тяжелым контингентом включенных в исследование больных.

Сводные данные по лечению инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, представлены в табл. 7. Учитывая, что среди энтеробактерий велика распространенность карбапенемаз и они хорошо изучены, в этой таблице мы также приводим рекомендации по лечению карбапенем-резистентных энтеробактерий в зависимости от их молекулярно-генетических особенностей.

КАРБАПЕНЕМ-СБЕРЕГАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ИНГИБИТОР-ЗАЩИЩЕННЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Как уже было сказано выше, карбапенемы лежат в основе большинства комбинаций по лечению инфекций, вызванных мультирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Однако пугающее распространение карбапенем-резистентных штаммов способствовало поиску схем карбапенем-сберегающей терапии.

С этой целью в настоящее время используют новые ингибитор-защищенные цефалоспорины — цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам.

Сравнение спектра действия цефтолозана-тазобактама и цефтазидима-авибактама представлено в табл. 8.

Цефтазидим-авибактам имеет спектр активности, как у цефтазидима (активен против энтеробактерий и синегнойной палочки), но добавление авибактама расширяет его спектр в отношении резистентных штаммов, продуцирующих определенные бета-лактамазы [34].

В исследовании Alatoom et al. (2017) цефтазидим-авибактам *in vitro* был активен против 29%, 80% и 5% изолятов энтеробактерий, продуцирующих NDM-1; OXA-48 и NDM-1/OXA-48, соответственно, в сравнении с 21% ($p = 0,245$), 13% ($p = 0,0028$) и 0% ($p > 0,05$), соответственно, для цефтолозана-тазобактама. Количество изолятов *P. aeruginosa*, в отношении которых были активны цефтазидим-авибактам и цефтолозан-тазобактам, составляли 94% и 97%, соответственно ($p > 0,05$) [34].

В последние несколько лет на фоне растущей частоты применения новых ингибитор-защищенных цефалоспоринов (наряду с присущей им резистентностью к продуцентам металло-бета-лактамаз) стала нарастать резистентность среди микроорганизмов, продуцирующих сериновые карбапенемазы. Так, причиной резистентности к цефтазидиму-авибактаму стало возникновение мутация гена *blaKPC* с образованием KPC-2, KPC-3 и др., в отношении которых цефтазидим-авибактам может быть не активен. Другой механизм резистентности у KPC-продуцентов — мутация белков пориновых каналов OmpK35, что препятствует проникновению цефтазидима-авибактама в клетку [35].

Мутации генов OXA-48, нарушение функции эффлюксных помп и проницаемости мембран у БЛРС-продуцирующих мутантных бактерий, индукция активности цефалоспориназ AmpC также вносят свой вклад в резистентность к цефтазидиму-авибактаму [35].

Таблица 7. Сводные литературные данные по целенаправленной терапии тяжелых инфекций, сепсисом/септическим шоком, возбудителями которых являются карбапенем-резистентные энтеробактерии, включая *Klebsiella pneumoniae* [10, 11, 15, 21, 22, 24].

	Схемы лечения	
При наличии резистентности к карбапенемам и отсутствии данных о механизмах резистентности		
Комбинированная терапия	Цефтазидим/авибактам + аминогликозид Цефтазидим-авибактам + колистин Цефтазидим-авибактам + фосфомицин Полимиксин + фосфомицин Полимиксин + тигециклин (кроме бактериемии) Полимиксин + тигециклин + фосфомицин Карбапенемы (высокие дозы меропенема) могут быть включены в схемы лечения в максимальных суточных дозах в виде продленной инфузии, если МИК меропенема ≤ 8 мг/л (см. ниже). Монотерапия — у стабильных пациентов (при отсутствии металло-бета-лактамаз): • Цефтазидим/авибактам	
Если Меропенем МИК ≤ 8 мкг/мл	Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + аминогликозид Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + полимиксины Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + фосфомицин Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + тигециклин (высокие дозы) — кроме бактериемии	
Меропенем МИК > 8 мкг/мл	Полимиксины + аминогликозид + тигециклин (высокие дозы) Полимиксины + фосфомицин + тигециклин (высокие дозы)	
Если штамм резистентен к полимиксинам или пан-резистентный штамм	Аминогликозид + тигециклин Аминогликозид + фосфомицин (в соответствии с чувствительностью) Возможно добавление любого препарата, к которому имеется чувствительность. Включение карбапенемов возможно при учете МИК. В исследованиях была показана чувствительность режима меронем + эртапенем (при полимиксин-резистентных энтеробактериях)	
В зависимости от вида карбапенемаз		
Схемы первого выбора	KPC + OXA-48	Цефтазидим/авибактам + аминогликозид Цефтазидим/авибактам + полимиксин Цефтазидим-авибактам + фосфомицин Монотерапия — у стабильных пациентов: • Цефтазидим/авибактам
	NDM-1 + OXA48	Цефтазидим-авибактам + азтреонам
	Металло-бета-лактамазы (напр., NDM-1)	Полимиксин *плюс* 1 или 2 из нижеследующих препаратов: • Фосфомицин • Тигециклин • Любой из активных *in vitro* препаратов

Что касается цефтолозана-тазобактама, то одним из механизмов развития к нему резистентности у *P. aeruginosa* была мутация AmpC цефалоспориназы, более того имеются случаи развития резистентности в процессе лечения инфекции [36, 37].

По неопубликованным данным в 2020–2022 гг. в процессе микробиологического мониторинга, проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, было выявлено, что частота резистентных к цефтазидиму-авибактаму *E. coli* составляла — 2–8%, *K. pneumoniae* — 7–21%, *P. aeruginosa* — 16–12%. Аналогичные цифры для цефтолозана-тазобактама в тот же период времени составили для *E. coli* — 17–22%, *K. pneumoniae* — 53–72%, *P. aeruginosa* — 11–3%. К сожалению, полученные данные по резистентности к этим двум препаратам не были соотнесены с данными молекулярно-генетических исследований.

Полученные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина данные близки к результатам определения чувствительности 17456 изолятов Enterobacterales и 4665 изолятов *P. aeruginosa* пронализированных в 2018–2020 гг. в Институте антимикробной терапии (г. Смоленск Россия). На этом огромнейшем материале было показано, что чувствительность к цефтазидиму-авибактаму проявляли 91% всех исследованных энтеробактерий и 66,9% *P. aeruginosa*. Выявленные в динамике изменения уровня резистентности к цефтазидиму-авибактаму, по мнению авторов, могут отражать тенденции постепенного роста распространенности металло-бета-лактамаз [38].

Таблица 8. Сравнение цефтолозана-тазобактама и цефтазидима-авибактама ([34], модифицировано).

	Цефтолозан-тазобактам	Цефтазидим-авибактам
Активность против грам-отрицательных бактерий	*E. coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae*	*E. coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Citrobacter koseri, Citrobacter freundii*
Активность против грам-положительных бактерий	*Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus salivarius*	NA
Антианаэробная активность	*Bacteroides fragilis*	NA
Активность против бета-лактамаз		
Класс A (TEM, SHV, CTX-M, KPC, GES)	Вариабельная активность (не активен против карбапенемаз)	Активен, включая карбапенемазы (KPC)
Класс B (NDM, VIM, IMP)	Не активен	Не активен
Класс C (AmpC)	Вариабельная активность	Активен
Класс D (OXA)	Активен в отношении БЛРС, но не активен против карбапенемаз OXA-типа	Вариабельная активность

Что касается клинической активности, то цефтазидим-авибактам демонстрировал более высокую активность в сравнении с имеющимися другими антимикробными препаратами в лечении инфекций, вызванных продуцирующими KPC *K. pneumoniae* у тяжелых пациентов на фоне ИВЛ [39, 40].

Международные рекомендации, изложенные, в частности, в европейском гайдлайне (ESCMID) по лечению MDR/XDR *P. aeruginosa,* рекомендуют использовать цефтолозан-тазобактам, а изданные в США рекомендации — с той же целью рекомендуют использовать оба препарата — цефтолозан-тазобактам и цефтазидим-авибактам.

Интересным в работе Burastero et al. (2020) показалось упоминание об активности цефтазидима-авибактама в комбинации с азтреонамом при тяжелых инфекциях, вызванных *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia* [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Универсального режима лечения сепсиса не существует.

Противоречивые результаты и выводы исследований объясняются разным дизайном исследований, различиями в отношении характеристик пациентов, тяжестью инфекций, различиями в инфекционных очагах и этиологических агентах.

Оптимальный выбор антибиотиков зависит и должен базироваться на эпидемиологических данных по резистентности микроорганизмов в клинике, оценке индивидуальных факторов риска наличия резистентной микрофлоры, анализе предыдущих госпитализаций и курсов антимикробной терапии [4].

Эмпирическая комбинированная терапия однозначно рекомендована при тяжелом сепсисе и септическом шоке, особенно у пациентов с нейтропенией и/или с высоким риском инфицирования мультирезистентными штаммами.

Максимально перекрывающая весь спектр возможных возбудителей, комбинированная АБТ увеличивает вероятность проведения адекватного лечения.

Однако, нельзя забывать о том, что тезис «Чем шире, тем лучше» не совсем правилен, как с точки зрения стратегии контроля антибиотикотерапии, так в отношении конкретного пациента. Более того, возможность проведения АБТ с учетом механизмов резистентности позволяет в определенных ситуациях использовать новые ингибитор-защищенные цефалоспорины в монотерапии.

Таким образом, правильным подходом при лечении сепсиса является использование антибиотиков в том количестве, сколь необходимо, и столь мало, насколько это возможно.

Кроме того, необходимо на основе общих рекомендаций переходить к персонализированной терапии пациентов, используя для этого мультидисциплинарный подход к выбору лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Kievlan DR, Colombara DV, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017 : analysis for the Global Burden of Disease Study// Lancet 2020 ; 395 : 200–11. https://doi.org/10/1016/S0140-6736(19)32989-7.*
2. *Rosolem MM, Rabello LSCF, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JVR, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis : Clinical course and prognostic factors// J Crit Care 2012 ; 27 : 301–307 https:/doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.014.*
3. *Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnson J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis : analysis of incidence, mortality, and associated costs of care// Crit Care 2004 ; 8 : R291-R-298 https://doi.org/10.1186.cc2893.*
4. *Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Survivng sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021// Intensive Care Med 2021 ; 47 : 1181–1247 https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.*
5. *Sung Ming Jung, Youn Jung Kim, Seung Mok Ryoo, Chang Hwan Sohn, Dong Woo Seo, Kyong Soo Lim, et al. Cancer patients with neutropenic septic shock : etiology and antimicrobial resistance// Korean J Intern Med 2020 ; 35 : 979–987. https://doi.org/10.3904/kjim.2018/306.*
6. *Long Yang, Yue Lin, Yunyu Wang, Jianmei Song, Bing Wei, Xiangqun Zhang, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between Positive and Negative Blood Culture Septic Patients : A Retrospective Cohort Study// Infection and Drug Resistance 2021 ; 14 : 4191–4205 https://doi.org/10.2147/IDR.S334161.*
7. *Багирова Н.С. Бактериемия истинная ложная : значение критериев оценки клинической значимости положительной гемокультуры// Клиническая лабораторная диагностика 2015 ; 60 (8) : 55–61.*
8. *Ramos-Castaneda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldana-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC-carbapenemase-producing **Klebsiella pneumoniae** infections : Systematic review and meta-analysis// J J Infect 2018 ; 76 : 438–448 https://doi.org/10/1016/j.jinf.2018.02.007.*
9. *Andria N, Henig O, Kotler O, Domchenko A, Oren I, Zuckerman T, et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteris among haematological cancer patients : a retrospective cohort study// J Antimicrob Chemother 2015 ; 70 : 3146–3153 https://doi.org/10/1093/jac/dkv218.*
10. *Белобородов ВБ, Голощапов ОВ, Гусаров ВГ, Дехнич АВ, Замятин МН, Зубарева НА, и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022). Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум»// Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2022, т. 19, № 2 : 84–114. http://doi.org/10.21292-5658-2022-19-2-84-114.*
11. *Яковлев СВ, Суворова МП, Быков АО. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями : эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации ангтибактериальной терапии// Антибиотики и химиотерапия, 2020 ; 65, 5–6 : 41–69. https://doi.org10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.*
12. *Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance// Clin Microbiol Infect 2016 ; 22 : 416–422. https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002.*
13. *Teillant A, Gandra S, Barter D, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA : a literature review and modeling study// Lancet Infect Dis 2015 ; 15 : 1429–37. https://dx.doi.org/10/1016/S1473-3099(15)00270-4.*
14. *Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M. et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with E. coli or Klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance : a randomized clinical trial.// JAMA 2018 ; 320 : 984–94 https://doi.org/10.1001/jama.2018.12163.*
15. *Al Salman J, Al Dabal L, Bassetti M, Alfouzan WA, Al Maslamani M, Alraddadi B, et al. Management of infections caused by WHO critical priority Gram-negative pathogens in Arab countries of the Middle East : a consensus paper// Intern J Antimicrob Agents 2020, 56 : 106104. https://doi.org/j.ijantimicag.2020.106104.*
16. *Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek K, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli// Antimicrob Agents Chemother 2012 ; 56 : 3936–42 https://doi.org/10.1128/AAC.05419-11.*
17. *Sheu C-C, Lin S-Y, Chang YT, Lee CY, Chen Y-H, Hsueh P-R. Management of infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae : current evidence and future prospects. Expert Rev Anti Infect Ther 2018 ; 16 : 205–18. https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1436966.*
18. *Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant **Klebsiella pneumoniae** infections// Antimicrob Agents Chemother 2017 ; 61 (3) : e02097–16 https://doi.org/10.1093/ofid/ofx101.*
19. *Сухорукова МВ, Эдельштейн МВ, Иванчик НВ и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России : результаты многоцентрового эпидемиологического исследования*

«МАРАФОН 2015–2016» // Клин Микробиол Антимикроб Химиотерапия, 2019, т. 21, № 2, с. 147–159 https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.147-159.

20. *Chang-Seop Lee, Yohei Doi. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens// Infect Chemother 2014 ; 46 (3) : 149–164 https://dx.doi.org/10.3947/ic.2014.46.3.149.*
21. *Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman T, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gran-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) // Clin Microbiol Infection, 2022 ; 28 : 521–547. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025.*
22. *Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-Lactamase Producing Enterobacteales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and **Pseudomonas aeruginosa** with Difficult- to-Treat Resistance// CID, 2021 ; 72 : e169-e183. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478.*
23. *Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β-Lactamase-Producing Enterobacteales, Carbapenem-Resistant **Acinetobacter Baumannii**, and **Stenotrophomonas maltophilia** Infections// CID, 2022 ; 74 : 2089–2114. https://doi.org/cid/ciab1013.*
24. *Chen Len Sy, Pao-Yu Chen, Chun-Wen Cheng, Ling-Ju Huang, Ching-Hsun Wang, Tu-Hsuan Chang., et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms// J Microbiol Immunol Infection, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.02.001.*
25. *Weiner-Lastinger JM, Abner S, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistrant pathogens associated with adult healthcare –associated infections : summary of data reported to the National Health Safety Network, 2015–2017. Infect Control Hosp Epidemiol 2020 ; 41 : 1–18 https://doi.org/10.1017/ice.2019.296.*
26. *Kanafani ZA, Kanj SS, Bloom A, editor. Acinetobacter infection : treatment and prevention. UpToDate, 2019. Available at : https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention/print[accessed10August2020].*
27. *Shortridge D, Gales AC, Streit JM et al. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in **Pseudomonas aeruginosa** over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. // Open Forum Infect Dis 2019 ; 6 : S63–8. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy343.*
28. *Tofas P, Samarkos M, Piperaki E-T, Kosmidis C, Triantafillopoulo ID, Kotsopoulou M, et al. **Pseudomonas aeruginosa** bacteraemia in patients with hematologic malignancies : risk factors, treatment and outcome. // Diagn Microbiol Infect Dis 2017 ; 88 : 335–41 https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.003.*
29. *Kanj SS, Sexton DJ. Principles of antimicrobial therapy of **Pseudomonas aeruginosa** infections. UpToDate, 2019. Available at : https://www.uptodate.com/contents/principles-of-antimicrobial-therapy-of-pseudomonas-aeruginosa-infections [accessed 10 August 2020].*
30. *Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Gueri B. How to manage **Pseudomonas aeruginosa** infections. // Drugs Context 2018 ; 7 : 212527. https://doi.org/10.7573/dic.212527.*
31. *Chou CC, Shen CF, Chen SJ, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2019 ; 52 : 172–99 https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.11.004.*
32. *Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cuero M, Hsueh P-R, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterbacteriaceae (INCREMENT) : a retrospective cohort study. // Lancet Infect Dis 2017 ; 17 : 726–34. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1.*
33. *Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. UpToDate, 2018. Available at : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli#! [accessed 10 August 2020].*
34. *Alatoom A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of **Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae**, and **Pseudomonas aeruginosa**// Intern J Inf Dis 2017 ; 62 : 39–43 https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.007.*
35. *Luyimg Xiong, Xueting Wang, Yuan Wang, Wei Yu, Yanzi Zhou, Xiaohui Chi et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/ avibactam/ WIREs Mech Dis 2022 ; e1571. https://doi.org/10.1002/wsbm.1571.*
36. *Fernandez-Esgueva M., Lopez-Calleja A. I., Mulet X., Fraile-Ribot P. A., Cabot G., Huarte R., et al. Characterization of AmpC β-lactamase mutations of extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates that develop resistance to ceftolozane/ tazobactam during therapy// Enferm Infecc Microbiol Clin 2020 ; 38 (10) : 474–478 https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.01.015.*
37. *Plant A. J., Dunn A., Porter R. J. Ceftolozane-tazobactam resistance induced in vivo during the treatment of MDR **Pseudomonas aeruginosa** pneumonia// Exper Rev Anti-Infective Ther 2018 ; 16 (5) : 367–368 https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1473079.*
38. *Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ, Трушин ИВ, Кузьменков АЮ, Мартинович АА, Шек ЕА, и др. Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и Pseudomonas aeruginosa к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий). КМАХ, 2021, т. 23, № 3 ; с. 264–278. https://10/36488/cmac.2021.3.264-278.*
39. *Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-Avibactam to Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. Antimicrob Agents Chemother 2020 ; 64 : e02320–19 https://doi.org/10.1128/AAC.02320-19.*
40. *Burastero GJ, Orlando G, Santoro A, Menozzi M, Franceschini E, Bedini A, et al. Ceftazidime-Avibactam in Ventilator-Associated Pneumonia Due to Difficult-to-Treat Non-fermenter Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patients : A Case Series and Review of the Literatire// Antibiotics 2022 ; 11 : 1007. https://doi.org/10.3390/antibiotics11081007.*

XXVI
РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС – 2022

ТЕЗИСЫ
постерных докладов и принятые к публикации

89 Меланома и опухоли кожи

96 Рак молочной железы

103 Рак легкого

111 Опухоли желудочно-кишечного тракта

135 Онкогинекология

139 Онкоурология

145 Онкохирургия

157 Нейроонкология

161 Опухоли головы и шеи

165 Онкогематология

167 Онкогенетика

172 Саркомы

173 Сопроводительная терапия

179 Экспериментальная онкология

186 Морфология опухолей

189 Лучевая терапия

196 Эпидемиология

205 Другое

215 Детская онкология

217 Тезисы, направленные на конкурс молодых ученых

■ Меланома и опухоли кожи

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

А.А. Егорин, Р.Д. Хуснутдинов, Э.Н. Алехин

Место работы: *ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия*

Эл. почта: *anatoliy.egorin@gmail.com*

Цель: Оценить собственный опыт применения методики биопсии сигнального лимфатического у пациентов с меланомой кожи в Тюменской области.

Материалы и методы: Проведён ретроспективный анализ данных историй болезни 47 пациентов с диагнозом меланома кожи, пролеченных в ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» в период с 2019 по 2022 годы. Биопсия сигнального лимфатического узла была выполнена пациентам с гистологически подтвержденным диагнозом меланомы кожи, глубиной инвазии > 0,8 мм по Бреслоу, без признаков распространенности заболевания по данным инструментальных методов обследования. Визуализация сигнального лимфатического узла (СЛУ) осуществлялась радиоизотопным методом с радиофармацевтическими препаратами: Технефит 99mTc (24 случая) и Нанотоп 99mTc (23 случая). Локализация сигнального лимфатического узла определялась при помощи планарной сцинтиграфии в режиме «все тело» с последующим проведением ОФЭКТ/КТ зоны интереса. Дополнительно проводилась накожная разметка визуализированных лимфатических узлов. Интраоперационный поиск лимфатических узлов выполнялся гамма — детекторами «Gamma-Finder II» и «Гамма Детектор». Удаленные лимфатические узлы направлялись на гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

Результаты: Метастатическое поражение лимфатического узла выявлено у 13% пациентов (n = 6). У 11% пациентов (n = 5) сигнальный лимфатический узел не был картирован на дооперационном этапе. Особенность данных пациентов в том, что первичный очаг опухоли располагался на ушной раковине, щеке, височной области, волосистой части головы, а при визуализации СЛУ использовался РФП 99mTc Технефит. Отсутствие визуализации СЛУ, так же может быть связано с проведенной одномоментной пластикой послеоперационного дефекта при удалении первичного очага.

Заключение: Использование радиофармацевтического препарата 99mTc Нанотоп позволило визуализировать СЛУ в 100% случаев. У 13% пациентов (n = 6) методика биопсии сигнального лимфатического узла позволила своевременно провести рестадирование заболевания и начать этап лекарственной терапии.

ДЕБЮТ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ, КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНДИКАТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Г.Ф. Мирюсупов, Е.А. Краева, Е.И. Блохина, М.А. Ермакова

Место работы: *ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия*

Эл. почта: *gulya_uz2003@rambler.ru*

Немеланомный рак кожи занимает 1 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями как у женщин, так и у мужчин; в 2020 г. численность контингента больных составила 305,2 на 100000 населения России. В 2020 г. по данным Всемирной организации здравоохранения было зарегистрировано 1198073 случая немеланомного рака кожи, 1 место с заболеваемостью 140,0 на 100000 населения занимает Австралия (58839 случаев). По данным ВОЗ смертность от немеланомного рака кожи в 2020 г. составила 63731 случай.

Цель: Отметить базально-клеточный рак кожи (БКРК), как элемент возможного прогностического фактора у онкологических больных.

Материалы и методы: В ФГБУ «9ЛДЦ» Минобороны России в период с 2017 г. по 2021 г. среди прикреплённого контингента пациентов у онколога, проведен сравнительный анализ заболеваемости БКРК как у первичных больных, так и у пациентов с имеющимся злокачественным новообразованием (ЗНО). Все больные с БКРК были разделены на 2 группы: 1 группа (n = 86) первичные пациенты, у которых впервые выявленным ЗНО явился БКРК, средний возраст больных составил 71,6 лет: в 1а подгруппе поражение БКРК было представлено единичным очагом на коже (n = 57 (66,3%)), в 1б подгруппе БКРК первично имел 2 и более очага поражения кожи (n = 29 (33,7%)). 2 группа (n = 17) пациенты с имеющимся ЗНО, у которых БКРК был метахронным ЗНО, выявленным на этапах диспансеризации больных, и был представлен единичным очагом поражения кожи; средний возраст больных составил 63,4 года. Первичным ЗНО у больных 2 группы в 41,1% (n = 7) случаев явился рак молочной железы, 29,4% (n = 5) рак ободочной кишки, в 23,5% (n = 4) рак предстательной железы, 1 (5%) рак лёгкого. У всех пациентов двух групп диагноз БКРК был подтверждён морфологически. У больных 1 группы БКРК в большинстве случаев был представлен узловой формой роста опухоли n = 77 (89,5%), у пациентов 2 группы преобладала поверхностная форма роста БКРК, n = 13 (76,4%).

Результаты: Среди прикреплённого контингента пациентов отмечен общий рост числа случаев впервые выявленного БКРК n = 31 (2016 г.), n = 58 (2021 г.). С 2016 г. из общей группы диспансерных больных 21 пациент с БКРК был снят с учёта в связи с отсутствием рецидива и прогрессирования заболевания. У пациентов 1а группы в период наблюдения отмечено развитие рака лёгкого — 2 случая (3,5%), в 1б подгруппе — рак предстательной железы 2 случая (6,9%), рак молочной железы 1 случай (3,4%). Все случаи мани-

фестации вторичного ЗНО у больных 1 группы отмечены в период с 2020 г. по 2021 г. Среди пациентов 2 группы зафиксирована тенденция к росту числа впервые выявленного БКРК: 3 (9,7%) случая диагностировано в период с 2017 г. по 2019 г. и 14 (24,1%) случаев в 2021 г. У больных 2 группы БКРК зафиксирован как элемент метахронного первично-множественного ЗНО с дебютом в более раннем возрасте, чем среди пациентов 1 группы.

Заключение: Полученные данные о заболеваемости БКРК в период распространения новой короновирусной инфекции, вызванной вирусом COVID19, с учётом многофакторности этиопатогенетического пути развития БКРК, не исключают более раннюю как первичную, так и повторную активацию сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH). Это требует дальнейшего изучения с целью выявления дополнительных факторов развития, прогноза рецидива и прогрессирования ЗНО.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

Ш.И. Мусин[1,2], К.В. Меньшиков[1,2], А.В. Султанбаев[1,2], В.В. Ильин[2], М.М. Замилов[2], И.А. Шарифгалеев[1,2], В.А. Метелев[2], А.Ф. Насретдинов[2]

Место работы: *1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения РБ, Уфа, Республика Башкортостан; 2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан*

Эл. почта: *Musin_shamil@mail.ru*

Цель: Рост заболеваемости меланомой кожи в мире в целом и Российской Федерации в частности, требует более пристального внимания специалистов к данной нозологии. Проблема субклинического регионарного метастазирования создает определенные трудности в адекватном стадировании меланомы кожи. По различным данным у 20% пациентов к моменту постановки диагноза меланома кожи в клинически и инструментально неизмененных лимфоузлах обнаруживаются метастазы. Более жесткие требования к стадированию критерия N согласно TNM-8 определила стандартом проведение процедуры биопсии сигнального лимфатического узла (БСЛУ) при толщине меланомы более 1 мм. Данная процедура позволяет избежать профилактической лимфаденэктомии и адекватное стадирование позволяет точно определить группу пациентов, нуждающихся в адьювантной терапии. Целью данного анализа является оценка результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов при меланоме кожи в ГАУЗ РКОД МЗ РБ г. Уфа.

Материалы и методы: С 2021 года по июль 2022 года в ГАУЗ РКОД МЗ РБ биопсия сигнального лимфатического узла при меланоме кожи проведена 67 пациентам. В структуре пациентов преобладали женщины, и их доля составила 65,7% (44/67), мужчин — 34,3% (23/67), средний возраст составил 60,5 ± 13,6 лет. У 55,2% (37/67) пациентов была поверхностно-распространяющаяся форма меланомы, 40,3% (27/67) — узловая форма меланомы и у 4,5% (3/67) лентиго-меланома. По данным локализации меланома локализовалась в области головы и шеи в 11,9% (8/67), верхних конечностях — 19,4% (13/67), туловище — 49,3% (33/67), нижних конечностях — 19,4% (13/67) случаях. На первичном этапе диагностики 94% (63/67) пациентам проведена биопсия опухоли кожи, 6% (4/67) пациентам было выполнено радикальное иссечение меланомы кожи. Средняя толщина меланомы по Бреслоу составило 3,6 ± 2,5 мм, неизъязвленная форма у 64,2 (43/67), изъязвленная форма меланома у 35,8% (24/67) пациентов.

Результаты: Для лимфосцинтиграфии сигнальных лимфоузлов (СЛУ) использовался радиофармпрепарат «Технефит» (Tc99). По данным ОФЭКТ-КТ СЛУ идентифицированы у 92,5% (62/67) пациентов с меланомой кожи, а у 7,5% (5/67) СЛУ не были не идентифицированы. По данным анализа количества выявленных СЛУ: 1 СЛУ выявлен у 70,1% (47/67) пациентов, 2 СЛУ — 19,4% (13/67), 3 СЛУ — 2,9% (2/67) пациентов, Интраоперационно СЛУ детектировался с помощью портативного гамма-зонда GammaFinder 2. При биопсии СЛУ выявлен 1 СЛУ у 65,7% (44/67), 2 СЛУ — 14,9% (10/67), 3 СЛУ — 4,5% (3/67), 4 СЛУ — 2,9% (2/67), у 4,5% (3/67) пациентов СЛУ располагались в труднодоступной анатомической области (внутригрудные, подвздошные,) и БСЛУ не была проведена. По данным гистологического исследования метастазы меланомы в СЛУ выявлены у 17,9% (12/67), у 82,1% (55/67) пациентов СЛУ были свободны от метастазов. 17,9% (12/67) пациентам в соответствии с TNM-8 установлена III стадия и назначена адьювантная терапия в соответствии с BRAF-статусом.

Заключение: При биопсии сигнальных лимфатических лимфоузлов лимфосцинтиграфическим методом удалось идентифицировать сигнальные лимфоузлы у 92,5% (62/67) пациентов с меланомой кожи. У 17,9% (12/67) пациентов по данным гистологического исследования выявлены метастазы меланомы в СЛУ, что позволило установить показания для адьювантной терапии.

ОПЫТ MOHS-ХИРУРГИИ НЕМЕЛАНОМНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ ЛИЦА

Р.В. Гришко, А.С. Кузьмин

Место работы: *Клиника инновационных медицинских технологий «Градиент», Москва, Россия*

Эл. почта: *romacsmu@mail.ru*

Цель: Еще совсем недавно Mohs-хирургия была экзотическим методом в нашей стране и выполнялась только в 1–2 клиниках. В последние годы ситуация стала менять-

ся. И на сегодняшний момент как минимум в 6 клиниках Москвы выполняется данный метод. Накопленный опыт позволяет проводить обучение специалистов-онкологов и морфологов данной методике без необходимости выезда за рубеж и без привлечения иностранных специалистов. Дальнейшее расширение использования метода, проведение тематических конференций, общение Mohs-хирургов России между собой и с иностранными коллегами, безусловно, должно повысить качество и доступность подобного лечения для пациентов.

Материалы и методы: В Клинике инновационных медицинских технологий «Градиент» методика используется с марта 2020 года.

Суть методики: вначале с помощью кожных насечек маркируется ориентация опухоли. Затем опухоль удаляется с отступом по периферии 2 мм и по глубине по визуально неизмененному слою. Рана закрывается временной повязкой. Иссеченный лоскут: удаляется центральная часть опухоли. Релаксированный лоскут выкладывается таким образом, чтобы весь периферический край и вся глубокая поверхность находились в одной плоскости. Края между насечками маркируются гистокрасками разных цветов. Выполняются криозамороженные срезы. Срезы позволяют выявить остатки опухоли, определить их точную локацию в ране и досечь следующим этапом. Ушивание раны, в том числе, с использованием кожной пластики лоскутами, выполняется после верификации морфологом чистоты всех 100% края резекции. Длительность гистологического этапа операции — около 1 часа. Всего с марта 2020 по июль 2022 года выполнено 175 операций. За указанный период случаев рецидива не выявлено. В анализ попали 167 случаев. Исключены из анализа 2 случая с локализацией на шее. А также 6 случаев в связи с отсутствием точных данных по размерам опухоли и отступов.

Результаты: По частоте локализации распределение: нос — 33%, щечная и околоушная — 16%, веки и медиальный угол глаза — 12%, лоб, висок, верхняя губа — соответственно 11% — 10% — 7%. Так как гистологическому контролю подвергается весь край резекции, и перерезекции выполняются только в части края с обнаруженной остаточной опухолью, то итоговый отступ от видимого края отличается в разных направлениях. Соответственно, в анализе мы использовали понятия минимальный и максимальный отступ. Средний отступ по всем случаям оставил 2,3–2,9 мм (соответственно минимальный и максимальный отступ). Крайние значения отступа: 1 мм — 3 см. Отступа в 2 мм оказалось достаточно в 63% случаев. Но в 18% этих случаев резекция оказалась недостаточной по глубине. Характеристика данной группы: 81% — первичные, 19% — рецидивные опухоли. Средний размер опухоли в данной группе 11,4 мм (крайние значения размеров: 3 мм — 3,5 см).

Наоборот, отступа более 4 мм потребовалось в 8% всех случаев (средний размер опухоли 2,1×2,8 см). Более 6 мм — в 4% случаев (средний размер опухоли 2,7×3,3 см). Повторная резекция глубоких тканей потребовалась в 19% всех случаев.

Заключение: 1. Более чем в половине случаев рекомендованный отступ в 4 мм являлся избыточным. Учитывая локализацию на лице (а это малый запас тканей и высокие требования к косметичности) экономия в отступе при подтвержденной радикальности значительно снижает травматичность процедуры. 2. В 19% случаев интраоперационный гистоконтроль по Mohs позволил выявить остатки опухоли в глубине раны и резецировать их следующим этапом до ушивания раны. 3. В 8% случаев потребовалось выполнить отступ от видимой границы опухоли более 4 мм, а в 4% — более 6 мм.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ BRAF МУТАЦИИ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю.С. Шах-Пароньянц, С.В. Чепоров

Место работы: *ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия*

Эл. почта: *yulyashak@yandex.ru*

Цель: Изучить влияние мутации в гене BRAF на эффективность проводимой терапии у пациентов в первой линии лечения с метастатической меланомой кожи (мМК).

Материалы и методы: Нами проведен анализ лечения 80 человек с диагнозом мМК. Средний возраст пациентов 55,8 (26–75) лет. Мужчины — 53,7%. Гистологическая картина преимущественно представлена узловой меланомой и метастазами меланомы без выявленного первичного очага. Всем больным до начала лечения было выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене BRAF. Период наблюдения пациентов с 2015 г. по 2021 г. включительно. Пациенты разделены на три группы: первая — пациенты с BRAF мутацией и проведением иммунотерапии в монорежиме первой линии; вторая — пациенты с BRAF мутацией и проведением таргетной терапией первой линии, третья группа — пациенты без мутации и проведением иммунотерапии в монорежиме первой линии.

Результаты: В первой группе показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости составили 88,8%, 55,5% и 33,3% соответственно. Стабилизация заболевания отмечается у 77,8% пациентов, при этом полный ответ отмечен у 5,6%, частичный ответ не зарегистрирован. Во второй группе одногодичная, трехлетняя и пятилетняя общая выживаемость составили 90,7%, 46,5% и 23,2% соответственно. Стабилизация отмечена у 39,6% пациентов, частичный ответ у 25,6% пациентов, полный ответ отсутствует. В третьей группе показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости составили 100%, 52,6% и 15,7% соответственно. Стабилизация болезни зафиксирована в 57,9%

случаев. Частичный ответ на лечении зарегистрирован у 5,3%. Полный ответ отсутствует.
Заключение: Результаты лечения иммуно-таргетными препаратами по эффективности сопоставимы во всех трех группах вне зависимости от наличия BRAF мутации.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.Н. Нечаева[1], С.М. Молнар[1], Н.А. Рудзей[2], М.Ю. Вальков[3], Г.Г. Рахманкулова[4]

Место работы: *1. ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи», Северодвинск, Россия; 2. ФГБУЗ «ЦМСЧ № 58 ФМБА России», Северодвинск, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия; 4. ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия*

Эл. почта: *sm_nechaev@mail.ru*

Цель: Представить клинический опыт длительного мультидисциплинарного лечения метастатической меланомы.
Материалы и методы: Пациент, 36 лет, перенес нерадикальное иссечение опухоли кожи правого бедра в декабре 2013 г. Гистологически верифицирована беспигментная меланома эпителиоподобного строения, с очаговой лимфоидной инфильтрацией, толщина опухоли 4,5 мм. В январе 2014 г. проведено широкое иссечение послеоперационного рубца и операция Дюкена справа. Инициальная стадия T4N3M0 IIIC ст. В ноябре 2015 г. выявлена активирующая мутация в 15 экзоне гена BRAF типа V600E.
Результаты: С 2015 г. опухоль неоднократно прогрессировала. В ноябре 2015 г. проведено иссечение рецидива в мягких тканях левого подреберья. В январе 2016 г. — иссечение рецидива кожи передней грудной стенки и подмышечно-подключично-подлопаточная лимфаденэктомия слева. Генерализация с апреля 2016 г.: были выявлены метастазы (МТС) в головной мозг (ГМ), забрюшинное пространство, мягкие ткани шеи, правого бедра, правого плеча, подмышечные лимфоузлы слева. В мае 2016 г. проведена стереотаксическая радиотерапия (СРТ) на 3 МТС очага в ГМ в СОД 21 Гр, далее — химиотерапия по схеме CVD: дакарбазин 1400 мг в/в кап. в 1 д., винбластин 3 мг в/в в 1–5 дни, цисплатин 40 мг в/в кап. во 2–5 дни, 8 курсов, по декабрь 2016 г. В декабре 2016 г. зарегистрирован полный ответ. В мае 2017 г. — рецидив в виде одиночного МТС в левой височной доле, получил СРТ в СОД 29,94 Гр. В ноябре 2017 г. — вновь появились 3 МТС в ГМ, по поводу которых проведена СРТ в СОД 25 Гр на очаги в предцентральной извилине правой лобной доли и в области левой лимбической доли, и в СОД 18 Гр на очаг в левой теменной доле с последующей таргетной терапией (ТТ) дабрафенибом 150 мг 2 раза в день по декабрь 2018 г.; наилучший зарегистрированный ответ — стабилизация.
В связи с очередным прогрессированием в ГМ, печень и брюшные лимфоузлы в декабре 2018 г., получал иммунотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг (240 мг) 1 раз в 14 дней, всего 50 курсов, по март 2021 г., без клинически значимой токсичности. Подтвержденное прогрессирование от марта 2021 г., по поводу которого назначена ТТ: дабрафениб 300 мг в сутки траметиниб 2 мг в сутки, по декабрь 2021 г. Очередное прогрессирование от декабря 2021 г. в ГМ потребовало СРТ в СОД 22 Гр. на каждый из 3-х новых МТС очагов. Продолжена ТТ по предыдущей схеме. Пациент постоянно наблюдался неврологом с 2018 г., получал поддерживающую противоотечную (дексаметазон 4 мг в сутки) и противосудорожную терапию (финлепсин 200 мг в сутки, депакин хроно 1200 мг в сутки). Страдал фокальными приступами без изменения сознания, с крайне редкой генерализацией приступов. В течение всего периода лечения пациент продолжал работать. Погиб 16.02.2022 от отека ГМ в связи с прогрессированием меланомы, вскрытия не было. Таким образом, выживаемость пациента составила почти 9 лет, а с момента начала системного прогрессирования — 58 месяцев.
Заключение: Данный клинический случай показывает, что современный мультидисциплинарный подход может обеспечить длительную выживаемость пациентов с меланомой даже при крайне неблагоприятном прогнозе.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА БИОИМПЕДАНСНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

М.Ю. Мясняникин

Место работы: *НИЦ «Медика», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *oncologmisha@gmail.com*

Цель: Выявление спектрометрических биоимпедансных особенностей сложных для своевременного выявления таких патологий, как меланома in situ, диспластический невус, меланома кожи позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.
Материалы и методы: В исследование включены 52 пациента (30 женщин и 22 мужчины) с подозрительными на меланому образованиями кожи n = (19) и с пигментными образованиями высокого риска малигнизации (n = 33). Средний возраст пациентов составлял 48 ± 3,1 год. Всем пациентам выполнялся спектрометрический биоимпедансный анализ на дооперационном этапе с помощью аппарата Nota. Данные фиксировалось в табличном формате с последующим гистологическим исследованием операционного (биопсийного) материала. В процессе спектрометрического биоимпедансного анализа с последующей компьютерной обработкой аппаратNota формирует карты

(вычисления), которые называются импедансканы распределения общего меланина в новообразовании, дермального меланина, гемоглобина, коллагена. Получаемые в ходе исследования импеданса дает ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм. В исследование включены 52 пациента (30 женщин и 22 мужчины) с подозрительными на меланому образованиями кожи n = (19) и с пигментными образованиями высокого риска малигнизации (n = 33). Средний возраст пациентов составлял 48 ± 3,1 год. Всем пациентам выполнялся спектрометрический биоимпедансный анализ на дооперационном этапе с помощью аппарата Nota. Данные фиксировалось в табличном формате с последующим гистологическим исследованием операционного (биопсийного) материала. В процессе спектрометрического биоимпедансного анализа с последующей компьютерной обработкой аппарат Nota формирует карты (вычисления), которые называются импедансканы распределения общего меланина в новообразовании, дермального меланина, гемоглобина, коллагена. Получаемые в ходе исследования импеданса дает ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм.

Результаты: При анализе заключений патоморфологического исследования получены следующие результаты, которые напрямую коррелируют с выявленными особенностями импедансканов: 19 — меланом кожи, 33 — диспластических невусов высокого риска малигнизации. При спектрометрическом биоимпедансном анализе пигментных образований кожи (меланома кожи): предсказано 16 меланом кожи, что составило 84,21%. В свою очередь диспластические невусы, имеющие высокий риск перерождения выявлены у 26 пациентов (79%), которые не имеют характерных ни клинических, ни дерматоскопических признаков.

Заключение: 1. Приведенный опыт спектрометрического биоимпедансного анализа в диагностике онкопатологии кожи открывает новые возможности в связи с тем, что импедансканы имеют сопоставимую эффективность с уже известными методами неинвазивной диагностики. 2. Весьма значима СБАскопия при постановке такого сложного диагноза как меланома кожи, который требует незамедлительного хирургического лечения, и диспластического невуса кожи, в случае которого имеется высокий риск малигнизации. 3. Продемонстрированный клинический опыт показывает высокую прогностическую значимость СБАскопии в дифференциальной диагностике пигментных злокачественных образований с доброкачественной природой образований кожи. 4. Внедрение СБАскопии имеет большое будущее в качестве скринингового метода выявления опухолей кожи и меланомы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ PD-1 ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ

Н.А. Ригер[1], А.Н. Ригер[2]

Место работы: *1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *aleksriger96@mail.ru*

Актуальность: Рецидивирующее течение меланомы все чаще заставляет прибегать к иммунотерапии вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF и уровня экспрессии PD-L. Применение ингибиторов PD-1 в 1-й линии уже зарекомендовало себя как одна из наиболее предпочтительных опций, позволяющих достичь стабилизации или даже регресса опухолевого процесса. Однако, рекомендации по продолжительности иммунотерапии в настоящее время остаются предметом дискуссии.

Цель: Представление результатов применения ингибитора PD-1 Пембролизумаба у пациента с рецидивирующим течением меланомы.

Материалы и методы: Проведен анализ истории болезни пациента К. 1985 г. р., получающего специфическое лечение в ГБУЗ КОД № 1 с 2018 до 2020 года по поводу: Меланомы затылочной области справа TXN0M0.

Результаты: В августе 2019 года в ГБУЗ КОД № 1 пациенту на основании патогистологического исследования удаленного образования затылочной области справа выставлен диагноз: Меланома затылочной области справа TXN0M0. При молекулярно-генетическом исследовании мутация BRAF V600 не обнаружена. С сентября 2018 года пациент получал Интерферон альфа в течение 8 месяцев. В апреле 2019 года обратился с жалобами на уплотнение в области шеи. По данным КТ головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости по заднебоковой поверхности нижней трети шеи справа определялся возникший в динамике увеличенный лимфоузел. В НМИЦ Онкологии им. Блохина произведено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи, при котором в 1 из 16 лимфатических узлов был выявлен метастаз меланомы. С мая 2019 года начата иммунотерапия Пембролизумабом. При контрольном ПЭТ-КТ очагов опухолевой активности обнаружено не было. Пациент продолжил получать лекарственную терапию по прежней схеме. В июле 2020 года после 16 введений принято решение завершить иммунотерапию Пембролизумабом, учитывая полный регресс опухоли, подтверждённый двумя последовательными ПЭТ-КТ с интервалом более 3 месяцев. В течение 2 последних лет по завершению лечения ингибиторами PD-1 у пациента до сих пор не наблюдались признаки рецидива опухоли, что свидетельствует о достижении полного эффекта после 12 месяцев терапии Пембролизумабом.

Заключение: Применение иммунотерапии Пембролизумабом у представленного пациента позволило достичь полного эффекта, несмотря на прогрессию заболевания после ранее проведенных хирургических вмешательств и терапии Интерфероном. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения поиска других таргетных препаратов для включения в схемы лечения агрессивных злокачественных новообразований кожи.

ПРЕДИКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

А.А. Мусаелян[1,2], К.А. Оганян[1], С.В. Одинцова[1], М.А. Уртенова[1], Т.Э. Эмильева[1], С.В. Лапин[1], С.В. Орлов[1,2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи, Россия*

Эл. почта: *a. musaelyan8@gmail.com*

Цель: Определение предиктивной ценности клинических параметров и базисных показателей периферической крови у пациентов с распространенной меланомой.
Материалы и методы: Ретроспективное исследование включало 79 пациентов с меланомой кожи IIIB–IV стадии, которые получали анти-PD-1 антитела (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) в монорежиме в 1 линии терапии. У всех пациентов, включенных в исследование, получены клинические, морфологические и лабораторные показатели до начала лечения и перед началом 2 цикла (через 4–6 недель в зависимости от схемы). Контрольными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).
Результаты: Показатель ОВ у пациентов с ECOG 2 был достоверно ниже, чем при ECOG 0–1: 14 месяцев и значение не достигнуто (отношение рисков (ОР) 3,74, 95% ДИ 1,08–12,9, p = 0,0009). Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) связаны с высоким показателем ВБП (25,1 мес. vs. 6,1 мес.; ОР 0,4, 95% ДИ 0,2–0,8, p = 0,004) и ОВ (не достигнуто vs. 18,5 мес.; ОР 0,2, 95% ДИ 0,1–0,5, p = 0,0002). ОВ у пациентов с отсутствием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов составила 25,7 мес., а у больных с наличием маркера — значение не достигнуто (ОР 3,1, 95% ДИ 1,2–7,9, p = 0,018). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 385 Ед/л до лечения ассоциирован с более низким показателем ОВ, чем при уровне маркера < 385 Ед/л: 18,5 мес. и значение не достигнуто (ОР 2,6, 95% ДИ 1,1–6,3, p = 0,013). Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) ≥ 3,1 до лечения ассоциировано с низким показателем ВБП (6,1 мес. vs. 26,1 мес.; ОР 2,6, 95% ДИ 1,4–4,9, p = 0,0005) и ОВ (18,5 мес. vs. не достигнуто; ОР 4,4, 95% ДИ 1,9–10,3, p < 0,0001). Индекс НЛО ≥ 3,76 через 4–6 недель после начала лечения связан с низкими значениями ВБП (3,9 мес. vs. 27,2 мес.; ОР 5,1, 95% ДИ 2,3–11,5, p < 0,0001) и ОВ (11,2 мес. vs. не достигнуто; ОР 8,8, 95% ДИ 3,3–23,6, p < 0,0001). Показатель ОВ был достоверно ниже при увеличении НЛО на ≥ 31% в ходе лечения, чем при изменении индекса менее чем на 31%: 18,5 и 36,6 мес. (ОР 3,2, 95% ДИ 1,4–7,7, p = 0,0016). По результатам многофакторного анализа показатель ОВ был ниже при отсутствии иоНЯ (p = 0,013), ЛДГ ≥ 385 Ед/л перед терапией (p = 0,0005) НЛО до лечения ≥ 3,1 (p = 0,0001) и через 4–6 недель после (p < 0,0001).
Заключение: Наличие иоНЯ, высокого уровня ЛДГ и НЛО до терапии, а также высокий показатель НЛО во время лечения являются независимыми предикторами резистентности к иммунотерапии в 1 линии при меланоме.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ ПРЕПАРАТОМ ФОРТЕКА (ПРОЛГОЛИМАБ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. Леонов, Д.В. Андреев, А.В. Горьковой

Место работы: *ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер№ 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия*

Эл. почта: *allex_leon@mail.ru*

Цель: Показать эффективность первого отечественного анти-PD-1 препарат Пролголимаб в клинической практике.
Материалы и методы: Пролголимаб — это первый отечественный анти-PD-1 препарат. Представляет собой моноклональное антитело изотипа IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом, мутацией LALA, которая снижает эффекторные свойства антитела, предотвращая антителозависимый фагоцитоз Т-клеток макрофагами человека. Это способствует тому, что популяция Т-клеток, которая атакует клетки опухоли, остается интактной. Пролголимаб активирует собственные лимфоциты Т-клеток и позволяет им распознать и уничтожить злокачественные клетки.
Результаты: Пациент Т. 51 год. Основной диагноз: Меланома средней трети пищевода (BRAF-), T2NxM0 II St., Сопутствующий диагноз: хронический гастрит, хронический вирусный гепатит В. Жалобы на дисфагию с февраля 2020 г. На ЭФГДС от 10.03.20 — образование средней трети пищевода. ПГИ № 26897 от 20.03.20 — морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствует меланоме. На КТ обследовании от 21.03.20 была обнаружена опухоль средней и нижней трети пищевода, очаговые образования в легких, абдоминальная лимфаденопатия. На первом этапе лечения пациенту было проведено 3 курса терапии препаратом паклитаксел 175 мг/м² в/в и карбоплатин AUC5 в/в в 1 день, цикл 21 день. Обследование КТ от 22.07.20 показало отрицательную динамику — продолженный рост опухоли пищевода, очаговые образования в легких, абдоминальная лимфаденопатия. С 21.08.2020 пациенту начали вводить препарат

пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 60 мин 1 раз в 14 дней. После 7 курсов (через 3,5 месяца терапии) на КТ и ЭФГДС — от 17.12.20 обнаружена отрицательная динамика, но была расценена, как ложное прогрессирование. Продолжено лечение препаратом пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 60 мин 1 раз в 14 дней. При КТ и ЭФГДС — обследовании от 15.03.2021 была обнаружена стабилизация. Продолжено лечение. КТ, ЭФГДС — от 08.06.21 — стабилизация процесса. 31.08.21 КТ и ЭФГДС — сохраняется стабилизация опухолевого процесса. У пациента после 36 курсов терапии отмечена стабилизация процесса. Продолжает лечение, переносит удовлетворительно, нежелательных явлений не отмечается.

Заключение: В клиническом исследовании MIRACULUM пролголимаб продемонстрировал высокую эффективность в российской (более тяжелой) популяции пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Эти данные также подтверждаются нашим опытом терапии пациентов с метастатической меланомой. После 50 недель терапии препаратом пролголимаб у пациента выявлена стабилизация опухолевого процесса.

ВЛИЯНИЕ СОВОКУПНОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Р.А. Зуков, Е.Н. Еремина

Место работы: *КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия*

Эл. почта: *eremina. catia2010@yandex.ru*

Цель: Исследовать морфометрические особенности, а также биологическое поведение меланомы с умеренной и выраженной степенью лимфоцитарной инфильтрации.

Материалы и методы: Объект исследования: ткань опухоли и перитуморальной зоны пациентов (18–75 лет) с верифицированным диагнозом — меланома кожи III–IV стадии, находившиеся на лечении в КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского, в период с 2010 по 2017 годы, n = 50 человек. Больным было выполнено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли с пластикой местными тканями. Материал фиксировался в течение суток в 10% нейтральном формалине, проводился через спирты и заливался в парафин для приготовления серийных срезов. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин — эозином; для определения соединительной ткани — по Ван-Гизону. Для оценки степени выраженности и субпопуляционного состава лимфоцитарной инфильтрации использовались стандартные методы морфометрии и оценки уровня регрессии опухоли. В рамках настоящего проекта использовалась стандартная методика иммуногистохимического исследования, основанного на высоко специфической реакции антиген-антитело.

Результаты: На основании изучения иммуногистохимических данных выделены 3 группы больных: 1-ая — пациенты, у которых при исследовании выявлено значительное количество опухолевых клеток с выраженными признаками иммунного ответа. У пациентов 2-й группы — значительное количество клеток с умеренными критериями иммунного статуса. У больных 3-й группы определение ИГХ не выявило признаков лимфоидной инфильтрации и/или показателей иммунного ответа. Сопоставление полученных результатов с клинико-морфологическими данными, стадией процесса, течением заболевания выражающуюся в показателях общей 5-летней выживаемости (OS) и/или выживаемости без прогрессирования (PFS). При исследовании анамнестических и фенотипических особенностей значимых изменений не обнаружено. За исключением наличия атипических невусов, их присутствие ($p < 0,05$) чаще у пациентов с метастатической меланомой. Также исследование показало, что длительность заболевания проявила корреляцию с прогрессированием ($p < 0,05$). Выявлена корреляция между стадией болезни и риском прогрессирования ($p \leq 0,001$). Анализ распределения пациентов с МК выявил значимые различия в течении заболевания в зависимости от гистотипа опухоли, стадии по Breslow, по Кларку, изъязвления и от наличия лимфоидной инфильтрации ($p \leq 0,0001$). Безрецидивная выживаемость пациентов обратно коррелировала с уровнем лимфоидной инфильтрации. При этом уровень содержания мононуклеарной инфильтрации в меланоме не обнаружил взаимосвязи с толщиной опухоли по Breslow, изъязвлением опухоли, что позволяет отнести его к самостоятельному прогностическому показателю. Группы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией имеют достоверно лучший прогноз ($p \leq 0,05$) с более длительным безрецидивным периодом по сравнению с другими типами. В исследовании было обнаружено: полиморфизм R160W, R151C гена MC1R выявлен в клинически значимом количестве, в то время как случаев полиморфизма D294H, R163Q, I155T нет. Отмечается зависимость между наличием аллельного полиморфизма и количеством невусов, врожденных невусов и диаметром новообразований. Выявлена прямая связь полиморфизма гена MC1R с фенотипом кожи. Анализ параметров показал отсутствие значимого влияния гена MC1R на риск прогрессирования. Анализ выявил значимые различия в течении в зависимости от наличия BRAF мутации ($p \leq 0,0001$).

Заключение: Проведено комплексное использование молекулярно-генетического подхода в изучении особенностей полиморфизма генов у больных меланомой кожи, оценка степени лимфоцитарной инфильтрации, которые можно расценивать как предикторы прогрессирования.

■ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТАМОКСИФЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ ЭНДОМЕТРИЯ

А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, Е.В. Лымарь, З.К. Хачмамук, И.Г. Селезнева

Место работы: *ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия*

Эл. почта: *mashelueva@yandex.ru*

Цель: Целью настоящего исследования явилось изучение влияния индукции овариального стероидогенеза на развитие гипертрофии эндометрия у пременопаузальных больных гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих адъювантную гормонотерапию тамоксифеном.

Материалы и методы: В настоящее исследование были включены 82 пациентки с операбельным гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы с сохраненной менструальной функцией до начала лекарственной противоопухолевой терапии. Возраст больных варьировал от 42 до 53 лет. Всем больным в плане адъювантной терапии был назначен тамоксифен 20 мг в сутки в ежедневном режиме. До начала терапии тамоксифеном 50 больных (61%) получили химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов, 32 пациентки (39%) не получали цитостатики в плане противоопухолевого лечения. Наблюдение за больными происходило в течение 9 месяцев. Исследование уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона методом иммунохемилюминесцентного анализа, а также ультразвуковое исследование органов малого таза с обязательным измерением толщины эндометрия проводилось каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

Результаты: Аменорея на фоне проводимого лечения чаще развивалась у больных, получивших химиотерапию в плане комплексного лечения, чем у получивших только эндокринотерапию (66,7% против 50%; ОШ = 2,02 [95% ДИ: 0,73; 5,67]), однако различия не были статистически достоверны (p = 0,1766). Достоверных различий в уровне фолликулостимулирующего гормона в зависимости от статуса менструальной функции также получено не было (p = 0,6865), однако больные, получившие химиотерапию имели в среднем более высокие уровни фолликулостимулирующего гормона во всем периоды наблюдения (p = 0,0283). Была выявлена статистически значимая ассоциация концентрации уровня эстрадиола с наличием или отсутствием менструальной функции после лечения на всех периодах наблюдения, особенно выраженная по достижении 6-месячного интервала наблюдения (p = 0,0005). Наряду с этим, супрафизиологические уровни эстрадиола (более наивысшего овуляторного пика по данным исследовательской лаборатории 649 пг/мл) наблюдались у 1,7–3,4% в общей когорте пациенток с развившейся на фоне проводимого лечения аменореей в разные периоды наблюдения. При сравнительном анализе было показано, что больные в группе химиотерапии имели в среднем более низкие уровни эстрадиола вне зависимости от периода наблюдения (p = 0,0313). Также при изучении групп в отдельности супрафизиологические уровни эстрадиола 649 пг/мл и выше наблюдались у 6,7% больных в группе получивших химиотерапию и у 2% больных в группе не получивших цитостатических агентов в плане лечения. При изучении динамики толщины эндометрия во всей когорте нами не было выявлено статистически значимых изменений (p = 0,0796). Средняя толщина эндометрия при ультразвуковом исследовании составила 6,7–7,5 мм в разные периоды наблюдения (от 3,8 до 10,0 мм). Сравнительный анализ показал, что пациентки, получавшие цитостатическое лечение имели в среднем меньшую толщину эндометрия (p = 0,0097) независимо от периода наблюдения: 6,1–6,8 мм в группе получавших химиотерапию, 7,6–9,3 мм в группе не получавших химиотерапию. В ходе корреляционного анализа нами была выявлена статистически значимая корреляция между толщиной эндометрия и концентрацией эстрадиола, максимальное значение толщины эндометрия отмечалось у больных с супрафизиологическими уровнями эстрадиола. (ОШ = 0,30 [95% ДИ: 0,09; 0,48]; p = 0,0048).

Заключение: Тамоксифен обладает эффектом гиперстимуляции яичников, который, однако, реализуется только у части больных. Развитие аменореи у пременопаузальных больных как на фоне только гормонотерапии, так и после проведенной химиотерапии не является надежным маркером наступления менопаузы и требует лабораторного подтверждения в течение как минимум первого года терапии. Дальнейшее изучение потенциальных причин индивидуального ответа яичников на терапию тамоксифеном у больных гормонозависимым раком молочной железы может способствовать выделению группы риска, требующей дополнительного лабораторного мониторинга и фармакологического воздействия в процессе эндокринотерапии. Кроме того, понимание процессов стимуляции стероидогенеза поможет персонализировать тактику ведения больных, у которых гиперэстрогения является фактором риска гипертрофических процессов эндометрия и минимизировать неблагоприятные эффекты тамоксифена на эндометрий, а также снизить количество неоправданных и неинформативных инвазивных диагностических манипуляций у этой категории больных.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ АБЕМАЦИКЛИБА ПРИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ ПО ГОРМОНАЛЬНЫМ РЕЦЕПТОРАМ (ГР +) И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СТАТУСОМ HER2 МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.В. Артамонова[1], М.Б. Стенина[1], Т.А. Титова[1], В.В. Карасева[2, 3], Д.А. Аввакумова[4], Т.М. Куко[5], А.Ю. Горяинова[6], С.С. Сидорова[7], С.А. Тюляндин[1]

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 «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия; 6. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия; 7. ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия*

Эл. почта: *karaseva@russco.org*

Цель: Анализ опыта применения абемациклиба у больных с установленным ГР + HER2- РМЖ, получавших абемациклиб в различных линиях терапии, начатых до 1 августа 2021 г, с целью оценки его эффективности при применении препарата в реальной клинической практике.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ деперсонифицированных клинико-анамнестических данных 136 пациентов. Описательные методы статистики.

Результаты: В регистре Российского общества клинической онкологии собраны данные о 136 пациентах, соответствующих критериям включения: неоперабельный местнораспространенный или метастатический ГР + HER2- РМЖ. Пациенты должны были получать абемациклиб в одной из линий терапии. Включено 132 женщины и 4 мужчины, медиана возраста пациентов на момент установления первичного диагноза 51,5 года. Удельный вес пациентов с прогрессированием после первичного лечения составил 72,06%, с первично метастатической формой — 21,32% и с первичной местно-распространенной потенциально не операбельной формой — 6,62%. Гормоно-/таргетную терапию в первой линии лечения получили 96 пациентов: в 46 (47,92%) случаях был назначен абемациклиб в сочетании с гормонотерапией, из них в 27 случаях в комбинации с ингибиторами ароматазы, а в 19 случаях — с фулвестрантом; в 12,5% случаев — другие ингибиторы CDK4/6 (далее — иCDK4/6) в комбинации с гормональной терапией; в 39,58% случаев — гормонотерапия без иCDK4/6. Гормоно-/таргетную терапию во второй линии терапии получил 81 пациент: в 60,49% случаев был применен абемациклиб в различных комбинациях (с фулвестрантом — 29 пациентов, с ингибиторами ароматазы — 15 пациентов) или в виде монотерапии (5 пациентов); в 6,17% случаев — комбинация с другими иCDK4/6; в 33,33% случаев — гормонотерапия без иCDK4/6. Следует отметить, что 12,24% пациентов, получивших абемациклиб во второй линии терапии, получали в первой линии другие иCDK4/6 в комбинации с гормонотерапией; 44,9% получали в первой линии химиотерапию. Гормоно-/таргетную терапию в третьей линии лечения получили 44 пациента. Из них в 65,91% случаев был применен абемациклиб в различных комбинациях (18 случаев в комбинации с фурвестрантом, 1 — с тамоксифеном, и 6 — с ингибиторами ароматазы) или в монотерапии (4 случая, один из них с комбинации с аналогом ЛГРГ); в 4,55% случаев — другие иCDK4/6; в 29,54% случаев — гормонотерапия без иCDK4/6. 27,58% пациентов, получивших абемациклиб в третьей линии терапии, были предлечены во второй или первой линии другими иCDK4/6 в комбинации с гормонотерапией: во второй линии — 10,34%; в первой линии — 17,24%: Назначению абемациклиба в третьей линии терапии предшествовала химиотерапия: у 41,38% — во второй линии, из них 3 случая химиотерапии как во второй, так и в первой линии; у 31,03% — только в первой линии терапии. Имеются данные об 11 случаях назначения абемациклиба в 4+ линиях терапии: 8 — монотерапия, 3 — комбинация с фулвестрантом.

Заключение: В первой линии терапии доктора предпочитали комбинацию абемациклиба с ингибиторами ароматазы и реже с фулвестрантом, тогда как во второй и третьей линии отдавалось предпочтение комбинации с фулвестрантом. Непосредственные и отдаленные результаты лечения будут представлены в следующих публикациях, как и данные о переносимости терапии.

Исследование проведено Российским обществом клинической онкологии при поддержке фармацевтической компании ООО «Лилли Фарма».

ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ HIF-1A, SNAIL И PD-L1 В ТКАНИ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОК С ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Ю. Зубарева[1, 2], М.А. Сеньчукова[1, 2], О.В. Шидловская[2], Н.В. Зайцев[2], Д.Н. Филатова[2], Л.Р. Давлетьярова[2], М.А. Гончарова[2], М.Р. Зубарев[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия; 2. ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия*

Эл. почта: *tishkova_evgeniy@mail.ru*

Цель: Оценить предиктивную значимость выраженности экспрессии HIF-1α, Snail и PD-L1 в ткани опухоли у пациенток с инвазивным РМЖ.

Материалы и методы: В проспективное исследование включены 100 пациенток с впервые выявленным инвазивным РМЖ, получивших 6–8 курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Выраженность экспрессии HIF-1α, PD-L1 и Snail паренхиме и строме опухоли оценивали методом иммуногистохимии в образцах, полученных при трепан-биопсии до начала лечения. Коэффициент экспрессии маркеров вычисляли в 5 полях как отношение: доля клеток без экспрессии × 1 доля клеток со слабой экспрессией × 2 доля клеток с выраженной экспрессией × 3/5. Для определения оптимальной точки отсечения значений маркеров, дискриминирующей случаи с I–II и III–IV степенью лечебного патоморфоза (ЛПМ), проведен ROC-анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 12.

Результаты: Согласно полученным данным, ЛПМ опухоли ЛПМ III–IV степени достоверно чаще встречался при протоковом РМЖ ($p = 0,04$), отсутствии внутрипротокового компонента ($p = 0,02$), лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ; $p = 0,02$) и периневральной инвазии (ПНИ; $p = 0,0004$), при HER2-позитивных и тройном негативном РМЖ (ТНРМЖ; $p = 0,00001$), при низком уровне экспрессии рецепторов к эстрогенам (ЭР; $p = 0,002$) и рецепторов к прогестерону (ПР; $p = 0,007$), при HER2-позитивном статусе РМЖ ($p = 0,001$); индекс пролиферативной активности Ki67 был достоверно выше при ЛПМ III–IV степени, чем при I–II ($63 \pm 24\%$ и $43 \pm 23\%$ соответственно, $p = 0,00009$). Установлено, что ЛПМ опухоли позитивно коррелировал с выраженностью экспрессии Snail в паренхиме ($p = 0,0006$) и строме ($p = 0,001$) опухоли и негативно — с выраженностью экспрессии PD-L1 в паренхиме ($p = 0,000001$) и строме ($p = 0,0000001$) опухоли. ЛПМ III–IV степени достоверно чаще встречался при высоком коэффициенте экспрессии Snail в паренхиме (в 68,8% и 32,4% случаев при высоком и низком коэффициенте, соответственно; $p = 0,0006$) и строме опухоли (в 64,3% и 36,1% случаев при высоком и низком коэффициенте, соответственно; $p = 0,01$); при низком коэффициенте экспрессии PD-L1 в паренхиме (в 75,0% и 23,3% случаев при низком и высоком коэффициенте, соответственно; $p = 0,000001$) и строме опухоли (в 85,4% и 15,3% случаев при низком и высоком коэффициенте, соответственно; $p = 0,000001$). Достоверных корреляций ЛПМ опухоли с выраженностью экспрессии HIF-1α в ткани опухоли не установлено.

Заключение: Выраженность экспрессии PD-L1 и Snail в ткани опухоли при РМЖ может быть использована как перспективный предиктивный маркер ответа опухоли на НАХТ.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2 У ЖЕНЩИН С ПРИЗНАКАМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

М.И. Василькевич[1], Е.Л. Савоневич[1], П.А. Коваленя[2]

Место работы: *1. УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь; 2. УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь*

Эл. почта: *mariaaaws@gmail.com*

Цель: Изучить распространенность значимых герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди пациенток с клиническими признаками наследственного рака молочной железы в Гродненской области.

Материалы и методы: В ходе исследования были исследованы образцы крови 71 женщины с раком молочной железы и клиническими признаками наследственного рака, постоянно проживающих в Гродненской области Республики Беларусь: 22 пациентки с ранним монолатеральным раком молочной железы (до 50 лет включительно), 8 — с билатеральным и 41 женщина с первично-множественным раком молочной железы. Для детекции выбраны 13 значимых для населения Центральной Европы мутаций основателя в генах BRCA1 (c. 5266dupC, c. 4035delA, c. 5251C > T, c. 181T > G, c. 676delT, c. 68_69delAG, c. 3770_3771delAG, c. 1687C > T, c. 3756_3759delGTCT) и BRCA2 (c. 658_659delGT, c. 7910_7914delCCTTT, c. 3847_3848delGT, c. 5946delT).

Результаты: У 32 из 71 пациенток (45%) была обнаружена одна из значимых патогенных мутаций в генах BRCA1 или BRCA2. Наиболее часто встречалась мутация BRCA1 c. 5266dupC — она была выявлена у 19 женщин с раком молочной железы (27%). Полиморфизм BRCA1 c. 4035delA был подтвержден в 8 случаях (11%). Необходимо отметить, что при наличии двух и более признаков генетической предрасположенности к злокачественным опухолям молочной железы мутации гена BRCA1 встречались достоверно чаще. Но вместе с тем, среди 50 пациенток с отягощенным семейным анамнезом по раку молочной железы и/или раку яичников и клиническими признаками наследственного рака мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были обнаружены только у 24 (48%) человек.

Заключение: В ходе данного исследования установлена высокая частота встречаемости герминальных мутаций в гене BRCA1 (45%) среди пациенток с раком молочной железы в Гродненской области Республики Беларусь. Самыми распространенными являются полиморфизмы c. 5266dupC и c. 4035delA в гене BRCA1, они были обнаружены в большинстве случаев (84%), только у 5 пациенток с раком молочной железы (16%) были выявлены другие из исследованных полиморфизмов. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования с использованием метода NGS, особенно в группе молодых пациенток, представляет большой научный интерес, так как в данной работе наследственная предрасположенность к разви-

тию онкопатологии подтверждена нами только у каждой третьей пациентки с раком молочной железы, выявленным в возрасте до 50 лет.

ОЦЕНКА ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ПОДСЧЕТА ИНДЕКСА KI67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПЛАТФОРМЕ ONECELL

И.М. Тележникова[1, 2], Г.Р. Сетдикова[1, 2], Н.С. Карнаухов[1], Е.И. Шурыгина[1], Я.А. Кадырова[1], Л.Г. Жукова[1], А.С. Артемьева[3]

Место работы: *1. ГБУЗ «МКНЦ им. академика А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. академика М.Ф. Владимирского» Москва, Россия; 3. ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *i.telezhnikova@inbox.ru*

Цель: Оценить внутрилабораторную воспроизводимость подсчета индекса Ki67 при раке молочной железы.
Материалы и методы: Проведено экспериментальное исследование, выполненное на материале от 20 пациентов, проходивших лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова по поводу РМЖ в 2022 году. Материалом исследования послужили готовые гистологические стеклопрепараты биопсийного материала. Стеклопрепараты были оцифрованы на приборе 3DHISTECH на увеличении × 40. Была произведена загрузка слайдов на телемедицинскую платформу для патологоанатомических лабораторий OneCell. Для каждого слайда посредством инструментов разметки выбрано 4 поля зрения площадью 0,264 мм², выборка составила 80 полей зрения. Оценку провели 3 патолога специализирующиеся на проблеме РМЖ, независимо друг от друга. Были выделены категории по коэффициенту Ki67 (1 — менее 20%, 2 — от 20 до 35%, 3 — более 35%). Оценены среднее отклонение между врачами и коэффициенты сходимости по категориям. Статистический анализ полученных данных проводился на языке программирования Python с использованием библиотек Pandas и Numpy, подсчет проводился в среде Visual Studio Code.
Результаты: Среднее отклонение между врачами по коэффициенту сходимости составило 0,89 (0,87–0,93), медиана сходимости — 90%. Суммарное абсолютное отклонение по категориям составило у разметчика 1–3,5, разметчика 2–7,75, разметчика 3–4,5. Набольшее отклонение по категориям между врачами было статистически значимо выше в категории 2 ($p < 0,05$).
Заключение: Внутрилабораторная воспроизводимость подсчета индекса Ki67 при раке молочной железы высокая. Выявлено наибольшее отклонение в клинически значимой «серой зоне». Согласно последним рекомендациям IKWG от 2020 г., достаточной валидностью обладают значения индекса Ki67 менее 5% или более 30%, при значениях маркера в диапазоне 5–30% его не рекомендуется использовать для принятия решения о проведении химиотерапии. Для повышения аналитической валидности Ki67 в качестве маркера при РМЖ необходимо проведение дальнейших крупных исследований с целью получения оптимальных пороговых значений для более однозначной интерпретации данных. Также авторы считают целесообразным проведение тренингов по внутрилабораторной аналитической валидации с использованием телемедицинских платформ, целью которых является тренировка и оптимизация оценки индекса Ki67.

ВЫБОР МЕТОДА ОНКОПЛАСТИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Н. Греков, З.А. Багателия, Д.Д. Долидзе, И.Н. Лебединский, А.С. Сухотько, А.И. Евсиков, Ш.Р. Джамилов, С.Д. Кованцев

Место работы: *Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *syxotya26@yandex.ru*

Цель: Улучшение качества жизни у пациенток с начальными стадиями рака молочной железы (РМЖ) после выполнения органосохраняющего лечения (ОСО).
Материалы и методы: С октября 2020 г. по апрель 2022 г. в ГКБ имени С.П. Боткина ОСО выполнены 196 пациенткам средним возрастом 56 лет (33–82). РМЖ 0 стадии был диагностирован в 5 (2,6%) случаях, I стадии T1N0M0–122 (62,3%), IIA стадия T1N1M0–25 (12,7%), T2N0M0–44 (22,4%). При гистологическом исследовании операционного материала инфильтративный рак без признаков специфичности был выявлен в 148 (75,5%) случаях, с признаками специфичности — в 36 (18,4%), рак Педжета — 1 (0,5%), in situ — 5 (2,6%). При иммуногистохимиечском исследовании: люминальны тип А встречался у 101 (51,5%) пациентки, люминальный тип В, Her²/neu-негативный — 72 (36,8%), люминальный тип В, Her²/neu-позитивный — у 10 (5,1%), тройной негативный — 10 (5,1%), Her²/neu-позитивный — у 3 (1,5%) Неоадьювантная полихимиотерапия была проведена 13 больным, у 11 (5,6%) получен ответ в виде частичной регрессии, 2 — полной регрессии. Позитивные края резекции (R1) обнаружены в 3 (1,5%) случаях, в связи с чем выполнялось дополнительное досечение краев резекции, у 3 (1,5%) пациенток при плановом морфологическом заключение зафиксирован мульцентричный рост опухоли, что послужило к выполнению мастэктомии. Онкопластические резекции (ОПР) выполнялись в следующих объемах: модификация ОПР Hall-Findlay применена в 37 (18,9%) случаях, вариант ОПР T-invers применен у 31 (15,8%) больной, вариант Batwing — 31 (15,8%), S-пластика — 51 (26%), Z-пластика — 46 (23,5%). Во всех вариантах установлены металлические скобки для маркировки ложа опухоли. Редук-

ционная контралатеральная маммопластика применена у 35 (17,9%) больных. Всем больным было рекомендовано в послеоперационном периоде проведение лучевой терапии. Лекарственное лечение назначалось в зависимости от стадии заболевания и иммуногистохимического исследования.

Результаты: В течение 18 месяцев наблюдений выявление локального рецидива отмечалось в одном случае у пациентки с Her²/neu-позитивный типом опухоли, тогда как отдаленного метастазирования зафиксировано не было. В 65% случаев получены отличные косметические результаты, в 30% — хорошие, в 5% — удовлетворительные согласно опроснику BREAST-Q.

Заключение: В настоящее время при раке молочной железы (РМЖ) стали возможны органосохраняющие операции (ОСО), благодаря более раннему выявлению болезни, интраоперационному исследованию краев резекции, применению лучевого воздействия на сохраненную молочную железу, совершенствованию комплексного и комбинированного лечения с учетом прогностических факторов. В то время как расширение объема операции не приводит к улучшению выживаемости больных РМЖ, а наоборот к ухудшению качества их жизни.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Т.С. Лисица[1, 2], И.С. Абрамов[1], А.М. Строганова[2], Н.И. Поспехова[2], А.Д. Шагина[1], А.О. Хахина[1], М.А. Авдонина[1], А.Ш. Ибрагимова[1], Г.А. Шипулин[1]

Место работы: *1. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *TLisitsa@cspmz.ru*

Цель: Целью исследования является установление оптимального объема молекулярно-генетического тестирования для диагностики наследственного рака молочной железы (РМЖ). Выявление наследственных форм РМЖ позволяет эффективно сформировать группы риска, своевременно проводить профилактические мероприятия, выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях у пациентов и их кровных родственников. Молекулярно-генетическое тестирование на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 входит в рекомендации по обследованию пациентов с диагнозом РМЖ с целью назначения таргетной терапии PARP-ингибиторами. Однако, РМЖ может встречаться и в составе других наследственных опухолевых синдромов.

Материалы и методы: В исследование вошли 1070 пациентов с диагнозом РМЖ, двусторонний РМЖ, РМЖ в составе первично множественных злокачественных новообразований. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Подготовку полногеномных библиотек ДНК осуществляли с использованием наборов KAPA HyperPlus (Roche) и NGS DNA Fragmentation & Library Prep Kit (BioDynami). Таргетное гибридизационное обогащение проводили с помощью кастомной панели зондов KAPA Hyper (Roche). В панель входили кодирующие регионы 44 генов: APC, ATM, AXIN2, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, DICER1, EPCAM, GALNT12, GREM1, MEN1, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTCH1, PTCH2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RET, SMAD4, STK11, SUFU, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1. Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформах MiSeq и NextSeq550 (Illumina). Дальнейшая обработка данных проведена с использованием алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека GRCh38, сортировку по координате, дедупликацию и повторное выравнивание, выявление вариантов нуклеотидной последовательности и фильтрацию по качеству. Аннотацию выявленных вариантов по всем транскриптам для каждого гена из базы Ensembl, оценку популяционных частот с использованием выборки проекта Genome aggregation database (gnomAD), оценку влияния с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen²-HDIV, PolyPhen²-HVAR), а также методов расчета эволюционной консервативности позиции (PhyloP, PhastCons) проводили при помощи программы OpenCravat. Классификация вариантов нуклеотидной последовательности проводилась на основании рекомендаций по интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS) American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Результаты: Всего выявлено 8617 вариантов нуклеотидной последовательности. Выявлено 105 вариантов нуклеотидной последовательности 4 и 5 классов патогенности, включая относящиеся к кодирующим областям генов BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, MSH6, EPCAM, BLM, TP53, MUTYH. Самыми распространенными патогенными вариантами в нашей выборке были c. 5266dupC, p. Gln1756fs в гене BRCA1 (n = 27, AF = 0,0252) и c. 172_175delTTGT в гене PALB2 (n = 5, AF = 0,0047). Другие выявленные патогенные варианты встречались примерно с одинаковой частотой (AF = 0,0028–0,00093), включая и те, что входят в зарегистрированные в России наборы для диагностики на базе метода ПЦР.

Заключение: Молекулярно-генетическое тестирование панели генов позволяет наиболее полно оценивать вклад генетических факторов в развитие РМЖ в сравнении с существующими зарегистрированными решениями на базе метода ПЦР. Накопление знаний в данной области поможет оценивать риск и проводить профилактику развития опухолей, в первую очередь, за счет выявления мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами.

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И МНОГООБРАЗИЕ МЕТОДИК

В.В. Воротников[1, 3], М.Е. Цой[1], Р.А. Пахомова[2, 3], А.С. Гугнина[1], С.А. Абдугаффоров[1], А.В. Сойнов[1], И.В. Копытич[1]

Место работы: *1. ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» г. Москва, Москва, Россия; 2. Университет Реавиз, Санкт-Петербург, Россия; 3. МИНО, Москва, Россия*

Эл. почта: *miketsoy2009@gmail.com*

Цель: Цель данной работы показать исторический путь развития концепции БСЛУ и обобщение методик с их преимуществами и недостатками.

Материалы и методы: В обзорной статье были проанализированы результаты исследований, опубликованные на Pubmed по запросу Sentinel lymph node biopsy, breast cancer sentinel lymph node biopsy, indocyanine breast cancer, blue dye breast cancer, comparison sentinel lymph node biopsy, fluorescein sentinel lymph node biopsy, radioisotope sentinel lymph node biopsy, SPIO, CEUS.

Результаты: История. Концепция сторожевого лимфатического узла зародилась еще в 1960 г., когда Gould и соавторы описали первый лимфатический узел, который поражался при раке щитовидной железы, далее Cabañas, описал первый лимфатический узел на пути распространения при раке полового члена. Путь в большую хирургию БСЛУ проложили Мортон и соавт., представив свои труды по БСЛУ на Второй Международной Конференции по Меланоме в 1989 г. Уже в 1994 году данную методику опробовали Giuliano и совat. для лечения РМЖ и им удалось верно определить статус лимфатических узлов в 95% случаев, используя метиленовый синий. Практически одновременно вышла публикация Krag и соавт., где использовался радиоизотопный метод определения БСЛУ, продемонстрировавший сопоставимые результаты. С 2005 года, после первых опубликованных результатов клинического исследования ACOSOG Z0011, которое показало отсутствие разницы в выживаемости при проведении БЛСУ и подмышечной лимфодиссекции для пациенток со T1–2N0M0 стадией.

Контрастный метод визуализации. Методика контрастной визуализации является старейшей, именно она положила начало эре БСЛУ. В России методика имеет ограничения в связи с отсутствием регистрации препарата для БСЛУ. Преимуществом данной методики является простота исполнения, отсутствие специального оборудование, точность детекции СЛУ достигает 91,1%, тогда как ложно отрицательные результаты 13%, что показали данные систематического обзора и метаанализ в 2021 г. У методики окрашивания метиленовым синим есть ряд проблем: сравнительно низкая точность и высокая частота ложноотрицательных результатов, описаны случаи аллергический реакций на краситель, отсутствие визуальной дорожки на коже и длительное окрашивание кожи, которое может сохраняться в течение месяцев или не исчезнуть никогда.

Радиоизотопный метод. Следующий этап в эре БСЛУ — это радиоизотопный метод. Зародившийся в 1993 г. Чаще всего в качестве радиофармпрепарата используется Технеций 99mTc, совмещенный с альбумином. В России зарегистрирован «99mTc-Нанотоп», как единственный препарат, специально предназначенный для БСЛУ. Сама процедура выполняется в несколько этапов. На первом за несколько часов до операции вводится РФП периареолярно, перитуморально или субареолярно. Затем выполняется обзорная сцинтиграфия, непосредственно перед биопсией исследование повторяется, интраоперационно локализацию сигнальных лимфатических узлов определяют портативным гамма-датчиком, после чего производят разрез в проекции СЛУ. Верификацию удаленного СЛУ также производят гамма-датчиком и отправляют удаленные узлы (2–4) на патоморфологическое исследование. По данным различных источников точность такой методики составляет 96,5%, ложноотрицательные результаты выявляются в 2,6% случаев. Недостатки методики — это необходимость в специальном оборудовании, наличие самого препарата и возможность выполнения лимфосцинтиграфии, которая есть далеко не во всех учреждениях нашей страны.

Флуоресцентный метод. Впервые был использован в 1940 г., когда опухоль в головном мозге окрасили флуоресцеином под ультрафиолетовым (УФ) светом. Технически для проведения БСЛУ данным способом необходим флуорисцент, который вводят так же как и РФП, и специальная оптическая система, которая улавливает свет в видимом спектре. Наибольшее распространение в клинической практике получил индоцианин зеленый (Indocianin Green ICG). В среднем ICG имеет точность 97,9%, а частота ложноотрицательных СЛУ составляет 0,6%. Бесспорным преимуществом ICG является высокая точность, скорость исполнения (препарат вводится за 10–15 минут до начала операции) и отсутствие излучения. В Российской Федерации зарегистрирован патент на портативное устройство для визуализации «Светлячок». Как утверждают авторы, «устройство позволяет наблюдать интенсивность кровоснабжения, функциональность и пути лимфооттока в одном поле зрения». На сегодняшний день существует еще один перспективный метод определения СЛУ. Флуоресцеин представляет собой органический флуорофор, видимый при УФ свете. В 2014 году зарекомендовал себя как эффективную и дешевую альтернативу для БСЛУ при РМЖ. Техника исполнения при данном способе БСЛУ такая же, как и при ICG методике, за тем исключением, что под УФ излучение лимфатические пути и СЛУ видны напрямую без использования оптической системы. Точность метода составляет 93,4% по данным одноцентрового проспективного исследования.

Магнитный метод. Еще одной альтернативой для БСЛУ является методика использования суперпарамагнитного оксид железа (superparamagnetic iron oxide (SPIO)). Техника исполнения не сильно отличается от представленных выше, детекция производится портативным магнитометром. Точность методики составляет 97,4% при частоте ложно-

отрицательных результатов 4%. Особенность SPIO является то, что его можно вводить за 4 недели до операции. К преимуществам методики можно отнести сопоставимую точность определения СЛУ и перспективу совместного использования с МРТ аппаратом для визуализации СЛУ, однако, в этом случае должны использоваться частицы меньшего размера. К недостаткам методики можно отнести длительное окрашивание кожных покровов, ухудшения обнаружения более глубоких лимфатичесих узлов, относительно высокая стоимость оборудования и невозможность последующего использования МРТ аппарата для оценки динамики состояния, SPIO создает артефакты, ограничивающие визуализацию при оценке снимка.

УЗИ с контрастным усилением. Еще одной перспективной методикой является УЗИ с контрастным усилением (Contrast enhanced ultrasound (CEUS)). В данной методике используется ультразвуковой контрастный агент ultrasound contrast agent (UCA), который вводят по тому же принципу, что и другие препараты. Точность методики составляет 92,8%, а частота ложноотрицательных результатов 10,5%. К основным преимуществам данной техники относят доступность УЗИ аппарата и отсутствие излучения. К недостаткам можно отнести длинную кривую обучения и субъективную интерпретацию результата.

Методика комбинированного контрастирования. Общепризнанным золотым стандартом в диагностики СЛУ является двойная методика, совмещающая синий краситель и Технеций (99mTc). Такой способ идентификации лимфатических узлов достоверно снижает частоту ложноотрицательных результатов, минимизирует проблему плохого захвата препарата у пациентов с избыточной массой тела. К недостаткам методики относят упомянутые выше синего красителя и РФП.

Заключение: На сегодняшний день существует огромное многообразие методик, которые продолжают развиваться, на наш взгляд это обусловлено отсутствием идеального способа, который бы идеально совмещал в себе высокую точность, общую доступность и легкость в применении.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Зюзюкина, Т.Н. Замай, Р.А. Зуков

Место работы: *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия*

Эл. почта: *alena-vz@mail.ru*

Цель: Оценить прогностическое значение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) при раке молочной железы (РМЖ) выявленных с помощью аптамеров.

Материалы и методы: Первично определяли ЦОК и их производные у 22 пациентов в 2017 году до хирургического лечения, повторное определение ЦОК выполнено через 32 и 48 месяцев с оценкой динамики заболевания у 8 и 5 пациентов соответственно. Детекцию циркулирующих опухолевых клеток и циркулирующих опухолевых микроэмболов (ЦОМ) проводили из 3,5 мл крови пациентов через 1–1,5 часа после сбора в вакутейнеры с гепарином. ЦОК выделяли из крови с помощью аптамера MDA 231, конъюгированного с магнитными шариками, а затем окрашивали аптамером MDA 231, меченным Cy5'. Из полученной суспензии делали мазки, которые фиксировали в метаноле и окрашивали красителем Романовского-Гимзы. Подсчет (ЦОК) проводили на флуоресцентном микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss Group, Германия).

Результаты: В крови 87,5% больных были выявлены ЦОК до хирургического лечения, у 12,5% больных ЦОК не обнаружены. Количественный диапазон ЦОК варьировал от 0 до 20 клеток. ЦОМ выявлены в 41,6% случаев и в большинстве случаев ассоциированы с высокими показателями ЦОК. Проведенная оценка зависимости количества ЦОК и их производных от клинико-молекулярных показателей продемонстрировала отсутствие ЦОК у больных с люминальным А подтипом и высокой степенью дифференцировки опухолевой ткани. Высокое содержание ЦОК имели пациенты с HER2-сверхэкспрессирующем и трижды-негативным подтипами рака молочной железы. Минимальное значение ЦОК, в нашем исследовании равно 2, прослеживается у больных со второй степенью дифференцировки опухолевой ткани и отсутствием метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Для средних и максимальных значений ЦОК характерно неблагоприятное гистологическое строение опухолевой ткани и высокая степень пролиферативной активности. Спустя 32 месяца после хирургического лечения положительная детекция ЦОК у 27,8% больных, ЦОК не выявлены в периферической крови у 72,2% больных РМЖ. При этом у больных с наличием ЦОК в периферической крови в 80% случаев диагностирован рецидив заболевания. Спустя 48 месяцев положительная детекция в 3 случаях, при этом продолженный рост метастазов у 1 ЦОК-позитивного пациента, 2 больных без диагностированного рецидива. В результате статистической обработки полученных результатов риск развития неблагоприятного прогноза при наличии ЦОК 28,6%. Риск развития неблагоприятного прогноза при отсутствии ЦОК 5,9%.

Заключение: Использование аптамера позволяет выявить циркулирующие опухолевые клетки и их производные у больных РМЖ. Продемонстрирована возможность мониторинга и прогнозирования течения онкозаболевания в клинической практике.

РАССТРОЙСТВА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Ю. Логинова, О.В. Каменская, А.С. Клинкова, Е.А. Самойлова, С.С. Поротникова, В.В. Тихомиров, А.А. Жеравин, В.Н. Ломиворотов, С.Э. Красильников

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия*

Эл. почта: *i_loginova@meshalkin.ru*

Цель: Оценить распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра и их влияние на качество жизни (КЖ) пациентов с раком молочной железы (РМЖ).
Материалы и методы: В исследование включены 138 женщин с РМЖ, поступившие для хирургического лечения заболевания. До операции проведена оценка КЖ по данным опросника SF-36, оценка уровня тревожности с использованием опросника генерализованного тревожного расстройства (ГТР) (Generalized Anxiety Disorder (GAD-7)), наличие и выраженность депрессивного синдрома с помощью валидизированной на российской популяции шкалы Patient Health Questionnaire (опросник здоровья пациента, уровня депрессии (PHQ-9)).
Результаты: Средний возраст пациентов составил 56 ± 8,7 лет, лица моложе 40 лет составили 15% наблюдений. Распределение по стадиям заболевания: Ia — 33% случаев, IIa — 31%, IIb —19%, IIIa — 8%, IIIb — 7%, IIIc — 2%. Вовлечение регионарных лимфоузлов зарегистрировано у 67 (48,5%) пациентов. Суммарный балл опросника GAD-7 в среднем по группе составил 5 (2–8) баллов, что соответствует легкой степени тревожности. При распределении по выраженности депрессии обращает на себя внимание, что 75 (55%) пациенток не имели ГТР, у 43 (31%) зарегистрирована легкая степень тревожности, у 14 (10%) — умеренная и у 6 (4%) — выраженная. Клинически значимое ГТР, к которому относятся умеренная и выраженная степени тревожности, составило 14% случаев. Выраженность ГТР не зависела от возраста пациенток и наличия сопутствующей патологии, однако была ассоциирована со стадией РМЖ (отношение шансов (ОШ) 2,1 (1,2–3,8)). Распределение по выраженности депрессии согласно результатам опросника PHQ-9: отсутствие проявлений депрессии отмечено у 65 (47%) пациентов с РМЖ, у 39 пациентов (28%) зарегистрирована легкая степень депрессивного расстройства, у 24 (18%) — умеренная степень, у 7 (5%) — умеренно-тяжелая и у 3 пациентов (2%) — тяжелая депрессия. Клинически значимое депрессивное расстройство зарегистрировано у 25% пациентов с РМЖ. Наличие клинически значимого депрессивного расстройства было взаимосвязано со стадией РМЖ (ОШ 1,7 (1,05–2,4)) и перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (ОШ 1,2 (0,98–1,9)), не зависело от возраста. Сочетание клинически значимых тревожных и депрессивных нарушений у пациентов с РМЖ было зарегистрировано в 18 (13%) случаях. По данным опросника SF-36 уровень КЖ пациентов соответствовал среднему уровню по шкале физического компонента здоровья (50 (42–68) баллов) и уровню ниже среднего по шкале психоэмоционального здоровья (44 (28–59) балла). При многофакторном анализе наличие клинически значимых тревожных и депрессивных расстройств показали независимое отрицательное влияние на психоэмоциональный компонент КЖ (ОШ 0,78 (0,42–0,85) и ОШ 0,64 (0,32–0,88), соответственно), а сочетанные клинически значимые тревожно-депрессивные нарушения показали отрицательное влияние на физический компонент здоровья (ОШ 0,83 (0,65–0,94)).
Заключение: Распространенность ГТР у пациентов с РМЖ составила 14%, клинически значимой депрессии — 25%, сочетанных расстройств тревожно-депрессивного спектра — 13%. Выраженность тревожных нарушений была взаимосвязана со стадией РМЖ, депрессивных нарушений — со стадией РМЖ и наличием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Расстройства тревожно-депрессивного спектра показали независимое негативное влияние на физический и психоэмоциональный компоненты КЖ.

■ РАК ЛЕГКОГО

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПРОФИЛЕЙ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКИХ И ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Д.В. Перунов[2], Э.М. Гашимова1, А.З. Темердашев1, В.А. Порханов[2], И.С. Поляков[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия; 2. ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия*

Эл. почта: *perunov007@rambler.ru*

Цель: Изучение изменчивости профилей летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха пациентов со злокачественной и доброкачественными опухолями после резекции.
Материалы и методы: В эксперименте участвовали 12 пациентов, которым в результате осмотра торакальным хирургом была назначена операция по удалению опухоли, характер которой был известен только на основании гистологического исследования операционного материала (у 7 — рак легких, а у 5 — доброкачественная опухоль

(3 пациента — фибромартозная гамартома, 2 пациента — хондромартозная гамартома)). Образцы «до операции» отбирали перед поступлением пациента в хирургическое отделение НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского на операцию. Пробы «после операции» отбирали перед выпиской пациента, то есть в диапазоне 5–10 дней после операции. Отбор проб производили с утра натощак.

Результаты: Характер изменений качественного состава выдыхаемого воздуха после операции был идентичен как для доброкачественных, так и для злокачественных опухолей, однако перечень соотношений площадей пиков некоторых компонентов, которые статистически значимо изменялись после операции, отличались у пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями.

Заключение: Из полученных результатов видно, что удаление доброкачественной и злокачественной опухоли по-разному сказывается на профиле наиболее часто встречающихся в выдыхаемом воздухе пациентов компонентов. Интерес представляет сопоставление полученных результатов с результатами исследований, предполагающих задействование большого количества пациентов с раком легких и здоровых людей и рассматривающих в качестве параметров не только соединения, но и их соотношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

П.Е. Короткевич[1], С.Н. Пивоварчик[1], О.Ю. Абражейчик[1], Д.А. Микутский[1], Я.С. Грабовская[1], О.И. Быданов[2]

Место работы: *1. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь; 2. ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь*

Эл. почта: *pavelkorotkevich@mail.ru*

Цель: Изучить влияние COVID-19 на результаты хирургического лечения пациентов с опухолями торакальной локализации.

Материал и методы: Материалом для исследования послужили наблюдения за 43 пациентами с подтвержденной коронавирусной инфекцией за период с 01.03.2020 г. по 31.05.2022 г., проходивших лечение в онкологическом торакальном отделении РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. У 32 (74%) пациентов COVID-19 диагностирован в послеоперационном периоде. Основным оцениваемым показателем результатов лечения выбрана общая выживаемость.

Результаты: Общая 3-хмесячная выживаемость составила 81 ± 6%. При моновариантном анализе статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали возраст старше 60 лет (p = 0,0467), индекс коморбидности Charlson ≥ 6 баллов (p = 0,047) и выявление COVID-19 в течении < 9 дней после операции (p = 0,0428). По результатам мультивариантного анализа ключевыми факторами, определяющими риск смерти от COVID-19 у онкологических пациентов с опухолями торакальной локализации, являются возраст и сопутствующая патология.

Выводы: Заражение COVID-19 в послеоперационном периоде у онкологических пациентов с опухолями торакальной локализации ассоциируется с увеличением показателей летальности. Наибольшему риску смерти подвержены пожилые пациенты (старше 60 лет) с выраженной сопутствующей патологией (индекс коморбидности Charlson ≥ 6) при развитии COVID-19 в первые 9 суток после операции.

СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А.Н. Курченков[1], В.П. Курчин[1], В.П. Дзюбан[1], A. Karvalho[2], O. Trusova[2]

Место работы: *1. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь; 2. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization*

Эл. почта: *akurchenkov@mail.ru*

Цель: Повысить эффективность диагностики рак легкого в ранних (I–II) стадиях.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили пациенты мужчины в возрасте старше 50 лет со стажем курения более 20 лет, которым на первом этапе проведено анкетирование, просчитан риск развития рака легкого на онлайн-калькуляторе риска развития рака легкого (при превышении порогового значения этого заболевания более 1,5%), информированного согласия на проведение низкодозовой компьютерной томографии, пациент включался в исследование. На первом этапе проведено анкетирование 3187 пациентов.

Результаты: В исследование включен 1558 пациент с риском развития рака легкого, которые прошли низкодозовую компьютерную томографию органов грудной клетки (НДКТ). Из них у 46 пациентов выявлен поствоспалительный фиброз в легких, не требующий дополнительного исследования. Двоим запланирована контрольная компьютерная томография органов грудной клетки через 3 месяца. У 757 при низкодозовой компьютерной томографии изменений в легких не выявлено. У 12 пациентов (0,77%) выявлен рак легкого, у 6 (0,39%) — IA стадия, у 2 (0,13%) — IIA, у 4 (0,26%) — III стадия. Всем пациентам проведено радикальное лечение. Послеоперационных осложнения зарегистрированы у 1 пациента (несостоятельность швов культи бронха), летальности не было. Пациенты, у которых риск развития рака легкого ниже 1,5% не подверга-

лись НДКТ и соответственно не подвергались дополнительной лучевой нагрузке и соответственно снизился риск побочных реакций скрининга.
Заключение: Предварительные результаты свидетельствуют о преобладании I–IIA стадии (66%) у пациентов с выявленным раком легкого при скрининге.

ХЕМОКИН CXCL8 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ CXCR1, CXCR2 — ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ И ПОЗДНИХ СТАДИЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

В.И. Прохорова, А.Д. Таганович, О.В. Готько, Н.Н. Ковганко, А.А. Царик, Л.А. Державец

Место работы: *РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

Эл. почта: *tsarik1@inbox.ru*

Цель: Изучить количественные взаимоотношения концентрации хемокина CXCL8 и его рецепторов CXCR1/CXCR2 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и определить их значимость как дополнительных факторов дифференциальной диагностики ранних и поздних стадий.
Материалы и методы: Материалом для исследования явилась кровь 160 пациентов с подтвержденным диагнозом НМРЛ (76 пациентов с I–II стадиями, 84 — III–IV) при первом поступлении их в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с мая 2021 г. по август 2022 г. В качестве группы контроля было обследовано 37 человек без онкологической патологии на момент обследования и в анамнезе. Определение концентрации хемокина CXCL8 в сыворотке крови пациентов и здоровых людей осуществляли иммуноферментным методом на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение рецепторов CXCR1/CXCR2 в клетках крови проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка результатов выполнена непараметрическим методом с использованием компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10.0). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Для оценки информативности изучаемых показателей проводили ROC-анализ с расчетом диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) для соответствующих пороговых значений.
Результаты: Уровень хемокина CXCL8 в сыворотке крови, доля гранулоцитов и лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и плотность его расположения в данных клетках (MFI), а также доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотность расположения CXCR2 в лимфоцитах и моноцитах у пациентов с НМРЛ значительно превышают таковые у клинически здоровых лиц ($p < 0,001$). MFI CXCR1 в гранулоцитах и доля лимфоцитов, содержащих CXCR1, а также доля лимфоцитов с CXCR2 умеренно коррелируют со стадией НМРЛ (R-spearman = 0,475–0,502, $p < 0,05$). Результаты ROC-анализа указывают на диагностическую ценность определения MFI CXCR1 в гранулоцитах и доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, у пациентов с I и II стадиями НМРЛ. У 98,7% пациентов с I–II стадиями НМРЛ уровень MFI CXCR1 в гранулоцитах был более 10,9, но менее 23,9. Пороговое значение MFI CXCR1 в гранулоцитах, равное 23,9, позволяет дифференцировать I–II стадии заболевания от III–IV с ДЧ = 96,9% и ДС = 57,1%. Пороговое значение доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, равное 22,5%, позволяет дифференцировать ранние стадии НМРЛ от поздних с ДЧ = 97,1% и ДС = 52,4%.
Заключение: Определение уровня хемокина CXCL8 в сыворотке крови, доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотности расположения CXCR1 на гранулоцитах обладают диагностической значимостью. Рассчитанные пороговые значения исследуемых показателей позволяют не только подтвердить наличие у пациента НМРЛ, но и отличить ранние (I–II) стадии заболевания от поздних (III–IV).

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛОТНОСТИ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ

А.А. Епишкина[1], Е.В. Гребенкин[1], А.М. Авдалян[1], Д.С. Кобяков[2], Д.Н. Проценко[1]

Место работы: *1. «ГКБ №40 ДЗМ», Москва, Россия; 2. БУ «Когалымская городская больница», Когалым, ХМАО-Югра*

Эл. почта: *afina-nn@mail.ru*

Цель: Оценить плотность сосудов микроциркуляторного русла в аденокарциномах легкого в зависимости от размера опухоли.
Материалы и методы: Исследование выполнялось на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №40 ДЗМ». Отобрано 30 случаев с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарцинома легкого, размеры опухоли — от 1 до 5 см. С целью оценки плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли было проведено морфометрическое исследование гистологических препаратов, окрашенных иммуногистохимическим методом с использованием антител против CD34 (QBEnd/10, VENTANA). Оценка плотности сосудов проводилась по методике Чокле. На малом увеличении в репрезентативных срезах опухоли, окрашенных антителами против CD34, в центре и по периферии опухоли были отобраны три наиболее ва-

скуляризированные области — «горячие точки». Использовался количественный метод оценки плотности сосудов в абсолютных цифрах на площади 0,73 мм² при увеличении × 200 (оценивалось три поля зрения с последующим расчетом среднего показателя). Статистическая оценка взаимосвязи между размером опухоли и плотностью сосудов микроциркуляторного русла осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Спирмена.
Результаты: Средний размер опухолевого узла составил 26,8 ± 10,1. Средний показатель плотности сосудов микроциркуляторного русла составил в интратуморозной зоне — 9,35 ± 1,71, в перитуморзной — 12,86 ± 2. Результаты гистологического и морфометрического исследований демонстрируют наличие корреляции между размером аденокарциномы и плотностью сосудов микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне ($p < 0,05$). Статистически значимой связи между плотностью сосудов интратуморозной зоны и размером опухоли выявлено не было ($p > 0,05$).
Заключение: Обнаружена прямая зависимость между плотностью сосудов микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне и размером аденокарциномы легкого. В интратуморозной зоны аденокарциномы связь между плотностью сосудов микроциркуляторного русла и размером опухоли выявлено не было.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ БРОНХОСКОПИЯ С БИОПСИЕЙ ПО МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКЕ С ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ ПОЛОЖЕНИЯ ИНСТРУМЕНТА В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ОЧАГЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Е.А. Пушкарев, А.В. Важенин, К.И. Кулаев, К.С. Зуйков, И.М. Юсупов, И.А. Попова

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

Эл. почта: *eugenepushkarev@yahoo.com*

Цель: Повышение процента верификации периферических ЗНО легких при ФБС с эндоУЗИ Материалы и методы: В ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ было разработано специальное устройство — дистальный колпачок для бронхоскопа. Колпачок фиксируется на дистальный конец бронхоскопа, на колпачок устанавливается тубус-проводник. При выполнении ФБС становится возможным одновременное проведение 2 эндоскопических инструментов (ультразвуковой зонд и биопсийные щипцы) в просвет бронха, и эндосонографический контроль проведения и раскрытия биопсийных щипцов непосредственно в опухолевой ткани. Получен патент на изобретение № RU 2719666 C1. Исследование проводилось в ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ в 2019 и 2020 году, в исследование включены 66 пациентов с подозрением на периферическое ЗНО легких, которым была выполнена ФБС с эндоУЗИ с биопсией по модифицированной методике. После выполнения ФБС с эндоУЗИ материал был направлен на морфологическое исследование.
Результаты: Диагноз ЗНО был верифицирован в 78,8% случаев: аденокарцинома легкого — у 26,7% пациентов, немелкоклеточная карцинома — у 19,2%, плоскоклеточная карцинома — у 26,9%, метастатическое поражение — у 11,5%. Нейроэндокринная опухоль, мелкоклеточная карцинома, аденосквамозная карцинома — в 3,8% случаев. В 1,9% случаев — крупноклеточная карцинома и В-клеточная лимфома. В 21,2% случаев диагноз злокачественного новообразования не был установлен. Верификация периферических ЗНО легких при ФБС с эндоУЗИ с биопсией по стандартной методике за 2019 и 2020 годы составила 57,7%.
Заключение: Применение ФБС с эндоУЗИ с биопсией по модифицированной методике с эндосонографическим контролем положения инструмента в патологическом очаге позволяет повысить вероятность верификации периферических злокачественных новообразований легких на 21,1%

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ИПИЛИМУМАБ НИВОЛУМАБ В СОЧЕТАНИИ С 2 КУРСАМИ ХИМИОТЕРАПИИ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИМИ ДУПЛЕТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НМРЛ СТАРШЕ 75 ЛЕТ

Н.Ю. Соколов, Д.Н. Греков, З.А. Багателия, И.И. Питякина, А.А. Болтикова, В.В. Ертахова

Место работы: *Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *pityakina.irina@mail.ru*

Цель: Оценить эффективность комбинации иммунотерапии ипилимумаб ниволумаб в сочетании с 2 двумя курсами химиотерапии у пациентов старше 75 лет с метастатическим НМРЛ
Материалы и методы: В отделении противоопухолевой лекарственной терапии ГКБ им. С.П. Боткина в 2021–2022 г. (16 мес.) проводилось лечение 15 пациентам старше 75 лет (от 76 до 82 лет) по поводу НМРЛ без мутаций EGFR и транслокации ALK, BRAF. Оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 0–1. Все пациенты получали комбинацию иммунотерапии ипилимумаб ниволумаб в сочетании с 2 курсами ПХТ платиновыми дуплетами. 28% (4 пациента) имели плоскоклеточный вариант НМРЛ. 72% (11 пациентов) — неплоскоклеточный вариант НМРЛ.
Результаты: По результатам контрольного обследования (КТ ОГП, ОБП, ОМТ с контрастированием, МРТ

головного мозга с контрастированием) объективный ответ был отмечен у 37% (6 пациентов), медиана выживаемости без прогрессирования более 6 мес. Медиана общей выживаемости — 14 мес. Медиана длительности ответа — 9,5 мес. (В исследовании CheckMate 9LA медиана общей выживаемости — 15,6 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования более 6,8 месяцев, медиана длительности ответа составляла 11,3 месяца). В процессе лечения НЯ отмечались у 94% — (14 пациентов). Из НЯ 3 и 4 степень токсичности отмечена у 51% — (8 пациентов). Основными побочными эффектами были: нейтропения, тромбоцитопения и иммуноопосредованные НЯ. НЯ отмечались в основном 1 и 2 степени. Среди иммуноопосредованных НЯ кожная токсичность отмечалась у 6 пациентов (40%), эндокринопатия — у 5 пациентов (33%), печеночная токсичность отмечалась у 2 пациентов (13%), почечная токсичность — у 3 пациентов (20%).

Заключение: Учитывая полученные данные, можно говорить о том, что комбинация ипилимумаб ниволумаб в сочетании с 2 курсами ПХТ платиновыми дуплетами показала свою эффективность в группе пациентов старше 75 лет сопоставимую с группой более молодых пациентов, однако с несколько большей токсичностью, что безусловно потребовало более тщательного контроля НЯ и сопроводительной терапии, а также мониторинга со стороны специалистов смежных специальностей.

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ КОМПЬЮТЕРНОЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПЛАНИРОВАНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ БРОНХОАНГИОПЛАСТИЧЕСКОЙ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКОГО ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

С.А. Еськов, С.А. Красный, В.Т. Малькевич

Место работы: *Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь*

Эл. почта: *445e@mail.ru*

Цель: Оценить роль компьютерного 3D-моделирования в планировании органосохраняющего оперативного вмешательства с реконструкцией бронхов и сосудов легкого при карциноиде и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) центральной локализации.

Материалы и методы: С января 2021 по август 2022 г. в исследование включен 31 пациент с диагнозом опухоли легкого центральной локализации с показаниями к выполнению пневмонэктомии. Возраст пациентов от 25 до 73 лет. Диагноз карциноида бронха установлен у 5 пациентов, НМРЛ — у 26. Согласно оригинальному алгоритму выполнено предоперационное компьютерное 3D моделирование заинтересованных внутригрудных структур и опухоли с помощью пакета анализа медицинских изображений 3D Slicer. Произведен расчёт расстояний и расположения линий пересечения структур с учетом индивидуальных анатомических особенностей и взаимного расположения опухоли, бронхов и сосудов. На основании расчетов оценена выполнимость и произведен выбор оптимального варианта органосохраняющего вмешательства. В 25 случаях органосохраняющее вмешательство признано выполнимым, в 6 единственным возможным объемом оперативного вмешательства признана пневмонэктомия. Интраоперационно выполняли срочное гистологическое исследование лимфоузлов корня сохраняемой доли легкого и краев отсечения резецируемых структур. Критериями выполнимости органосохраняющей операции были отсутствие опухолевого роста в краях отсечения и в лимфоузлах корня сохраняемой доли легкого.

Результаты: Органосохраняющая операция выполнена согласно плану в 24 из 25 случаев (96,2%). Лишь в 1 случае (3,8%) прогноз ее выполнимости оказался ошибочным по причине выявления во время операции метастаза в лимфоузле корня сохраняемой доли легкого, выполнена пневмонэктомия. Операция в объеме верхней лоби билобэктомии с циркулярной резекцией (ЦР) бронхов выполнена в 15 случаях, из них у 4 с резекцией легочной артерии. У 6 пациентов выполнена лоб- или билобэктомия с сегментэктомией S6 с ЦР бронхов, из них у 3-легочной артерии. У 3 операция выполнена в объеме правосторонней верхней билобэктомии с клиновидной (1) или ЦР (2) бифуркации трахеи, ЦР легочной артерии, у 2 с сегментэктомией S6. У этих 3 пациентов бронх имплантирован в медиальную стенку левого главного бронха. Все операции носили радикальный характер (R0). У двоих пациентов операции на легком предшествовал этап кардиохирургической коррекции патологии сердца и его сосудов. В группе пациентов после органосохраняющей операции осложнения отмечены у 7 пациентов (29,2%): нестабильный аэростаз — 3, нарушение сердечного ритма — 2, ТЭЛА — 1, стеноз межбронхиального анастомоза — 1, нагноение послеоперационной раны — 1. Послеоперационная 30-дневная летальность составила 4,2% (n = 1). Продолжительность наблюдения после операции составила от 1 до 20 месяцев. Один пациент (аденокарцинома, GIII, pT4N2M0) умер спустя 8,5 месяцев от прогрессирования опухолевого процесса с поражением головного мозга.

Заключение: Предоперационное компьютерное 3D-моделирование позволяет с учетом анатомических особенностей пациента и расположения опухоли легкого с высокой точностью оценить выполнимость органосохраняющей операции, обеспечивая радикализм операции и минимальную частоту осложнений.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ СЕРОЗНЫХ ЖИДКОСТЕЙ (TIS RSFC 2020; THE INTERNATIONAL SYSTEM FOR SEROUS FLUID CYTOPATHOLOGY) В ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ ВРАЧА-ЦИТОЛОГА

О.Г. Григорук

Место работы: *1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; 2 ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия*

Эл. почта: *cytolakod@rambler.ru*

Цель: Определить возможности использования Международной системы классификации серозных жидкостей при цитологическом исследовании плевральных выпотов.
Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов цитологических исследований 1507 пациентов с плевральным выпотом за 3 года. Препараты готовили, используя традиционные центрифуги, цитоцентрифугу Cytospin-4 и процессор ThinPrep ™; окрашивали по методу Паппенгейма и Папаниколау. Применяли иммуноцитохимические методики. Цитологические заключения ретроспективно реклассифицированы в соответствии с диагностическими категориями Международной системы классификации серозных жидкостей. Система классификации написания заключения включает пять диагностических категорий: C1 • Недиагностический материал (ND); C2 • Отсутствие клеток злокачественной опухоли (NFM); C3 • Атипия неясного значения (AUS); C4 • Подозрение на злокачественный процесс (SFM); C5 • Злокачественный процесс (MAL), который распределяется на MAL-P — первичный и MAL-S — вторичный. В каждой категории определен вероятный риск малигнизации и прописана тактика необходимых диагностических и лечебных мероприятий.
Результаты: В результате проведённой реклассификации заключений в соответствии критериям TIS RSFC 2020 цитологические заключения расценены: 1) недиагностические (ND) в 11 (0,7%) наблюдениях; 2) отрицательные на злокачественность (NFM) в 946 (62,8%); 3) атипия неопределенной значимости (AUS) в 61 (4,0%); 4) подозрение на злокачественное новообразование (SFM) в 13 (0,9%); 5) злокачественное новообразование (MAL) в 476 (31,6%). MAL-P — мезотелиома диагностирована у 37 пациентов (7,8% от числа злокачественных процессов). MAL-S — метастатические опухоли, карциноматозы диагностированы у 398 (83,6%) больных. В 41 (8,6%) случае в плевральном выпоте диагностированы неэпителиальные опухоли. При оценке клеточного состава плевральных выпотов категории C3 цитологическая диагностика невозможна без проведения иммуноцитохимических исследований. Риск малигнизации в этой группе составил 62,3% (38 из 61). В категории C4 риск малигнизации определён в 84,6% (11 из 13 больных). В категории C5 риск малигнизации составил 100%. Более точно оценить характер плеврального выпота и определить источник метастазирования позволило применение иммуноцитохимических методик у 273 (18,1%) пациентов.
Заключение: Использование Международной системы классификации позволяет более точно оценить возможности цитологического метода диагностики плевральных выпотов и необходимость использования иммуноцитохимических исследований.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ EUS ЛЁГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОЖЕНИЯ ЗОНДА В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ОЧАГЕ

И.М. Юсупов, А.В. Важенин, К.И. Кулаев, К.С. Зуйков, Е.А. Пушкарев, И.А. Попова

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

Эл. почта: *Credo88@yandex.ru*

Цель: Увеличить чувствительность EUS легкого в зависимости от положения зонда.
Материалы и методы: В исследования включены 129 пациентов ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ с 2009–2016 г. Из них 100 мужчин и 29 женщин. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от расположения зонда в патологическом очаге. В первую, контрольную группу вошли пациенты (n = 56) — где зонд располагался в центре патологического очага Данная группа формировалась ретроспективно. Во вторую основную группу проспективную, вошли пациенты (n = 40) у которых зонд располагался в патологическом очаге, но близко, либо на границе, с окружающей здоровой тканью. В этих случаях — использовался модифицированный тубус-проводник. Третью группу сравнения составили пациенты (n = 33) у которых зонд расположен в патологическом очаге но близко, либо на границе, с окружающей неизменённой тканью органа, но в отличие от второй группы для выполнения биопсии использовали стандартный тубус-проводник.
Результаты: Стандартная методика применялась в 2 группах в I и III где использовался стандартный тубус-проводник. В группах опухоли были подразделены по размеру до 20 мм. с 21 до 40 мм. и более 41 мм. Самое большое количество новообразований (размером 41 мм и более) отмечалось у 75 пациентов. Новообразования 21–40 мм определялись у 47 пациента, новообразования до 20 мм — у 7 пациентов. Диагноз злокачественного новообразования в основной группе верифицирован у 21 пациентов в группе сравнения у 13 пациентов, в контрольной группе у 32 пациентов. Итого из 129 пациентов диагноз злокачественного новообразования был установлен у 68 пациентов. Разница между II и III группой составляет 13,1%.
Заключение: Разработана и предложена новая методика получения материала из патологического очага при расположении ультразвукового зонда в новообразовании,

но на границе с неизменённой паренхимой лёгкого, что позволила повысить процент верификации на 13%. Разработанная и апробированная методика обладает рядом преимуществ и позволяет повысить эффективность по сравнению с II группой. Исследование проводится на амбулаторном этапе и не требует госпитализации.

КОМБИНИРОВАНИЕ МЕТОДОВ ВЕРИФИКАЦИИ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БРОНХОСКОПИИ В СЛУЧАЕ ПОДОЗРЕНИЯ НА МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКОГО

К.С. Зуйков, А.В. Важенин, К.И. Кулаев, И.М. Юсупов, Е.А. Пушкарев, И.А. Попова

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

Эл. почта: *antrax81@rambler.ru*

Цель: Показать эффективность различных методов взятия материала для гистологической верификации метастазов в легкое при ультразвуковой бронхоскопии с использованием ультразвукового минизонда (rEBUS).

Материалы и методы: С 2010 по 2020 год проведено 96 исследований rEBUS пациентам (52 женщины и 44 мужчины, средний возраст 62 ± 3 года) с подозрением на метастатическое поражение легкого. Исследование выполнено амбулаторно под местной анестезией в условиях кабинета бронхоскопии с использованием радиального ультразвукового минизонда (20 МГц). В зависимости от локализации патологического очага в легком, положения ультразвукового минизонда по отношению к опухоли и клинической ситуации применялись различные методики взятия биопсии с использованием тубуса-проводника при rEBUS, в том числе изобретенными и запатентованными на базе эндоскопического отделения ГАУЗ «ЧОКЦОиЯМ».

Результаты: В 83,3% случаев (у 80 из 96 пациентов) при rEBUS достигнута визуализация патологического очага в легком. В 91,3% случаев (73 из 80 пациентов) получен материал для гистологического исследования. У 65 пациентов (89% случаев среди пациентов, которым была выполнена биопсия или в 67,7% случаев среди всех пациентов, которым было проведено rEBUS) получена гистологическая верификация диагноза. Всем пациентам, у которых методом rEBUS не была достигнута верификация, диагноз метастатического поражения легкого доказан при трансторакальной пункции или после атипичной резекции легкого. Клинически значимых осложнений во время и после проведения исследования не было.

Заключение: Метод rEBUS, выполняясь на амбулаторном этапе обследования пациентов с подозрением на метастатическое поражение легкого, позволил в 67,7% случаев получить гистологическое подтверждение диагноза. При этом в случае ультразвуковой визуализации патологического очага в легком эффективность метода rEBUS составила 81,25% случаев, а в случае технической возможности получения материала с использованием различных методов его забора достигла 89%. Применение различных модификаций способов забора материала для гистологического исследования при периферическом новообразовании легкого увеличивает эффективность метода rEBUS, позволяя эффективно использовать его на амбулаторном этапе обследования пациента с минимальным количеством осложнений.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

И.Ю. Логинова, О.В. Каменская, А.С. Клинкова, С.С. Поротникова, А.А. Жеравин, А.П. Петров, П.А. Таранов, А.М. Чернявский

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия*

Эл. почта: *i_loginova@meshalkin.ru*

Цель: Оценить прогностическую значимость параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования при хирургическом лечении рака легкого.

Материалы и методы: В исследование включены 37 пациентов с раком легкого, поступившие для хирургического лечения заболевания в ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. До операции проведена оценка функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии и кардиопульмональное нагрузочное тестирование с определением пикового потребления кислорода (VO2 peak). Оценивали взаимосвязь уровня VO2 peak с характеристиками госпитального периода.

Результаты: Хирургическое лечение рака легкого в исследуемой группе было проведено в объеме резекции пораженной доли легкого, в 3 случаях (8%) удаление новообразования сопровождалось операцией по коррекции плевральной полости (торакомиопластика, пересадка диафрагмы). Длительность госпитализации в среднем составила 7 (5–12) суток, длительность пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии — 1–2 суток, длительность искусственной вентиляции легких 2 (1–4) часа. Осложнение в виде фиброателектаза было зарегистрировано в 1 случае. Летальных случаев зарегистрировано не было.

По данным бодиплетизмографии в изучаемой группе до хирургического лечения значимых нарушений функции внешнего дыхания зарегистрировано не было: общая емкость легких в среднем составила 115 (105–121) % от должного, жизненная емкость легких — 103 (98–111) % от должного, объем форсированного выдоха за 1с —

95 (89–103) % от должного. При проведении кардиопульмонального нагрузочного теста во всех случаях был достигнут анаэробный порог, пороговая мощность нагрузки в среднем составила 79 (60–120) Вт, длительность нагрузочного этапа 7 (5–11) минут, качество теста признано удовлетворительным. Средний уровень VO2 peak в изучаемой группе составил 16,5 (12,3–21,2) мл/мин/кг. Значение VO2 peak более 20 мл/мин/кг (I функциональный класс физической работоспособности, класс A по Weber) было отмечено у 6 пациентов (16%) с раком легкого, VO2 peak 16–20 мл/мин/кг (II функциональный класс физической работоспособности, класс B по Weber) зарегистрировано у 19 пациентов (52%), VO2 peak 10–16 мл/мин/кг (III функциональный класс физической работоспособности, класс C по Weber) — 12 пациентов (32%). Случаев терминального функционального состояния (класс D по Weber, VO2 peak менее 10 мл/мин/кг) в изучаемой группе не отмечено. Несмотря на малый объем выборки, предоперационный уровень VO2 peak показал значимую взаимосвязь с длительностью госпитализации: сниженный уровень VO2 peak (III функциональный класс физической работоспособности) явился предиктором продленной госпитализации (отношение шансов (ОШ) 1,8 (1,2–3,3)). Дальнейший набор пациентов в исследование позволит оценить значимость VO2 peak и других параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования в стратификации риска хирургического лечения рака легкого.

Заключение: Сниженный уровень пикового потребления кислорода, определенный в предоперационном периоде по данным кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с раком легкого, является предиктором продленной госпитализации после хирургического лечения.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Т.Т. Андабеков, Е.В. Напольская

Место работы: *ООО «Онкологический научный Центр», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *t.andabekov@avmedical.ru*

Цель: Обоснование персонализированного подхода к лекарственному лечению на основании молекулярного и иммуногистохимического профиля опухоли.

Актуальность и теоретическое обоснование: Мелкоклеточный рак легкого относится к крайне агрессивным опухолям, с быстрым ростом, ранним появлением гематогенных метастазов, частым метастатическим поражением головного мозга и развитием жизнеугрожающих осложнений, например, синдром сдавления верхней полой вены. В настоящее время стандартом 1 линии лекарственного лечения является комбинация химиоиммунотерапии с последующей поддерживающей иммунотерапией до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Стоимость иммунных препаратов является значительной, что делает данные схемы лечения «финансово-токсичными». Несмотря на такую высокозатратную лекарственную терапию, результаты лечения значительной части пациентов остаются неудовлетворительными. У части пациентов прогрессирование заболевания возникает почти сразу после завершения химиотерапии, у части — в течение 6–12 месяцев на фоне поддерживающей иммунотерапии. В связи с чем, по клиническому течению отчетливо выделяется группа пациентов, отвечающих только на химиотерапию и не отвечающих на иммунотерапию. При этом есть группа пациентов, весьма незначительная, которая отвечает на иммунотерапию и может длительно поддерживать частичный или полный ответ на иммунотерапию. Исследователи из MD Anderson Cancer Center выполнили клиническое исследование, основанное на выполнении NGS, в результате которого выявили 4 подтипа мелкоклеточного рака легкого, которые имеют различия в ответе на лечение и в длительности ответа на лечение разными химио- и иммунопрепаратами. Выявлена зависимость от экспрессии разных факторов транскрипции: 1 подтип SCLC-A характеризуется экспрессией ASCL1, 2 подтип SCLC-N характеризуется экспрессией NEUROD1, 3 подтип SCLC-P характеризуется экспрессией POU2F3. 4 подтип SCLC-I характеризуется низкой экспрессией всех трех сигнатур факторов транскрипции и сигнатурой « генов воспаления» с высокой экспрессией множества иммунных генов, включая значительно более высокие уровни генов, указывающих на присутствие CD8-позитивных цитотоксических Т-клеток. В наблюдениях онкологов MD Anderson выявлено, что пациенты с «воспалительным» (4) подтипом мелкоклеточного рака легкого наиболее часто отвечают на иммунотерапию и показывают более длительный ответ на иммунотерапию. Подтип SCLC-A более чувствителен к терапии BCL2 ингибиторами, SCLC-N — к Aurora-киназным ингибиторам, SCLC-P — к PARP-ингибиторам. Исследователи предположили, что в процессе химиотерапии препаратами платины подтип SCLC-A может переходить в подтип SCLC-I в результате приобретенных мутаций. В связи с чем, возможно, показано выполнение повторной биопсии из нового метастаза для исключения перехода одного подтипа в другой и для подбора терапии. Также проведенные в последующем исследования выявили возможность определения 4 подтипов с помощью метода иммуногигстохимии. Благодаря данным, полученным при ранее проведенных исследованиях, выявлено, что из 4 подтипов, можно выделить 2 более больших подтипа — нейроэндокринный тип, который условно считается также гистологически более эпителиальным, к которому относятся 2 подтипа — A и N — подтипы. При иммуногистохимическом исследовании при данных опухолях часто выявляется экспрессия Хромогранина А и синаптофизина. 3 и 4 подтипы (P и I) условно относят к ненейроэндокринному типу, подтип

I считают более «мезенхимальным» типом, при котором большую роль играет микроокружение опухоли. Подтип P отличается повышенной экспрессией RE1, а тип I отличается отсутствием экспрессии в опухоли основных трех маркеров: ASCL1, NEUROD1, POU2F3. В подтипе I определяется снижение экспрессии E-cadherin в опухоли, повышение экспрессии Vimentin, AXL. При подтипе I также важно учитывать микроокружение, так как от него зависит во многом развитие резистентности к иммунотерапии. В микроокружении опухоли подтипа I часто экспрессируются CD8A, CD 8B. Снижение ответа на checkpoint-ингибиторы связывают со снижением экспрессии HLA, PDL.

Результаты (клинические случаи): Все пациенты с метастатическим мелкоклеточным раком легкого.

Пациент № 1, мужчина, 59 лет. С 28.01 по 31.03.2020 г. — 4 цикла 1 линии химиоиммунотерапии по схеме ««Атезолизумаб + Этопозид + Карбоплатин»» с частичным регрессом при обследовании. Далее получал поддерживающую терапию ««Атезолизумаб»». Проведена паллиативная лучевая терапия на л/у средостения. Через 1,5 года выявлено прогрессирование заболевания в печени. После верификации выполнена микроволновая абляция очага в печени, повторно была проведена химиоиммунотерапия Атезолизумаб + Этопозид + Карбоплатин с последующей поддерживающей иммунотерапией Атезолизумаб — без признаков дальнейшего прогрессирвания. По данным NGS: мутационная нагрузка (TMB) — высокая — 11,9 вариантов/мегабазу. Данные NGS указывают на принадлежность к 4 подтипу опухоли. Иммуногистохимически выявлена негативная реакция на PD-L1 в опухоли, позитивная реакция в 10% иммунных клеток, CPS — 10. Ki 67–90%.

Пациент № 2, мужчина, 55 лет. В марте 2021выявлена опухоль легкого с мтс в костях, печени. Получал лечение по схеме Атезолизумаб + Этопозид + Карбоплатин с эффектом частичный регресс, далее — поддерживающую терапию Атезолизумаб, на фоне которой при первом же контроле (на фоне 2 месяцев поддерживающей иммунотерапии) выявлено прогрессирование заболевания в костях (появился метастаз в нижней челюсти с быстрым ростом клинически и рентгенологически). Проведены 2 и 3 линии химиотерапии по схеме Иринотекан, затем Доцетаксел. Прогрессирование каждый раз при первом же контроле через 2 месяца от начала лечения. При контрольном обследовании — прогрессирование заболевания. На фоне 4 линии химиотерапии по схеме Темозоломид пациент скончался от прогрессирования заболевания. При NGS выявлены: мутация — UGT1A1, которая может говорить о повышенной токсичности Иринотекана, однако, пациент переносил Иринотекан без осложнений 3, 4 степени. Мутации TP53, RB1 (возможно, определяет чувствительность к Aurora-киназным ингибиторам). TMB — 6,1 вариантов на мегабазу). Выявлена мутация SMAD4, вероятно, определяющая чувствительность к ингибиторам топоизомеразы. А также, возможно, признаки HRD. Данное заключение говорит о принадлежности ко 2 подтипу.

Пациент № 3, мужчина, 61 г. Получал лечение по поводу рака предстательной железы с 2017 г. (гормонотерапия Золадекс + Касодекс). Выполнил обследование — по КТ грудной клетки — очаговое образование легкого, внутригрудная лимфаденопатия, мтс в легких. Выполнил биопсию — верифицирован мелкоклеточный рак легкого. Обратился для проведения химио-иммунотерапии по схеме ««Атезолизумаб + Этопозид + Карбоплатин»», получил 4 цикла с эффектом стабилизация с дальнейшей поддерживающей иммунотерапией Атезолизумаб, на фоне которой — быстрое прогрессирование заболевания. При NGS: MSI не выявлена. TMB — 8 Muts/Mb. Выявленные мутации: CUL4A amplification, MLL2, STAG2, TP53. Предполагается возможная эффективность PARP-ингибиторов (3 подтип).

Заключение: Основываясь на результатах ранее проведенных наблюдений и исследований и собственных клинических случаев, можно с уверенностью сказать, что мелкоклеточный рак — неоднородное заболевание с различными этиологическими факторами, различной клинической картиной и различным ответом на стандартную терапию. Выявление принадлежности пациента к одной из четырех подгрупп мелкоклеточного рака легкого позволит выявить пациентов, у которых проведение иммунотерапии будет наиболее эффективно, а также группу тех пациентов, у которых более эффективным будет проведение химиотерапии. Кроме влияния на результаты лечения, использование персонализированного подхода позволит значительно снизить финансовую токсичность лечения.

■ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ДО И В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

М.М. Добровольская, В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, А.В. Сытов

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru*

Цель: Оценить роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных колоректальным раком до и после хирургического лечения.

Материалы и методы: Изучены показатели перекисного окислением липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в плазме крови 61 больного колоректальным раком (КРР). Из них 21 первичный больной, не получавший лечение и 40 больных со злокачественным поражением печени, ранее оперированных по поводу КРР. Исследования проведены до операции и в раннем послеоперационном периоде (1–10сутки). Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей (доноры). Определяли: суммарное содержание метаболитов оксида азота (NOx), содержание супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА).

Результаты: Содержание NOx у больных КРР до операции было достоверно ниже (24,9 ± 0,9 мкмоль/л) контрольной группы (28,4 ± 0,9 мкмоль/л), тогда как в группе ранее оперированных больных КРР с обширным злокачественным поражением печени, характерным оказалось значительное повышение содержания NOx (35,6 ± 1,2 мкмоль/л). У больных КРР до операции содержание СОД оказалось повышенным (91,4 ± 8,2 нг/мл) по сравнению с показателями здоровых людей (61,0 ± 3,7 нг/мл) в отличие от больных с метастазами в печени, у которых он был в 2 раза выше нормальных значений (107,0 ± 10,0 нг/мл). У больных КРР с метастатическим поражением печени уровень МДА был повышен до 6,4 ± 0,4 мкмоль/мл по сравнению с контролем. В раннем послеоперационном периоде состояние показателей ПОЛ-АОС у больных КРР, оперированных радикально, характеризовалось дальнейшим сниженным содержанием NOx до 24,4 мкмоль/л на 3-е сутки и 22,3 мкмоль/л на 10-е сутки после операции. Содержание СОД как на 3-е сутки (64,1 ± 7,9 нг/мл), так и на 10-е сутки (75,4 ± 7,4 нг/мл) оставалась ниже дооперационного уровня (91,4 ± 8,2 нг/мл). Уровень МДА постепенно снижался и к 10-м суткам нормализовался (3,9 мкмоль/мл). У больных КРР с метастатическим поражением печени содержание NOx на 5 сутки оставалось высоким (39,3 ± 2,2 мкмоль/л). Высокое содержание СОД к 5 суткам снизилось до 84,4 ± 8,1 нг/мл. В течение всего периода наблюдения (на 1-е и 5-е сутки) наблюдалось высокое содержание МДА (7,1–9,9 мкмоль/мл).

Заключение: В результате исследования выявлено, что существует определенная взаимосвязь между развитием опухолевой патологии и окислительным стрессом. Анализ результатов показал статистически значимое нарушение первичного звена в системе ПОЛ-АО защиты до начала лечения. У больных КРР обнаружен низкий уровень NOx с одновременно повышенным содержанием СОД и МДА, что способствует инициации окислительного стресса и является одной из причин развития эндогенной интоксикации организма. Важным результатом исследования явились данные о высоком уровне NOx у больных КРР со злокачественным поражением печени, что является одной из причин формирования воспалительно-метаболического синдрома и даёт основание рассматривать оксид азота, не только как показатель эндотоксикоза, но и как маркёр воспаления. Предложенные показатели могут быть использованы для оценки степени эндогенной интоксикации организма.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА В ХИРУРГИИ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

В.В. Кутуков, М.А. Газиев, Я.А. Якименко

Место работы: *ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер», Астрахань, Россия*

Эл. почта: *kutukov2006@mail.ru*

Цель: Улучшение ближайших результатов хирургического лечения рака грудного отдела пищевода путем применения пред-, интра- и ранней послеоперационной нутритивной поддержки.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением в ГБУЗ АО ОКОД за период 2015–2021 гг. находилось 76 пациентов. Пациенты разделены на две группы: I — основная (39 человек), которым проводилось периоперационное энтеральное питание полимерной смесью «Нутризон-энергия» и II — группа сравнения (37 больных), в которой энтеральная коррекция питания не проводилась. Среди обследованных больных было 29 (38,2%) женщин и 47 (61,8%) мужчин в возрасте 41–84 лет. Преобладали пациенты мужского пола и среднего возраста. Все пациенты обеих групп подверглись радикальному хирургическому лечению по поводу рака средне- и нижнегрудного отдела пищевода — трансторакальная субтотальная резекция пищевода (операция Льюиса) с формированием эзофагогастроанастомоза в куполе правого гемиторакса. Критериями исключения из исследования явились: терминальная стадия заболевания, потеря массы тела более 25% от исходного, выраженная сердечно-легочная патология и декомпенсированный сахарный диабет. По гистологической структуре преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки (82,8%). Оценку энергетических потребностей осуществляли расчетным путем по уравнению Харриса-Бенедикта с соответствующими поправками. На этапе преоперационной подготовки (1 этап — предоперационный период) у пациентов основной группы наряду с основной схемой инфузионной терапии применялся «Нутризон-энергия» в течение 5 суток до операции. Для зондовой нутриционной поддержки во время хирургического вмешательства (2 этап — интраоперационный период) был выбран метод дробного введения питательной смеси. С первых часов после операции (3 этап — послеоперационный период) через установленный назоинтестинальный зонд вводили шприцем Жане оставшиеся части питательной смеси с интервалом в 3 часа в течение 24 часов.

Результаты: На 1–2 сутки после операции и на 3–7 сутки для энтерального питания применялась стандартная смесь «Нутризон-энергия» с учётом индивидуальных энергетических потребностей пациента по формуле Харриса-Бене-

дикта. На 8 сутки послеоперационного периода больные переводились на общепринятую щадящую высокобелковую диету (ЩД/ВБД). Контроль за эффективностью нутриционной поддержки у всех пациентов осуществлялся с помощью клинико — лабораторного мониторинга ряда показателей через 24, 48, 72 и 120 часов после операций. Применение периоперационной нутриционной поддержки у больных после операции Льюиса улучшает ряд клинических и биохимических параметров. В основной группе повышаются показатели общего белка, альбумина, снижается активность печеночных ферментов, уровень креатинина и мочевины сыворотки крови. Все это свидетельствуют о том, что периоперационная нутриционная поддержка является эффективным средством коррекции нутритивного статуса. Нами проведена сравнительная оценка количества послеоперационных осложнений у исследуемых больных. У пациентов наблюдаемых групп в условиях равного ухода в послеоперационном периоде в основной группе наблюдения количество осложнений составило 34,4%, в группе сравнения — 66,1%. Можно отметить, что применение периоперационного энтерального питания (как дополнение к основной терапии) способствует снижению общей частоты послеоперационных осложнений в 2,4 раза. На фоне периоперационного энтерального питания отмечается уменьшение случаев пареза желудочно — кишечного тракта в 3 раза, трахеобронхита — в 1,5 раза, послеоперационной пневмонии — в 2,2 раза.
Заключение: Применение периоперационного энтерального питания позволяет добиться существенного улучшения течения раннего послеоперационного периода у онкологических больных, перенесших операцию Льюиса. Сокращение количества послеоперационных осложнений, улучшая течение раннего послеоперационного периода после указанных операций, способствует сокращению общего и послеоперационного койко-дня.

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОМ РАКЕ

В.В. Кутуков, М.А. Газиев, Я.А. Якименко

Место работы: *ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер»; ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия*

Эл. почта: *kutukov2006@mail.ru*

Цель: Эффективность энтерального питания у онкологических больных доказана многочисленными исследованиями. В качестве компонента предоперационной подготовки, способного оказать положительное влияние на состояние нутритивного статуса, следует проводить энтеральное питание, которое предотвращает прогрессирование белково-энергетической недостаточности. Наиболее оптимальными сроками для начала энтерального питания с целью профилактики дистрофических изменений слизистой оболочки кишечника является 12–24 часа после операции. При этом пациентам, оперированным по поводу злокачественных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, интраоперационно для раннего начала энтерального питания следует устанавливать зонды, заведенные дистальнее анастомоза, т. к. было показано, что раннее энтеральное питание не увеличивает риск развития несостоятельности швов анастомозов и возникновения аспирационной пневмонии. Кроме того, было показано, что использование в периоперационном периоде смесей для энтерального питания, содержащих аргинин, нуклеотиды и омега-3 жирные кислоты способствует снижению летальности, частоты возникновения инфекционных осложнений и длительности госпитализации у онкологических больных. В этих условиях главным критерием назначения состава и объема вводимых внутрикишечно питательных смесей становится не их сбалансированность, а сохранность переваривающей и всасывательной способности тонкой кишки по отношению к вводимым нутриентам.
Цель работы: Улучшение ближайших результатов хирургического лечения гастроэзофагеального рака путем применения пред-, интра- и раннего послеоперационного энтерального питания.
Материалы и методы: Под нашим наблюдением в ГБУЗ АО ОКОД за период 2015–2021 гг. находилось 41 пациент с гастроэзофагеальным раком (ЗНО желудка с распространением на пищевод). Пациенты разделены на две группы: I — основная (22 человека), которым проводилось периоперационное энтеральное питание и II — группа сравнения (19 больных), в которой коррекция питания не проводилась. Преобладали пациенты мужского пола и среднего возраста. Все пациенты обеих групп подверглись радикальному хирургическому лечению по поводу гастроэзофагеального заболевания: гастрэктомия с резекцией нижнегрудного отдела пищевода или гастрэктомия с субтотальной резекцией пищевода и лимфодиссекцией в объеме D2-F2. Критериями включения пациентов в исследование явилось наличие эндоскопически и морфологически подтвержденного злокачественного заболевания желудка с распространением на пищевод и возможностью проведения радикального хирургического лечения. Критериями исключения из исследования явились: терминальная стадия заболевания, выраженная сердечно-легочная патология и декомпенсированный сахарный диабет. Наличие единичных mts-узлов при объеме операции в объеме R0 при наличии осложненных форм заболевания (пищеводно-желудочное кровотечение и/или дисфагия IV ст.) не являлось абсолютным противопоказанием к операции. Периоперационное (пред-, интра- и послеопрационное) энтеральное кормление проводилось всем пациентам основной группы полимерной питательной смесью «Нутризон-энергия». Средняя доза однократно введенного препарата составила 120,0 мл, вычисленная по формуле

Харриса-Бенедикта. В группе сравнения предоперационное, интраоперационное и послеоперационное энтеральное зондовое питание не проводилось.

Результаты: Контроль за эффективностью нутриционной поддержки осуществлялся с помощью клинико — лабораторного мониторинга ряда показателей больного через 24, 48, 72 и 120 часов после операций. Показатели элементов крови, биохимические показатели и данные электро-литного баланса определяли у всех пациентов двух групп; разработан протокол мониторирования периоперационной нутриционной поддержки. При анализе клинического течения раннего послеоперационного периода у пациентов основной группы и группы сравнения выявлено, что применение периоперационного энтерального питания позволяет добиться клинического улучшения течения раннего послеоперационного периода, проявляющуюся ранним купированием пареза желудочно-кишечного тракта и объективным улучшением клинического состояния пациентов, что позволяет проводить раннюю активизацию и реабилитацию.

Заключение: Применение периоперационной нутриционной поддержки у больных после гастрэктомии с резекцией пищевода улучшает ряд клинических и биохимических параметров, что свидетельствуют о том, что периоперационная нутриционная поддержка является эффективным средством коррекции нутритивного статуса. Кроме того, применение периоперационного энтерального питания (как дополнение к основной терапии) способствует снижению общей частоты послеоперационных осложнений в 2,0 раза. На фоне периоперационного энтерального питания отмечается не только уменьшение случаев пареза желудочно — кишечного тракта, но и трахеобронхита в 2 раза и послеоперационной пневмонии в 2,5 раза.

ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ FLOT. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Д.Д. Кудрявцев, В.Ю. Скоропад, И.В. Колобаев, С.В. Гамаюнов, В.Н. Шитарева

Место работы: *МРНЦ им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *k.dm.dm@mail.ru*

Цель: Улучшение результатов лечения, оценка переносимости лечения больных местно-распространенным раком желудка при применении периоперационной химиотерапии FLOT

Материалы и методы: Исследование проводится с 2019 по настоящее время на базе МРНЦ им А.Ф. Цыба-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. В исследование включено 45 больных с морфологически подтвержденным местно-распространенным раком желудка. Дизайн исследования заключается в следующем: после комплексного обследования включая СКТ органов грудной и брюшной полостей, ЭГДС, диагностическую лапароскопию, пациентам проводилась периоперационная полихимиотерапия в режиме FLOT (4 4) и радикальной операцией в объеме гастрэктомия/субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2.

Результаты: Промежуточные результаты лечения были проанализированы у 45 пациентов. Набор больных продолжается. Завершенность неоадъювантного этапа лечения составила 93%. Завершенность адъювантного этапа лечения 46%, полностью завершили весь запланированный объем лечения 69% больных. Максимальная токсичность 3 и 4 степени наблюдалась у 29% пациентов в основном в виде печеночной токсичности и нейтропении. Количество R0 резекций составило 91%. Количество послеоперационных осложнений оцениваемые по шкале Clavien-Dindo 33%. Выраженный терапевтический патоморфоз опухоли составил 27%, из них полный патоморфоз 9% (ypT0N0). На данный момент живы продолжают наблюдение 70% больных, медиана наблюдения 17,5 месяцев.

Заключение: Данная работа показывает, что режим FLOT в целом безопасен и переносим на предоперационном этапе лечения, данный режим химиотерапии не приводит к увеличению количества и качества послеоперационных осложнений в сравнении с режимом DCF/XELOX. В тоже время, завершенность неоадъювантного компонента существенно лучше, чем адъювантного (91,9% против 46%). Для оценки эффективности данного режима у отечественных пациентов необходимо проведение многоцентрового рандомизированного исследования, включая группы сравнения с другими стандартными режимами химиотерапии и оценки влияния гетерогенности популяций на терапевтический патоморфоз опухоли.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ СИНХРОННЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Д.Н. Костромицкий, А. Ю, Добродеев, А.С. Тарасова, С.Г. Афанасьев, А.И. Коновалов

Место работы: *Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия*

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

Цель: Оценка эффективности и переносимости периоперационной химиотаргетной терапии у больных метастатическим колоректальным раком с последующим хирургическим лечением.

Материалы и методы: В исследование включены результаты комбинированного лечения 23 больных колоректальным раком с изолированным поражением печени. Средний

возраст больных составил 49,3 года (34–71 год), женщин — 10 (43,5%), мужчин — 13 (56,5%). 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. Далее через 3 недели после окончания химиотерапии и контрольного обследования с оценкой эффективности, проводилась симультанная операция на первичной опухоли и печени. В послеоперационном периоде через 2 недели после операции всем больным проводилось дополнительно 3 курса химиотерапии по прежней схеме, но без назначения таргетных агентов.

Результаты: Общая эффективность предоперационной химиотерапии составила 100%, у 21 (91,3%) больного был отмечен частичный регресс, у 2 (8,7%) больных — полный регресс очагов в печени. Из нежелательных явлений химиотерапии наиболее часто встречались тошнота/рвота — 20 (86,9%) и полинейропатии — 7 (30,4%) больных. Гематологической токсичности отмечено не было. Оперативное вмешательство заключалось в лапароскопическом удалении первичной опухоли согласно онкологическим принципам и симультанной резекции печени. Средний объем кровопотери составила 417 мл (200–1200 мл). Послеоперационный период у всех больных протекал без осложнений, средний койко-день составил 8 суток (6–12 дней). 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. У одного больного на 30 сутки после операции была выявлена желчная фистула класс В, что потребовало повторной госпитализации в отделение и дренирование затека под УЗИ контролем. Средний срок наблюдения за больными составляет 9 месяцев (3–12 месяцев), рецидива заболевания не выявлено ни у одного больного.

Заключение: Таким образом, применение химиотерапии на предоперационном этапе позволяет определиться с химиочувствительностью опухоли для прогнозирования адъювантного лечения, не влияя на частоту и характер периоперационных осложнений.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЛИТАРНЫХ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

А.Н. Москаленко[1], М.В. Черных[2,3], И.В. Сагайдак[2,4], Д.Г. Ищанов[5], М.Р. Гарипов[1] В.К. Лядов[1,4,6]

Место работы: *1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 5. ООО «ПЭТ Технолоджи», Подольск, Россия; 6. Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Новокузнецк, Россия*

Эл. почта: *mansurgkokod@gmail.com*

Цель: Проблема лечения больных с метастазами рака толстой кишки в печени в настоящее время далека от решения. Золотой стандарт лечения при солитарных опухоляхкомбинированная терапия в виде хирургическое лечение и применения ПХТ. При невозможности выполнения хирургического лечения один из возможных вариантов обеспечения локального контроля опухоли– применение стереотаксической лучевой терапии.

Цель исследования: Оценка и сравнение непосредственных и отдаленных результатов стереотаксической лучевой терапии (SBRT) и резекции печени у пациентов с солитарным метастатическим поражением печени.

Материалы и методы: Одногодичный локальный контроль (ЛК), одногодичная общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота осложнений и токсичность были ретроспективно оценены в группах хирургического и лучевого лечения.»

«В группу SBRT вошло 17 больных с солитарными метастазами в печени на фоне колоректального рака, перенесшие не более 2х линий ПХТ, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия, медиана средней очаговой дозы 54Гр. в 3 фракции, Средняя биологическая эквивалентная доза (БЭД) составила 151,2Гр.

В группу хирургического лечения вошли 28 больных, перенесших резекции печени различного объема по поводу солитарных метастазов колоректального рака в печени. Пациенты в группе SBRT не рассматривались как кандидаты для резекции печени ввиду малого объема остаточной паренхимы печени после предшествовавших резекций или из-за особенностей расположения очагов.

Результаты: Медиана наблюдения составила 23.3 мес. в группе лучевой терапии и 24,2 мес. в группе хирургии. В группе SBRT токсичности 3 степени по CTCAE v5.0 и выше не отмечено. Случаев радиационно индуцированной печеночной недостаточности не наблюдалось. В группе хирургии частота осложнений составила 25%, в струк-

туре которых преобладали внутрибрюшные жидкостные скопления, потребовавшие чрескожного дренирования у 6 (21%) больных. Летальности в послеоперационном периоде не отмечено, средняя кровопотеря составила 404 ± 30 мл. Одногодичный ЛК в группе SBRT достиг 81,3% (95% ДИ = 64,2–100%) и 92,7% (95%ДИ = 83,5–100%) в группе хирурги. Одногодичная ОВ в группе SBRT составила 94,1% (95%ДИ = 83,6–100%) и 96,4% (95%ДИ = 89,8–100%) в группе хирургии. Одногодичная ВБП для группы лучевой терапии составила 41,2% (95%ДИ = 23,3–72,7%) с медианой 9,1мес. и 62,8% (95%ДИ = 46,9–84%) с медианой 16,5 мес. Достоверных различий в эффективности обеспечения одногодичного локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости не отмечено.

Заключение: Стереотаксическая лучевая терапия — эффективный и безопасный метод обеспечения локального контроля за солитарным метастатическим поражением печени при колоректальном раке, сравнимый по эффективности с хирургической резекцией. Требуется проведение дальнейших исследований для индивидуализации показаний к проведению SBRT.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

Т.М. Шарабура, Н.А. Тулина, Т.Н. Бочкарева

Место работы: *ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *tatyana1612@yandex.ru*

Цель: Цель исследования заключалась в оценке результатов химиолучевой терапии (ХЛТ) рака пищевода.

Материалы и методы: Изучены результаты ХЛТ 32 пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода II (26) и III (6) стадии, получавших лечение в Онкоцентре в 2020–2021 годах. Медиана возраста составила 66 лет. Всем проведена химиолучевая терапия. Лучевая терапия (ЛТ) проводилась в режиме традиционного фракционирования, медиана дозы составила 46 Гр (44–50 Гр). Одновременно с ЛТ проводилась химиотерапия, наиболее часто применялась схема ТС (карбоплатин AUC2 паклитаксел 50 мг/м² раз в неделю неделю).

Результаты: 9 пациентов, получивших ХЛТ, были оперированы в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой. Операция выполнялась через 9–19 недель после завершения ХЛТ, медиана интервала до операции составила 12 недель. У 4 из 9 оперированных пациентов подтвержден полный патоморфологический ответ (pCR). Все пациенты с pCR имели II стадию рака пищевода, интервал от ХЛТ до операции составлял 9–12 недель. Осложнения в раннем послеоперационном периоде зафиксированы у 3 из 9 пациентов. У пациента 72 лет имел место дефект трансплантата и эвентрация, пациент оперирован, осложнения купированы. Два осложнения Grade 5: несостоятельность анастомоза (после ХЛТ с дозой 50 Гр) и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Одна из возможных причин — увеличение интервала от ХЛТ до операции свыше рекомендованного в 7–8 недель. Один пациент с плоскоклеточным раком пищевода cT3N0M0 и с pCR после тримодального лечения наблюдается в течение 19 месяцев без признаков заболевания. Среди 23 пациентов, получивших курс ХЛТ, полный клинический ответ (cCR) зафиксирован у 3 пациентов, в том числе у одного — получен pCR. К моменту завершения ХЛТ и в течении 4 недель после завершения лечения улучшилось питание за счет уменьшения выраженности дисфагии у 14 из 23 пациентов. Одному из пациентов с частичным клиническим ответом и выраженной дисфагией через 10 недель после ХЛТ проведено два сеанса по 6,0 Гр внутрипросветной брахитерапии до суммарной дозы 12 Гр, суммарная доза сочетанной ЛТ составила 56 Гр, дисфагия уменьшилась, эффект сохранялся до 2 месяцев. Спустя 2 месяца в связи с нарастанием дисфагии выполнено стентирование пищевода, при этом подтвержден pCR.

Заключение: Тримодальное лечение, включающее ХЛТ и операцию, является основным методом лечения пациентов с плоскоклеточным раком пищевода II–III стадии. Оптимальный интервал до операции составляет 7–8 недель. При наличии противопоказаний к операции ХЛТ с суммарной дозой 50 Гр является метом выбора и нет оснований для эскалации дозы. Брахитерапия является методом паллиативного лечения при выраженной дисфагии как альтернатива стентирования.

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Н.П. Беляк[1,2], Е.А. Каледина[2], С.И. Кутукова[2,3], Г.А. Раскин[1], Р.В. Орлова[1,2], Н.В. Жукова[1,2]

Место работы: *1. Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *drnpb@mail.ru*

Цель: Рак желудка характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Это обусловлено не только постановкой диагноза на поздних стадиях, но и выраженной меж- и внутриопухолевой гетерогенностью по морфологическим и молекулярным характеристикам. В настоящий момент прогностическая значимость межопухолевой гетерогенности по основным предиктивным маркерам рака желудка (HER2neu, MSI-H/dMMR, экспрессия PD-L1) окончательно не определена.

Цель: Определить частоту встречаемости меж- и внутриопухолевой гетерогенности по HER2neu, MSI-H/dMMR, экспрессии PD-L1 в первичной опухоли и метастазах в регионарных лимфоузлах у пациентов с местно-распространенными стадиями первичной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения, которым было проведено радикальное хирургическое лечение.

Материалы и методы: В анализ включено 44 пациента с местно-распространенным раком желудка (Тлюбое N): 19 (43,2%) мужчин и 25 (56,8%) женщин, в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст составил 65,4 ± 11,5). Для проведения иммуногистохимического исследования с целью определения HER2neu, dMMR/MSI-H, PD-L1 (CPS) использовалось минимум два парафиновых блока с первичной опухолью и метастатически пораженными регионарными лимфатическими узлами. В последующем были проанализированы клинико-патологические характеристики и межопухолевая гетерогенность и их взаимосвязь с прогнозом заболевания.

Результаты: Доля пациентов с кишечным типом аденокарциномы желудка по классификации Laurén's составила 30 (68,2%), с диффузным типом — 14 (31,8%). У 5 (11,4%) пациентов выявлена гиперэкспрессия HER2/neu (3), причем у всех 5 пациентов была выявлена межопухолевая гетерогенность: у 3 (60,0%) пациентов гиперэкспрессия HER2neu (3) только в первичной опухоли, а у 2 (40,0%) пациентов — только в метастазах, но не в первичной опухоли. Наличие признаков dMMR/MSI-H выявлено у 2 пациентов (4,5%): у одного из них — только первичная опухоль характеризовалась dMMR, а метастазы в лимфоузлах — pMMR. Определение экспрессии PD-L1 оценивалось по формуле CPS. Негативный статус PD-L1 в первичной опухоли и метастазах был у 10 (22,7%) пациентов. Экспрессия PD-L1 (CPS) составила в первичной опухоли: CPS = 0–5-у 24 (54,5%) пациентов, CPS = 5–10 и CPS ≥ 10-у 5 (11,4%) пациентов, соответственно. Распределение по положительному статусу PD-L1 в регионарных лимфоузлах: CPS = 0–5 наблюдался у 24 (54,5%) пациентов, CPS = 5–10 и CPS ≥ 10-у 5 (11,4%) пациентов, соответственно. Выраженная гетерогенность по экспрессии PD-L1 между первичной опухолью и метастазами была в 5 случаях (11,4%), в 1-межопухолевая гетерогенность по признакам dMMR/MSI-H. Безрецидивная выживаемость в рассматриваемой группе больных составила 17,0 месяцев (95% ДИ 11,0–26,0).

Заключение: Согласно полученным результатам исследования, межопухолевая гетерогенность по гиперэкспрессии HER2neu часто наблюдается при раке желудка и пищеводно-желудочного соединения. Следовательно, для более точной диагностики HER2neu рекомендуется анализ нескольких гистологических препаратов первичной опухоли и метастатически измененных регионарных лимфоузлов. Гетерогенность по dMMR также встречалась среди проанализированных образцов, однако для валидации полученных данных необходимо проведение исследования с включением большего количества пациентов. У 11,4% пациентов обнаружена гетерогенность между первичной опухолью и метастазами по экспрессии PD-L1. Существование межопухолевой гетерогенности может иметь значительное предиктивное и прогностическое значение в лечение рака желудка и пищеводно-желудочного соединения и требует дальнейшего изучения.

ОПЫТ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА МУЛЬТИКИНАЗНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ (ECOG 2)

В.В. Петкау, И.Ю. Ваганова

Место работы: *ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия*

Эл. почта: *i.yu.vaganova@gmail.com*

Актуальность: Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль печени. В Российской Федерации в 2020 г. впервые выявлено 5315 новых случаев заболеваемости раком печени, из них 57,3% пришлось на 4 стадию.

В период с 2017 по 2021 гг. в клинических рекомендациях по лечению ГЦР были 3 опции лекарственной терапии первой линии неоперабельного ГЦР: сорафениб или ленватиниб, и при противопоказаниях к ним — ниволумаб. Однако критерии включения и исключения в регистрационные клинические исследования по лечению ГЦР привели к ряду ограничений в клинических рекомендациях, в том числе статус ECOG 2 и выше при назначении лекарственной терапии. В реальной клинической практике не всем пациентам в неудовлетворительном общем состоянии назначают симптоматическую терапию, часть из них получают специализированное лечение по решению врачебной комиссии. Цель исследования: оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения неоперабельного ГЦР в реальной клинической практике в зависимости от ECOG статуса.

Цель исследования: Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения неоперабельного ГЦР в реальной клинической практике в зависимости от ECOG статуса.

Материалы и методы: Нами проведен ретроспективный анализ результатов таргетной терапии пациентов с неоперабельным ГЦР, которые получили лечение в ГАУЗ СО «СООД» с 2015 по 2022 г. Данные получены из медицинской информационной системы «Медофис» и региональной информационной системы ОНКОР. Всего получили лечение 135 пациентов, из них мужчин 97 (72%), женщин 38 (28%). Средний возраст пациентов составил 62 года. Статус ECOG 0–1 был у 103 пациентов (76%), ECOG 2-у 32 пациентов (24%). В первой группе пациентов (статус ECOG 0–1) 71 больной получал сорафениб, 32 ленватиниб, во второй (статус ECOG 2) — 30 и 2 соответственно. Вирусная этиология ГЦР была в 56% случаев, цирроз печени был

установлен у 100 пациентов (74%). Пациенты со статусом ECOG 2, подлежащие лекарственной терапии, были отобраны на мультидисциплинарном консилиуме.

Результаты и обсуждение: В период с 2015 по 2022 гг из 103 пациентов с удовлетворительным общим статусом (ECOG 0–1) контроль над заболеванием удалось достичь у 35 пациентов (33%) и у 11 из 32 пациентов (34%) со сниженным общим статусом (ECOG 2), это свидетельствует о том, что ослабленные пациенты в той же мере способны к ответу на терапию, что и сохранные. Медиана времени наблюдения составила 2,4 года. Медиана времени до прогрессирования составила 6,0 мес в обеих группах, что указывает на соизмеримую возможность пациентов второй группы отвечать на лечение. Однако медианы общей выживаемости разнятся: у пациентов, имевших статус ECOG 0–1 данный показатель составил 9,6 мес, в то время как у пациентов со статусом ECOG 2–9,0 мес, что обусловлено исходно тяжелым состоянием данной группы больных. Таким образом, статистически значимых отличий в группах не получено, что указывает на целесообразность индивидуального подхода и отбора пациентов с ECOG 2 для назначения специализированного лечения, которое является перспективной опцией в отношении прогнозов общей выживаемости, а также контроля над заболеванием.»

Заключение: Применение мультикиназных ингибиторов в терапии нерезектабельного ГЦР при неудовлетворительном общем состоянии (ECOG 2) демонстрирует не меньшую эффективность в плане выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в сравнении с пациентами с удовлетворительным общим состоянием (ECOG 0–1). Полученные нами данные коррелируют с данными исследований в реальной клинической практике в других странах (Германия, Канада). Вопрос назначения системной терапии при среднетяжелом состоянии требует индивидуального подхода и решения на мультидисциплинарном консилиуме.

ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ АНГИОГРАФИИ

В.А. Кудряшов, А.В. Терешко, А.В. Атаманенко

Место работы: *Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь*

Эл. почта: *VadimKudryashov@tut.by*

Цель: Анализ опыта выполнения лапароскопических операций при колоректальном раке и применения флуоресцентной ангиографии (ФА) для профилактики несостоятельности колоректальных анастомозов.

Материалы и методы6 Настоящее исследование основано на выполнении 113 лапароскопических операций при КР. Оперированы пациенты в возрасте от 28 до 80 лет. Женщин было 58. Средний возраст пациентов составил 60,3 ± 10,4 года. Образования были локализованы в сигмовидной кишке в 46 случаях, в слепой кишке и в восходящей ободочной кишке — 13, в ректосигмоидном отделе –11, в прямой кишке — 7, в печеночном изгибе — 6, в поперечной ободочной кишке — 4, в нисходящей ободочной и в селезеночном изгибе — 3, в аппендиксе — 2. В 3 случаях были нейроэндокринные опухоли дистального отдела подвздошной кишки, в 2 случаях — аппендикса. По стадиям пациенты были распределены следующим образом: I — 26 пациентов (23,9%), II — 48 пациентов (44,0%), III — 30 (27,5%), IV — 5 (4,6%). В 2 случаях были ворсинчатые аденомы ободочной кишки, в 2-липомы ободочной кишки, осложненные состоявшимся кровотечением. Количество исследованных лимфатических узлов при КРР составляло от 8 до 25. Выполнены 17 лапароскопических симультанных операций. В 5 случаях удалены метастазы в печени. 6 больным при наложении колоректального анастомоза выполнена ФА с индоцианином зеленым.

Результаты: Предоперационный период составил от 1 до 8 дней (был больше в случаях когда при раке прямой кишки проводилась предоперационная лучевая терапия). Средняя продолжительность операции составила 165,2 мин (интервал от 55 до 320 минут). При этом средняя кровопотеря составила 22,5 мл (интервал от 10 до 350 мл). В краях резекции опухолевого роста не было. Активизация пациентов, прием жидкой пищи начинались в день операции. Конверсия выполнялась в 3 случаях, при интраоперационном кровотечении из брыжейки подвздошной кишки и выраженной спаечной болезни брюшины, после ранее выполненных операций, а также при обширном врастании опухоли восходящего отдела ободочной кишки в двенадцатиперстную кишку. Среднее время пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде составило 8,2 ± 3,9 дня. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 7 пациентов. В одном случае после правосторонней гемиколэктомии было кровотечение из илеотрансверзоанастомоза на 7 сутки после операции, остановлено эндоскопически, при рецидиве кровотечения через 2 дня выполнена резекция илеотрансверзоанастомоза. У 1 пациента была подкожная эвентрация в области минилапаротомии. У 1 пациентки после низкой передней резекции развилась микронесостоятельность анастомоза без перитонита, на 8 сутки сформирована трансверзостома. В группе пациентов с выполнением ФА несостоятельности анастомоза не было. При сравнении операций выполненных в первые два года, после начала использования лапароскопической техники, с последующим периодом времени, имеется снижение процента осложнений с 8,1% до 6,2%. В 3 случаях развилась спаечная тонкокишечная непроходимость выполнялось рассечение спаек, у одного из этих пациентки в послеоперационном периоде развился сепсис на фоне псевдомембранозного колита, тяжелой степени тяжести. Умер на 58 сутки после операции. Летальность составила 0,9%.

Заключение: 1. Применение флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым эффективно для профилактики

несостоятельности колоректальных анастомозов. 2. Низкий процент послеоперационных осложнений 6,2% и летальности 0,9% позволяют рекомендовать лапароскопические операции при колоректальном раке к рутинному применению. 3. Прецизионная техника оперирования с использованием лапароскопического оборудования, позволяет уменьшить процент осложнений, по мере накопления опыта операций.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

М.Ю. Мещерякова, Е.Н. Колесников, Н.Н. Тимошкина, Д.Ю. Гвалдин

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

Эл. почта: *mesheryakovamilana@mail.ru*

Цель: Изучение паттерна CpG-метилирования нейроэндокринных новообразований толстой кишки (НЭН ТК), разработка математической модели прогнозирования исходов заболевания для планирования тактики лечения.
Материалы и методы: В основу исследования легло ретроспективное изучение 65 историй болезни пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение по поводу НЭН ТК в период с 2008 по 2021 годы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. Было включено 37 женщин и 28 мужчин с соотношением 1,3:1, средний возраст — 62,5 лет. Для процедуры бисульфитного конвертирования ДНК отбирали препараты тотальной ДНК, содержащие не менее 0,5–2 мкг нуклеиновой кислоты. Выделенная ДНК была подвергнута реакции бисульфитной конверсии при помощи набора EpiJET Bisulfite Conversion Kit (ThermoScientific, USA) для анализа CpG-метилирования генов-онкосупрессоров RUNX3, RASSF1A, MGMT, P16, MLH1, DAPK, APC1, AHR-репрессора и ретротранспозона LINE1. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США) в среде операционной системы Windows 10.
Результаты: Ген RUNX3 был гиперметилирован в 43 образцах (66,2%), RASSF1A — в 26 (40%), MGMT — в 18 (27,7%) и P16-в 12 (18,5%). Высокие уровни метилирования генов MLH1, DAPK и APC1 нами были зарегистрированы в 9 (13,8%), 7 (10,8%) и 6 (9,2%) образцах, соответственно. В изученных образцах опухолей снижение уровня метилирования ниже границы условной нормы было выявлено в 34 (52,3%) и 26 (40%) случаях для ретротранспозона LINE1 и AHR-репрессора. Установлено, что гипометилирование ретротранспозона LINE1 ($p < 0,001$), AHR-репрессора ($p < 0,001$), гиперметилирование RASSF1A ($p < 0,001$), RUNX3 ($p < 0,001$), MGMT ($p < 0,001$) ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания. Разработана логистическая регрессионная модель для определения вероятности неблагоприятного исхода заболевания на основании паттернов CpG-метилирования генов-онкосупрессоров.
Заключение: Разработанная логистическая регрессионная, основанная на изучении паттернов CpG-метилирования генов RUNX3, RASSF1A, MGMT, P16, MLH1, DAPK, APC1, AHR-репрессора и ретротранспозона LINE1, позволяет планировать тактику хирургического лечения, определяя показания к выполнению органосохраняющих оперативных вмешательств при НЭН ТК.

«РАДИКАЛЬНОЕ» ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ: ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Д.В. Богданов1, А.В. Березин1, О.Г. Новыш1, М.Ю. Вальков1, 2

Место работы: *1. ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия*

Эл. почта: *bogdanovdv@onko29.ru; i@mvalkov.ru*

Цель: Провести анализ выживаемости больных РОК, получавших радикальное хирургическое лечение в Архангельской области (АО) в 2010–2021 гг. в зависимости от уровня клиники по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).
Материалы и методы: Из АОКР извлечена выборка больных РОК, которым была проведена радикальная хирургическая операция. Исключались случаи без кода операции, и кодированные, как паллиативные хирургические вмешательства. Анализируемые переменные включали пол, возраст, стадию, период (2010–2015, 2015–2021 гг.) и лечебное учреждение. Опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) оценивали актуарным методом, методом Kaplan-Meier с лог-ранговым критерием, с помощью регрессии Cox.
Результаты: Всего в АО в анализируемый период в АОКР зарегистрировано 1216 радикальных операций, из них 895 (40%) в Архангельском областном онкологическом диспансере (АКОД), 657 (29%) в трех неспециализированных ЛПУ г. Архангельска (А1, А2, А3), 702 (31%) в ЛПУ области (О). 5-летняя ОСВ больных, прооперированных в АКОД, А1, А2, А3, О составила 76%, 50%, 53%, 73% и 59% ($P < 0,001$), соответственно (рис. 1). После коррекции на стадию и возраст отношение рисков смерти от РОК больных, прооперированных в А1, А2, А3 и О составило сравнительно с АКОД 2,6 ($P < 0,0001$), 2,8 ($P = 0,001$), 0,86 ($P = 0,64$) и 2,0 ($P < 0,0001$). Среди больных РОК III стадии адъювантную химиотерапию в дальнейшем получили 69% больных из АКОД и А3, в других лечебных учреждениях — 24–36%.

Заключение: Выживаемость больных РОК, прооперированных в неспециализированных лечебных учреждениях, существенно ниже чем онкологической клинике. Возможная причина — неполный объем рекомендованного лечения. Требуется углубленный анализ других причин и последующие корректирующие мероприятия.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ПИЩЕВОДА ТОЛСТОЙ КИШКОЙ

И.А. Ильин, В.Т. Малькевич, А.Ю. Баранов, А.В. Камышников

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *ileus@tut.by*

Цель: Оценить взаимосвязь этапности толстокишечной пластики пищевода и выживаемости онкологических пациентов с сопутствующей респираторной патологией.
Материалы и методы: В условиях нетрансплантабельности желудка и тонкой кишки при хирургическом лечении по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода толстокишечная пластика пищевода предпринята у 110 пациентов. Из них у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — в 55,4% (61/110) наблюдениях. При этом в случаях наличия диагноза ХОБЛ с целью снижения общей травматичности и сокращения продолжительности хирургических вмешательств предпочтение отдавалось использованию двухэтапного подхода, когда эзофагопластика носила реконструктивный характер и выполнялась в виде самостоятельного хирургического этапа (n = 40). Напротив, одноэтапная хирургия с первичной эзофагопластикой применялась в 1,9 раза реже (n = 21).
Результаты: Анализ на всей когорте показал, что проведение первичной эзофагопластики (n = 21) у пациентов с ХОБЛ (n = 61) обнаруживает негативную ассоциацию с риском смерти от всех причин (ОР 2,19 [95% ДИ 1,19–4,04], Pcox = 0,012). Вместе с тем выбор в пользу применения загрудинной толстокишечной эзофагопластики среди пациентов с наличием сопутствующей ХОБЛ в виде самостоятельной реконструктивной операции (n = 40) по сравнению с первичной эзофагопластикой (n = 21) демонстрирует протективный эффект, выражающийся в снижении риска смерти от всех причин в 2,2 раза (ОР 0,46 [95% ДИ 0,25–0,84], Pcox = 0,012), и сопровождается увеличением 1-летней общей выживаемости с 50,8% до 72,5%, 3-летней — с 18,3% до 47,5%, 5-летней — с 9,1% до 30,5%, 7-летней — с 9,1% до 24%, 10-летней — с 9,1% до 18%, медианы выживаемости — с 14 до 28,1 мес. (Plogrank = 0,010).
Заключение: Общая выживаемость онкологических пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, перенесших хирургическое лечение по поводу карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода с пластикой пищевода толстой кишкой, определяется в том числе и сопутствующей респираторной патологией. Разделение хирургического метода лечения на самостоятельные органоуносящий и пластический этапы обладает потенциалом в отношении уменьшения общей травматичности хирургической операции и сопровождается снижением риска смерти от всех причин среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ С ФОРМИРОВАНИЕМ «ИСКУССТВЕННОГО ЖЕЛУДКА» ПО Г.В. БОНДАРЮ

И.Е. Седаков, А.И. Ладур, А.Ю. Попович, А.Н. Заика, А.В. Глотов, М.Д. Кондаков, А.А. Шевцов, М.П. Федченко

Место работы: *Республиканский онкологический центр им. Г.В. Бондаря, Донецк*

Эл. почта: *glotov1712@gmail.com*

Цель: Оценить качество жизни больных после гастрэктомии с формированием «искусственного желудка» по Г.В. Бондарю.
Материалы и методы: После гастрэктомии утрачиваются основные функции желудка: секреторная, моторно-эвакуаторная, всасывательная, экскреторная, инкреторная, защитная, рецепторная, гемопоэтическаяа. В Республиканском онкологическом ценетре им. проф. Г.В. Бондаря был предложен метод формирования «искусственного желудка», (патент на изобретение RUS 244501821.04.2010), который обеспечивает частичное восстановление некоторых функций желудка: резервуарной, моторно-эвакуаторной и частично защитной, утраченных вследствие удаления органа. По данной методике с 2005 года по настоящее время прооперировано 282 больных. Функциональные результаты и качество жизни больных, прооперированных по заявленной методике, оценивалось на основании изучения индекса массы тела, анкет качества жизни EORTC QLQ- C30, QLQ- STO22 и результатам рентгенкинематографии (прохождение контрастного вещества по желудочно-кишечному тракту в режиме реального времени). Данное изучение проводилось через 3,6,9,12,24,36 месяцев после операции. Под наблюдением на протяжении 36 месяцев после операции находилось 103 пациента (36%) от общего числа прооперированных больных по заявленной методике.
Результаты: Результаты оказались следующими: 85% опрошенных больных по анкетам EORTC QLQ- C30, QLQ-STO22 оценили свое качество жизни на «отлично» и «хорошо», 15% — на «удовлетворительно»; среднее значение индекса массы тела у больных, прооперированных

по заявленной методике, спустя 36 месяцев составило 19,3 кг/м². Рентгенкинематография позволяет проследить порционное продвижение пищи из пищевода в резервуар, задержку пищи в резервуаре до 2 часов, порционное ее продвижение в двенадцатиперстную кишку, обнаружение контрастного вещества с пищей в слепой кишке через 4 часа после приема.

Заключение: Разработанный метод реконструкции после гастрэктомии позволяет обеспечить хорошее качество жизни больных, оптимальные функциональные результаты за счет предотвращения рефлюкс-эзофагита, стеноза ПКА, воссоздания резервуарной функции желудка, восстановления пассажа пищи через ДПК.

ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ МОЛЕКУЛЫ CTLA-4 И ЕЕ ЛИГАНДА B7–2 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А.В. Четверяков

Место работы: *ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия*

Эл. почта: *yasnogorsk94@gmail.com*

Цель: Изучить уровень цитотоксического Т-лимфоцитарно-ассоциированного белка-4 (CTLA-4) и его лиганда B7.2 в сыворотке крови и опухолевой ткани и оценить диагностическую значимость данных показателей у больных с опухолями толстого кишечника.

Материалы и методы: Основную группу наблюдения составили 44 больных с колоректальным раком. Контрольная группа — 25 пациентов, оперированных в плановом порядке (пластика колостомы), сформированной ранее по поводу травмы толстой кишки. Концентрацию CTLA-4 и B7.2 определяли в сыворотке крови, а также в супернатанте гомогенате ткани опухоли и лимфатических узлов с помощью метода проточной цитофлуометрии. Статистическая обработка результатов проведена с применением непараметрического метода Манна-Уитни (U).

Результаты: Установлено, что у пациентов с раком толстой кишки уровень CTLA-4 в сыворотке крови увеличивается в 2,77 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Концентрация CTLA-4 в ткани новообразования у пациентов с КРР была выше аналогичного показателя группы контроля в 2,34 раза ($p = 0,007$). Концентрация лиганда B7.2 в сыворотке крови у пациентов с КРР превышала данный показатель в группе контроля в 2,51 раза ($p = 0,002$). Концентрация лиганда B7.2 в ткани опухоли у пациентов с КРР превышала таковую в группе контроля в 1,68 раза ($p = 0,004$). При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что уровень CTLA-4 в сыворотке крови имеет умеренную корреляционную связь с уровнем CTLA-4 в ткани ($\rho = 0,37$, $p < 0,01$). Между тем, отмечается заметная корреляционная связь между уровнем белка CTLA-4 и лигандом B7.2 в сыворотке крови ($\rho = 0,57$, $p < 0,01$). В то же время, в ткани между вышеуказанными мембранными молекулами имеется слабая прямая корреляционная связь ($\rho = 0,28$, $p = 0,004$). При анализе полученных данных определены параметры, которые имеют значимость в структуре диагностики. Разработана математическая модель в виде уравнения, предложен коэффициент отражающий вероятность онкологической патологии толстого кишечника (К). При значении коэффициента $K \geq 0,59$ диагностируется развитие онкологической патологии толстого кишечника. Для группы контроля данный показатель (К) составляет 0,40 [0,36; 0,50], для пациентов с онкологической патологией — 0,86 [0,82; 0,87]. В группе контроля $K \geq 0,59$ встречалось в 20% случаев, у больных онкологической патологии — в 94,2% случаев ($x^2 = 53,14$, $df = 1$, $p < 0,001$). Чувствительность данного заключения составляет 0,94, специфичность — 0,80, точность — 0,90 (AUC = 0,88 [95% CI 0,79–0,97], $p < 0,001$). На основании этих параметров разработана компьютерная программа для определения вероятности наличия онкологической патологии толстого кишечника.

Заключение: Полученные данные демонстрируют увеличение уровня CTLA-4 и его лиганда B7.2 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком, а также их прямую корреляционную связь друг с другом, что позволяет предположить роль этих белков в патогенезе «ускользания» опухолевых клеток от иммунного надзора при раке толстого кишечника. На основании установленных закономерностей создана программа ЭВМ для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника.

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

И.Е. Седаков[1,2], С.Э. Золотухин[1,2], Г.Е. Полунин[1], А.А. Хачатрян[2]

Место работы: *1. ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк 2. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, Донецк*

Эл. почта: *prorektor-lech@dnmu.ru*

Цель: Оценить результаты комплексного лечения рака прямой кишки (РПК) у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженной сопутствующей патологией.

Материалы и методы: Проанализированы результаты лечения 206 пациентов, старше 60 лет с РПК, находившимся на лечении в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г.В. Бондаря за период с 2001 по 2020 годы. Этой группе пациентов, учитывая анатомические особенности строения толстой кишки, выполнены брюшно-анальные

резекции прямой кишки (ПК) с расширенной мобилизацией для низведения трансплантата. У 168 пациентов (81,6 ± 2,7%) на этапе обследования и подготовки к оперативному лечению была выявлена и проводилась коррекция выраженной сопутствующей патологии (СП). Эти пациенты и составили основную группу (ОГ).

Результаты: Лиц пожилого возраста (ПВ), 60–75 лет, было 130 (77,4 ± 3,2%), старческого (СВ), старше 75 лет — 38 (22,6 ± 3,2%). Мужчин было 102 (60,7 ± 3,8%), женщин — 66 (33,3 ± 3,8%). Городских жителей — 134 (79,8 ± 3,1%), жителей сельской местности — 34 (20,2 ± 3,1%). Наиболее часто мы наблюдали наличие СП со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) — 78 (46,4 ± 3,8%). Варикозную болезнь наблюдали у 40 (23,8 ± 3,3%), патологию со стороны мочевыделительной системы — у 24 (14,3 ± 2,7%), сахарный диабет — у 12 (7,1 ± 2,0%), обострение язвенной болезни — у 8 (4,8 ± 1,6%), желчекаменную болезнь — у 4 (2,4 ± 1,2%), хронические обструктивные заболевания лёгких — у 2 (1,2 ± 0,8%). У 22 (13,1 ± 2,6%) пациентов в ближайшем послеоперационном периоде наблюдали различные виды осложнений: 16 (12,3 ± 2,9%) — в группе пациентов ПВ и 6 (15,8 ± 5,9%) — СВ (p > 0,05). Некроз низведенной кишки: в группе пациентов ПВ — у 10 (7,7 ± 2,3%), СВ — у 4 (10,5 ± 5,0%) (p > 0,05). Пневмонию — у 4 и синдром полиорганной недостаточности — у 2 наблюдали только в группе пациентов ПВ. В группе пациентов СВ у 2 пациентов в послеоперационном периоде диагностировали острый инфаркт миокарда, который привёл к летальному исходу. Общая летальность в ОГ составила 6 (3,6 ± 1,4%), 2 от инфаркта миокарда, 4-от перитонита, вследствие некроза низведенной кишки. У 4 (2,4 ± 1,2%) пациентов ОГ, в сроки от 9 до 24 месяцев после операции диагностированы местные рецидивы. У 20 (11,9 ± 2,5%) в сроки от 3 до 32 месяцев отмечена пролонгация опухолевого процесса в виде появления отдаленных метастазов. Показатель общей 5-летней выживаемости составил 56,2%.

Заключение: Около половины пациентов пожилого и старческого возраста (46,4%) страдают выраженной патологией ССС. Подавляющее большинство (79,8%), пациентов с наличием сопутствующей патологии составляют городские жители. Частота ближайших послеоперационных осложнений, в том числе и хирургических, в группах пациентов ПВ и СВ статистически не отличалась. Показатели частоты местных рецидивов, общей 5-летней выживаемости статистически не отличаются от мировых показателей лечения РПК у пациентов пожилого и старческого возраста.

СРАВНЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ (ДО 50 ЛЕТ) С ДИАГНОЗОМ РАК ОБОДОЧНОЙ ИЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.Н. Бурлов, Г.Н. Хрыков, К.Г. Шостка

Место работы: *Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *dikefsound@gmail.com*

Цель: Изучить различия в общей выживаемости между раком ободочной и прямой кишок у пациентов до 50 лет.

Материалы и методы: Для данного пилотного исследования сбор данных проводился в 2010–2019 гг. в отделении хирургических методов лечения (зав. Шостка К.Г.) Ленинградского областного клинического онкологического диспансера. Пациенты были разделены по локализации рака (ободочная или прямая кишка). Критерии включения: возраст 18–49 лет, первичный колоректальный рак, перенесенное хирургическое вмешательство (радикальное или паллиативное). Критерии исключения: неэпителиальные злокачественные новообразования по гистологии, карцинома без выявленного первичного очага, множественный рак, болезнь in situ. Были собраны базовые характеристики, краткосрочные и отдаленные результаты. Первичной конечной точкой была 5-летняя общая выживаемость (от хирургического лечения).

Результаты: В исследование было включено 74 пациента, 44 имели рак ободочной кишки (группа «ободочная»), 30-рак прямой кишки (группа «прямая»). Основные характеристики представлены в таблице 1. Был выявлен значимый дисбаланс между группами по ИМТ (p = 0,012) и по стадиям (p = 0,04). По остальным показателям значимых различий нет. Общая 5-летняя выживаемость (рис. 1) у группы «ободочная» составила 30,5% (95% ДИ 17,9–51,8), «прямая» — 54,9% (95% ДИ 36,4–82,9). Результат однофакторной регрессии в таблице 2. Можно ли сделать вывод, что группа «прямой» имеет на 56% ниже (!) риск неблагоприятного исхода по сравнению с «ободочной»? По стадиям общая 5-летняя выживаемость (рис. 2) составила: I — 100%, II — 64,5%, III — 49,5%, IV ¬– 0%. Результаты однофакторной регрессии в таблице 2, которые обусловлены изначальным дисбалансом. Дополнительно были оценены результаты по ИМТ. После анализа данных выявлено, что по 23 наблюдениям нет данных о выживаемости, что может влиять на качество результатов. После построения прямого ациклического графа (DAG, рис. 3) было решено провести многомерный анализ (таблица 2) для исключения эффекта конфаундинга (вмешивающихся факторов). Учитывая скорректированные результаты, можно сделать вывод, что стадия (IV значима) и ИМТ были вмешивающимися факторами при одномерном анализе по локализации, которые на самом деле влияли на дальнейший прогноз. При обработке данных важно рассма-

тривать другие возможные причины получения результатов (например, вмешательство третьей переменной), иначе можно получить искажения (переоценка или недооценка). Однако точность каждой модели на данный момент вызывает сомнения в связи с малым количеством наблюдений, что также необходимо учитывать в дальнейших исследованиях.

Заключение: Таким образом, по нашим результатам можно сделать вывод, что у молодых пациентов (до 50 лет) разные локализации опухоли (ободочная или прямая кишка) не имеют значимых различий в общей 5-летней выживаемости.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ И ИПИЛИМУМАБОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЛИМЕЛЛЯРНОГО ВАРИАНТА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Т.А. Санникова, О.А. Орлов, И.В. Вольф

Место работы: *ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия*

Эл. почта: *doctoron@mail.ru*

Цель: Поделиться клиническим опытом использования новой комбинации иммунотерапии в лечении гепатоцеллюлярного рака.

Материалы и методы: В данной статье использованы анализы данных истории болезни пациентки с фиброламеллярным вариантом гепатоцеллюлярным рака, которая получает во второй линии комбинированную иммунотерапию препаратами ниволумаб и ипилимумаб после прогрессирования на первой линии терапии сорафенибом.

Результаты: Пациентка на момент постановки диагноза 31 год с Диагнозом: Гепатоцеллюлярный рак IVA ст (pT3 cN1 M1) мтс в поджелудочную железу, mts в заднем Дугласе, 05.2020-биопсия печени под УЗИ навигацией, BCLC: C Г. И: фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярного рака. Получает комбинированную иммунотерапию во второй линии ниволумабом и ипилимумабом, после прогрессирования на предшествующей терапией сорафенибом (1 год).На фоне проводимого лечения у пациентки отмечается положительная динамика, ввиде частичного ответа опухоли с резорбцией опухолевых узлов на 70%. Курсы комбинированной иммунотерапии осложнились эпизодом иммуноопосредованного гепатита 3–4 степени, что потребовало назначения глюкокортикостероидов в дозировке 1–2 мг/кг.В дальнейшем пациентке была продолжена моноиммунотерапия ниволумабом в дозировке 480 мг 1 раз в 4 недели, монотерапия осложнилась иммуноопосредованным гепатитом 2–3 степени, что так же потребовало назначение глюкокортикостероидов в меньшей дозировке (1 мг/кг). В настоящее время пациентка продолжает получать терапию со стабилизацией заболевания.Длительность терапии и длительность ответа в настоящее время составляет 15 месяцев.

Заключение: Таким образом комбинированная иммунотерапия может являться вариантом второй линии терапии у пациентов с фиброламеллярным вариантом гепатоцеллюлярного рака, несмотря на то, что данные пациенты практически не включались ни в одно исследование по использованию иммунотерапии в лечении гепатоцеллюлярной карциномы.

При анализе литературных данных имеется небольшое количество клинических случаев с применением иммунотерапии, и это как правило моноиммунотерапия анти PD 1 или комбинированная иммунотаргетная терапия, как одним из предикторов ответа предлагают использовать микросателитную нестабильность опухоли, однако экстраполируя данные по лечению других опухолей комбинацией анти PD 1 и антиCTLA препаратов, возможно что для гепатоцеллюлярного рака это не будет иметь принципиального значения, и в то же время, это может явиться предиктором ответа для пациентов с фиброламеллярным вариантом гепатоцеллюлярной карциномы

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В РКОД Г. ИЖЕВСК

Е.Н. Овсиенко

Место работы: *БУЗ УР «РКОД им С.Г. Примушко МЗ УР», Ижевск, Россия*

Эл. почта: *ovsilena@mail.ru*

Цель: На основании анализа диагностического и лечебного процесса пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта в РКОД г. Ижевск дать рекомендации по их совершенствованию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных Популяционного ракового регистра УР, полученных методом сплошной выборки из амбулаторных медицинских карт пациентов (форма №025/у) с НЭО различных отделов ЖКТ, получавших лечение в РКОД г. Ижевска в период с 2019 по 2021 год, статистическая обработка данных.

Результаты: Всего проанализировано 95 амбулаторных карт пациентов с НЭО различных отделов ЖКТ, находившиеся на обследовании и лечении с 2019 по 2021 год в БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко МЗ РФ» г. Ижевск. В общей группе обследованных онкологический процесс I стадии диагностирован у 52 (54.7%) больных, II стадии — у 10 (10.5%), III стадии — у 11 (11.6%), IV стадии — у 22 (23.2%). Отдаленные метастазы у больных генерализованными НЭО ЖКТ выявлены в печени у 12 (55%) пациентов, в лимфоузлах — 6 (27%), в брюшине — 3 (13%),

в костях — 1 (5%). Выявлено, что средняя продолжительность времени от возникновения клинических проявлений заболевания до установления окончательного диагноза у больных с НЭО составила 18,1 мес., была наименьшей у пациентов НЭО червеобразного отростка — 1,5 мес., прямой кишки — 4,7 мес. и ободочной кишки — 7,2 мес.; наибольший — у больных с НЭО тонкой кишки — 42,6 мес. **Лабораторная диагностика заключалась в выполнении пациентам исследования уровня общих маркёров:** хромогранина-А (ХГ-А, n = 68/71,2%, норма: 0–108 нг/мл). В случаях наличия карциноидного синдрома у пациентов исследовали уровень серотнина (n = 56/58,9%, норма: 36–82 нг/мл) и 5-гидрокси-индолуксусной кислоты (5-ГИУК, n = 0/0%, норма: 0–60 нг/мл). Изучение информативности инструментальных методов диагностики позволило установить, что в выявлении НЭО верхних (желудок) и нижних отделов (толстая и прямая кишка) ЖКТ применение современных эндоскопических методов исследований (фиброгастроскопии и фиброколоноскопии) позволило определить локализацию опухоли во всех случаях. Наибольшие трудности представляла диагностика НЭО тонкой кишки, что отчасти обусловлено ограниченной доступностью современных методов её оценки. Основным методом диагностики и оценки распространенности онкологического процесса являлась спиральная компьютерная томография (СКТ, n = 73 из 95/76,8%). Магнитно-резонансную томографию выполняли 19 из 45 пациентам (38,8%). Патоморфологическая верификация опухолевого процесса является необходимой составляющей для выбора оптимальной лечебной тактики у больных с НЭО ЖКТ. С целью определения достоверности результата гистологического исследования, проведено сопоставление достоверности результатов гистологической оценки и степени злокачественного потенциала опухолей, установленной при иммуногистохимической диагностике. Установлено, что при гистологическом исследовании биоптатов опухолей желудка морфологический диагноз НЭО подтвержден в 24 (77,4%) из 31исследований, тонкой кишки — в 21 (72,4%) из 29, червеобразный отросток в 4 (66,7%) из 6, толстой кишки в 7 (77,8%) из 9, прямая кишка в 9 (64,9%) из 14. Полученные результаты свидетельствуют, что частота ошибочной верификации морфологической структуры НЭО по данным гистологического исследования биоптатов является достаточно высокой. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов при помощи реакций позволило установить морфологический диагноз НЭО — в 95 (100%) из 95 случаев. В группе больных локализованными формами НЭО ЖКТ (I–II стадия по системе TNM) доминирующим вариантом являлось радикальное хирургическое лечение, которое было проведено у 62 (100%) из 62 обследованных пациентов. В группе оперированных пациентов НЭО желудка эндоскопическое удаление опухоли выполнено у 25 (92,6%) больных в объеме эндоскопической полипэктомии (ЭПЭ) — у 4, эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) — у 21. Резекционные вмешательства выполнены у 2 (7,4%) пациентов НЭО в объеме резекции желудка — у 1, гастрэктомии — у 1. В группе больных локализованными формами НЭО тонкой кишки у 10 из 11 наблюдаемых пациентов выполнена резекция кишки с опухолью. Эндоскопическое удаление НЭО тонкой кишки в объеме петлевой резекции слизистой с новообразованием удалось выполнить только у 1 пациента. У 4 из 11 пациентов при динамическом наблюдении сохранялся выраженный карциноидный синдром, повышение в крови уровень Серотонина, поэтому с целью недопущения дальнейшего роста опухолей была назначена лекарственная терапия (биотерапия) синтетическими аналогами соматостатина — «октреотид-депо». Хирургическое лечение было проведено в соответствии с существующими требованиями онкологической радикальности в объеме резекции либо удаления органа с опухолью. Радикальное хирургическое лечение проведено у 9 из 11 пациентов. Лекарственная терапия проводилась после хирургического лечения, применяли у 8 пациентов. Превалирующим вариантом являлась биотерапия (БТ) — использована у 5 пациентов, у 3-вместе с Интерфероном альфа (дополнение к инъекциям аналогов соматостатина для контроля симптомов НЭО и роста опухоли). Наибольшие трудности в выборе тактики лечения представили 22 пациента с генерализованными НЭО. Комбинированное лечение проведено у 11 (50,0%) пациентов, сочетающее различные варианты хирургического вмешательства и лекарственной терапии, лекарственная терапия в качестве единственного метода воздействия на опухолевый процесс применена у 10 (45,5%). Объем хирургического вмешательства определяли с учетом локализации опухоли и её метастазов, объема поражения печени, что позволило распределить пациентов на группы циторедуктивных вмешательств (n = 3/27,3%) и удаления первичной опухоли (n = 8/72,7%). Симптоматическое лечение, обусловленное тяжестью соматического состояния (ECOG > 3), проведено у 1 (4,5%).

Заключение: 1. Клиническая картина заболевания определяется функциональной активностью НЭО. Патогномоничным признаком является карциноидный синдром, который выявлен у 59 (62%) пациентов. НЭО ЖКТ характеризуются неспецифическими клиническими признаками, чаще всего это приливы, боли в животе, диарея, потливость. Бессимптомное течение установлено у 36 (38%) больных, что затруднило диагностику и в 28% случаев привело к выявлению заболевания на стадии диссеминации опухолевого процесса. 2. Лабораторная диагностика не в полном объеме соответствовала клиническим рекомендациям МЗ РФ (Хромогранин А, являющийся обязательным маркером биохимического исследования НЭО, был определен только в 71,2% случаев, серотонин и 5-ГИУК в 58,9% и 0% соответственно). Стандарты инструментальной диагностики так же не были соблюдены в полной мерее (особенно эндоскопические и лучевые методы). 3. С целью определения достоверности результатов гистологического исследования, проведено сопоставление их с данными иммуногистохимического метода. Полученные результаты свидетельствуют, что частота

ошибочной верификации морфологической структуры НЭО по данным гистологического исследования биоптатов является достаточно высокой. 4. Выбор тактики и качество лечения пациентов с НЭО ЖКТ соответствовало клиническим рекомендациям МЗ РФ.

Рекомендации: 1. Пациентов с карциноидным синдромом следует направлять на консультации к узким специалистам (кардиологам, эндокринологам, гинекологам) для проведения дифференциальной диагностики НЭО с другими заболеваниями. 2. Необходимо увеличить количество диагностикумов для определения основных опухолевых маркеров при НЭО (хромогранин А, серотонин) и оплачивать исследования из фондов ОМС. 3. Целесообразно добавить онкомаркер 5-ГИУК в схему диагностики НЭО, так как согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ его определение является обязательным в лабораторной диагностике карциноидного синдрома. 4. При подозрении на наличие НЭО ЖКТ следует обязательно проводить эндоскопические методы диагностики (ФГДС, ФКС). При диагностике опухолевого образования тонкой кишки необходимо выполнять СКТ в режиме энтерографии, а также ФКС с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. 5. Выполнение ПЭТ-КТ с 68Ga-DOTA-TATE обосновано пациентам генерализованными НЭО, у которых другие методы лучевой диагностики не позволяют определить локализацию первичного очага. 6. Необходимо обязательно проводить ИГХ-исследование при морфологической верификации диагноза у пациентов с подозрением на НЭО. 7. При морфологической диагностике следует обязательно проводить подсчет индекса пролиферативной активности опухоли или количество митозов в клетке, что определяет диагноз, и корректирует тактику ведения пациентов. 8. С целью улучшения качества диагностики НЭО ЖКТ, целесообразно проведение санитарно-просветительной работы среди терапевтов и узких специалистов, для ознакомления их с данной категорией опухолевой патологии.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ FLOT ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

К.А. Оганян, А.А. Мусаелян, С.В. Лапин, Т.В. Купеческая, А.А. Сверчкова, М.А. Беляев, А.А. Захаренко, С.В. Орлов

Место работы: *ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи, Россия*

Эл. почта: *oganyankarina00@gmail.com*

Цель: Определение молекулярных предиктивных маркеров эффективности периоперационной химиотерапии FLOT у пациентов с местнораспространенным раком желудка (РЖ).

Материалы и методы: Ретроспективное исследование включало 185 пациентов. Во всех собранных образцах определен статус HER2 и микросателлитной нестабильности (МСН). Из них 45 пациентов с местнораспространенным T2–4N1–2M0 РЖ, которым выполнена гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2 и проведена периоперационная химиотерапия в режиме FLOT. Определение МСН осуществлялось с помощью маркеров NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26 путем фрагментного анализа. Обнаружение амплификации гена HER2 проводили с использованием флуоресцентной гибридизации in situ. Также 19 пациентам проводилось определение изменения копийности генов FGFR1, FGFR2, KRAS, MET, EGFR, CCND1, MYC с помощью мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов. Конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективных ответов (ЧОО).

Результаты: Наличие МСН было выявлено в 4,8% (9/185) случаев РЖ. Показана взаимосвязь МСН с пожилым возрастом ($p = 0,005$), низкой степенью дифференцировки ($p = 0,011$), наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ($p = 0,0004$) и высоким предоперационным уровнем Ca72–4 ($p = 0,025$). Распространенность амплификации HER2 составила 7,5% (14/185) и была ассоциирована с низкой степенью дифференцировки ($p = 0,048$) и метастазированием в регионарные лимфатические узлы ($p = 0,037$). ВБП у пациентов с HER2-положительным РЖ, получавших периоперационную химиотерапию FLOT (4/45), была достоверно ниже, чем у больных с HER2-отрицательным РЖ: медиана составила 156 и 317 дней соответственно ($p = 0,0006$). Корреляции между альтерацией и объективным ответом не было выявлено ($p = 1,0$). ВБП у больных РЖ с амплификацией KRAS (3/19) была достоверно ниже по сравнению с пациентами без амплификации KRAS: медиана составила 98 и 327 дней соответственно ($p < 0,0001$). Не было связи между увеличением количества копий KRAS и ЧОО ($p = 1,0$). Для МСН и других изученных маркеров не было обнаружено статистически значимой связи с ВБП и ЧОО ($p > 0,05$).

Заключение: Наличие HER2 и амплификации KRAS могут служить предиктивными маркерами неэффективности периоперационной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местнораспространенным РЖ.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ И РЕКТОСИГМОИДНОГО ПЕРЕХОДА

Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, И.С. Пикушин, М.В. Толстых

Место работы: *ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова» Рязань, Россия; ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер» Рязань, Россия*

Эл. почта: *pikushini@gmail.com*

Цель: Изучить структуру и факторы риска развития интраоперационных осложнений у пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода.

Материалы и методы: Проанализированы результаты лечения 170 больных с аденокарциномой прямой кишки или ректосигмоидного перехода, которым выполнялось хирургическое вмешательство в сочетании с частичной или тотальной мезоректумэктомией. Исследование носило ретроспективный характер. Изучались следующие показатели: пол, ИМТ, возраст, наличие предварительной разгрузочной стомы, хирургический доступ, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии, вынужденную мобилизацию левого изгиба толстой кишки, предварительное проведение неоадъювантной химиолучевой терапии. Взаимосвязь интраоперационных осложнений с факторами риска проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, силу связи между наличием фактора и исходом оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio/OR).

Результаты: Интраоперационные осложнения были зафиксированы в 21 случае (12,35%). В структуре осложнений наиболее часто встречались перфорация стенки толстой кишки (33,3%) и дефекты наложения анастомоза (28,6%). Травма стенки влагалища (14,3), ранение мочеточника (9,5%), клинически значимые кровотечения (9,5%) встречались реже. Статистически значимо на вероятность развития интраоперационных осложнений повлияло проведение неоадъювантной химиолучевой терапии (p = 0,016). У этих пациентов риск несостоятельности был выше в 3,4 раза. При этом мужской пол (p = 0,159; OR = 2,28 CI [0,84; 6,19]), возраст старше 60 лет (p = 0,208; OR = 0,49 CI [0,19; 1,25]), ИМТ (p = 0,658; OR = 0,73 CI [0,29; 1,83]), наличие разгрузочной стомы (p = 0,687; OR = 2,14 CI [0,41; 11]), уровень перевязки нижней брыжеечной артерии (p = 0,797; OR = 0,78 CI [0,30; 2,10]), проведение мобилизации левого изгиба (p = 0,208; OR = 2,00 CI [0,80; 5,22]), хирургический доступ (p = 0,171; OR = 0,36 CI [0,10; 1,29]) статистически достоверной связи с развитием интраоперационных осложнений не продемонстрировали.

Заключение: Хирургическое лечение рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода не редко сопровождается развитием интраоперационных осложнений. В нашем исследовании независимым фактором, статистически значимо связанным с риском возникновения интраоперационных осложнений являлось проведение неоадъювантной химиолучевой терапии. Это указывает на необходимость применения методов профилактики развития интраоперационных осложнений у данной категории больных.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ОЛИГОМЕТАСТАЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИИ ОНКОГЕНА K-RAS В РАЗЛИЧНЫХ ЭКЗОНАХ

Н.П. Ширяев[1,2], С.В. Чепоров[1,2], В.Н. Малашенко[2], Ю. А Кесельман. 2, А.Е. Акимова[2], В.В. Милафетнова[2]

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

Эл. почта: *shiryaev.nikolay89@mail.ru*

Цель: Оценить результаты лечения и выживаемость пациентов с мКРР в зависимости от мутации онкогена K-RAS в различных экзонах, при проведении комбинированного лечения в зависимости от количества метастазов в печени.

Материалы и методы: Проведен анализ 135 пациентов в Ярославской областной онкологической больницы с мКРР, которые находились на лечении в период с 2015 по 2022 гг. Средний возраст больных составил 628,7 года. На первом этапе проведено молекулярно-генетическое исследовании мутации онкогена K-RAS в различных экзонах. В данной группе мужчины составили — 50,4% (n = 68), женщины — 49,6% (n = 67). Всем пациентам проводилось хирургическое лечение и химиотерапия по схеме FOLFOX6, с добавлением таргетного препарата Бевацезумаб. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от мутации онкогена K-RAS в различных экзонах: 1 гр. — 2 экзон (G12,13 кодон) = 73,3% (n = 99); 2 гр. — 3 экзон (кодон Q 61) = 3% (n = 4); 3 гр. — 4 экзон (кодон A146, 117) = 8,9% (n = 12); 4 гр. — неизвестный экзон = 14,8% (n = 20). В зависимости от количества метастазов в печень пациенты были разделены на две подгруппы. В подгруппу А вошли больные, у которых при проведении контрастных методов обследования, обнаружены олигометастазы в печени. В подгруппу В — множественные метастазы в печень. Статистическая обработка данных проводилась программой StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com. Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась методом Каплана-Мейера. Достоверность предикторов оценивалась с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса с зависящими от времени ковариантами.

Результаты: В подгруппе А ОВ составила 19,7 мес., что достоверно выше чем в подгруппе В, где ОВ 15,2 месяца

(p = 0,00088). Наилучшие показатели ОВ зарегистрированы при наличии мутации онкогена K-RAS в 3 гр. — 4 экзон (кодон A146, 117), результат 27,4 мес. (p = 0,48930). При анализе подгруппы А, самые высокие показатели в 3 группе — 4 экзон (кодон A146, 117), результат 36,0 мес. В подгруппе В наилучшие показатели ОВ у 3 группы — 4 экзон (кодон A146, 117), результат 30,8 мес. Наихудший показатель в подгруппе В 2 гр. — 3 экзон (61 к) — 16,8 мес.

Заключение: K-RAS мутации при мКРР имеют различное клиническое течение в зависимости от экзонов, подверженных мутации. Комбинированное лечение, направленное на удаление олигометастазов, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с данной патологией, что подтверждают результаты нашего исследования. Наилучшие показатели ОВ отмечаются у пациентов, имеющих олигометастазы в печени и мутации в 4 экзоне (кодон A146, 117), наихудший прогноз при наличии множественных метастазов с мутацией в 3 экзоне (61 к).

КРИОДЕСТРУКЦИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

М.Д. Ханевич[1,2], А.А. Перминова[1,2], Р.В. Фадеев[3]

Место работы: *1. СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. Центр амбулаторной онкологической помощи ГП №106, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *al.perminova1907@yandex.ru*

Цель: Проанализировать результаты применения криодеструкции у больных с местнораспространенным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы: Мы провели исследование с 2019–2022 гг., включающее 42 (100%) пациента, с верифицированным протоковым раком поджелудочной железы, которым в силу местной распространенности опухолевого процесса, выполнить радикальную операцию не представилось возможным. Было осуществлено интраоперационное кривовоздействие на пораженную опухолью часть поджелудочной железы. Локализация рака у 17 (40,5%) больных наблюдалась в теле поджелудочной железы, у 10 (23,8%) больных в головке с переходом на тело, у 8 (19%) больных в области тела с поражением хвоста поджелудочной железы, у 7 (16,7%) больных имело место тотальное поражение органа. Неректабельность во всех случаях была связана с распространением опухолевого процесса на магистральные сосуды: верхнебрыжеечная и воротная вены, чревный ствол и верхнебрыжеечная артерия. Выполнение гибридного характера вмешательства препятствовал неблагоприятный коморбидный фон. Кривовоздействие осуществлялось в качестве паллиативного вмешательства. Цель его состояла в криодеструкции максимального объема опухолевой ткани и, таким образом снижение болевого и интоксикационного синдромов, замедление прогрессирования опухолевого процесса и, как следствие, продление жизни на фоне улучшения его качества. С этой целью использовали криоустановку КРИО-МТ, отечественного производства, а также аппликаторы из никелида титана с жидким азотом. Зона заморозки охватывала всю опухолевую ткань. Принцип кривовоздействия состоял в быстром охлаждении опухоли до –185° С с последующим ее медленным оттаиванием. Всего за операцию производилось от 3 до 5 сеансов подачи холода.

Результаты: Результаты лечения сравнивали с группой больных 28 человек которым в силу различных обстоятельств криометод не применялся. К ним относятся больные с ECOG больше 2–3, нарушением коагуляции и склонностью к кровотечениям, тяжелой сердечно-легочной дисфункцией, наличием асцита и повышенным уровнем внутрибрюшного давления, обструкцией желчных протоков и пищеварительного тракта. Статистической разницы в клинической стадии рака поджелудочной железы в двух группах не было (P = 0,9600). Кроме того, также не было существенной разницы в размере опухолей (среднее ± стандартное отклонение, 4,72 ± 2,0 см против 4,23 ± 1,9 см в группе криотерапии; P = 0,6922) между двумя группами. Результаты анализа лечения больных раком поджелудочной железы после кривовоздействия показали эффективность метода в качестве оказания паллиативной помощи по сравнению с группой больных, которым криодеструкция не применялась. Так, у этой группы пациентов в 1,5 раза увеличилась продолжительность жизни, болевой синдром уменьшился через 12 часов после операции и полностью исчезал спустя 3 ± 2 дня. Факторы воспаления в сыворотке крови и уровень амилазы повышались в течение трех дней после криодеструкции, но острого панкреатита не возникало. Серьезных осложнений, таких как желчеистечение, свищ поджелудочной железы, кровотечение, органная дисфункция у пациентов не наблюдалось. Послеоперационное пребыванием в больнице составило 10 ± 2 дня. Троим больным через 8 месяцев после операции на фоне проведения химиотерапии удалось добиться резектабельности опухоли. Криодеструкция вызывает внезапное и прогрессирующее повреждение опухолевых клеток поджелудочной железы в посткриохирургической зоне вследствие асептического крионекроза и криоапоптоза. Сосудисто-капиллярные изменения и застой кровообращения демонстрируют механизм антиангиогенеза, который вместе с крионекрозом и криоапоптозом является одним из основных механизмов повреждения биологической ткани после низкотемпературного воздействия.

Заключение: 1. Криохирургия является эффективным паллиативным методом лечения рака поджелудочной железы, особенно на поздних стадиях. При некоторых нерезектабельных заболеваниях может быть предложена для уменьшения объема опухоли и повышения чувствительности

к химиотерапии или лучевой терапии. 2. Снижение болевого синдрома улучшает качество жизни больных раком поджелудочной железы по сравнению с пероральными анальгетиками путем достижения оптимального обезболивания. 3. Основываясь на текущих данных и нашем первоначальном опыте, криодеструкция представляется потенциально безопасным и многообещающим методом лечения пациентов с местнораспространенным и нерезектабельным раком поджелудочной железы.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА В РЕЖИМЕ FOLFOX-6 В СТАНДАРТНЫХ ДОЗАХ С РЕЖИМОМ FOLFIRINOX С РЕДУКЦИЕЙ ДОЗЫ 5-ФТОРУРАЦИЛА НА 25% У ОСЛАБЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ (ECOG 2–3)

Н.Ю. Соколов, Д.Н. Греков, З.А. Багателия, И.И. Питякина, А.А. Болтикова, В.В. Ертахова

Место работы: *ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *pityakina.irina@mail.ru*

Цель: Оценить эффективность периоперационной полихимиотерапии местно-распространенного рака желудка в режиме FOLFOX-6 в стандартных дозах с режимом FOLFIRINOX с редукцией дозы 5-фторурацила НА 25% у ослабленных больных (ECOG 2–3).

Материалы и методы: В отделении противоопухолевой лекарственной терапии ГКБ им С.П. Боткина в 2020–2022г лечение получали 16 пациентов с диагнозом: Рак желудка T2–4N1–3M0, гистологически аденокарцинома G2–3. Оценка состояния по шкале ECOG 2–3. Все пациенты по данным ИГХ имели отрицательный Her²neu статус. В каждой группе состояло по 8 пациентов; 1 группа получала химиотерапию по схеме FOLFOX в стандартных дозах, вторая группа — по схеме FOLFIRINOX с редукцией дозы 5фторурацила на 25%.

Результаты: По результатам контрольного обследования (КТ ОГК ОБП ОМТ с контрастированием, ЭГДС), после 4 курсов ПХТ, пациентов, получавших FOLFOX6, получены результаты: у 4 (50%) пациентов отмечена стабилизация заболевания по критериям RECIST1.1, у 1 (12,5%) больного зарегистрировано прогрессирование в виде появления mts в печень, у 3 пациентов (37,5%) отмечается положительная динамика в виде уменьшения объема опухоли, количества и размеров регионарных лимфатических узлов. У пациентов из группы, получавших ПХТ в режиме FOLFIRINOX с редукцией на 25%, получены результаты: у 3 (37,5%) пациентов — отмечалась стабилизация онкопроцесса по критериям RECIST1.1, у 5 (62,5%) пациентов отмечался частичный ответ в виде уменьшения объема первичной опухоли, также количества и размеров регионарных лимфатических узлов. 7 пациентам из группы FOLFOX-6, и 8 пациентам из группы FOLFIRINOX, после 4х курсов было проведено оперативное лечение в объеме: гастрэктомия, лимфодиссекция D2. По результатам гистологических исследований в группе пациентов, получавших химиотерапию по схеме FOLFOX — 6, получены следующие результаты: в 2х случаях (28%) отмечается лечебный патоморфоз 2 степени, в 4х случаях (57%) — лечебный патоморфоз 3 степени и в 1 (14%) случае не отмечено лечебного патоморфоза. В группе пациентов, получивших 4 курса химиотерапии по схеме FOLFIRINOX, в 2х случаях (25%) отмечен лечебный патоморфоз 3 степени, в 4х случаях (50%) отмечен лечебный патоморфоз 2 степени, в 1 случае (25%) отмечен лечебный патоморфоз 1 степени; в 1 случае (25%) — не отмечено лечебного патоморфоза. При анализе нежелательных явлений на фоне проведенной ПХТ в группе пациентов, получивших ПХТ в режиме FOLFOX-6 отмечалась гематологическая токсичность: у 5 пациентов (62%) — нейтропения II степени. В группе пациентов получавших ПХТ в режиме FOLFIRINOX, у 6 пациентов (75%) нейтропения II степени, у 4х пациентов нейтропения III степени, у 2х пациентов тромбоцитопения I–II степени. Сенсорная нейропатия I–II степени отмечалась в равной мере в обеих группах. Гастроинтестинальная токсичность I–II степени отмечалась у 7 пациентов (87,5%) из группы, получавших ПХТ в режиме FOLFOX, токсичность I–II степени отмечалась у 4 пациентов (50%), из группы получивших ПХТ в режиме FOLFIRINOX, и III степень токсичности отмечена у 1 пациента (12,5%). В обеих группах было проведено по 4 курса ПХТ, у одного пациента, из группы получивших ПХТ в режиме FOLFIRINOX, очередной курс ПХТ был отложен в связи с развитием гастроинтестинальной и гематологической токсичности III степени.

Заключение: С учетом полученных результатов можно говорить о том, что периоперационная ПХТ в режиме FOLFIRINOX с редукцией 5-фторурацила на 25% показала большую эффективность в сравнении с режимом FOLFOX-6 в стандартных дозах у ослабленных больных с местно-распространенным раком желудка, однако с учетом небольшого числа пациентов результаты требуют дальнейшего анализа на большей группе. Режим FOLFIRINOX несмотря на редукцию дозы 5-фторурацила на 25% является предпочтительным и эффективным у ослабленных больных (ECOG 2–3) и обладает лучшей переносимостью в сравнении со стандартными дозами.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И МУТАЦИЯМИ ОНКОГЕНА RAS В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ

Н.П. Ширяев[1,2], С.В. Чепоров[1,2], А.Е. Акимова. 2, В.В. Милафетнова[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: *vmilafetnova@mail.ru*

Цель: Сравнить выживаемость больных мКРР с «диким типом» гена RAS и мутациями гена RAS в зависимости от количества метастазов в печени.

Материалы и методы: Проанализировано 229 пациента Ярославской областной онкологической больницы с мКРР, которые находились на лечении в период с 2015 по 2022 г. У 135 пациентов выявлены мутации в гене RAS. Средний возраст больных составил 628,6 года. Из данной группы мужчины составили — 50,4% (n = 68), женщины — 49,6% (n = 67). В зависимости от количества метастазов в печени пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли, пациенты, имеющие олигометастазы в печени. Во II группу — больные, у которых обнаружены множественные метастазы. У 94 пациентов выявлен «дикий тип» гена RAS. Средний возраст составил 63 ± 8,2 года. Мужчин — 53,2% (n = 50), женщин — 46,8% (n = 44). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от количества метастазов в печени: 1-я группа — олигометастазы 62,7% (n = 59); 2-я группа — множественные метастазы 37,3% (n = 35). Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась методом Каплана-Мейера.

Результаты: Пятилетняя выживаемость в первой группе составила 69%, во второй группе 24%. Трехлетняя выживаемость в первой группе составила 75%, во второй группе 58%. Наилучшие показатели общей выживаемости зарегистрированы в группе пациентов с «диким типом» мутации онкогена RAS и олигометастазами — 26,0 мес. (95% ДИ: 17,81–27,79, p = 0,03829). В той же группе пациентов, но имеющих множественные метастазы показатель ОВ и составляет 24,5 мес. (95% ДИ: 19,29–27,51 p = 0,01249). Общая выживаемость пациентов с наличием мутаций в гене RAS и олигометастазами составляет 18,8 мес. (95% ДИ: 15,87–23,73 p = 0,02447). Наименьший показатель ОВ отмечается у пациентов с мутацией гена RAS и множественными метастазами печень — 11,7 мес. (95% ДИ: 9,08–18,32 p = 0,03447).

Заключение: Наилучшие показатели МОВ отмечаются при проведении комбинированного лечения олигометастазов с «диким типом» мутации в гене RAS. Пятилетняя выживаемость в 2,8 раза выше в первой группе. У пациентов с «диким типом» мутации и множественными метастазами в печени показатели выживаемости также выше, чем в аналогичной группе с наличием мутации в генах RAS. Показатели ОВ у пациентов с множественными метастазами оказались наименьшими в группе пациентов с мутацией RAS.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ (НЕОАДЪЮВАНТНОЙ) ХИМИОТЕРАПИИ (АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ)

Г.Н. Хрыков[1], С.А. Савчук[2], С.М. Сорока[1], В.Н. Цыган[2], В.Н. Анисимов[3]

Место работы: *1. ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер имени Л.Д. Романа», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБВОУ «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *ghrykov@mail.ru*

Цель: Оценить эффективность нутритивной поддержки (НП) гиперкалорическими высокобелковыми питательными смесями у больных МРРЖ, получающих НАПХТ, путем анализа нежелательных явлений (НЯ).

Материалы и метод: Для ретроспективного анализа использовали данные электронных медицинских карт. В период с 2019 по 2022 годы в химиотерапевтическом отделении ГБУЗ «ЛОКОД имени Л.Д. Романа» 98 больных МРРЖ получали НАПХТ по схеме FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил — 1 раз в 14 дней). НЯ, связанные с введением химиотерапии классифицировали по CTCAE (версия 5.0). Нутритивный статус больных определяли при помощи шкалы NRS-2002. В группе НАПХТ с НП (n = 53) в дополнение к обычному питанию использовали гиперкалорические высокобелковые питательные смеси из расчета не менее 18 дополнительных граммов белка в сутки. В группе контроля (n = 45) пациенты во время проведения НАПХТ питались привычной пищей, без использования НП.

Результаты: В анализ было включено 98 пациентов с МРРЖ. Средний возраст больных значимо не отличался (p = 0,384). До начала НАПХТ более 85% пациентов в обеих группах имели нутритивную недостаточность, 24 (45,3%) больных в группе НАПХТ с НП и 18 (40%) в группе НАПХТ без НП отмечали снижение массы тела более, чем на 10% от за последние 3 месяца. НЯ по CTCAE 1 степени значимо не отличались (p > 0,05). НЯ в группе НАПХТ с НП и НАПХТ без НП 2 степени имели 27,3% и 43,7%, 3 степени — 17,2% и 32,4%, 4 степени — 2,1% и 4,5%, соответственно (p < 0,05).

Заключение: Большинство больных МРРЖ имеют нутритивную недостаточность перед началом периоперационной (неоадъювантной) химиотерапии. Использование нутритивной поддержки значимо снижает риски развития нежелательных явлений во время проводимой НАПХТ.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННЫМ СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ ОПУХОЛЕВЫМ СТЕНОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.А. Захаренко, А.А. Свечкова, А.Х. Хамид, М.А. Беляев, К.Н. Вовин, Д.А. Зайцев, Р.В. Курсенко

Место работы: *ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *svechkova-95@mail.ru*

Цель: Улучшить результаты лечения больных местно-распространенным раком желудка (РЖ), осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, используя комбинированный подход к неоадъюватному лечению.
Материалы и методы: Проспективное, сравнительное, одноцентовое клиническое пилотное исследование. В исследование включено 30 пациентов ECOG 0–1, старше 18 лет, с гистологически верифицированным РЖ cT ≥ 2M0, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом. Первичная конечная точка: время эвакуации контрастного вещества (КВ) из желудка. Вторичные конечные точки: степень регрессии опухоли по критериям Mandard, оценка качества жизни по опроснику EORTIC QLQ-C30, оценка нутритивного статуса по опроснику NRS-2002, наличие осложнений по критериям Clavien-Dindo. Пациенты разделены в соотношении 1:1 в группу комплексного лечения (КЛ), либо в группу сравнения, характеристики пациентов сопоставимы. Ослепление не проводилось. В группе сравнения пациенты получали стандартное лечение. В группе КЛ дополнительно проводилось 2 сеанса эндоскопической фотодинамической терапии (эФДТ). Всем пациентам выполнялась радикальная операция. Статистические расчеты выполнялись в программе STATA/MP. Уровень значимости = 0,05, мощность 80%.
Результаты: Медиана времени эвакуации КВ в группе КЛ составила 8 (5–16) часов, против 12 (7–20) часов в группе сравнения (p = 0,043). В группе КЛ было 6 осложнений, против 10 в группе стандартного лечения (p = 0,044). Выявлено 4 осложнения легкой степени в группе КЛ и 8 в группе сравнения (p = 0,038). Нет статистически значимой разницы в количестве осложнений III степени между группами (p = 0,34). Средний балл по шкале NRS-2002 в группе КЛ составил 2 ± 1, против 4 ± 1 в группе стандартного лечения (p = 0,048). Выявлена статистически значимая разница в оценке качества жизни в группе КЛ (p = 0,023). Степень патоморфоза опухоли в обеих группах статистически не различалась (p = 0,49).
Заключение: В пилотном проспективном сравнительном клиническом исследовании выявлено преимущество комплексной терапии над стандартным лечением по показателям времени эвакуации КВ, оценке качества жизни и нутритивному статусу. Не было достоверно значимых различий по степени лечебного патоморфоза опухоли. Ограничения исследования — маленькая выборка пациентов, отсутствие сравнительного анализа различных методов лечения стенозов. Необходимо дальнейшее изучение методики эФДТ для улучшения результатов лечения в исследованиях более высокого доказательного уровня на большей когорте пациентов.

ГАСТРЭКТОМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (PIPAC): ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

А.А. Захаренко, М.А. Беляев, И.В. Вервекин, А.Х. Хамид, А.А. Свечкова, Т.В. Купенская

Место работы: *ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *8628926@mail.ru*

Цель: Оценить безопасность, непосредственные хирургические результаты лечения при проведении интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в сочетании с радикальной гастрэктомией D2, по поводу рака желудка.
Материалы и методы: Исследование проведено в рамках продолжающегося протокола рандомизированного проспективного исследования по изучению онкологических результатов комплексного лечения рака желудка с применением PIPAC (Clinical Trials NCT04595929). Включены 23 пациента с верифицированным раком желудка (c) T3–4NanyM0 (Cyt-), которым было показано радикальное вмешательство после 4-х циклов НАПХТ FLOT. По завершении основного этапа операции и формированию анастомоза проводилась методика PIPAC: CO212 мм. рт. ст. скорость введения 30 мл/мин, 200 psi, Цисплатин 7,5 мг/м², Доксорубицин 1,5 мг/м². Осуществлялось равномерное перемещение форсунки по кругу по всем отделам брюшной полости, вне зоны анастомозов. Карбоксиперитонеум поддерживался в течение 30 минут после окончания введения. Далее аэрозоль эвакуировали в закрытую систему сброса медицинских газов. Оценивали послеоперационную смертность и осложнения по классификации Clavien-Dindo, длительность операции, послеоперационный койко-день.

Результаты: Оценены непосредственные результаты хирургического лечения (послеоперационный койко-день, частота осложнений по Clavien-Dindo, 30-дневная летальность, длительность операции). Средняя продолжительность операции 290 мин., средний объем кровопотери 350 мл, средний п/о койко-день 8 дней. Послеоперационные осложнения 3–4 ст. по Clavien-Dindo — у 4 пациентов (17,4%): 1 пациент (4,35%) — абсцесс подкожной жировой клетчатки на 7 сутки, 1 пациент (4,35%) — несостоятельность гастроэнтероанастомоза на 4 п/о день, потребовавший дренирования, 1 пациент (4,35%) — тромбоз селезеночной вены, 1 пациента (4,35%) — правосторонний пневмоторакс. В 3-х случаях из 4х (75%) потребовалось выполнение инвазивных мероприятий по купированию осложнений, в 1 случае (25%) — купировано консервативно, средний период госпитализации больных с осложнениями 3–4 степени по Clavien-Dindo составил 15 дней. 1 летальный исход — на 29 сутки после оперативного лечения (спаечная кишечной непроходимости), ранее больной был выписан на 6 послеоперационный день на фоне гладкого течения.
Заключение: В рамках предварительного анализа продемонстрирована безопасность методики PIPAC, частота осложнений и смертность не отличается от исторического контроля, продолжительность операции и послеоперационный койко-день сопоставимы с группой исторического контроля.

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ, СЛЕДУЮЩИЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ

К.И. Кулаев, А.В. Важенин, К.С. Зуйков, Д.М. Ростовцев, И.М. Юсупов, Е.А. Пушкарев, И.А. Попова, Я.В. Ким, А.В. Валик

Место работы: *ГАУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», Челябинск, России*

Эл. почта: *Konstant01_chel@mail.ru*

Цель: Разработать и внедрить в клиническую практику компьютерную систему анализа эндоскопического изображения на основе искусственного интеллекта в диагностике патологии толстого кишечника.
Материалы и методы: С 2020 года в ГАУЗ «Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины» начата разработка компьютерной системы анализа изображения получаемого на экране эндоскопической стойки при выполнении видеоколоноскопии на основе свёрточных нейронных сетей глубокого обучения (система искусственного интеллекта). В основу данной системы лёг разработанный компанией ООО «ЭВА Лаб»» алгоритм обработки данных под названием «Polyptron».
Результаты: Используя разработанную система анализа были проанализированы данные 310 диагностических колоноскопий проходивших обследование в эндосокпическом отделении ГАУЗ «ЧОКЦОиЯМ» с 2020 по 2021 год. На первом этапе исследования система научилась адекватно выделять новообразования до 2,0 см в диаметре «очерчивая» на мониторе его границы с последующим изготовлением скриншота с последующим сохранением его в папку. В результате анализа было обнаружено 157 (41,8%) новообразований до 1,0 см в диаметре. Новообразования до 2,0 см в диаметре были обнаружены у 38 (10,1%) пациентов и более 2,0 см у 17 (4,8%) пациентов. При больших новообразованиях, охватывающих просвет кишки полуциркулярно или циркулярно, система ИИ сработала удовлетворительно, обнаружение патологического очага была в 100% случаев, однако система очерчивала патологический процесс не адекватно, реагируя лишь на часть новообразования, принимая патологическое новообразование за стенку органа и очерчивая «островками» лишь экзофитные части опухоли, при этом оценка размеров и площади новообразования были неправильные. Анализируя работу системы в диагностике новообразований кишечника чувствительность составляет 80,7%, специфичность 71,8% и дискриминативность 52,5%. Наличие автоматической функции выполнения и сохранения скриншотов значительно облегчило написание протоколов с использованием фотоснимков. На этом первый этап обучения системы мы посчитали оконченным. Следующим этапом развития системы анализа является «обучение» в определении точных размеров патологического очага.
Заключение: После окончания первого этапа проведения исследования обнаружение новообразований толстой кишки до 2,0 см в диаметре с использованием компьютерной программы анализа эндоскопического изображения на основе искусственного интеллекта достигает 95% с возможностью четкого контурирования границ патологического очага. Функция сохранения скриншотов патологических новообразований удобная и существенно облегчает написание протоколов докторами и позволяет в дальнейшем спланировать эндоскопическое лечение новообразований кишечника. Последующее обучение системы анализа в определении точных размеров образования позволит исключить ошибки измерений молодым специалистам, а так же снизит количество разночтений при контрольных исследованиях в выборе тактики их лечения.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИК ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С КАРЦИНОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ

Д.А. Зайцев, М.А. Беляев, А.А. Трушин, Р.В. Курсенко, И.В. Вервекин, И.А. Палтышев, А.А. Свечкова, А.А. Захаренко

Место работы: *ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *zaytsev.danila@gmail.com*

Цель: Сравнение эффективности и нежелательных явлений различных методик внутрибрюшной терапии — открытая внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия (HIPEC), закрытый HIPEC, лапароскопический HIPEC, аэрозольная внутрибрюшная химиотерапия под давлением (PIPAC) — у пациентов с карциноматозом брюшины при раке желудка.

Материалы и методы: В клиническую часть исследования было включено 38 пациентов с диагнозом рак желудка с карциноматозом и без других вторичных очагов, у которых невозможно было выполнить циторедуктивную операцию CC0. В группу открытого HIPEC вошло 10 пациентов, в группу закрытого HIPEC 9 пациентов, в группу лапароскопического HIPEC 7 пациентов и 12 пациентов в группу PIPAC. Все сеансы внутрибрюшной химиотерапии проводились с препаратом цисплатин в рекомендованных для методики дозировках. Оценивалось осложнения и побочные эффекты, гистологический эффект.

Результаты: Открытый, закрытый и лапароскопический HIPEC показали более выраженный морфологический ответ (50, 55 и 42%) и уровень индуцированного апоптоза (37 ± 5,4%, 32 ± 2,5%, и 35 ± 3,4%) чем ПИПАК (41% и 21 ± 2,8%). Наименьшее количество п/о осложнений и нежелательных явлений было отмечено при применении ПИПАК ((8,3% (n = 1) и 75,0% (n = 9)), при открытом, закрытом и лапароскопическом ХАЙПЕК эти показатели составили 40% (n = 4) и 100% (n = 10), 22,2% (n = 2) и 100% (n = 9), и 28,5% (n = 2) и 100% (n = 7).

Заключение: Методики HIPEC показали более значимый гистологический ответ чем PIPAC, но и более высокую токсичность и количество осложнений, что увеличивает нахождение больного в стационаре и снижает возможности многократного применения методики. PIPAC имеет удовлетворительный гистологический ответ, при этом достоверно меньшее количество осложнений и нежелательных явлений. Метод PIPAC можно рекомендовать как основной компонент комплексного лечения карциноматоза брюшины в адъювантном режиме. Методики HIPEC эффективны в сочетании с циторедуктивной хирургией.

ГАСТРЭКТОМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (PIPAC): ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

Место работы: *ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *8628926@mail.ru*

Цель: Оценить безопасность, а также непосредственные хирургические результаты лечения при проведении интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в сочетании с радикальной гастрэктомией D2, выполняемой по поводу местно-распространенного неметастатического рака желудка.

Материалы и методы: Исследование проведено в рамках продолжающегося по настоящее время протокола рандомизированного проспективного исследования по изучению онкологических результатов комплексного лечения рака желудка с применением интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) (ClinicalTrials. gov Identifier: NCT04595929). В исследование, были включены 23 пациента, которым было показано радикальное вмешательство по поводу рака желудка. Всем этим пациентам было проведено 4 цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме FLOT.

Критерием включения являлись подписанное информированное согласие; 18–70 лет, вне зависимости от пола, диагноз по TNM: рак желудка T3–4bNanyM0, цитологически негативные смывы с брюшины (Cyt-), взятые при первичной и повторной диагностических лапароскопиях, установленные клинически показания к выполнению радикального оперативного вмешательства, проведенные 4 цикла НАПХТ FLOT, статус ECOG — 0–2. Критерием невключения было наличие отдаленных метастазов при первичном стадировании; проведенная химиотерапия без диагностической лапароскопии химиотерапия; первично-множественный синхронный или метахронный рак; наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятия решения об участии в исследовании пациентом; беременность или период лактации; наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения; наличие цитологически определяемых опухолевых клеток в перитонеальном смыве при первичной стадирующей лапароскопии, наличие кровотечения, перфорации опухоли. Появление положительных цитологических смывов при повторной лапароскопии после НАПХТ, а также прогрессирование заболевания на фоне НАПХТ, а также отказ пациента от дальнейшего исследования являлись критерием исключения из исследования.

«По завершении основного этапа операции и формированию анастомоза проводилась методика PIPAC со сле-

дующими параметрами: карбоксиперионеум 12 мм рт. ст. скорость введения 30 мл/мин, давление 200 psi. Химиопрепараты: Цисплатин 7,5 мг/м² (в растворе NaCl 0,9% 150 мл), Доксорубицин 1,5 мг/м² в растворе NaCl 0,9% 50 мл). В течение всего процесса введения химиопрепарата осуществлялось равномерное перемещение форсунки по кругу во все отделы брюшной полости, в удалении от зоны анастомозов. Карбоксиперитонеум поддерживался в течение 30 минут после окончания введения. По окончанию сеанса аэрозоль эвакуировали в закрытую систему сброса медицинских газов.

Оценивали послеоперационную смертность и осложнения по классификации Clavien-Dindo, длительность операции, послеоперационный койко-день.

Результаты: Проведен предварительный анализ безопасности проведения методики, в рамках которого так же были оценены непосредственные результаты хирургического лечения (послеоперационный койко-день, частота осложнений по Clavien-Dindo, 30-дневная летальность, длительность операции). Средняя продолжительность операции составили 290 минут, средний объем кровопотери 350 мл, средний послеоперационный койко-день 8 дней. Послеоперационные осложнения 3–4 степени по Clavien-Dindo наблюдались у 4 пациентов (17,4%), у 1 пациента (4,35%) — абсцесс подкожной жировой клетчатки на 7 послеоперационный день, у 1 пациента (4,35%) — несостоятельность гастроэнтероанастомоза на 4 послеоперационный день, потребовавший дренирования, у 1 пациента (4,35%) — тромбоз селезеночной вены, у 1 пациента (4,35%) — правосторонний пневмоторакс, в 3-х случаях из 4х (75%) потребовалось выполнение инвазивных мероприятий по купированию осложнений, в 1 случае (25%) — купировано консервативно, средний период госпитализации больных с осложнениями 3–4 степени по Clavien-Dindo составил 15 дней. Наблюдался один летальный исход — на 29 сутки после оперативного лечения от спаечной кишечной непроходимости с развитием септического шока, ранее больной был выписан на 6 послеоперационный день на фоне гладкого течения.

Заключение: Местно-распространенного рака желудка, доказавшее свою безопасность. в рамках предварительного анализа продемонстрирована безопасность методики, частота осложнений и смертность не отличается от исторического контроля, продолжительность операции и послеоперационный койко-день сопоставимы с группой исторического контроля.

ВЛИЯНИЕ САРКОПЕНИИ НА ОБЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Клуниченко[1], А.П. Серяков[2], А.А. Прокофьева[3], С.М. Демидов[4]

Место работы: *1. ФГАУ «Лечебно Реабилитационный Центр Минздрава России», Москва, Россия; 2. Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; 4. Уральский Государственный Медицинский Университет, Екатеринбург, Россия*

Эл. почта: *kluni.78@mail.ru*

Цель: Целью нашего исследования явилось изучение влияния саркопении на развитие общей токсичности и снижения выживаемости у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Материалы и методы: В исследования включили 66 пациентов, проходивших химиотерапевтическое лечение. Медиана возраста пациентов — 59,3 лет. На сегодняшний день эталонным методом для определения саркопении считают компьютерную томографию (КТ). Саркопению исследовали на компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм. Площадь (см²) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопении проводили определение «Скелетно-мышечного индекса L3» (СМИ) — площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента. Саркопенией являлись показатели (СМИ) 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² — для женщин по Prado C. et al. (2008).

Результаты: В нашем исследовании токсические проявления в целом выявили у 61,5% (n = 40) пациентов РПЖ, а саркопению — у 59% (n = 26), p = 0,45. У пациентов РПЖ и отсутствием токсичности химиотерапии с наличием саркопении медиана общей выживаемости составила 41 мес. С токсичностью химиотерапии на фоне саркопении медиана выживаемости — 14,1 мес. Как следствие, токсичность химиотерапии у пациентов РПЖ с саркопенией могут быть предиктором как худшей переносимости лечения так и снижения выживаемости, p = 0,042.

Заключение: Результаты нашего исследования свидетельствуют, что саркопения у пациентов местнораспространенным и метастатическим РПЖ может являться предиктором худшей выживаемости и повышения токсичности химиотерапии.

ВЛИЯНИЕ САРКОПЕНИИ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Клуниченко[1], А.П. Серяков[2], А.А. Прокофьева[3], С.М. Демидов[4]

Место работы: *1. ФГАУ «Лечебно Реабилитационный Центр Минздрава России», Москва, Россия; 2. Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; 4. Уральский Государственный Медицинский Университет, Екатеринбург, Россия*

Эл. почта: *kluni.78@mail.ru*

Цель: Целью нашего исследования явилось изучение влияния саркопения на развитие гематологической токсичности у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Материалы и методы: В исследования включили 66 пациентов, проходивших химиотерапевтическое лечение. Медиана возраста пациентов — 59,3 лет. На сегодняшний день эталонным методом для определения саркопении считают компьютерную томографию (КТ). Саркопению исследовали на компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм. Площадь (см²) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопении проводили определение «Скелетно-мышечного индекса L3» (СМИ) — площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента. Саркопенией являлись показатели (СМИ) 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² — для женщин по Prado C. et al. (2008).

Результаты: В нашем исследовании анемию выявили у 80% (n = 53) пациентов, среди которых с саркопенией оказалось 82,61% (n = 38) пациентов, p = 0,48. Лейкопению наблюдали у 43,9% (n = 29) пациентов, у 47,83% (n = 22) выявлена саркопения, p = 0,33. Тромбоцитопению выявили у 33,3% (n = 22) пациентов, с саркопенией оказалось 43,48% (n = 20), p = 0,008. Гематологическая токсичность в целом выявлена у 87% (n = 40) пациентов, с саркопенией среди них оказалось 69,7% (n = 46) и у 30% (n = 20) не было саркопении. p = 0,317.

Заключение: Результаты нашего исследования говорят о более высоком риске развития анемии и тромбоцитопении, лейкопении на фоне химиотерапии у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Хотя достоверных различий не выявлено — саркопения не имеет существенного влияния на гематологическую токсичность по данным нашего исследования.

СВЯЗЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И MMR СТАТУСА ОПУХОЛИ С ПРОГНОЗОМ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

С.В. Вторушин[1,2], Л.Е. Синянский[1,2], Н.В. Крахмаль[1,2], К.С. Вторушин[2], Наумов С.С. 2, С.Г. Афанасьев[1]

Место работы: *1. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия; 2. ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Томск, Россия*

Эл. почта: *wtorushin@gmail.com*

Цель: Проанализировать связь экспрессии CDX2, HTR2B, FRMD6, ZEB1 и MMR статуса первичной опухоли с клинико-патологическими характеристиками и частотой гематогенного метастазирования у больных раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы: В исследование были включены 100 больных с первично-операбельным раком толстой кишки T1–4bN0–2bM0, находившихся на лечении в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Критерием включения в исследование явился гистологически верифицированный рак толстой кишки. В качестве критериев исключения учитывалась IV стадия заболевания, предоперационное лечение. Средний возраст больных составил 62,2 ± 12,9 года, 46 пациентов — мужчины (средний возраст — 63,1 ± 10,5 года) и 54 женщины (средний возраст — 63,5 ± 14,7 года). Распространенность РТК определялась согласно международной классификации TNM (8-е издание): IIa стадия была диагностирована у 22 (22%) пациентов, IIb стадия — у 23 (23%), IIc стадия –у 22 (22%), IIIa стадия — у 4 (4%), IIIb стадия — у 21 (21%), IIIc стадия — у 8 (8%) больных. Хирургическое лечение было выполнено всем пациентам в объеме гемиколонэктомии или радикальной резекции кишки. В послеоперационном периоде 46 пациентов получили по показаниям адъювантное лечение, в соответствии с клиническими рекомендациями. Сроки наблюдения за больными составили не менее 3-х лет. Морфологически исследовался операционный материал. Исследование проводилось с помощью светового микроскопа фирмы «AxioScope A1» Carl Zeiss). В качестве параметров оценивалась макроскопическая форма опухоли, глубина ее прорастания, края резекции, проводилось оценка всех лимфатических узлов. Диагноз устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта» (ВОЗ, 2020). Изучение различных молекулярных параметров рака толстой кишки проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани иммуногистохимическим способом. Исследование выполнялось на автоматическом иммуногистостейнере Bond RX (Leica Biosystem). Для выявления опухолей с микросателлитной нестабильностью на первом этапе применяли антитела к белкам системы репарации неспаренных нуклеотидов MSH2 (clone 79H11), MSH6 (clone EP49), PMS2 (clone EP51), MLH1 (clone ES05). На втором этапе опухоли окрашивали с антителами к CDX2 (clone EP25), HTR2B (polyclonal

antibody), FRMD6 (polyclonal antibody), ZEB1 (polyclonal antibody). В каждом случае оценивалось наличие и степень выраженности иммунного окрашивания, процент позитивно окрашенных опухолевых клеток. Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 10.0. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1 ÷ Q3). Для сравнения независимых совокупностей использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критериев χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера. Различия считались статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты: По результатам патоморфологического исследования у 87 (87%) больных опухоль была представлена неспецифической аденокарциномой толстой кишки (NOS), у 13 (13%) пациентов — муцинозной аденокарциномой. На первом этапе исследования был проведён анализ частоты встречаемости опухолей с дефицитом белков неспаренных нуклеотидов (MMR). Из 100 исследованных случаев в 16 (16%) карцином было выявлено выпадение экспрессии одного или нескольких из исследованных белков (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1). В совокупности с анализом экспрессии других белков CDX2, HTR2B, FRMD6, ZEB1 было проведено косвенное (суррогатное) распределение всех опухолей на молекулярные подтипы в соответствии с консенсусом по колоректальному раку (Consensus Molecular Subtype, 2015). В 16 наблюдениях (16%) опухоли имели дефицит белков MMR и расцененены как CMS1 иммунный подтип. Опухоли с отсутствием дефицита белков мисматч-репарации, а также со слабой либо отсутствием экспрессии маркеров мезенхиамльного подтипа (HTR2B, FRMD6, ZEB1) были отнесены в объединенную подгруппу, соответствующую по иммуногистохимическим характеристикам каноническому CMS2 и метаболическому CMS3 подтипам колоректального рака. Данная объединённая подгруппа была наибольшей и составила 62%. В остальных 22 наблюдениях опухоли характеризовались выраженной экспрессией маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и отнесены к мезенхимальному подтипу — CMS4. На этапах динамического наблюдения у 17 больных возникли отдаленные метастазы. Ретроспективный анализ выявил зависимость частоты отдаленного метастазирования со стадией заболевания и размером первичной опухоли (соответственно: $\chi^2 = 10,82$; $p = 0,054$ и $\chi^2 = 10,17$; $p = 0,017$). Кроме того, частота отдаленной диссеминации опухоли была сопряжена с низкой степенью дифференцировки аденокарциномы ($\chi^2 = 9,94$; $p = 0,006$). При этом в группе пациентов с муцинозной аденокарциномой рецидивов болезни обнаружено не было. Было выявлены различия в проценте экспрессии ZEB1 и FRMD6 в опухоли у больных с наличием и отсутствием дистантных метастазов (ZEB1–0 (0 ÷ 18); 32 (0 ÷ 68), $p = 0,028$ и FRMD6–0 (0 ÷ 10) 20 (0 ÷ 63), $p = 0,001$, соответственно). В отношении уровня экспрессии HTR2B подобных различий не показано ($p = 0,268$). Анализ связи прогрессирования болезни и наличия дефицита в системе репарации неспаренных нуклеотидов в первичной опухоли не выявил статистически значимой зависимости ($p = 0,352$). Согласно полученным нами данным большая частота гематогенной прогрессии заболевания была связана со снижением уровня CDX2 в первичной опухоли ($p < 0,001$). Частота развития отделенных метастазов отличалась при разных молекулярных субтипах опухоли. Наибольшая частота гематогенного прогрессирования была отмечена при опухолях имеющих мезенхимальный профиль по совокупности экспрессии иммуногистохимических маркеров ($\chi^2 = 14,52$; $p < 0,001$). Безметастатическая 3-хлетняя выживаемость также была наименьшей в группе больных, опухоли которых соответствовали CMS4 ($\chi^2 = 13,4$; $p = 0,001$).

Заключение: Результаты проведенного исследования отчетливо показывают возможность распределения, на основании комплекса иммуногистохимических маркеров, аденокарцином толстой кишки на подтипы, отличающиеся по клинико-патологическим характеристикам и течению болезни. Так, опухоли с выраженными мезенхимными признаками характеризуются низкой степенью дифференцировки, сопряжены с большей частотой возникновения отдаленных метастазов. Комплексная иммуногистохимичнеская оценка экспрессии CDX2, HTR2B, FRMD6, ZEB1 в первичной опухоли может служит в качестве фактора прогноза в отношении риска развития отдаленных метастазов у больных с первично-операбельным раком толстой кишки. Наличие дефицита в опухоли белков неспаренных нуклеотидов не было связано с частотой развития отдаленных метастазов.

■ ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

КАК COVID-19 ПОВЛИЯЛ НА РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ У ЖЕНЩИН ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ?

П.И. Ковчур[1,2], И.В. Хидишян[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; 2. ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия*

Эл. почта: *pkovchur@mail.ru*

Цель: Оценить влияние COVID-19 на раннюю диагностику (диагностику рака in situ шейки матки), заболеваемость и смертность от РШМ среди женщин Республики Карелия (РК).

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ материала от 765 пациенток с преинвазивным раком (рак in situ) и 1840 инвазивным РШМ за 25-летний период (1998–2021 гг). Выделено 5 периодов: I — 1998–2002 гг., II — 2003–2007 гг., III — 2008–2012 гг., IY — 2013–2017 гг., Y — 2018–2021гг (с 2019 года согласно распоряжению Правительства Российской Федерации всероссийская диспансеризация населения была приостановлена в связи с COVID-19 в стране). 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», приказа МЗ РК от 4.02.2020г №131 «О проведения скрининговых мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний в медицинских организациях Республики Карелия». Организованных (популяционных) программ скрининга на территории РК не проводится.

Результаты: В Республике Карелия в динамике за 1998–2021 годы выявлен значительный рост «грубого» показателя заболеваемости РШМ с 10,8 (1998г) до 39,85 (2010г) на 100 тыс. женского населения. Затем отмечено снижение «грубого» показателя до 19,31 (2021г) на 100 тыс. женского населения и снижение стандартизованного показателя с 31,58 на 100 тыс. населения 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. В динамике отмечен рост «грубого» показателя смертности с 4,6 (1998) до 9,35 (2021г) на 100 тыс. женского населения и увеличение стандартизованного показателя с 4,42 до 5,60 на 100 тыс. женского населения. Доля выявленных на I–II стадии случаев РШМ с 1998 г (66,1%) увеличивалась до 2017 года (72,7%): 66,1% (1998–2002гг), 68,5% (2003–2007), 77,4% (2008–2012), 73,3% (2013–2017), а 2018–2021гг — снижение до 46,8% и рост доли выявленных на III–IV стадии случаев РШМ с 17,3% до 53,2%. Частота III–IY стадии (абс. ч) при РШМ составила 15,8 ± 5,8 случаев (1998–2002гг), 24,6 ± 2,5 (2003–2007), 28,2 ± 4,3 (2008–2012), 22,3 ± 3,1 (2013–2017), 31 ± 2 (2018–2021). В период пандемии COVID-19 (2019–2021гг) из 194 случаев 99 (51,03%) диагностировано в 3–4 стадии РШМ. Таким образом, РШМ выявляется уже при наличии признаков заболевания при обращении пациенток к гинекологу по месту жительства при отсутствии проведения ЦС. Анализ данных о больных с преинвазивным РШМ позволяет оценить уровень ранней диагностики РШМ в условиях женских консультаций за счет организации ЦС, что ведет к снижению удельного веса инвазивного РШМ в структуре онкозаболеваний у женщин и снижению смертности от РШМ. Так, в РК за 1998–2021 гг. произошло уменьшение удельного веса РШМ в структуре онкологических заболеваний у женщин: со 2 места (1998–2002гг) на 9 место (2018–2021гг). При этом отношение частоты преинвазивного к инвазивным формам РШМ «зеркально» отражает ЦС в РК. В процессе анализа выявлено увеличение диагностики преинвазивных форм РШМ (cr in situ) с 24,4% (1998–2002гг), 33,2% (2003–2007гг), 62,8% (2008–2012), до 82,4% (2013–2017г), и далее резкое снижение до 16,4% (2019–2021гг). Следует учитывать, что определяющим при проведении ЦС является охват женского населения, который рассчитать можно ориентировочно только по отдельным районам РК: от 7,1% до 16,3% (2021г), в сравнении с 2013–2017гг — охват ЦС составлял в среднем 43–46% по г. Петрозаводску и районам РК. Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует показатель одногодичной летальности. В РК в динамике за 1998–2021 годы отмечается увеличение данного показателя с 5,7 до 11,4 (2021г). Отмечается пик одногодичной летальности в 2017 году — 13,5. Учитывая, что в настоящее время эффективного лечения распространенных форм РШМ нет, а стандартом является хирургическое лечение/лучевая терапия, можно ожидать роста смертности и роста одногодичной летальности от РШМ в РК. В тоже время доля состоящих на учёте 5 лет и более с диагнозом РШМ на 2021 год составила 81,2%. В динамике отмечается рост данного показателя с 52,7% до 81,2% на 100тыс женского населения.

Заключение: 1. Уровень диагностики преинвазивного (cr in situ) и раннего инвазивного (I–II стадии) РШМ вырос с 72,8% в 1998 до 85,7% в 2017 году за счет использования комплекса методов диагностики (онкоцитологии, кольпоскопии, тест на ВПЧ, биопсии), увеличения охвата ЦС женщин в РК. Далее (2018–2021гг) отмечается резкое снижение показателя заболеваемости ЗНО шейки матки за счёт уменьшения доли выявленных заболеваний на I–II стадии, рост доли случаев, выявленных на III–IV стадии; рост показателей смертности и одногодичной летальности. 2. По приказу МЗ РК от 16.12.2021г «Об организации проведения профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения Республики Карелия в 2022 году» от 16.12.2021 года №2041 в 2022 году будут осмотрены 226213 мужчин и женщин. Среди них женщин 133691 (59,1%) разных возрастных групп, что составляет всего 37,4% от 357604 женщин в РК в 2022 году и не обеспечит понятие «скрининг» РШМ. 3. Определяющим в проведении ЦС является именно охват женского населения (не менее 70–80%) с компьютерной базой данных учета пациенток, подлежащих ЦС в ЦЦЛ Карельского РОД и лабораториях ЦРБ РК. Такой охват должен быть осуществлен только при условии создания и реализации 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, 2017гг).

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ — ОСНОВНОЙ ФАКТОР СТИМУЛЯЦИИ ПРОГРЕССИИ ПРИ МИКРОИНВАЗИВНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

П.И. Ковчур[1,2], О.В. Курмышкина[1], И.В. Хидишян[2], Т.О. Волкова[1]

Место работы: *1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; 2. ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия*

Эл. почта: *pkovchur@mail.ru*

Одной из наиболее актуальных задач онкогинекологии является изучение пусковых факторов и молекулярных механизмов индукции инвазивного роста при развитии рака шейки матки (РШМ). Для опухолевых клеток эпителиальной принадлежности активация ангиогенеза/лимфангиогенеза (ЛА) и эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) является специфичным показателем злокачественной трансформации. Недостаточная эффективность стандартных методов лечения РШМ, связана с механизмами формирования воспалительного микроокружения, системы «контрольных иммунных точек», внутриклеточных сенсоров врожденного иммунитета, иммуносупрессорных и проангиогенных цитокинов при развитии преинвазивного и микроинвазивного РШМ, которые мало изучены.

Цель работы: оценить роль различных популяций иммунных клеток в создании условий для перехода CIN3/cr in situ в IA1 РШМ. Изучить паттерн экспрессии иммунных контрольных точек (ИКТ) PD1 (CD279), PD-L1 (CD274/B7-H1), TIM3 (CD366) и LAG3 (CD223) в основных популяциях Т-лимфоцитов, выделенных из образцов опухолевой ткани и периферической крови пациенток с CIN3/cr in situ и IA1 РШМ.

Материал и методы: Проведен анализ изменений частоты CD4 +/CD8 + периферической крови, T-reg, NKregs параллельно с оценкой концентрации TGFβ в сыворотке, экспрессии CD95 и уровня апоптоза в Т-клетках у 72 пациентов (37 с CIN3 и 35 — IA1 РШМ) с ВПЧ в 100%. Контроль — 30 здоровых женщин без патологии ш/матки и ВПЧ. Анализ экспрессии ИКТ проводился методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (BioLegend, Miltenyi Biotec) и комбинации флуорофоров. Исследовали общее количество CD25 + , FoxP3 + , CD4 + CD25 + , CD4 + CD25 high и CD4 + FoxP3 + лимфоцитов. Популяцию Treg CD4 определяли путем анализа двух комбинаций Treg-маркеров: CD4 + CD25 +/high CD127 low/- и CD4 + CD25 + FoxP3 + .

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, типируемых по маркерам PD1 и TIM3, либо PD1 и LAG3 в общей популяции CD3 + CD8 + Т-лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. На системном уровне у пациентов с CIN3 и IA1 РШМ показана высокая частота CD4 + CD25 + и CD4 + CD25 high 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 IA1РШМ 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, в сравнении с контролем (p < 0,05), и соответственно выявлено повышение концентрации белка TGFβ1 (p < 0,01). Таким образом, на этапе CIN3 шейки матки возникают системные изменения численности CD4 + и CD8 + клеток с Treg-фенотипом. 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. Численность Т-лимфоцитов, связывающих Annexin V, было выше в группе больных CIN3/IA1 (p < 0,01), что согласуется с результатами нашего исследования (2014г). Показано, что функциональное состояние лимфоцитов обусловлено уровнем совместной экспрессии PD1/PDL1, TIM3 и LAG3, принадлежностью к определенной субпопуляции Т-клеток. При сравнении уровня экспрессии (в % окрашенных клеток) PD1 и PDL1 в общих популяциях CD4 и CD8 ЛПК значимо в группе больных, и более выражено для CD3 + CD8 + Т-лимфоцитов. Так, 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%.

На локальном уровне — В составе иммунного микроокружения была выделена популяция CD4 (+) и CD8 (+) ОИЛ, для которых оценивался паттерн PD-1/-L1, TIM3, LAG3. При рассмотрении популяций CD4 и CD8 Т-клеток в образцах CIN3 и IA1РШМ характерен более высокий процент клеток, экспрессирующих PD1/PDL1, TIM3 и LAG3 (p < 0,01). При этом подавляющая доля ОИЛ были положительны по CD25. Выявлено увеличение активированных Treg 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 Treg-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, контролирующих ключевые точки сигнальных путей ЛА и ЭМП — рецепторы (VEGFR3, c-Met), транскрипционные факторы мезенхимального фенотипа SLUG и EpCAM. Показано, что общее

количество панцитокератина СК (+) клеток в CD45-отрицательной подгруппе увеличивалось от CIN1 к Cr in situ и далее IA1РШМ ($p < 0,05$). Напротив количество клеток EpCAM (+) увеличено в образцах CIN1 ($p < 0,05$) с последующими незначительными изменениями ($p > 0,05$). Выявлено, что количество клеток, экспрессирующих VEGFR3, MET незначительно среди CD45-отрицательных клеток подгруппы контроля и CIN1, а при CIN3 и IA1-увеличение ($p < 0,05$). При этом разница между CIN3 и IA1 достоверна только для MET ($p < 0,05$). Относительное количество клеток транскрипционного фактора SLUG (+) показало усиление экспрессии при CIN1, с пиком при CIN3 ($p < 0,05$). Затем, при IA1 РШМ — экспрессия снижалась, но оставалась достоверно выше контроля. При этом экспрессия SLUG (+) обнаружена в значительной части клеток CD45 (-) EpCAM (+) в очагах CIN1–3 и заметно меньшее количество клеток CD45 (-) СК (+), положительно окрашенных на SLUG на всех исследованных образцах.

Выводы: Полученные результаты обосновывают взаимосвязь между локальным иммунным профилем и специфическим паттерном экспрессии регуляторов ЛА, ЭМП и инвазии, что определяет необходимость проведения комплексного анализа иммунного, воспалительного и ангиогенного профиля опухоли при разработке и прогнозировании эффективности стратегий комбинированной терапии инвазивного РШМ.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

З.Б. Тасова

Место работы: *ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия*

Эл. почта: *ztasova@yandex.ru*

Цель: Оценить некоторые показатели заболеваемости раком шейки матки (РШМ) среди жительниц Омской области.

Материалы и методы: На основе массива данных канцерегистра Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер» (БУЗОО «КОД») применены альтернативный и временной анализ, рассчитан параметрический критерий оценки. Стандартизованный показатель рассчитан прямым методом на основе мирового стандарта распределения по возрасту, сведения о численности населения предоставлены БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр». Анализируемый период был ограничен 2011–2021 гг.

Результаты: Омская область входит в состав Сибирского Федерального округа, общая площадь региона 141,1 тыс. кв. км, в его составе 32 муниципальных района и 6 городов, включая областной центр — г. Омск. Районные центры расположены на разном удалении от г. Омска — от 42 км до 538 км Основным учреждением, осуществляющим медицинское обслуживание пациенток с раком шейки матки, является БУЗОО «КОД». В Омской области в 2021 году удельный вес РШМ в структуре женской онкологической заболеваемости составил 4,3%, занимая 6-е место после РМЖ (22,3%), новообразований кожи (с меланомой, 14,2%), тела матки (7,9%), ободочной кишки 6,6%), опухолей бронхолегочной системы (4,8%). Оценивая динамику стандартизованных показателей, установлено, что в регионе на протяжении всего изучаемого периода наблюдается слабая тенденция к нарастанию первичной заболеваемости с ежегодным темпом прироста 0,64% (2021 г. — 18,6 на 100 тыс.), на ближайшую перспективу рост заболеваемости сохранится. При отсутствии других причин смерти у женщин до достижения ими 75 лет кумулятивный риск развития ЗНО шейки матки в 2021 году составляет 11,12%, за исследуемый период показатель находился в пределах 11,12–18,1%. При оценке связи между уровнем заболеваемости и удалением от областного центра установлена прямая средней силы корреляционная зависимость ($0,33 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Анализ заболеваемости по возрасту показал, что почти половина заболевших жительниц Омской области относится к группе лиц фертильного возраста (2021 г. — 53,2%), что подтверждает сложившуюся в последние десятилетия тенденцию к «омоложению» онкологической заболеваемости. Особое значение в плане социальной значимости (в отношении течения заболевания и продолжительности жизни онкологических больных) имеет своевременное выявление опухолевых процессов на I–II стадиях процесса. Результаты исследования показали, что в Омском регионе за изучаемый период произошло увеличение удельного веса случаев своевременного выявления рака шейки матки с 45,6% до 62,0% ($p < 0,05$), среднегодовой темп прироста составил 2,2%. В целом по стране произошли аналогичные изменения в сторону роста обнаружения опухоли на ранней стадии (2011 г. — 62,0, 2011 г. — 64,7%) ($p < 0,05$), но процесс протекает менее интенсивно (темп прироста 8,78%, в среднем за год — 0,79%).

Заключение: Анализ первичной заболеваемости РШМ среди жительниц области за 11-летний период выявил умеренную тенденцию к росту заболеваемости. Сохраняется многолетняя направленность к возрастанию числа случаев выявления заболевания на ранних стадиях, что благоприятно сказывается, как на прогнозе заболевания, так и на восстановлении трудоспособности пациенток. Высокий удельный вес опухолей шейки матки в репродуктивном возрасте указывает на активизацию и высокое качество профилактических осмотров женщин как в женских консультациях, так и в смотровых кабинетах медицинских организаций, особенно с учетом визуальной локализации опухолевого процесса.

РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ КАК МЕТОД ВЫБОРА У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

З.А. Багателия, Д.Н. Греков, В.А. Алимов, А.М. Данилов, А.В. Сажина, И.И. Куранов, П.Н. Афанасова

Место работы: *ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *Dr.zeeborg@gmail.com*

Цель: Оценить методику забрюшинного доступа при парааортальной лимфаденэктоми у пациенток с ожирением в сравнении с лапароскопическим и лапаротомным доступом.

Материалы и методы: Лапароскопическая забрюшинная лимфаденэктомия — доступ, который более широко используется в онкоурологии. В онкогинекологии традиционно поясничная лимфаденэктомия выполняется либо лапаротомным, либо лапароскопическим доступом. При этом, зачастую именно циторедуктивные лимфаденэктомии выполняются лапаротомным доступом, ввиду недостаточно эгрономичного доступа при лапароскопии у пациенток с ожирением II и III ст. (ИМТ > 35). а так же пациенток ранее перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости. Полноценной альтернативой является забрюшинный лапароскопический доступ. Эта методика обеспечивает оптимальный угол направления инструментария к зоне парааортальных и паракавальных лимфоузлов, особенно данный доступ удобен у пациенток с ожирением, а так же, в случае локальных рецидивов опухолей в поясничных лимфоузлах после ранее выполненных операций. При ретроперитонеальном доступе троакары устанавливаются над передней верхней подвздошной остью подвздошной кости и инсуфляция углекислого газа осуществляется забрюшинно. Диссекция проводится между фасциями Тольди и Герота. В своем исследовании мы оценивали кровопотерю, количество удаленных лимфоузлов при лапаротомном, лапароскопическом, и забрюшинном доступах. Проведен ретроспектиынй анализ 45 историй болезни пациенток больных раком тела матки Ia-IIIb стадии. С выраженным ожирением (ИМТ > 35), оперированных в онкогинекологическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина в 2022 году. Ретроперитонеальным доступом было выполнена парааортальная лимфаденэктомия у 15 больных. Для анализа была взята контрольная група 30 пациенток оперированных лапароскопическим и лапаротомным доступами. Оценивалась кровопотеря и количество удаленных лимфоузлов.

Результаты: При анализе получены следующие результаты. Возраст пациентов находился в диапазоне от 46 до 77 лет. В группе ретроперитонеальной лимфаденэктомии среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 17,3 ± 3, кровопотеря 30,7 ± 10 мл. В группе лапароскопической трансперитонеальной лимфаденэктомии 12,2 ± 1 лимфоузлов и 41,5 ± 13 мл. При лапаротомном доступе в среднем удалено 15,1 ± 2 лимфоузлов при средней кровопотере 263 ± 41 мл.

Заключение: Выполнение ретроперитонеальной лимфаденэктомии в поясничной зоне позволяет удалять большее количество лимфатических узлов по сравнению с лапароскопическим доступом и сопоставимо с лапаротомным доступом. Так же, ретроперитонеальная лимфаднэктомия является более безопасным методом, в виду меньшей кровопотерей относительно группы лапаротомчиеской лимфаденэктомии и сопоставима с лапароскоической лимфаденэтомией.

■ ОНКОУРОЛОГИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (НА ПРИМЕРЕ СВЕРДЛОВСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА, Г. ЕКАТЕРИНБУРГ)

М.М. Ершова, А.В. Замятин, П.В. Цурцумия, Н.П. Худорожкова

Место работы: *ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Городская клиническая больница №40, Екатеринбург, Россия*

Эл. почта: *erch911@mail.ru*

Цель: Оценить эффективность ингибиторов контрольных точек (ИКТ) у пациентов местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В ретроспективное одноцентровое исследование включено 50 пациентов местно-распространенным (n = 5) и метастатическим (n = 45) уротелиальным раком, получивших иммунотерапию ИКТ в Свердловском областном онкологическом диспансере (г. Екатеринбург): пембролизумаб (n = 18), ниволумаб (n = 14), атезолизумаб (n = 18). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 65 лет. В первой линии лечение получили 17 пациентов, во второй и последующих линиях — 33 пациента. Эффективность ИКТ оценивали по показателям частоты ответов на терапию, выживаемости пациентов в общей когорте больных и в зависимости от линии терапии (первая линия, вторая и последующие линии): полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания (СЗ), клиническая эффективность

(КЭ = ПО ЧО СЗ), медиана общей выживаемости (ОВ), одно- и двухлетняя ОВ. Медиана времени наблюдения в общей когорте пациентов составила 6,25 месяцев (в первой линии терапии — 3,5 месяца, во второй линии терапии — 10 месяцев). Расчет показателей частоты ответа на терапию проводили в процентах на основе критериев iRESIST, для оценки показателей выживаемости использовали метод Каплана-Мейера.

Результаты: В общей когорте пациентов количество проведённых курсов терапии ИКТ составило 458, среднее количество курсов на одного пациента — 9,2. Показатели частоты ПО, ЧО и СЗ составили 8%, 24% и 32% соответственно — КЭ достигнута в 64% случаев. Медиана ОВ в общей когорте пациентов составила 12 месяцев (95% ДИ 7,0–16,9 месяцев), однолетняя и двухлетняя ОВ — 49,5% и 17,8%, соответственно. В первой линии терапии количество проведённых курсов иммунотерапии составило 102, среднее число курсов на одного пациента — 6. Частота ПО, ЧО, и СЗ в первой линии достигнута у 11,8%, 17,7% и 17,7% больных, соответственно, показатель КЭ составил 47,2%. Медиана ОВ для пациентов, получивших терапию ИКТ в первой линии, составила 4 месяца (95% ДИ 2,7–5,2 месяцев), однолетняя ОВ составила — 37,4%, двухлетняя ОВ — 18,7%. Во второй линии количество проведённых курсов иммунотерапии составило 356, среднее количество курсов на одного пациента — 10,8. Частота ПО, ЧО и СЗ составила 6%, 27,3% и 39,4%, соответственно — КЭ достигнута у 72,7% пациентов. Медиана ОВ для второй линии терапии ИКТ составила 14 месяцев (95%ДИ 10,2–17,8 месяцев), однолетняя ОВ — 56,7%, двухлетняя ОВ — 25,8%.

Заключение: Терапия ИКТ продемонстрировала КЭ у 2/3 пациентов местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, ПО и ЧО достигнуты у 1/3 пациентов независимо от линии терапии. Наибольшая эффективность по показателям ЧО, СЗ, КЭ и ОВ достигнута у пациентов, получивших ИКТ во второй и последующих линиях терапии, а частота ПО на первой линии терапии ИКТ оказалась в 2 раза выше, чем при ее применении во второй и последующих линиях.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

В.В. Кутуков, И.В. Зайцев, Я.А. Якименко, М.А. Газиев

Место работы: *ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер»; ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия*

Эл. почта: *kutukov2006@mail.ru*

Цель: Острые эрозии/язвы гастродуоденальной зоны выявляют уже в первые часы послеоперационного периода в 75% случаев (L. Gatta,2003). К пациентам, наиболее подверженным возникновению послеоперационных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, относятся инфицированных Helicobacter pylori, что согласуется с данными многих исследователей (А.Р. Бабаева,2006; J. Yaxley,2014).

Цель: Снижение количества эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у больных, оперированных на почках по поводу злокачественных новообразований.

Материалы и методы: За период 2010–2015 в ГБУЗ АО ООД находилось 194 пациента, перенесших хирургические вмешательства по поводу онкологических заболеваний почек. Возраст больных 25–75 лет; мужчин — 55,2%, женщин — 44,8%. Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие злокачественного новообразования почек и почечной лоханки; кри-териями исключения явились «язвенный анамнез», терминальная стадия онкозаболевания и острая почечная недостаточность. Из 194 хирургических вмешательств, выполненных исследуемым пациентам, 81,4% были радикальными, 18,6% — паллиативными. Все исследуемые пациенты разделены на 2 группы: основная (проспективная) — 103 человека и группа сравнения (ретроспективная) — 91 больной. Всем пациентам в предоперационном периоде на догоспитальном этапе проводилась ФГДС, при этом в основной группе наблюдения осуществлялся забор материала для гистологического, цитологического исследования и исследования биоптата тест-полосками с целью выявления H. pylori. У пациентов группы сравнения инфицированность H. pylori не изучалась.

Результаты: Из 194 исследованных пациентов с опухолевым поражением почек визуально патологических изменений не было выявлено у 56,2%, 43,8% от общего числа обследованных лиц имели патологические изменения. При этом в обеих группах отмечен одинаковый характер патологических изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. По завершении обследования пациентов основной группы на предмет инфицированности Helicobacter pylori мы получили следующие результаты: инфицированными признано 93 человека (90,3%), неинфицированными — 10 больных (9,7%). Предоперационная подготовка пациентов основной группы, инфицированных Helicobacter pylori, включала все мероприятия, проводимые пациентам группы сравнения и не инфицированным пациентам из основной группы с добавлением специфической антихеликобактерной и антиантацидной терапии в течение 3 суток до операции и 7 суток после операции по разработанной схеме. При сравнительном анализе течения раннего послеоперационного периода выявлено, что удельный вес случаев без ранних послеоперационных осложнений в основной группе (87,4%) был статистически достоверно выше такового (69,2%) в группе сравнения (t = 4,1).

Проведение профилактической терапии в периоперационном периоде позволило снизить частоту развития острых повреждений верхних отделов пищеварительного тракта с 12,1% до 1,9% (p < 0,01). Летальность в основ-

ной группе (n = 103) составила 0,95%, в группе сравнения (n = 91) — 4,4%, при этом в 2 случаях причиной смерти послужили язвенные поражения желудка (кровотечение в сочетании с перфорацией). Проведена оценка экономической эффективности предлагаемого способа профилактики острых эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта на основе стоимости обследования, профилактического и основного лечения одного пациента основной группы и группы сравнения. Стоимость лечения пациента основной группы (n = 103), не инфицированного Helicobacter pylori, складывается из стоимости стандартного лечения и стоимости обследования для выявления инфицированности Helicobacter pylori (73092 руб). Совокупная стоимость обследования и лечения инфицированного Helicobacter pylori пациента основной группы с использованием предлагаемого метода — 75676 рублей. Средний послеоперационный койко-день у пациентов основной группы (n = 103) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода составил 13,6 ± 0,3. В основной группе (n = 103) было два случая (1,9%) эрозивно-язвенных осложнений, развившихся в раннем послеопера-ционном периоде. Оба пациента не были инфицированы Helicobacter pylori и у них не было эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в связи с чем схема профилактики эрозивно-язвенных осложнений не применялась. У этих больных осложнения не были критическими, но послеоперационный койко-день увеличился и составил 14,5 ± 0,5 (больные получили неполный семидневный курс лечения по разработанной схеме). Совокупная стоимость лечения пациентов основной группы с развитием эрозивно-язвенных осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 77614 рублей. Средний послеоперационный койко-день в группе сравнения (n = 91) при отсутствии осложнений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта составил 16,7 ± 0,4. Стоимость лечения пациента группы сравнения при условии отсутствия эрозивно-язвенных осложнений — 78330 рублей. При возникновении острых эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта в раннем послеоперационном периоде и их осложненном течении средний послеоперационный койко-день в группе сравнения (n = 91) составил 21,1 ± 0,3, а лечение одного такого пациента обошлось в 116320 рублей.

На основании проведенных расчетов можно сделать определенное заключение. Лечение одного пациента основной группы (n = 103) при неосложненном течении раннего послеоперационного периода и не инфицированного Helicobacter pylori, на 6,7% (5238 руб) дешевле лечения пациента из группы сравнения (n = 91) также при неосложненном течении раннего послеоперационного периода. При наличии инфицированности Helicobacter pylori эта разница уменьшается до 3,4% (2654 руб), но остается существенной в пользу основной группы наблюдения (n = 103). Даже при развитии острых эрозий в раннем послеоперационном периоде у двух больных (1,9%) из основной группы (n = 103), потребовавших проведения специфической терапии, стоимость их лечения не превысила совокупной стоимости лечения пациентов группы сравнения (n = 91) без эрозивно-язвенных осложнений. Подобный факт мы объясняем не только относительной дешевизной используемых препаратов, но и тем, что развившиеся осложнения не были критическими и не повлекли за собой значительного увеличения послеоперационного койко-дня. Однако при развитии в раннем послеоперационном периоде острых язв и эрозий у пациентов группы сравнения (n = 91) затраты на лечение одного больного на 51,8% (40644 руб) выше, нежели использование предлагаемого способа профилактики при условии инфицированности Helicobacter pylori. У неинфицированных пациентов эта разница достигает 55,2%и (43228 руб).

Заключение: Применение предлагаемого способа профилактики острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта позволило не только снизить частоту данного осложнения и исключить его из числа летальных, но и сократить средний послеоперационный койко-день на 3,1 в случае отсутствия осложнений, что имеет несомненный экономический эффект. Целенаправленные расходы на предоперационное обследование для выявления Helicobacter pylori и курс профилактического лечения приводит к снижению стоимости лечения, что подтверждается полной обратной корреляционной взаимосвязью (rx/y = — 1).

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА PTEN КАК ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРОСТАТЫ

В.Н. Павлов[1], М.В. Логинова[1], И.Р. Гилязова[2], Е.А. Иванова[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; 2. Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия*

Эл. почта: *mariialoginova25@gmail.com*

Цель: Изучение роли полиморфных локусов rs2299941, rs2735343, rs10490920 гена PTEN у пациентов с РП в качестве предполагаемых молекулярно-генетических маркеров риска развития заболевания.

Материалы и методы: Нами были сформированы две группы пациентов. В первую группу были включены 457 пациентов с РП. Во вторую группу вошли здоровые доноры из Республики Башкортостан, которая по возрасту, этнической принадлежности, территории проживания и численности соответствовала группе больных. ДНК индивидов обеих групп выделялась из периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. При выполнении анализа распределения частот генотипов и аллелей учитывались возраст пациентов, стадия по классификации TNM, уровень ПСА, гистологическая градация по шкале

Глисона, группы риска, гистопатологические характеристики, методы проведенного лечения. Определение генотипов изученных полиморфных локусов гена PTEN проводилось с применением метода аллельной дискриминации и технологии TaqMan.

Результаты: Проведенный сравнительный анализ выборки пациентов с РП и контрольной группы здоровых индивидов для жителей Республики Башкортостан показал, что в основной группе с III и IV стадиями заболевания статистически значимо чаще встречается генотип rs2735343*CG гена PTEN по сравнению с контрольной выборкой, данный генотип является рисковым в отношении развития РП тяжелого течения (p = 0,002, OR = 2,05, 52% CI = 1,31–3,22), в то время как генотип rs2735343*GG является протективным в отношении развития заболевания тяжелого течения (p = 0,004, OR = 0,51, 52% CI = 0,32–0,81). Пациенты с РП были разделены по группам риска в соответствии с классификацией D'Amico. Среди пациентов группы высокого риска РП выявлено носительство генотипа rs2735343*CG гена PTEN ($\chi^2 = 6,78$; p = 0,008; OR = 3,36; CI = 1,27–4,38), что может являться маркером повышенного риска развития РП, тогда как гомозиготный генотип rs2735343*GG гена PTEN ($\chi^2 = 6,9$; p = 0,006; OR = 0,41; CI = 0,22–0,77) может быть протективным маркером в отношении развития РП.

Заключение: Данное исследование проведено с целью изучения влияния полиморфных вариантов гена PTEN на риск развития РП в качестве факторов прогноза течения заболевания. Представление о молекулярно-генетических маркерах позволят врачу индивидуализировать лечение в соответствии с генетическими характеристиками каждого отдельного пациента. Полученные нами данные расширяют знания о генетических основах предрасположенности к РП.

АССОЦИАЦИИ ОПТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев

Место работы: *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия*

Эл. почта: *margaritagilmanova@mail.ru*

Актуальность: Разработка новых и усовершенствование существующих методов и технологий диагностики рака мочевого пузыря является одним из приоритетных направлений современной урологии. Улучшение методов диагностики позволяет раньше начать эффективное лечение, снизить частоту рецидивов. Рамановская спектроскопия — это метод, позволяющий с высокой специфичностью исследовать ткани на молекулярном уровне во время патологической трансформации. Цель исследования: оценка перспективности использования молекулярных оптических маркеров в определении прогрессии и рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Материалы и методы: Был изучен материал, полученный у 150 пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря. У 18 пациентов на фоне лечения (внутрипузырной БЦЖ-терапии) был выявлен рецидив и прогрессия опухоли. Исследование образцов проводилось на аппарате Horiba Scientific. Конфигурация: длина волны 785 нм. Анализ спектральных данных проводился с использованием программного обеспечения Spectragryph.

Результаты: Прогрессия и рецидив немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуются выявлением пиков, характерных для гипоксантина (1328 см — 1), дезоксирибозы (1455 см — 1), триптофана (1558 см — 1), оснований ДНК (725 см — 1), низкой интенсивности пиков, характерных для коллагена (729 см — 1), комплексов жирных кислот (1100 см — 1).

Заключение: В мониторинге пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря раман-спектроскопия является перспективным методом раннего выявления рецидива и прогрессии заболевания.

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПРИ РАКЕ ПРОСТАТЫ ПОСРЕДСТВОМ ВЫДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ИЗ КРОВИ, МОЧИ И СПЕРМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОФЛЮИДНОГО ЧИПА. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Ржевский, А.Ю. Капитанникова, Т.А. Карашаева, Д.В. Бутнару, А.В. Звягин

Место работы: *Институт молекулярной тераностики, Сеченовский Университет, Москва, Россия; Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Сеченовский Университет, Москва, Россия*

Эл. почта: *rzhevskiy_a_s@staff.sechenov.ru*

Цель: Целью данного исследования являлась оценка таких биологических жидкостей, как моча, кровь и сперма, в качестве источника циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в рамках сравнительного анализа с использованием микрофлюидной методики выделения клеток у пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы: Для выделения опухолевых клеток из предварительно обработанных образцов мочи, крови и спермы был применен микрофлюидный чип, посредством которого каждая из биологических жидкостей пропускалась с помощью шприцевого насоса через спиральный микроканал с последующим разделением на таргетную фракцию, содержащую преимущественно опухолевые клетки и подвергающуюся дальнейшему анализу, и мусорную фракцию, по большей части состоящую из здоровых клеток. В ходе исследования были задействованы

клеточные линии рака простаты — DU-145, PC3, LNCaP. Опухолевыми клетками каждой линии в количестве, ориентировочно составляющем 1000, были обогащены здоровые образцы мочи, спермы и крови, отобранные в объеме 20 мл, 2–3 мл и 7,5 мл соответственно. Клинические образцы трех биологических жидкостей были получены от 13 пациентов с подтвержденным диагнозом локализованного рака простаты в объеме, равном объему образцов от здоровых доноров. Суспензии клеток таргетных фракций, полученных после обработки через микрофлюидный чип обогащенных здоровых образцов и образцов пациентов, фиксировали 4% раствором формальдегида и наносили на предметные стекла. На предметных стеклах осажденные клетки были помечены двумя панелями антител: anti-PSMA, anti-CK и anti-GPC-1-для образцов мочи и спермы, и anti-PSMA, anti-CK и anti-CD45-для образцов крови. После проведения иммуноцитохимического окрашивания предметные стекла анализировали с использованием конфокального микроскопа. На основе полученных изображений подсчитывался процент выделенных опухолевых клеток от их первоначального количества для обогащенных здоровых образцов каждой их трех биологических жидкостей и оценивалась прогностическая значимость и клиническая применимость каждой их трех биологических жидкостей, исходя из корреляций между количеством выделенных ЦОК.

Результаты: Выделение опухолевых клеток из предварительно обогащенных здоровых образцов трех биологических жидкостей с использованием микрофлюидного чипа показало следующие результаты: 1) в случае крови удалось выделить 82 (± 7) % клеток линии DU-145, 78 (± 4) % клеток линии PC3 и 83 (± 3) % клеток линии LNCaP; 2) в случае мочи удалось выделить 80 (± 3) % клеток линии DU-145, 85 (± 6) % клеток линии PC3 и 85 (± 5) % клеток линии LNCaP; 3) в случае спермы удалось выделить 84 (± 4) % клеток линии DU-145, 82 (± 7) % клеток линии PC3 и 81 (± 6) % клеток линии LNCaP. Сравнительный анализ мочи, крови и спермы, полученных от пациентов с локализованным раком простаты, в качестве источника циркулирующих опухолевых клеток, показал, что ЦОК (PSMA, CK, CD45-) были обнаружены в образцах спермы у 13/13 (100%) пациентов, в образцах мочи у 12/13 (92,3%) пациентов и в образцах крови у 3/13 (23,1%) пациентов. При этом общее количество выделенных клеток для спермы варьировало от 49–810 единиц, для мочи — от 0–107 единиц и для крови — 0–6 единиц. В сравнительном анализе непосредственно мочи и спермы, ЦОК (PSMA, CK, GPC-1) были обнаружены в образцах спермы у 13/13 (100%) пациентов и в образцах мочи у 10/13 (76,9%) пациентов, при этом для спермы общее количество выделенных ЦОК варьировало от 17–560 единиц, для мочи — от 0–85 единиц.

Заключение: В данном исследовании было проведено прямое сравнение трех биологических жидкостей — мочи, крови и спермы, полученных от пациентов с неметастатическим раком простаты — с точки зрения эффективности выделения из них опухолевых клеток с использованием микрофлюидного чипа в рамках жидкостной биопсии. Согласно результатам исследования, лишь незначительное количество ЦОК было выделено из образцов крови пациентов с локализованным РПЖ, в то время как результаты выделения ЦОК из мочи оказались более многообещающими в сравнении с образцами крови. И, наконец, выделение ЦОК из образцов спермы показало лучшие результаты, с детекцией клеток у 13/13 (100%) пациентов в случае использования как первой (anti-PSMA, anti-CK, anti-CD45), так и второй (anti-PSMA, anti-CK, anti-GPC-1) панели антител.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА 31G/C ГЕНА СУРВИВИНА С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Д.В. Черняев[1,2], Р.А. Зуков[1,2], Е.В. Слепов[2], Е.Е. Башмакова[3], Л.А. Франк[3,4], А.Р. Черняева[1], М.С. Сербаева[1,2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; 2. КГБУЗ ККККОД им. А.И. Крыжановского, Красноярск, Россия; 3. ФГБУН Институт биофизики СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия; 4. ФГБАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия*

Эл. почта: *denisonco@mail.ru*

Цель: Изучить корреляционную связь однонуклеотидного полиморфизма 31G/C (rs9904341) в промоторной области гена белка сурвивина с риском возникновения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 158 больных с доказанным РМП, из них 30 женщин и 128 мужчин (средний возраст 65,6 ± 10,7, медиана: 66,5; C25 — C75:59–72). У всех участников производился однократный забор 2 мл венозной крови с последующим выделением ДНК и определением аллельного состава исследуемого гена. Группа контроля состояла из 117 здоровых доноров без признаков РМП, а именно 27 женщин и 90 мужчин, средний возраст 60,2 ± 5,1 (медиана: 60; C25 — C75: 57–63,25). Аллельный состав определяли разработанным ранее институтом биофизики (СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск) биолюминесцентным способом. Контрольным образцом являлся материал с генотипом GC, подтвержденный секвенированием по Сэнгеру (ЦКП Геномика, Новосибирск, Россия). Полученные в ходе исследования данные обрабатывались программным обеспечением Microsoft Excel для Windows 10 и STATISTICA 12 (Statsoft, Россия). Для сравнения количественных данных применяли U-тест Манна-Уитни. Выборка участников находилась в равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения частот вариантов гена среди случаев РМП и контрольных образцов. Ассоциация между вариантами rs9904341 и РМП оценивалась по отношению

шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), значения p < 0,05 считали значимыми.

Результаты: Определен аллельный состав в генах участников — больных и контрольной групп: GG — 62 (39,2%) против 43 (36,8%); GC — 82 (51,9%) против 54 (46,2%); CC — 14 (20,8%) против 20 (17,15%). Связь между наличием аллеля C и НМИРМП оценивали по рецессивной модели наследования, объединив всех носителей — гетерозигот и гомозигот. Установлена частота встречаемости генотипов для больных и контрольной группы: GG GC — 144 (91,1%) против 97 (82,9%); CC — 14 (8,9%) vs 20 (17,1%). Т. е. носителей генотипа CC достоверно меньше в группе пациентов: ОШ (95%ДИ) 0,47 (0,23–0,98), p = 0,04. Взаимосвязь с инвазией опухоли не достоверна (p = 0,08).

Заключение: По результатам исследования была выявлена стойкая статистическая тенденция к наличию протективного влияния генотипа CC в промоторной части гена белка сурвиина (rs9904341) на риск развития РМП. Для изучения взаимосвязи аллельного состава гена на частоту возникновения заболевания, а также вероятности прогрессирования и рецидивирования необходимы дополнительные исследования.

РАННЕЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОНТИНЕНЦИИ МОЧИ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.И. Рябинин, И.С. Аль-Алакел, Я.В. Гриднева, М.И. Волкова

Место работы: *ГБУЗ «ГКОБ № 1» ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *mivolkova6@gmail.com*

Актуальность: Специфическим осложнением радикальной простатэктомии (РПЭ) является недержание мочи, частота которого может достигать 25% в течение первых 30 дней после операции, приводя к снижению качества жизни больных.

Цель: Оценить частоту и степень недержания мочи в раннем послеоперационном периоде у больных раком предстательной железы pT1-T3N0-N1M0, подвергнутых лапароскопической РПЭ с сохранением функционально значимых анатомических зон.

Материал и методы: С мая по сентябрь 2022 г. в онкологическом отделении № 8 ГБУЗ «ГКОБ № 1» ДЗМ лапароскопическая РПЭ выполнена 80 пациентам. Медиана возраста — 74 (63–78) года. У всех больных диагностирован гистологически подтвержденный рак простаты pT1–3N0–1M0. Медиана объема простаты — 60 (23–150) см³. Медиана суммы баллов по опроснику IPSS до РПЭ — 8 (7–12). Нервосберегающая методика РПЭ и отказ от расширенной тазовой лимфодиссекции применялись в соответствии с расчетными рисками экстракапсулярной экстензии опухоли и поражения регионарных лимфоузлов у 5 (6,3%) и 24 (30,0%) пациентов, соответственно. С целью сохранения удержания мочи применялись: отказ от электрокоагуляции в области сосудисто-нервных пучков, дорзального венозного комплекса, слизистой уретры и мочевого пузыря, сохранение внутритазовой фасции, пубопростатических связок и шейки мочевого пузыря, а также фиксация задней стенки мочевого пузыря к мышцам тазового дна и сопоставление анатомических слоев мочевыводящих путей непрерывным швом при наложении уретровезикоанастомоза на уретральном катетере. Уретральный катетер удаляли, в среднем, на 5 (4–10) сутки после РПЭ. Проводилось анкетирование пациентов в 1 сутки после удаления уретерального катетера и телефонный опрос — на 30 сутки после операции.

Результаты: В 1 сутки после удаления уретрального катетера недержание мочи зарегистрировано у 4 (5,0%) пациентов (1 степени — 2 (2,5%), 2 степени — 2 (2,5%)). На 30 сутки после операции недержания мочи не зарегистрировано ни в одном случае. В 1 (1,3%) случае отмечена задержка мочи после удаления уретрального катетера на 5 сутки после РПЭ, разрешившаяся самостоятельно; недержания мочи при дальнейшем наблюдении за данным пациентом не зарегистрировано.

Выводы: Применение комплекса технических приемов, направленных на сохранение функционально значимых анатомичесикх зон во время лапароскопической РПЭ, позволяет добиться высокой частоты континенции мочи в раннем послеоперационном периоде.

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ KIM-1 В ПЛАЗМЕ КРОВИ — ДОСТОВЕРНЫЙ МАРКЕР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПОЧКИ

А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, В.Б. Матвеев, Д.Г. Заридзе

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *korotkova2029@gmail.com*

Цель: Выбор между активным наблюдением и лечением пациентов с небольшими опухолями почек остается сложной задачей. Концентрация в плазме молекулы повреждения почек (Kidney Injury Molecule, KIM-1) может служить перспективным циркулирующим биомаркером для раннего выявления опухолей почки и прогноза выполнена оценка роли KIM-1 в плазме крови для а) дифференциальной диагностики новообразований почек неясной природы и б) стратификации риска прогрессирования пациентов с диагнозом рака почки.

Материалы и методы: Исследование методом случай контроль проведено в отделе клинической эпидемиологии

НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина совместно с МАИР в рамках крупного международного проекта молекулярной эпидемиологии рака почки. В исследование включены первичные больные с предварительным диагнозом «рак почки», находившихся на лечении в урологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2007 по 2012 гг. У всех пациентов, после госпитализации и до операции были получены образцы крови, в плазме которых определялась концентрация KIM-1. На основании гистологического исследования операционного материала были идентифицированы 324 больных, из которых в опытную группу были включены 162 пациента с подтвержденным диагнозом «рак почки» (скПКР), в контрольную группу — 162 пациента с доброкачественными образованиями почки. Прослеживание этих больных (в среднем 8 лет) позволило установить промежуточные и «конечные точки» клинического течения заболевания. С помощью метрики для оценки качества модели (AUC-ROC) была проанализирована связь дооперационного плазменного уровня концентрации KIM-1 с вероятностью гистологического подтверждения диагноза рака почки. Далее с использованием многофакторной модели Кокса был произведен анализ влияния дооперационного уровня KIM-1 в плазме на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с диагнозом скПКР.

Результаты: Уровень экскреции KIM-1 в плазме крови 324 больных с опухолевыми образованиями почки с высокой достоверностью отличает рак почки от доброкачественных образований (0,81; 95% ДИ: 0,76–0,86). У пациентов с скПКР с более высоким уровнем KIM-1 в образце плазмы крови, полученной до хирургической операции, отмечено статистически достоверное снижение ВБП (HR 1,29, 95% CI 1,10–1,53, p = 0,0025) и ОВ (HR 1,31, 95% CI 1,10–1,54, p = 0,0019).

Заключение: Предоперационный уровень KIM-1 в образце плазмы крови позволяет отличить злокачественную опухоль почки от доброкачественного образования. Высокий предоперационный уровень KIM-1 ассоциируется со снижением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Учитывая, что курение ассоциируется с повышенной экскрецией KIM-1, отказ от курения, скорее всего, предотвратит повышение экскреции KIM-1 и, соответственно, приведёт к улучшению прогноза больных скПКР. Полученные результаты еще раз указывают на необходимость включения в клинические рекомендации лечения рака почки программы отказа от курения, с использованием традиционной никотинзаместительной терапии и других методов никотинзамещения.

■ ОНКОХИРУРГИЯ

РАСШИРЕННО-КОМБИНИРОВАННЫЕ И СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ПРАКТИКЕ ОПЕРАЦИОННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ. АКТУАЛИЗАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ СЕСТЕР И РАСШИРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ

О.А. Полковникова

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *ol.polkovnikova@mail.ru*

Цель: Согласно данным Министерства здравоохранения РФ и последним проведенным исследованиям, количество пациентов со злокачественными опухолями малого таза в структуре онкологической заболеваемости, составляют 23%. В большинстве случаев онкологический процесс являет собой местнораспространенный характер, а значительное число пациентов поступает для онкохирургического лечения с продолженным ростом опухоли, что требует при подготовке к операции от операционной сестры персонализированного подхода к каждому пациенту. С целью снижения операционных и послеоперационных осложнений, разработан алгоритм и специфика подготовки к данному виду оперативных вмешательств. Акцентируя внимание на заявленный онкоконсилиумом объем вмешательства, операционная сестра должна подготавливать необходимые материалы, понимать специфику их использования, знать осложнения при их некорректном применении, контролировать позиционирование пациента на операционном столе и профилактировать контаминацию раневой поверхности, а также уметь применять и понимать вариативность настроек оборудования, в том числе эндохирургического.

Материалы и методы: В работе изучен объем оперативных вмешательств, выполненный медицинской сестрой в операционной онкохирургического профиля за 2019–2022 гг. Внедрение специфики работы операционной сестры возможно только при междисциплинарном взаимодействии на всех этапах лечения. Корректная подготовка расходных материалов и инструментария оказывают важную роль в профилактике кровопотери, что может повлиять на количество послеоперационных осложнений. Необходимо понимание специфики применения шовного материала, применения сшивающих аппаратов различной модификации, принципов формирования скрепочного шва и анастомозирования. Также проанализирована работа операционной сестры как координатора подготовки к вмешательству. Операционная сестра может оказывать профилактическое воздействие на возможные осложнения перед и во время

операционных этапов, оказывает важную координирующую роль при формировании укладки пациента. Электрохирургическая безопасность соблюдается всеми членами операционной бригады, а операционная сестра является связующим звеном, обеспечивающая стабильную работы аппаратуры, безопасное применение для пациента и взаимозаменяемость материалов при некорректной работе. Операционная сестра владеет спецификой безопасного применения всего имеющегося оборудования в операционном зале, рационально применяет его и выстраивает коммуникацию среди всех членов операционной бригады.

Результаты: Разработан индивидуальный подход на всех этапах лечения данной категории пациентов, отраженный в протоколе ускоренного выздоровления при выполнении расширенно-комбинированных и одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза. Операционная сестра проявляет активную роль в лечении онкопациентов. Ее обязанности приобретают особое значение в профилактике нейропатий, плекситов, электрохирургических осложнений, уменьшения кровопотери во время оперативного вмешательства. Разработан алгоритм индивидуальной подготовки высокотехнологичной операционной. Медицинская сестра на всех этапах подготовки руководствуется персонализированным подходом и приобретает расширенное клиническое мышление, применяемое в своей ежедневной рутинной практике. Расширенно-комбинированные и симультанные операции требуют от операционной сестры широкого спектра знаний, распространяющиеся на все области торакоабдоминальной онкохирургии. Владение миниинвазивными технологиями, значительно улучшают качество работы операционной сестры. Предъявляются требования к систематическому самостоятельному обучению, повышению квалификации и высокой концентрации во избежание возможных осложнений. Заключение: Действия направленные на улучшение качества работы, позволят прогнозировать изменение хода операции согласно полученным данным интраоперационного взаимодействия и перестраивать специфику работы операционной сестры. Исходя из полученных данных, разработан курс повышения квалификации со стажировкой для операционных сестер по миниинвазивной эндохирургии в высокотехнологичной операционной, а также курс по торакоабдоминальной онкохирургии. Необходима работа в сестринском сообществе для улучшения статуса медсестры и внедрения нового междисциплинарного подхода в операционной бригаде.

Отмечено, что количество осложнений и качество лечения можно улучшить только при командной слаженной работе. Медицинская сестра занимает самостоятельную роль в клинической практике. Данный вид оперативных вмешательств не может выполняться без высокотехнологичного оборудования, и современных расходных материалов, которые непосредственно перед оперативным вмешательством подготавливает операционная медицинская сестра. Медсестра оказывает существенное влияние на качество лечения и может сформировать новую концепцию персонализированного подхода к организации условий в операционном зале.

РОЛЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ИНТЕГРАЦИИ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОПЕРАЦИОННОЙ. ВЛИЯНИЕ NIR/ICG-ТЕХНОЛОГИИ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИОННОЙ СЕСТРЫ

О.А. Полковникова

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *ol.polkovnikova@mail.ru*

Цель: Технология NIR/ICG — флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне все более активно применяется за в онкохирургии и показывает отличные результаты в моменте и долгосрочной перспективе. Спектр применения технологии многогранен и позволяет избежать послеоперационных осложнений. Целью исследования является внедрить использование технологии на уровне операционных медицинских сестер, организовать командное взаимодействие на протяжении интраоперационного исследования. Доказать, что использование технологии влияет на работу операционной сестры, тем самым может улучшить качество ее работы. Интерпретация полученных данных медицинской сестрой может позволить оказывать медицинскую помощь персонализировано с особым клиническим подходом, что позволит расширить диапазон знаний и практических навыков операционных сестер.

Материалы и методы: Изучены оперативные вмешательства с 2016 по 2021 гг., при выполнении которых, операционная медицинская сестра ассистирует при операциях с применением технологии флуоресцентной визуализации. Результат показывает, что применение технологии позволяет расширить спектр и сложность выполняемых вмешательств и проводить реконструктивно-восстановительные операции с транспозицией тканей с меньшим риском некротизирования, а также интраоперационно изменять объем и тактику операции. Особенно актуально применение NIR/ICG в торакоабдоминальной хирургии, при выполнении операции эндохирургическим методом. Отмечено, что перед анастомозированием, проведение исследования с индоцианином зеленым улучшает послеоперационные результаты. Задача операционной сестры, как ассистента при проведении исследования, заключается в создании стерильных, безопасных условий и подготовка оборудования к исследованию. Необходимо учитывать, что использование препарата индоцианина зеленого сопряжено с рисками у пациентов с непереносимостью йодсодержащих препаратов и нарушением функции почек. Операционная сестра должна быть подготовлена к купи-

рованию последствий. Результаты исследования интерпретируются в реальном времени, что позволяет прогнозировать ход оперативного вмешательства. Это объясняет необходимость развития клинического мышления у операционной сестры. Реорганизация инструментального стола, подготовка необходимых расходных материалов, смена участников операционной бригады ведется с учетом полученных данных.

Результаты: Современные методы диагностики позволяют значительно снизить риск послеоперационных осложнений и улучшить качество лечения, а также сократить количество дней пребывания в стационаре. Для применения методики необходим междисциплинарный подход. Операционная сестра является активным пользователем оборудования и создает условия для использования методики. Проведение вмешательств тораколапароскопическим способом предъявляет дополнительные требования к операционным сестрам и бригаде в целом. Это говорит о расширении функционала среднего персонала и формировании протоколов и чек-листов безопасного пребывания в операционной. Медицинская сестра приобретает функцию координатора и является элементом для внедрения миниинвазивных технологий. Интерпретация получаемых данных позволяет улучшить качество работы путем прогнозирования хода вмешательства и риска возможных осложнений. Отмечено, что этапы конверсии проводились значительно быстрее у операционных сестер, владеющих данным видом оборудования.

Заключение: Обязанности операционных сестер выходят за пределы общепринятых протоколов. Необходимо расширять диапазон знаний и полномочий для улучшения качества работы. Ведется план по разработке курсов по флуоресцентной визуализации для медицинских сестер, направленных на расширение диапазона знаний и практических навыков. Необходимо доносить до среднего медицинского персонала значимость применения новых технологий в современном лечении. Миниинвазивная хирургия приобретает дополнительные возможности, которые снижают риск интра- и послеоперационных осложнений. Для качественного использования оборудования необходимо обучать медицинских сестер и доказывать необходимость владения данным видом оборудования. Интеграция технологий невозможна без междисциплинарного взаимодействия. Персонализированный подход в лечении становится в действительности таковым только при участии всех членов бригады в процессе хирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.С. Дроздов[1], С.С. Клоков[2], Д.А. Шкатов[1], М.Ю. Грищенко[1], Л.В. Пикалова[1]

Место работы: *1. ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия; 2. ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», Северск, Россия*

Эл. почта: *johnacro@list.ru*

Цель: Оценить результаты применения комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления при операциях по поводу злокачественных образований поджелудочной железы.

Материалы и методы: В исследование включено 90 пациентов, в том числе 49 (54,4%) мужчин, 41 (45,6%) женщина. Критерии включения в исследования: пациенты с неметастатическим раком поджелудочной железы или перимпулярной области, возраст более 18 лет. Критериями исключения из исследования: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Все пациенты, включённые в исследование, были прооперированы с последующим морфологическим исследованием удаленных препаратов. Пациенты оперированы в объеме панкреатодуоденальной резекции, дистальной или центральной резекции поджелудочной железы, Пациенты были разделены на две группы.

Контрольная группа (69 пациентов), периоперационное ведение, которых проводилось по стандартной методике, были отобраны ретроспективно. Основную группу составили 97 пациентов, периоперационное ведение которых осуществлялось по комплексной периоперационной программе ускоренного восстановления. Данная программа состоит из нескольких частей. 1) преабилитация — догоспитальная нормализация нутритивного статуса пациента, проведение ферментзаместительной терапии, а также комплекса физических упражнений. Средняя продолжительность данного этапа 4 недели. 2) стратификация пациентов по степени риска возможных послеоперационных осложнений. В основе этого этапа оценка жесткости ткани поджелудочной железы, по разработанной в клинике методике с применением эндосонографической эластометрии. При высоком риске осложнений, пациенту проводится многокомпонентная профилактика развития послеоперационной панкреатической фистулы (включающая назначение глюкокортикойдов, аналогов сотатостатина и ингибиторов протеаз). 3) Послеоперационный этап, включающий протокол ускоренного восстановления, состоящий из 15 пунктов.

Результаты: Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, полу, оценке по ASA и индексу массы тела. Не обнаружено статистически значимых различий между двумя группами

по средней длительности операции, интраоперационной кровопотери и частоте выполнения различных вариантов оперативных вмешательств. При сравнении частоты послеоперационных осложнений в сравниваемых группах установлена статистически значимая разница по данному показателю (69% и 51% соответственно, p < 0,05). Восстановление функции желудочно — кишечного тракта достоверно быстрее проходило в основной группе в сравнении с контрольной (p = 0,01). Средний послеоперационный койко — день составлял 10,7 ± 7,1 дней в основной группе, 16,2 ± 13,2 дней в контрольной группе (p = 0,005).
Заключение: Внедрение комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления у пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу злокачественных образований поджелудочной железы является безопасным и эффективным, позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений, длительность послеоперационного койко — дня, а также ускорить восстановление функции желудочно — кишечного тракта.

КОСТНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.П. Маслов, С.И. Назарук, Е.А. Руцкая, А.А. Довнар

Место работы: *РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь*

Эл. почта: *dr.dovnaralesia@gmail.com*

Цель: Изучить результаты костно-пластических операций при лечения опухолей костей у детей, выявить причины осложнений, определить направления их коррекции и профилактики.
Материалы и методы: В Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ РБ при лечении детей с опухолевым поражением костей органосохранные операции применяются в качестве основного хирургического этапа лечения. В настоящем исследовании изучены результаты 41 костно-пластической операции, выполненной при лечении 34 пациентов за период 2014–2020 гг.: у 17 пациентов со злокачественным поражением костей, 17-с доброкачественной природой деструкции, в т. ч. с морфологической верификацией аневризмальной кисты у 6 пациентов, гигантоклеточной опухоли — у 4, поствоспалительных изменений — у 4, метафизарного фиброзного костного дефекта, гистиоцитоза, фиброзной дисплазии — по одному случаю. Возраст пациентов варьировал от 5 лет до 21 года (Me = 13,5).
Результаты: Костный дефект у пациентов, в лечении которых было применены костно-пластические методики локализовался в нижней трети бедренной кости у 7, в верхней трети большеберцовой кости — у 4, в нижней трети большеберцовой кости — у 4, в верхней трети плечевой кости — у 4, в диафизе большеберцовой кости — у 3, в верхней трети бедренной кости — у 3, в малоберцовой кости — у 2, в диафизе бедренной кости, надколеннике, таранной, пяточной, лонной, седалищной, лучевой костях — по одному случаю.
Выделяли 3 типа костного дефекта: тип I (отмечен у 21 пациента) — полостной дефект различной величины с сохранением 2/3 его стенок, существенно не нарушающий прочностные характеристики костного сегмента; тип II (отмечен у 5 пациентов) — распространённый полостной дефект, нарушающий прочностные характеристики костного сегмента, с сохранением 2/3–1/3 его стенок; тип III (отмечен у 8 пациентов) — массивное разрушение костного сегмента (полное или сохранение менее 1/3 стенок) разной протяжённости по длиннику. Объём костного дефекта при I и II типах поражения варьировал от 2,2 до 107 см³ (Me = 13,9 см³). При типе III длина резецируемого участка кости варьировала от 10 до 19 см. Для оценки величины резецируемого сегмента использовали соотношение длинны дефекта к длиннику поражённой кости, выраженному в %. При этом объём резекции варьировал от 16% до 65% объёма поражённой кости (Me = 43%). В 29 случаях из 41 выполненной костно-пластической операции была применена размельченная губчато-кортикальная алломасса. Последнюю использовали при 1 типе костного дефекта с тугой его тампонадой. В трёх случаях был применен накостный остеосинтез из-за угрозы патологического перелома. В 9 случаях был использован сегмент аллокости, в 3 случаях наряду с сегментом аллокости был применён фрагмент малоберцовой кости на сосудистой ножке, в одном случае была выполнена пересадка фрагмента большеберцовой кости на сосудистой ножке в дефект противоположной большеберцовой кости. Результат костно-пластической операции оценен у 31 пациента (38 операций). Средний срок наблюдения составил 2,5 года. Остеоинтеграция костного трансплантата отмечена у 26 пациентов из 31 (83,9%). При первом типе костного дефекта заживление трансплантата достигнуто у 18 пациентов из 19 (у одного пациента с инфекционной природой костного поражения отмечено прогрессирование процесса с лизисом трансплантата). У трёх пациентов выполнялись повторные костные пластики (всего 6 повторных операций) из-за частичного лизиса костной массы и прогрессирования аневризмальной костной кисты (у двух) и гиганто-клеточной опухоли (у одного). У всех трёх указанных пациентов объём костного дефекта составил 107 см³, 27,6 см³ и 15,4 см³ и превышал среднее значение (Me = 13,9 см³) объёма опухолевого дефекта. Нами установлено более частое развитие лизиса костного трансплантата при увеличении объёма костного дефекта первого типа. Так, из 10 пациентов с превышением среднего объёма опухолевого дефекта костное его заполнение и консолидация трансплантата были достигнуты после однократного хирургического вмешательства у 7 (70%), а неоднократные операции по его заполнению были выполнены у 3 (30%). Из 11 пациентов с объёмом костного дефекта менее среднего, заживление

очага во всех случаях достигнуто после первой операции. При втором типе дефекта кости полная перестройка отмечена у трёх. В двух случаях, несмотря на сохранность костного трансплантата, осуществлена повторная операция с его удалением: в одном случае из-за прогрессирования гигантоклеточной опухоли дистального метаэпифиза большеберцовой кости, в другом — из-за морфологической верификации злокачественной природы костной опухоли с расширением зоны резекции и выполнением повторной комбинированной костной алло-аутопластики. При третьем типе костного дефекта консолидация пересаженного костного трансплантата отмечена у 3 пациентов из 7 обследованных (42,9%). Трансплантат был удалён из-за осложнений у 4 пациентов (57,1%). Так, литическая фрагментация и дезорганизация трансплантата отмечена у 3 (42,9%), вследствие чего выполнялось удаление остатков трансплантата с эндопротезированием костного сегмента и прилежащего сустава у 2 пациентов, а с замещением дефекта фрагментом малоберцовой аутокости на сосудистой ножке у одного. У одного пациента на фоне выраженной кахексии в отдалённом послеоперационном периоде выявлена инфекция операционной раны с обнажением костного трансплантата, из-за чего была выполнена секвестрнекректомия с замещением дефекта спейсером с фиксацией в аппарате Илизарова с планируемым эндопротезированием. Нами установлено более частое развитие лизиса костного трансплантата при увеличении объёма костного дефекта третьего типа. Так, из 3 пациентов с превышением среднего объёма опухолевого дефекта (Me = 43%) перестройка трансплантата была достигнута у 1 (33,3%), а лизис и фрагментация трансплантата, приведшие к его удалению у 2 (66,7%). Из 4 пациентов с объёмом костного дефекта менее среднего значения заживление очага было достигнуто у 2 (50%) и у 2 пациентов трансплантат был удалён.

Заключение: 1. Применение костно-пластических методик в хирургическом лечении детей с опухолевым поражением скелета позволяет достичь консолидации трансплантата с восстановлением функции конечности в 83,9% случаев. 2. С увеличением объёма костного дефекта связано более частое развитие лизиса трансплантата, как при полостных дефектах с сохранёнными стенками (тип I), так и при протяжённых дефектах (тип III). 3. При обширных костных дефектах с поражением около 50% длинника кости и использовании массивных костных трансплантатов число осложнений достигает 57,1% через 2,5 года наблюдения, что определяет необходимость поиска путей улучшения результатов костно-пластических вмешательств и альтернативных методик органосохранных операций.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА PT4A–BN0–3M0

М.Ю. Ревтович[1], В.Т. Малькевич[2]

Место работы: *1. ГУЗ «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь; 2. ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *mihail_revtovich@yahoo.com*

Цель: Провести ретроспективный анализ отдаленных результатов применения комбинации перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ) и адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) у пациентов, радикально оперированных по поводу инфильтративных форм рака желудка (РЖ) pT4a-bN0–3M0.

Материалы и методы: В исследование включено 152 радикально оперированных по поводу РЖ (III–IV тип по R. Bormann) пациента (2008–2020 гг.) в качестве адъювантного лечения, у которых были использованы: а) ИИТХТ (цисплатин 50 мг/м² доксорубицин 50 мг/м², 42С, 1 час), 68 пациентов (группа 1); б) ИИТХТ АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м² (1 день курса), капецитабин 1000 мг/м² или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сутки, 1–14 день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов), 29 пациентов (группа 2); в) без адъювантного лечения, 55 пациентов (группа 3). Проведена оценка: а) показателей выживаемости –скорректированной (СВ), свободной от прогрессирования (ВСП), свободной от диссеминации (ВСД)); б) кумулятивной инцидентности (КИ) метахронной перитонеальной диссеминации (МПД); в) факторов риска прогрессирования РЖ — многофакторный анализ (модель Кокса, модель Файна-Грея).

Результаты: Применение перфузионной ИИТХТ имело своим следствием снижение частоты и КИ МПД в группах 1, 2, 3 соответственно: частота — 23,5%; 0; 72,7%,p < 0,001; 5-летняя КИ МПД — 23,6 ± 5,2%; 0; 77,2 ± 6,6%, pGray < 0,001. Применение комбинации АПХТ ИИТХТ привело к увеличению показателей 5-летней выживаемости, которые в группах 1, 2, 3 составили соответственно: СВ — 45,1 ± 6,4%, 90,9 ± 8,7%, 27,0 ± 6,7% (p = 0,002); ВСП — 42,1 ± 6,3%, 90,9 ± 8,7%, 16,3 ± 5,5% (p < 0,001); ВСД — 45,2 ± 6,3%, 90,9 ± 8,7%, 19,4 ± 5,9% (p < 0,001). Применение комбинации АПХТ с перфузионной ИИТХТ статистически значимо снижало как риск наступления неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием опухолевого процесса — β = — 2,14; ОР 0,12 (95% ДИ 0,04–0,38), p < 0,001, так и риск развития МПД — β = — 0,65; ОР 0,52 (95% ДИ 0,34–0,81), p = 0,004. Этот же эффект был отмечен и при изолированном применении перфузионной ИИТХТ: а) снижение риска МПД (β = — 0,65; ОР 0,52 (95% ДИ 0,34–0,81), p = 0,004); б) снижение риска прогрессирования РЖ в любом из вариантов (β = — 0,76; ОР 0,47 (95% ДИ 0,3–0,72), p < 0,001). Последнее подчеркивает важность и целесообразность использования перфузионной ИИТХТ при лечении инфильтративных форм местнораспространенного рака желудка pT4a-bN0–3M0.

Заключение: Для увеличения сроков ремиссии опухолевого процесса после радикального хирургического лечения инфильтративных форм РЖ pT4a-bN0–3M0 целесообразно дополнение системного лекарственного лечения перфузионной ИИТХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОКАЛЬНОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАДИКАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

М.Ю. Ревтович[1], В.Т. Малькевич[2]

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

Эл. почта: *mihail_revtovich@yahoo.com*

Цель: Оценить эффективность локальной интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (ИИХТ) в профилактике метахронной перитонеальной диссеминации при радикальном хирургическом лечении рака желудка IIA — IIIC стадий.

Материалы и методы: Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования, включающего 157 пациентов резектабельным раком желудка IIA-IIIC стадий (III–IV тип по Borrmann, pT2N1–3M0 и pT3–4N0–3M0), у 67 из которых была проведена ИИХТ цисплатином, депонированным на монокарбоксицеллюлозе, в дозе 50 мг/м².

Результаты: Применение ИИХТ у радикально оперированных пациентов не сопровождалось серьезными токсическими осложнениями (согласно CTCAE версия 5.0). Кроме этого, были отмечены: 1) приемлемый уровень эндогенной интоксикации, изменения которого были сопоставимы со стандартным хирургическим лечением, носили обратимый характер и не влияли на течение послеоперационного периода; 2) снижение 4-летней кумулятивной инцидентности перитонеальной диссеминации с 44,6 ± 7,20% до 10,9 ± 4,70% (pGray < 0,001); 3) увеличение 4-летней выживаемости: (а) скорректированной с 43,9 ± 7,6% до 67,0 ± 7,5% (plog-rank = 0,04), (б) выживаемости, свободной от диссеминации, с 43,6 ± 7,4% до 67,7% ± 7,4% (plog-rank = 0,03).

Заключение: Полученные результаты подчеркивают целесообразность дополнения стандартного лечения местнораспространенного рака желудка IIA — IIIC стадии (радикальная операция в сочетании с системным лекарственным лечением) локальной адъювантной интраперитонеальной химиотерапией для предупреждения развития метахронной перитонеальной диссеминации.

ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ПРИМЕНЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ

М.Ю. Ревтович[1,3], О.В. Красько[2], В.Т. Малькевич[3], А.И. Потейко[3], А.В. Иванов[3]

Место работы: *1. ГУЗ «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь; 2. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь; 3. ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *mihail_revtovich@yahoo.com*

Цель: Оценить факторы риска прогрессирования рака желудка (РЖ) IIB-IIIC стадий (III–IV тип по Borrmann, pT4a-bN0–3M0) после радикального хирургического лечения, в том числе после применения адъювантной перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии и разработать на основании полученной информации модель прогнозирования выживаемости, свободной от прогрессирования.

Материалы и методы: В исследовании использованы данные 345 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов (pT4a-bN0–3M0, III–IV тип по R. Bormann, период 2008–2018 гг.), у 68 из которых интраоперационно была проведена перфузионная термохимиотерапия (цисплатин 50 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², 1 час, 420С). Для оценки отдаленных результатов лечения (выживаемости, свободной от прогрессирования — ВСП) использованы метод множительных оценок Каплана-Мейера, многофакторный анализ (модель Кокса).

Результаты: Установлено, что неблагоприятными факторами, ассоциированными с прогрессированием РЖ, являются: а) метастатическое поражение регионарных лимфоузлов pN (pN1–2 против pN0 — ОР 1,7 (95% ДИ 1,2–2,5), pCox = 0,003; pN3 против pN0– ОР 3,6 (95% ДИ 2,5–5,1) pCox < 0,001); б) степень распространенности опухолевого процесса, требующая выполнения гастрэктомии (в стандартном или комбинированном варианте) или комбинированной дистальной резекции желудка (в сравнении со стандартной субтотальной резекцией желудка) — ОР 1,4 (95% ДИ 1,1–1,8), pCox = 0,017; в) радикальное хирургическое лечение в изолированном варианте (без системного лекарственного лечения или интраперитонеальной химиотерапии) — ОР 1,6 (95% ДИ 1,1–2,2), pCox = 0,012.

По результатам регрессионного анализа (модель Кокса) построена номограмма для расчета выживаемости, свободной от прогрессирования, применение которой требует оценки категории pN и объема проведенного лечения (объём перенесенной операции, наличие или отсутствие перфузионной термохимиотерапии). Отмечена высокая информативность предложенной номограммы — индекс конкордации составил 0,67.

Заключение: Разработанная номограмма позволяет с высокой точностью прогнозировать ВСП у пациентов инфильтративными формами РЖ pT4a-bN0–3M0 на основании учета клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного радикального лечения, что может быть использовано при определении объема обследования в рамках диспансерного наблюдения рассматриваемой категории пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕРВСОХРАНЯЮЩЕЙ ПАРААОРТАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ РАКЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

И.Е. Седаков[1,2], С.Э. Золотухин[1,2], М.Г. Мутык[2], М.М. Клочков[1,2], А.Д. Амджад

Место работы: *1. ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР; 2. Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, Донецк, ДНР*

Эл. почта: *mihalich9524@gmail.com*

Цель: Изучить частоту повреждения нервных структур, возникновение мочеполовых расстройств при выполнении D3 лимфодиссекции.

Материалы и методы: За период с 2018–2020 года на базе РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря 96 больных раком левых отделов ободочной кишки были оперированы в объеме гемиколонэктомии, резекции сигмовидной кишки или передней резекции с Д3 лимфодиссекцией. В исследование включались пациенты без местнораспространненого процесса, которым выполнена операция лапароскопическим или открытым доступом. Оценивали сохранение способности к самостоятельному мочеиспусканию после первого удаления уретрального катетера. До операции пациентам проводили опрос о сохранении эректильной функции, ретроградной эякуляции у мужчин. Набухание половых губ и клитора, увлажнение влагалища у женщин. Повторный опрос проводили через 3 и 6 месяцев. Для описания результатов применялись методы описательной статистики.

Результаты: Медиана возраста больных составила 61 (37–78) год. Разделение по полу 55 женского и 41 мужского пола. Из 96 операций случаев повреждения левого и правого гипогастрального нерва отмечено не было, также во всех случаях сохранена целостность верхнего гипогастрального сплетения. При извлечении уретрального катетера дизурические явления были отмечены в 3х случаях (3,1%) в группе мужского пола, которые были связаны с аденомой простаты. Сохранение эректильной функции отмечено у 33 пациентов (80,4%). При опросе на 3й и 6й месяц наблюдения сохранена во всех случаях. Случаев ретроградной эякуляции отмечено не было. В группе женщин набухание половых губ и клитора, увлажнение влагалища отмечено у 47 пациенток (78,6%). При опросе на 3й и 6й месяц нарушение функций у данной группы пациенток не отмечено.

Заключение: Соблюдение границ лимфодиссекции, визуализация нервных структур и стандартизация техники диссекции позволяет проводить парааортальную лимфодиссекцию безопасно. Предотвращая нежелательные послеоперационные осложнения, ухудшающие качество жизни пациентов.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ (ЗМП) 15 ЛЕТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Н. Курченков, В.П. Курчин

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *akurchenkov@mail.ru*

Цель: Повысить эффективность лечения пациентов с ЗМП I–III стадии.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили пациенты со злокачественной мезотелиомой плевры I–III стадии, получавшие лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с января 2006 г. по декабрь 2021 г. Пациенты со злокачественной мезотелиомой плевры рандомизированы в 2 группы: 1) группа комбинированного лечения — плевропневмонэктомия и 4 курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) (цисплатин 90 мг/м² в 1 день навельбин 30 мг/м² в1 и 8 дни) — 17 пациентов (10 мужчин (75%) и 7 женщины (25%)), средний возраст которых 52 года (от 39 до 70 лет); 2) внутриплевральная термохимиотерапия (ТХТ) (42oC, цисплатин 120 мг/м² навельбин 30 мг/м²), плевропневмонэктомия и 4 курса АПХТ (цисплатин 90 мг/м² в 1 день навельбин 30 мг/м² в1 и 8 дни) — 17 пациентов (7 мужчин (43,7%) и 10 женщин (56,3%), средний возраст составил 51 год (от 30 до 70 лет)).

Результаты: Послеоперационные осложнения у пациентов со злокачественной мезотелиомой в группе комбинированного лечения отмечены у 6 (35%) пациентов. Послеоперационная летальность в группе комбинированного лечения у пациентов с ЗМП составила 17,6% (3). В группе комплексного лечения осложнения наблюдались в 3 случаях (17,6%). Послеоперационная летальность в этой группе 11,7% (2). В группе комбинированного лечения пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры 3 года не пережил никто. В группе комплексного лечения пациентов с ЗМП общая 5-летняя выживаемость составила 35,4 ± 5,2% ($p < 0,05$).

Заключение: Проведение внутриплевральной термохимиотерапии значимо повышает эффективность комплексного лечения, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений и летальность.

Онкохирургия

НАШ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСОКПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО СПОСОБУ ДЮАМЕЛЯ ПРИ РАКЕ СРЕДНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

И.Е. Седаков, О.В. Совпель, В.В. Мате

Место работы: *1. ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк 2. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, Донецк*

Эл. почта: *matevv1986@gmail.com*

Цель: Поиск альтернативных способов создания колоректальных и колоанальных анастомозов, лишенных недостатков за счёт значительно упрощенной и доступной методики лечения больных с опухолями прямой кишки.

Материалы и методы: В исследование включены больные с дистальным раком прямой кишки. Первую группу составили пациенты, которым выполнена лапароскпическая операция Дюамеля (Патент Украины № 106742). Вторую группу составили пациенты, которым выполнена лапароскопическая низкая передняя резекция прямой и сигмовидной кишок с формированием степлерного анастомоза и протективной илеостомой. В 1-й группе сигмовидная кишка низводилась в подслизистый канал позади прямой кишки, с последующим формированием колоректального анастомоза, как второго этап операции через 14 дней. Во второй группе аппаратный анастомоз формировался по стандартной технологии с протективной илеостомой которая ушивалась через 3 месяца. В группах больных изучалось качество жизни и оценивался уровень анальной континенции по шкале Векснера на 3,6,12 месяцев после операции.

Результаты: В 1-й группе больных, показатели шкалы Векснера через 3 месяца после операции составили 8 ± 1,8 баллов. Через 6 месяцев после операции значения составили 5 ± 1,2 балла. Через 12 месяцев — 4 ± 1,6 балла. В контрольной группы больных, которым была выполнена низкая передняя резекция с протективной илеостомой, функциональные результаты через 3 мес. После операции не изучались, поскольку в этот момент больным выполнялся второй этапа оперативного вмешателсьва — ушивание илеостомы. Через 6 месяцев после операции значения шалы Векснер составили 6 ± 1,2 балла, через 12 месяцев — 5 ± 1,2 баллов. Восстановление функции анальной континенции после операции в обеих группах больных составило 6 месяцев, и далее к году практически не менялось. Но при операции Дюамеля более раннее выполнение 2-го этапа оперативного лечения уже через 2–3 месяца позволяет оценить функциональные результаты лечения.

Заключение: Лапароскпическая операция Дюамеля позволяет добиться сопоставимых функциональных результатов лечения дистального рака прямой кишки в сравнении с лапароскопической низкой передней резекцией и может быть предложена как альтернатива степлерному анастомозу с протективной стомой.

НАШ ОПЫТ ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Воротников, Р.А. Пахомова, А.С. Гугнина, С.А. Абдугаффоров, А.В. Сойнов, М.Е. Цой, И.В. Копытич

Место работы: *ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» города Москва», Москва, Россия; Университет Реавиз, Санкт-Петербург, Россия; МИНО, Москва, Россия*

Эл. почта: *aleksandersoinov@yandex.ru*

Цель: Проанализировать полученные результаты при выборе одномоментной реконструкции в лечении рака молочной железы

Материалы и методы: С февраля 2021 по март 2022 года на базе онкохирургического отделения РЖД Медицина Москва, выполнено 268 одномоментных реконструкций молочной железы после мастэктомии. Стадия заболевания cT1–3N0–3M0. Птоз 1 степени в 161 случаях (60,1%) 2 степени 51 (19) 3 степени 56 (20,9) в остальных случаях птоза не было. Средний возраст составил 41,5 ± 3,9 лет. Из особенностей выполнения реконструктивного вмешательства мы отказались в своей практике от установки вакуум-аспирационной дренажной системы, лимфадиссекция была выполнена во всех случаях из отдельного разреза, в 72% случаях операция сопровождалась биопсией сторожевого лимфоузла, конверсия вмешательства в лимфодиссекцию в 8% случаев. В большинстве случаев (94%) использованы круглые импланты с нанотекстурированной поверхностью и установлены субмускулярно.

Результаты: Время наблюдения составило от 3 мес до 1,5 лет. В 4 случаях (1,4%) экструзия импланта во всех случаях ассоциирована с проведением химиотерапии, 12 случаев (4,4%) наблюдалась капсулярная контрактура 3–4 степени, и 6 (1,8%) 1–2 степени в группе лучевой терапии. Капсулярная контрактура встречалась всего в 18% случаях в группе. В 6 случаях повторная операция сочеталась с реконструкцией широчайшей мышцей спины, в 2 случаях DIEP лоскутом. В 11 случаях выполнена корректирующая маммопластика после 12 месяцев от операции. В раннем послеоперационном периоде в 3 случаях (1,1%) выполнена ревизия по поводу послеоперационной гематомы, в двух из них гематома ассоциирована с проведением предоперационной химиотерапии с содержанием препаратов платины. За весь срок наблюдений рецидив заболевания наблюдался в 0,8 ± 0,3% в группе с реконструкцией молочной железы. По данным многофакторного анализа факт выполнения первичной реконструкции молочной железы не влияет на развитие рецидива болезни. Анализ факторов, влияющих на рецидив болезни, показывает преобладающее влияние таких известных факторов, как критерии T, N, возраст, проведение химиотерапии. Факт проведения первичной реконструкции не оказывал статистически значимого влияния на процесс рецидивирования опухоли.

Заключение: Использование одномоментной реконструкции в хирургическом лечении рака молочной железы является безопасным, может быть предложено пациентам первично-операбельным и кандидатам для адьювантной лучевой терапии. Отказ от дренирования при одномоментной реконструкции является оправданным и не влиял на безопасность хирургического лечения, в тоже время снижался средний койко-день. Выполнение биопсии сторожевого лимфоузла или лимфодиссекции из отдельного разреза не влияет на радикальность вмешательства в тоже время снижает вероятность оттока лимфы в область установленного импланта, что положительно сказалось на количество послеоперационных кист и сером.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНОНАЗАЛЬНОЙ ИНВЕРТИРОВАННОЙ ПАПИЛЛОМЫ

Н.А. Морозова, Ж.В. Колядич

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *natalim-22@yandex.ru*

Цель: Проанализировать частоту рецидивов и малигнизации инвертированной папилломы (ИП) полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) после хирургического лечения за период с 2018 по 2021 годы.

Материалы и методы: Ретроспективные данные 36 пациентов с ИП ПН и ОНП, получивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова за период с 2018 по 2021 годы. Проанализированы следующие показатели: частота малигнизации, частота рецидивов.

Результаты: Возраст пациентов исследуемой группы от 22 до 80 лет. Среди них 24 (66,7%) мужчины и 12 (33,3%) женщин. Соотношение мужчин и женщин 2:1. Односторонняя локализация опухоли отмечена у большинства пациентов — 35 (97,2%). У 7 (19,4%) пациентов зона роста опухоли локализовалась в полости носа. Поражение одной околоносовой пазухи встречалось у 7 (19,4%) пациентов: у 5 (13,9%) пациентов в опухолевый процесс была вовлечена верхнечелюстная пазуха, у 2 (5,6%) — решетчатый лабиринт. Сочетанное поражение околоносовых пазух отмечено у 24 (66,7%) пациентов, из них наиболее частой комбинацией была: верхнечелюстная пазуха и решетчатый лабиринт — у 20 (55,6%) пациентов. Распространение опухоли в лобную пазуху отмечено у 7 (19,4%) пациентов, в клиновидную — у 4 (11,1%). Распространение опухоли в полость носа из околоносовых пазух отмечено у 28 (96,6%) из 29 пациентов. Экстраназальное распространение опухоли зафиксировано в 2 (5,6%) случаях. Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение с применением эндоскопических доступов. За время наблюдения рецидивы развились у 9 (25,0%) из 36 пациентов: у 3 (33,3%) пациентов рецидив диагностирован в течение 3 месяцев, в течение 2 лет рецидивы развились у 8 (88,9%) пациентов. У 1 (2,8%) пациента развилось три рецидива опухоли за период наблюдения. У 5 (55,6%) пациентов рецидив опухоли локализовался в области решетчатого лабиринта, у 3 (33,3%) — в верхнечелюстной пазухе, 1 (11,1%) — в полости носа. ИП ПН и ОНП с малигнизацией диагностирована у 6 (16,7%) пациентов, ИП с дисплазией тяжелой степени — у 4 (11,1%) пациентов. Во всех случаях малигнизации выявлен плоскоклеточный рак.

Заключение:1. В наблюдаемой группе отмечается высокая частота (27,8%) ассоциации инвертированной папилломы с плоскоклеточным раком и дисплазией тяжелой степени. 2. Выявлена значительная частота рецидивов инвертированной папилломы полости носа и околоносовых пазух — 25,0%. 3. Наиболее частой зоной рецидива опухоли является решетчатый лабиринт.

ФАКТОР ECOG КАК ПРЕДИКТОР ЛЕТАЛЬНОСТИ И ОСЛОЖНЕНИЙ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА. ОПЫТ ГКБ ИМ. С.П. БОТКИНА

А.В. Шабунин, З.А. Багателия, Д.Н. Греков, В.Н. Якомаскин, А.И. Сон, Е.Г. Щанькин

Место работы: *ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *yakomas@mail.ru*

Цель: Определить влияние фактора ECOG на летальность после операций по поводу рака пищевода.

Материалы и методы: В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в центре амбулаторной онкологической помощи и стационаре ГКБ имени С.П. Боткина после субтотальной эзофагэктомии по поводу рака пищевода. Операции были выполнены в период с января 2019 года по март 2022 года. За время наблюдения выполнено 36 субтотальных резекций пищевода. Количество пациентов со статусом ECOG ≤ 2 составило 20 человек, со статусом ECOG 3–16 человек. Показатель летальности рассчитывался в 90-дневный послеоперационный период.

Результаты: Смертность за весь период наблюдения составила 11,1% (n = 4). Количество осложнений после радикального оперативного вмешательства составило 38,9% (n = 14). Количество осложнений ≥ 3а по Clavien-Dindo составило 16,7% (n = 6). В группе пациентов с ECOG ≤ 2 количество летальных исходов (n = 1; 5% от числа пациентов в данной группе) было ниже, чем у пациентов с ECOG 3 (n = 3; 18,75% от числа пациентов в данной группе). Различие между сравниваемыми группами по данному критерию достоверны (p = 0,043). В группе пациентов с ECOG ≤ 2 было лишь одно осложнение 3а степени по Clavien-Dindo (n = 1; 5%), в то время как в группе пациентов с ECOG 3 количество таких осложнений составило 5 (n = 5; 31,25%). Различие между сравниваемыми группами по данному критерию

достоверны (p = 0,032). Следует отметить, что адекватная коррекция нутритивного статуса перед операцией ведет к уменьшению степени ECOG пациента, что в свою очередь позволяет выполнить более «агрессивное» лечение с развитием меньшего числа осложнений в послеоперационном периоде.

Заключение: Проведенное исследование позволяет рассматривать фактор ECOG, как предиктор летальности и тяжелых осложнений при субтотальной эзофагэктомии в послеоперационном периоде. Определение статуса по шкале ECOG необходимо проводить у всех пациентов с раком пищевода. Требуется обязательная коррекция нутритивного статуса перед радикальными операциями на пищеводе. Целью дальнейших исследований может быть изучение влияния данного фактора на 3- и 5-летнюю выживаемость пациентов с резектабельным раком пищевода.

УНИМОДАЛЬНАЯ КРАТКОСРОЧНАЯ ПРЕАБИЛИТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ — РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Захаренко, М.В. Завгородняя, О.А. Тен, А.А. Афанасьев, А.А. Потапчук, А.А. Свечкова, И.В. Самусь

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия*

Эл. почта: *zav.m.v@mail.ru*

Цель: Оценить влияние унимодальной краткосрочной преабилитации на функциональные резервы пациентов, послеоперационные осложнения, сроки госпитализации и качество жизни пациентов с колоректальным раком, а так же проанализировать приверженность населения к преабилитации.

Материалы и методы: В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включено 25 пациентов ECOG 0–1, старше 18 лет, с гистологически верифицированным колоректальным раком. Все пациенты прооперированы в плановом порядке лапароскопическим доступом. 13 пациентов были распределены в основную группу и 12- в контрольную. Характеристики пациентов в обеих группах сопоставимы. В основной группе пациенты проходили предоперационную подготовку в соответствии с установленным планом программы преабилитации: была проведена нутритивная поддержка, оценка функциональных резервов и назначена персонализированная физическая нагрузка. Лечение контрольной группы проводилось в полном соответствии с существующими стандартами ERAS. Первичными конечными точками исследования приняты результат теста шестиминутной ходьбы (6MWT) и продолжительность послеоперационного периода. Вторичными конечными точками приняты количество послеоперационных осложнений (по критериям Clavien-Dindo), послеоперационная летальность, качество жизни больных, статус питания и курения, приверженность больных к прохождению программы преабилитации.

Результаты: Среднее время нахождения в стационаре пациентов основной группы в послеоперационном периоде было равно 6,23 суткам, против 7,41 суток в контрольной группе. Разница медиан результатов 6MWT между исходными данными и данными после преабилитации у пациентов основной группы составила 6,8 против 3,7 у пациентов контрольной группы. Частота нежелательных явлений составила 41,6% (n = 5) в контрольной группе и 7,7% (n = 1) в основной. На момент окончания 30-дневного наблюдения в послеоперационном периоде, пациенты основной группы лучше оценивали качество жизни.

Заключение: В пилотном проспективном сравнительном клиническом исследовании выявлено положительное влияние краткосрочной программы преабилитации в колоректальной хирургии на функциональное состояние пациента в предоперационном и послеоперационном периоде; снижает частоту осложнений и период восстановительного лечения в условиях стационара. Ограничение исследования — маленькая выборка пациентов. Необходимо дальнейшее изучение методики на большей когорте пациентов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННЫМ СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ ОПУХОЛЕВЫМ СТЕНОЗОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.А. Захаренко, А.А. Свечкова, А.Х. Хамид, М.А. Беляев, К.Н. Вовин, Д.А. Зайцев, Р.В. Курсенко

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

Эл. почта: *romakurss@gmail.com*

Цель: Улучшить результаты лечения больных местно-распространенным раком желудка (РЖ), осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, используя комбинированный подход к неоадъюватному лечению.

Материалы и методы: Проспективное, сравнительное, одноцентовое клиническое пилотное исследование. В исследование включено 30 пациентов ECOG 0–1, старше 18 лет, с гистологически верифицированным РЖ cT ≥ 2M0, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом. Первичная конечная точка: время эвакуации кон-

трастного вещества (КВ) из желудка. Вторичные конечные точки: степень регрессии опухоли по критериям Mandard, оценка качества жизни по опроснику EORTIC QLQ-C30, оценка нутритивного статуса по опроснику NRS-2002, наличие осложнений по критериям Clavien-Dindo. Пациенты разделены в соотношении 1:1 в группу комплексного лечения (КЛ), либо в группу сравнения, характеристики пациентов сопоставимы. Ослепление не проводилось. В группе сравнения пациенты получали стандартное лечение. В группе КЛ дополнительно проводилось 2 сеанса эндоскопической фотодинамической терапии (эФДТ). Всем пациентам выполнялась радикальная операция. Статистические расчеты выполнялись в программе STATA/MP. Уровень значимости = 0,05, мощность 80%.

Результаты: Медиана времени эвакуации КВ в группе КЛ составила 8 (5–16) часов, против 12 (7–20) часов в группе сравнения (p = 0,043). В группе КЛ было 6 осложнений, против 10 в группе стандартного лечения (p = 0,044). Выявлено 4 осложнения легкой степени в группе КЛ и 8 в группе сравнения (p = 0,038). Нет статистически значимой разницы в количестве осложнений III степени между группами (p = 0,34). Средний балл по шкале NRS-2002 в группе КЛ составил 2 ± 1, против 4 ± 1 в группе стандартного лечения (p = 0,048). Выявлена статистически значимая разница в оценке качества жизни в группе КЛ (p = 0,023). Степень патоморфоза опухоли в обеих группах статистически не различалась (p = 0,49).

Заключение: В пилотном проспективном сравнительном клиническом исследовании выявлено преимущество комплексной терапии над стандартным лечением по показателям времени эвакуации КВ, оценке качества жизни и нутритивному статусу. Не было достоверно значимых различий по степени лечебного патоморфоза опухоли. Ограничения исследования — маленькая выборка пациентов, отсутствие сравнительного анализа различных методов лечения стенозов. Необходимо дальнейшее изучение методики эФДТ для улучшения результатов лечения в исследованиях более высокого доказательного уровня на большей когорте пациентов.

МИКРОБИОМ ЖЕЛЧИ И ЕГО АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПРИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ БИЛИАРНОМ ДРЕНИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИАМПУЛЯРНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕРЕД ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ, ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.В. Курсенко, А.А. Трушин, Д.А. Зайцев, И.В. Вервекин, А.А. Свечкова, О.А. Тен, М.А. Беляев, А.А. Захаренко

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

Эл. почта: *romakurss@gmail.com*

Цель: Частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) после ПДР составляет 11–48% [Smit et al. 2016]. Микробная обсемененность желчи: бактериобилия, возникающая на фоне предоперационного билиарного дренирования (ПБД), встречается с частотой до 80% [Sourrouille et al. 2013] и представляется одним из значимых факторов развития ИОХВ. Анализ микробиома желчи у пациентов с ПБД позволил бы выявить наиболее распространённые патогены и их антибиотикочувствительность с целью последующего применения персонализированной периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) при ПДР у данной когорты пациентов.

Материалы и методы: Проанализирован микробиом желчи из дренажа среди пациентов с предоперационным наружным билиарным дренированием, которым планировалась ПДР по поводу периампулярных опухолей в период 2021–2022 г. Конечными точками исследования были: частота встречаемости различных патогенов в желчи; их антибиотикорезистентность к стандартным препаратам для ПАП (цефуроксим, амоксиклав); антибактериальные препараты покрывающие спектр чувствительности патогенов из желчи, оценка частоты ИОХВ у пациентов с ПБД после ПДР при условии стандартной ПАП.»

Результаты: За период 2021–2022 гг. ПДР по поводу опухолей периампулярной области выполнена 14 пациентам с ПБД. Наиболее частыми патогенными при посеве желчи из билиарного наружного дренажа до операции были: Escherichia coli 36%, Klebsiella pneumoniae 36%, Enterobacter spp 14%. У 50% выявлена полимикробная флора.

Заключение: У пациентов с ПБД и бактериобилия частота ИОХВ после ПДР высокая. Стандартная ПАП может недостаточно перекрывать спектр микробиома желчи на фоне ПБД. С целью снижения ИОХВ целесообразна персонализированная антибиотикопрофилактика перед ПДР на основании посева желчи из билиарного дренажа и оценки его антибиотикочувствительности. Требуется дальнейший анализ микробиома желчи у данной когорты пациентов на большей выборке.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО IA-IIB СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ P53 В ОПУХОЛИ

А.В. Бамбиза, В.П. Курчин

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *lesja_bambiza@mail.ru*

Цель: Изучить влияние экспрессии p53 на общую выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IA — IIB стадии после радикальной операции с адъювантной химиотерапией (АХТ).

Материалы и методы: На базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2008 по 2012 гг. проводилось рандомизированное исследование. Объектом исследования явились функционально операбельные пациенты с резектабельным НМРЛ I–II стадии. Предметом исследования послужило изучение общей 5-летней выживаемости пациентов в зависимости от метода проведенного лечения — только радикальной операции (контрольная группа) или комплексного лечения с АХТ (исследуемая группа). Всего в исследование включены 161 пациент. В исследуемой группе с 14–21 суток неосложненного послеоперационного периода комбинацией препаратов цисплатин и винорельбин (цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, винорельбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни) проводилось 4 курса адъювантной химиотерапии. Интервал между курсами составляет 3 недели от 1-го дня введения. 32 пациента отказались от проведения ПХТ по разным причинам. Экспрессия p53 в опухоли исследовалась методом иммуногистохимии. Общая 5-летняя выживаемость оценивалась методом Каплана-Мейера.

Результаты: Общая 5-летняя выживаемость в контрольной группе составила 66,4%, в группе с АХТ — 70,6% (p = 0,836). При изучении молекулярно-генетических показателей удалось установить связь экспрессия p53 в опухоли с эффективностью АХТ. Анализ 5-летней выживаемости в исследуемой группе в зависимости от уровня экспрессии p53 показал, что при значении экспрессии p53 < = 15% выживаемость составила 94,7%, а при экспрессии p53 > 15% — 47,6% (p = 0,002). В контрольной группе 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от уровня экспрессии p53 не различалась.

Заключение: У пациентов с НМРЛ IA –IIB как маркер эффективности АХТ может использоваться уровень экспрессии p53 в опухоли.

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЦИРКУЛЯРНОГО КРАЯ РЕЗЕКЦИИ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА

Д.Н. Греков, В.Н. Якомаскин, А.И. Сон, А.А. Кузьменко, К.С. Курдюков, Р.О. Бако, Н.Р. Талыбова

Место работы: *ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия*

Эл. почта: *yakomas@mail.ru*

Цель: Изучение частоты выявляемости положительного статуса проксимального циркулярного края резекции при раке пищевода при трансторакальном и трансхиатальном оперативном доступе.

Материалы и методы: Проанализировано лечение 74 пациентов с резектабельным раком пищевода, оперированных в период с 2019 г. по 2022 г. в ГКБ имени С.П. Боткина. Пациенты разделены на две группы в зависимости от локализации опухоли и оперативного доступа. Трансторакальная субтотальная эзофагэктомия проводилась у пациентов с поражением верхней и средней третей пищевода (n = 29; 39,2%). При опухолевом поражении кардиоэзофагеального перехода и нижней трети пищевода выполнялась трансхиатальная резекция пищевода (n = 45; 60,8%).

Результаты: В группе выполненных трансторакальных субтотальных эзофагэктомий положительный край резекции был обнаружен у 3 (10,3%) пациентов. В группе с проведенной трансхиатальной резекцией пищевода положительный край резекции отмечен у 10 (22,2%) пациентов. Получение положительного края резекции при срочном гистологическом исследовании определяло расширение оперативного вмешательства в сторону увеличения объема резекции пищевода, что в свою очередь затрудняло формирование анастомоза. Следует отметить преимущество трансторакального доступа при выполнении которого количество пациентов с положительным краем резекции был значимо меньше, чем при трансхиатальном доступе.

Заключение: Достоверной зависимости выявления положительного циркулярного края резекции от выбора оперативного доступа не выявлено. Тем не менее, прослеживается тенденция у больных которым было выполнено оперативное пособие трансторакальнным доступом к более радикальному удалению опухоли и меньшему количеству положительных результатов по циркулярному краю. Тогда как при трансхиатальном доступе у 23% пациентов выявление положительного края резекции привело к дополнительной резекции пищевода.

■ НЕЙРООНКОЛОГИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СОЧЕТАНИЕ ТАРГЕТНОГО И ЛУЧЕВОГО КОМПОНЕНТОВ

М.М. Сарычева[1], М.И. Андреевских[1], Н.Д. Глушанкова[1], А.В. Синицын[2]

Место работы: *1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Челябинск, Россия; 2. ГАУЗ «Областной онкологический диспансер № 2» Магнитогорск, Россия*

Эл. почта: *Pimenovamm@mail.ru*

Цель: Оценка эффективности применения комбинации лучевой и таргетной (иммуно) терапии в лечении пациентов с метастазами в головной мозг.

Материалы и методы: В основу данного исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 40 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым в период с 2018 г. по 2021 г. проведено лечение на базе ГАУЗ «ЧОКЦОиЯМ». Средний возраст больных составил 58,4 ± 10,98 (от 30 до 76 лет). Соотношение мужчин и женщин было равным. Преобладали пациенты с метастазами в головной мозг рака легкого (n-21) и почки (n-11), у 3-х больных диагностированы метастазы меланомы и у 5-молочной железы. Среднее время возникновения метастазов в головном мозге составило 22 месяца. Всем пациентам была назначена таргетная или иммунотерапия в зависимости от гистологического заключения первичной опухоли. Лучевая терапия проводилась в двух вариантах — облучение всего головного мозга (n-19) при множественном метастатическом поражении головного мозга и стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) при одиночных метастазах (n-14). При проведении СТЛТ терапии на метастатические очаги в головном мозге подводилась доза 24 Гр за 3 сеанса, при облучении всего головного мозга суммарная доза составляла 30 Гр за 10 сеансов.

Результаты: В результате проведенного анализа были получены следующие данные медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 36 месяцев, показатели 1- летней ОВ-78,0%, 2-х летней ОВ-52,2%, 3-х летняя ОВ-48,3%. Медиана выживаемости без прогрессирования — 10 месяцев. Показатели локального контроля: стабилизация метастатического процесса в головном мозге отмечена в 86% (n-28), достигнуто 6 (7%) частичных регрессов (во всех случаях таргетная (иммуно) терапия сочеталась со стереотаксической лучевой терапией). Отрицательная динамика в виде увеличение размеров исходных и появление новых метастатических очагов зафиксирована у 6 (7%) пациентов (в большинстве случаев это были больные с облучение всего головного мозга). У всех пациентов контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем процесса в головном мозге.

Заключение: Таким образом, добавление таргетной терапии в схему лечения позволяет добиваться контроля опухолевого процесса у пациентов с метастазами в головной мозг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАВИГАЦИИ С ПЭТ И ХЛОРИНОМ Е6 В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Место работы: *РНХИ имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *artemii.rynda@mail.ru*

Цель: Отдаленные результаты лечения пациентов с глиомами напрямую коррелируют с радикальностью проведенного оперативного вмешательства. Интраоперационная флуоресцентная навигация и данные предоперационного ПЭТ позволяют обеспечить максимальную радикальность резекции. Оценить чувствительность и специфичность методик для хирургии глиом задача данного исследования.

Материалы и методы: Всего 33 пациента с глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации (Grade II — 8, Grade III — 11, Grade IV — 15). Всем пациентам проведена интраоперационная флуоресцентная диагностика с хлорином е62 поколения (1 мг\кг), а также проведена оценка контрастирования на предоперационных снимках МРТ в Т1 режиме и ПЭТ с метионином. Оценка контрастирования на МРТ проводилась по 4 балльной шкале (0-отсутствие контрастирования (3 (9,1%) пациента), 1-очаговое контрастирование (10 (30,3%) пациентов), 2-равномерное контрастирование (8 (24,2%) пациентов), 3-кольцевидное накопление контраста с гиподенсным содержимым в центре опухоли (12 (36,4%) пациентов)).

Результаты: При сравнительном анализе ПЭТ с метионином и хлорин е6 обусловленной флуоресценции была получена прямая корреляционная связь между индексом накопления, интенсивностью флуоресценции и степенью анаплазии опухоли ($p < 0,05$). Более высокий индекс накопления (1,7–3,9) и более яркая флуоресценция (+ + +) отмечены при глиобластоме (Grade IV). Низкий индекс накопления (0,9) и очень слабая флуоресценция (+) отмечалась при Grade II опухолях. Таким образом, при низкодифференцированных глиомах чувствительность ПЭТ составила 88%, у хлорин-обусловленной навигации — 79%, специфичность — 60,5%, а для глиом Grade III–IV — 85,3% и 77,1% соответственно. Границы опухоли, при использовании различных методик колебались до 7 мм.

Заключение: Более высокий индекс накопления радиофармпрепарата на ПЭТ и более яркая флуоресцен-

ция отмечены при Grade IV. Низкий индекс накопления и очень слабая флуоресценция отмечалась при Grade II опухолях. Хлорин е6 и контраст на МРТ практически не визуализирован в зоне некроза опухоли, как и снижение активности накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ + КТ.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ MGMT СТАТУСА

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Место работы: *РНХИ имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *artemii.rynda@mail.ru*

Цель исследования: Анализ влияния MGMT статуса на выживаемость и продолжительность безрецидивного периода у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга после ФДТ.

Материалы и методы: В исследование включены пациенты с глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации с высокой степенью злокачественности (Grade IV — глиобластома), проходящие лечение в Российском нейрохирургическом институте имени профессора А.Л. Поленова. В исследуемую группу вошли 50 пациентов, контрольная группа — 50 человек. Пациентам основной группы за 1,5 часа до операции внутривенно вводили фотосенсибилизатор группы хлора Е6 (2-е поколение). После удаления опухоли был проведен сеанс фотодинамической терапии с использованием лазера Латус-2,5 в качестве источника излучения. Средняя доза составила 180 Дж/см². В послеоперационном периоде пациенты обеих групп получали адъювантную терапию (химиотерапию и лучевую терапию). Отдаленные результаты (межрецидивный период, общая выживаемость) оценивали в зависимости от результатов иммуногистохимического исследования (наличие MGMT).

Результаты: Средняя выживаемость пациентов с Grade IV глиомами (MGMT +) при использовании ФДТ составила 23,3 ± 4,1 месяца; в контрольной группе (без ФДТ) медиана выживаемости составила 16,5 ± 3,3 месяца (P = 0,0002). Средняя выживаемость пациентов с Grade IV глиомами (MGMT-) при использовании ФДТ составила 18,2 ± 3,5 месяца; в контрольной группе (без ФДТ) это было 11,2 ± 2,4 месяца (P = 0,0001). Средняя продолжительность межрецидивного периода для пациентов с Grade IV глиомами (MGMT +) составила 13,5 ± 2,3 месяца в основной группе и 9,1 ± 1,4 месяца в контрольной группе (P = 0,0003). Средняя продолжительность межрецидивного периода для пациентов с Grade IV глиомами (MGMT-) составила 10,1 ± 2,2 месяца в основной группе и 7,0 ± 1,1 месяца в контрольной группе (P = 0,0001).

Выводы: Фотодинамическая терапия увеличивает средний межрецидивный период и продолжительность жизни у пациентов со злокачественными глиомами. У пациентов после ФДТ с экспрессией MGMT (+) величина межрецидивного периода и ожидаемая продолжительность жизни были значительно выше.

ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ АНГИОПОЭТИНА-1 В ОЦЕНКЕ РИСКА ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.И. Прохорова, С.А. Красный, Т.П. Цырусь, Л.А. Державец, Ю.Н. Грачев, О.В. Готько, О.А. Грицкова, Н.А. Мавричева, Е.И. Белевич

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *vprohorova@mail.ru*

Цель: Оценить информативную значимость сывороточного содержания ангиопоэтина-1 (Ang-1) у пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы: До лечения методом ИФА в сыворотке крови исследован уровень Ang-1 у 154 пациентов с глиальными опухолями головного мозга и 30 здоровых лиц. Распределение пациентов по степени злокачественности опухоли было следующим: Grade I — 5, G II — 44, G III — 18, Grade IV — 87 пациентов. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10.0). Статистическую значимость различий между здоровыми лицами и пациентами с глиальными опухолями головного мозга оценивали по критериям Mann-Whitney (U-test). Для оценки степени связи между ранговыми и количественными переменными применялся коэффициент корреляции Кендалла (τKendall). Статистическая значимость различий была оценена по критерию Wilcoxon. При всех видах статистического анализа различия считали статистически значимыми при уровне значимости p < 0,05.

Результаты: Исследование содержания в сыворотке крови Ang-1 у пациентов с глиальными опухолями головного мозга установило медиану, равную 5,9 нг/мл, нижний квартиль — 4,3 нг/мл, верхний квартиль — 7,4 нг/мл, что не имело значимых различий (p Mann-Whitney = 0,267) с группой здоровых лиц, медиана которых составляла 5,2 нг/мл, нижний квартиль — 4,0 нг/мл, верхний квартиль — 6,2 нг/мл. Максимальное значение Ang-1 у пациентов с глиальными опухолями головного мозга достигало 9,9 нг/мл, а в группе здоровых лиц данный показатель не превышал 7,3 нг/мл. В зависимости от степени злокачественности опухоли

у пациентов с глиальными опухолями головного мозга при Grade I медиана составила 3,7 нг/мл, нижний квартиль — 3,2 нг/мл, верхний квартиль — 6,1 нг/мл, при Grade II медиана была равна 5,1 нг/мл, нижний квартиль — 3,9 нг/мл, верхний квартиль — 6,1 нг/мл при Grade III медиана равна 6,4 нг/мл, нижний квартиль — 4,7 нг/мл, верхний квартиль — 7,1 нг/мл и при Grade IV медиана равна — 7,9 нг/мл, нижний квартиль — 7,7 нг/мл и верхний квартиль — 9,7) нг/мл. Результаты исследования установили умеренную взаимосвязь концентрации Ang-1 (τKendall = 0,48, $p < 0,001$) со степенью злокачественности опухоли.

Заключение: У пациентов с глиальными опухолями головного мозга оправдано определение уровня Ang-1 на дооперационном этапе в качестве потенциального признака и дополнительного прогностического фактора оценки риска опухолевой прогрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИКРАНИОТОМИИ (KEY-HOLE КРАНИОТОМИИ) ПРИ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОМ УДАЛЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛОБНОЙ ДОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Ю. Черебилло[1], В.М. Драгун[2], Д.А. Корзенев[1,2], В.В. Косьмин[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *dr.korzenev@mail.ru*

Цель: Оценка непосредственной эффективности и безопасности методики удаления глиальных опухолей лобной доли через супраорбитальный мини доступ (key-hole краниотомия).

Минимально-инвазивная хирургическая техника активно используются в нейрохирургии в современное время. Наличие современных технологий нейровизуализации и микроскопии позволяет эффективно применять минимально-инвазивную технику при лечении внутримозговых опухолей, не снижая степень радикальности удаления. Применение стандартных традиционных доступов сопровождается значимой интраоперационной кровопотерей, обуславливает развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений, приводит к необходимости длительной госпитализации, сдвигает сроки лучевой терапии и сопряжено с неудовлетворительным косметическим эффектом. В связи с этим сохраняется потребность в поиске новых решений проблемы выполнения доступа в нейрохирургии. Одним из вариантов может стать применение миникраниотомии.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находилось 12 пациентов: 7 мужчин (58,3%) и 5 женщин (41,7%), в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст составил 57 ± 11,8 лет), которым выполнялось микрохирургическое удаление глиальной опухоли лобной доли в период с 2015–2020 в условиях ГБУЗ ЛОКБ (отделение нейрохирургии). Всем пациентам хирургическое вмешательство проводилось с использованием техники «key-hole краниотомии» при удалении глиом доминантного и не доминантного полушария. При планировании минидоступа примерялась нейронавигационная станция. У большинства пациентов — 9 (75,0%) — была впервые верифицирована мультиформная глиобластома, у 3 (25,0%) анапластическая астроцитома.

Результаты: В рамках проведенного хирургического лечения 10 (83,3%) пациентам выполнена микрохирургический резекция в объеме удаления более 90% опухоли. В раннем послеоперационном периоде только у 1 (8,3%) пациента наблюдалось появление неврологического дефицита. В ходе хирургического вмешательства с использованием «key-hole краниотомии» объем кровопотери варьировал от 190,0 до 410,0 мл, медиана объема кровопотери составила 225,0 [205,0–275,0] мл. Длительность госпитализации больных варьировала от 5до 8 койко-дней (средний показатель составил 6,75 ± 0,97 (95% ДИ 6,14–7,36) койко-дней).

Заключение: Полученные нами данные применения миникраниотомии (key-hole краниотомии) демонстрируют возможность применения малоинвазивного доступа для резекции внутримозговых глиом лобной доли. Использование key-hole краниотомии позволяет выполнять удаление более 90% контрастируемой опухоли, сократить интраоперационную кровопотерю, время пребывания больного в стационаре, минимизирует количество ранних послеоперационных осложнений (особенно неврологического характера), а также сопровождается хорошим косметическим эффектом.

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ ПРИ ИХ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ

С.В. Зарецкий, А.И. Гонцов, А.Ю. Русецкий, А.А. Касюк, В.И. Дудич, И.И. Попков

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *artgontsov@gmail.com*

Цель: Анализ непосредственных результатов лечения пациентов со злокачественным опухолевым поражением позвоночника, прооперированных в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» за период 2018–2021 гг. с применением протезов тел позвонков.

Материалы и методы: Проанализированы непосредственные результаты лечения 58 пациентов (мужчин — n = 21; женщин — n = 37) с опухолевым поражением позвоночника, прооперированных на базе ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Алек-

сандрова» в период с 2018–2021 гг. с применением титановых эндопротезов тел позвонков. Неврологический дефицит (Frankel B-D) выявлен у 21 (36,2%) пациентов, болевой синдром — у 56 (96,6%) пациентов. Выраженный болевой синдром (ВАШ 6 и выше) был у 13 (22,4%) пациентов. Возраст пациентов — от 19 до 74 лет (медиана 58 лет).

Результаты: Объем операции включал в себя резекцию тела позвонка или переднюю корпэктомию с полным или частичным удалением опухоли с последующим эндопротезированием тела позвонка. На шейном отделе позвоночника вмешательство выполнялось у 21 (36,2%) пациентов, на грудном — у 17 (29,3%), на поясничном — у 20 (34,5%). Средняя длительность операции была 148,6 ± 74,9 минут (на шейном отделе — 93,4 ± 21,5 минут, на грудном — 175,6 ± 86,9 минут, на поясничном — 183,8 ± 68,3 минут). Средний объем интраоперационной кровопотери равнялся 391,9 ± 306,1 мл (на шейном отделе — 235,7 ± 129,6 мл, на грудном — 542,9 ± 410,3 мл, на поясничном — 427,5 ± 270,2 мл). Интраоперационные осложнения выявлены в 4 (6,9%) случаях (2-массивная кровопотеря, 1-интраоперационное повреждение кишки, 1-интраоперационное повреждение нижней полой вены). Послеоперационные осложнения выявлены у 5 (8,6%) пациентов и включали в себя: дислокацию эндопротеза со стенозом позвоночного канала; нагноение послеоперационной раны с формированием пищеводного свища; серому в области послеоперационной раны; забрюшинную гематому; двусторонний гидроторакс. Послеоперационный койко-день в общей группе пациентов составил 11,4 ± 7,0 дней (медиана 9 дней). После операции на момент выписки уменьшение болевого синдрома отметили 52 (94,5%) пациента. Улучшение в неврологическом статусе на момент выписки отмечено у 15 (75,0%) из 20 пациентов (1 пациент исключен из выборки) с имеющимся на момент поступления неврологическим дефицитом.

Заключение: При локализации опухолевого поражения в телах позвонков хирургическое лечение с эндопротезированием тел позвонков титановым имплантом демонстрирует хорошие непосредственные результаты лечения.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ

М.С. Сербаева, Р.А. Зуков, Д.В. Черняев

Место работы: *КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия*

Эл. почта: *serbaeva94@mail.ru*

Цель: Применение режима гипофракционирования у пациентов с глиомами

Материалы и методы: Глиобластома — самая распространенная и агрессивная первичная злокачественная опухоль головного мозга. Частота встречаемости варьирует от 3,22 до 5 случаев на 100 тыс. населения, что составляет около 57,3% от всех глиом головного мозга и около 48,3% от всех злокачественных опухолей ЦНС. С возрастом статистически значимо увеличивается заболеваемость глиобластомами. Так средний возраст на момент постановки диагноза составляет 65 лет. Несмотря на комплексное лечение, включающее хирургический этап, послеоперационный курс химиолучевой терапии и адъювантную химиотерапию, прогноз для данной группы пациентов остается неблагоприятным — медиана выживаемости большинства пациентов с глиобластомой не превышает 15 месяцев, при этом 2-летняя выживаемость составляет 26–33%. Прогноз пациентов с глиобластомой также определяет ряд факторов: возраст, статус ECOG, объем выполненного оперативного вмешательства, расположение опухоли. В многофакторном анализе было показано, что выживаемость в подгруппе пациентов старше 70 лет статистически значимо ниже, что авторы связывают с наличием сопутствующей патологии, более выраженным первичным неврологическим дефицитом, уменьшением восстановительных способностей организма после хирургического вмешательства и адъювантной терапии. В условиях ККОД им. А.И. Крыжановского с 06.2021 по 09.2022 было завершено лечение 10 пациентов обоего пола, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. э На послеоперационном этапе пациентам проводилась химиолучевая терапия на линейном ускорителе электронов типа «TrueBeam» в режиме гипофракционирования с использованием индивидуальной термопластической фиксирующей маски, с применением технологий IMRT, VMAT (Rapid Arc). Разовая очаговая доза — 3 Гр, суммарная очаговая доза — 45 Гр (56 изоГр).

Результаты: Полностью курс завершили 9 пациентов, 1 пациент прервал лечение из-за выраженного ухудшения в неврологическом статусе — нарастание правостороннего гемипареза. В адъювантном режиме 9 пациентов получили от 3 до 6 курсов лекарственной терапии темозоломидом 150–200 мг/м². По данным контрольных ПЭТ с метионином и МРТ головного мозга с контрастным усилением прогрессирование заболевания было отмечено у 2 пациентов (через 4 и 6 месяцев после проведения ХЛТ), у 7 пациентов отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров патологического очага.

Заключение: Лучевая терапия является неотъемлемым этапом комбинированного подхода в лечении глиом высокой степени злокачественности, что в свою очередь повышает показатели общей выживаемости. В настоящее время стандартом лечения у сохранных пациентов до 70 лет является проведение лучевой терапии с суммарной очаговой дозы до 60 Гр в стандартном режиме фракционирования с разовой очаговой дозой 2 Гр на фоне приема темозоломида 75 мг/м², в свою очередь режим гипофракционирования также имеет большое значение в лучевой терапии в частности у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), ECOG-2–4, с крупными

или диффузно растущими опухолями различной гистологической природы, у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом.

Это в свою очередь могло бы помочь клиницистам принимать индивидуальные решения о лечении, которые направленны на оптимизацию результатов.

■ ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СИГНАТУРА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ РОТОГЛОТКИ (ПККР), ИНДУЦИРОВАННОЙ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадаминов

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

Эл. почта: *akhmad.madaminov@inbox.ru*

Цель: Изучить молекулярно-клинические особенности плоскоклеточной карциномы ротоглотки на основе идентификации белков PD-L1 и p53 в зависимости от статуса вируса папилломы человека.
Материалы и методы: В исследование вошли 76 пациентов с T1–4N0–3M0 (7-е издание Американского объединенного комитета по раку, AJCC) ПККР, которые получали лечение в период с 2015 по 2020 гг. Образцы опухолей 30 пациентов ПККР были фиксированы в формалине и залиты в парафиновый блок. Они были проанализированы на три молекулярных маркера: p16INK4a (Ventana p16 E6H4, CINtec® Histology), PD-L1 (Ventana PD-L1 SP263) и p53 (Ventana Bp53–11).
Результаты: 43% (13/30) образцов показали диффузную интенсивную экспрессии p16INK4a (≥ 70%), в результаты чего эти паттерны были расценены, как ВПЧ-положительным. 57% (17/30) образцов не показали сверхэкспрессию p16INK4a, поэтому были расценены, как ВПЧ-отрицательным. Частота экспрессии белка PD-L1 составила 57% (17/30). В когорте ВПЧ-положительной ПККР высокая экспрессия PD-L1 составила 46% (6/13) и, соответственно, 65% (11/17) в когорте ВПЧ-отрицательной ПККР. После стратификации пациентов по статусу ВПЧ, референсное значение экспрессии p16INK4a показало наиболее существенную корреляцию с p53. В когорте ВПЧ-положительная ПККР не наблюдалось ни одной положительной экспрессии мутантного типа p53. Важно отметить, что дикий тип p53 идентифицирован как исключительный тип, только в 1 случае (3%) в сочетании со сверхэкспрессией p16INK4a.
Заключение: Идентификация рекомендуемых молекулярных маркеров (p16INK4a, PD-L1 и p53), возможно откроет новые горизонты в точном прогнозировании, стратификации риска и понимания молекулярной сигнатуры ПККР.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОРРЕКЦИОННО-ЛОГОПЕДИЧЕСКОЙ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Н.Ю. Буканова, М.С. Немкова, Е.Н. Новожилова

Место работы: *ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва, Россия*

Эл. почта: *margorsp@yandex.ru*

Цель: Повышение качества жизни пациентов 62 МГОБ, перенесших хирургические операции в области головы и шеи за счет реализации комплексной программы коррекционно-логопедической помощи.
Материалы и методы: С июля 2021 года по июль 2022 года в соответствии с договором о сотрудничестве с Онкофондом нами проведена работа по реабилитации 342 больных, перенесших операции по поводу опухолей головы и шеи. Работа была направлена на создание информационной среды, разработке системы логопедической коррекционно-восстановительной работы в условиях отделения ОГШ 62 МГОБ и апробацию данной системы в амбулатории и стационаре. Нами был проведен сбор и анализ первичной информации о пациентах, типе перенесенной пациентом операции, характере функциональных нарушений. Разработаны программы индивидуальной помощи, проведены консультативные встречи с пациентами и их родственниками. Были проведены логопедические занятия с пациентами, у которых выявлены речевые нарушения. Занятия проводились в нескольких формах: стационарно, амбулаторно, а также экспериментальная он-лайн группах. Была разработана и внедрена комплексная программа по восстановлению речевого аппарата в реабилитации пациентов после операций на гортани и глотке, методики купирования пареза гортани. Так же проводилась работа по реабилиации больных с парезом лицевого нерва.
Результаты: За время действия проекта в среднем в месяц проводилось 75 занятий. Это свидетельствует о достаточно полном охвате пациентов в диагностическом плане и в плане проведения комплекса восстановительных занятий. Работа с пациентами включала в себя обязательное логопедическое скрининговое обследование всех, перенесших операции, которые могут привести к нарушениям функции речи и глотания. При выявлении патологии логопедические занятия проводились в условиях отделения, а в дальнейшем амбулаторно. Эффективность в отношении купирования парезов гортани после операций на щитовидной железе была 93%, преодолеть проблемы с глотанием удалось у 82% пациентов. При парезе лицевого нерва работа логопеда принесла улучшение в 75% случаев. 24 пациента были обучены звучной речи после

ларингэктомии и ларингофарингэктомии. Крайне важным было участие фониатра в постановке голоса у больных с голосовыми протезами. Требовалось обучить их правильному дыханию, адекватной подаче воздуха в пищеводный путь. В рамках проекта были подготовлены опросники для пациентов, направленные на выявление нужд больных с точки зрения организации коррекционной помощи, ее оптимизации, проведения оценки уже оказываемой помощи. Проводилась работа по созданию информационного пространства. В отделении создан стенд для пациентов, на котором рассказывается о возможных осложнениях, возникающих при некоторых видах операций в области головы и шеи, тактике их коррекции на базе отделения. В сотрудничестве с пресс-службой больницы подготовлены соответствующие публикации на сайте МГОБ 62 для информирования пациентов. В рамках данного проекта Букановой Н. Ю и Новожиловой Е.Н.. принято участие в качестве экспертов в программе, организованной организацией LORTODAY. RU, посвященной лечению и реабилитации пациентов опухолями гортани и глотки. В рамках данного проекта экспертом, Букановой Н.Ю., принято участие в качестве лектора в телевизионной передаче организации «Знание», а так же в радиопередаче общества «Благосфера». Тема данной передачи — Нарушения речи у взрослых.

Заключение: Дальнейшее совершенствование проекта по реабилитации позволит значительно улучшить качество жизни больных после операций на органах головы и шеи.

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ И ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЗНО К ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ, КАК К ФАКТОРУ, ВЛИЯЮЩЕМУ НА ОВ

С.З. Сафина, А.Н. Файрушина

Место работы: *ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. Сигала М.З.», Казань, Республика Татарстан*

Эл. почта: *faina5.88@mail.ru*

Цель: Выявление намерения отказа от курения у пациентов с ЗНО с целью исследования возможности внедрения специализированной программы.

Материалы и методы: Инициативной группой была разработана онлайн — анкета для опроса пациентов со стратификацией по курению, стажу, полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, уровнем образования, материального достатка, методами борьбы с курением, другими пристрастиями. Был проведен опрос 556 пациентов, находящихся на лечении в ГУАЗ «РКОД МЗ РТ им проф. Сигала М.З.», из них 262 человека имеют статус активного курильщика или недавно бросили курить.

Результаты: Бóльший процент курильщиков выявлен среди мужчин –89,3% возрастом старше 60 лет. Стаж курения более 5 лет у 81,9% пациентов; манифестация привычки до 18 лет у 57,6%. 67,1% опрошенных выкуривает более пачки сигарет в день; у 45% пациентов в анамнезе сопутствующие патологии со стороны сердечно- сосудистой и дыхательной систем. 88,2% опрошенных пытались бросить курить, только 14% смогли бросить; Высокую мотивацию к отказу от курения имеет 63% из числа опрошенных пациентов. Лишь с 35% участников была проведена беседа медицинского персонала о вреде курения.

Заключение: Выявленная высокая комплаентность указывает на потребность оказания пациентам онкологических учреждений помощи в отказе от табака. Отказ от курения должен стать компонентом онкологического лечения. Механизмы помощи пациентам в прекращении употребления табачных изделий нужно интегрировать в онкологическую службу для достижения лучших результатов лечения и увеличения выживаемости.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОТИПА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ДЛЯ ВЫБОРА РЕЖИМА ТЕРАПИИ

С.И. Самойлова

Место работы: *ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, России*

Эл. почта: *sv_samoilova75@mail.ru*

Цель: Поиск диагностических биомаркеров для надежной стратификации пациентов при выборе метода лечения HPV OPSCC.

Материалы и методы: У 46 пациентов с HPV OPSCC до начала неоадъювантной химиотерапии (TPF) была выполнена биопсия опухоли, гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с тестированием p16, p53. Экспрессия p16 считалась положительной при интенсивной ядерно-цитоплазматической экспрессии в более 70% опухолевых клеток. p53 (DO7) определен как абберратный, мутационный тип при выраженной ядерной экспрессии в ≥ 50% опухолевых клеток или отсутствии окрашивания («нулевой иммунофенотип»). Неоднородная ядерная экспрессия p53 (низкая и умеренная) расценена как дикий тип (WT). Степень лечебного патоморфоза выполнена по модифицированной классификации Е.Ф. Лушникова и S. Chitose.

Результаты: Основанием для диагностики HPV OPSCC явилась положительная экспрессия p16. У большинства пациентов имелся «дикий» паттерн экспрессии p53, отмечена высокая эффективность индукционной химиотерапии с полным патоморфологическим ответом у 52% и частичным у 27% пациентов. У 17% пациентов выявлен паттерн двойной экспрессии p16 и p53, что следует рассматривать как предиктор неблагоприятного течения ВПЧ-позитивного орофарингеального ротоглотки и учитывать при стратификации риска, решения вопроса

об деэкскалации терапии. При многофакторном анализе показана прямая корреляционная связь между ВПЧ статусом, «диким» типом экспрессии p53 и степенью лечебного патоморфоза, обратная — между временем наступления смерти и рецидива.

Заключение: ИГХ первичной биопсии опухоли с оценкой экспрессии p16, p53, возможно использовать, как клинически простой и доступный способ прогнозирования, формирования стратегии персонифицированной комплексной терапии HPV OPSCC.

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ГАСТРОСТОМИЯ ЧЕРЕЗ МИНИЛАПАРОТОМИЮ В ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

М.В. Гавщук[1,2], О.В. Лисовский[1], М.А. Протченков[1,2], А.В. Гостимский[3], А.А. Петросян[2], Ф.М. Шерматов[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. СПбГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия; 3. СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *gavshuk@mail.ru*

Введение: Больные злокачественными новообразованиями на запущенных стадиях процесса получают симптоматическую терапию по месту жительства. При развитии жизнеугрожающих осложнений эти пациенты доставляются в городские стационары для оказания экстренной помощи. Одна из причин госпитализации — дисфагия 3–4 ст., которая часто наблюдается при злокачественных опухолях головы и шеи. Целью паллиативной помощи является облегчение тягостных симптомов и повышение качества жизни больного. Поэтому предпочтение отдается малоинвазивным вмешательствам: реканализации и стентированию пищевода, пункционным методам гастростомии. Однако применение этих методик не всегда возможно, поэтому традиционные лапаротомные гастростомии сохраняют свою актуальность.

Цель: Предложить малоинвазивный способ гастростомии, приближающийся по травматичности к пункционным методикам.

Материалы и методы: Проведен обзор литературы и анализ различных способов формирования питательного свища желудка. Разработана и внедрена в практику операция гастростомии, схожая по строению свища с пункционной гастростомией.

Результаты: Травматичность операции складывается из размеров доступа и травматичности самого оперативного приема. При пункционных способах гастростомии используют минимальный доступ, соответствующий размерам питательной трубки. Малая травматичность оперативного приема обусловлена прижимным способом формирования свища, который может дополняться гастропексией.

В литературе описан способ минимальной гастростомии, при котором свищ формируется за счет прижатия стенки желудка к передней брюшной стенке баллоном катетера Фолея, подшитого в натяжении к коже. Эта вмешательство выполнялось в конце лапаротомных операций. Страдающие дисфагией больные имеют тонкую переднюю брюшную стенку. Это позволяет уменьшить травматичность доступа за счет минилапаротомии. При этом формирование канала свища аналогично пункционной гастростомии. Травматичность минилапаротомии меньше традиционной лапаротомии и приближается к пункционным методам. Для минимального доступа необходимо правильно выбрать место разреза, ориентируясь на газовый пузырь желудка при обзорной рентгенографии органов брюшной полости стоя, по данным УЗИ или трансиллюминации при фиброгастроскопии.

Таким образом разработан оригинальный способ малоинвазивной гастростомии через минилапаротомию (патент RU2745655C1). Перед началом операции выбирается точка доступа в проекции средней 1/3 тела желудка по данным рентгенографии органов брюшной полости стоя, где определяется газовый пузырь желудка, соответствующий дну желудка. Возможен выбор точки доступа с помощью УЗИ или трансиллюминации при фиброгастроскопии. Под анестезией производится верхняя трансректальная минилапаротомия слева. У пациента с тонкой брюшной стенкой достаточно разреза длиной 3,0 см, что позволяет завести ранорасширяющие крючки Фарабефа. После вскрытия брюшной полости края раны разводятся крючками, производится осмотр и пальпация прилежащей к доступу зоны брюшной полости. Передняя стенка желудка в верхней трети тела захватывается пинцетом и подтягивается в рану. Накладывают 4 шва-держалки на 1,5 см от точки будущего разреза стенки желудка, из них 2 — вдоль оси раны передней брюшной стенки. Между швами рассекают стенку желудка и проверяют гемостаз. Затем устанавливают гастростомическую трубку баллонного типа в просвет желудка, заполняют баллон водой. Стенку желудка подтягивают за трубку и свободными концами швов-держалок подшивают к париетальной брюшине и стенке влагалища прямой мышцы живота. В верхний и нижний швы по ходу раны захватываются оба края разреза стенок влагалища прямой мышцы живота. Послойно ушивают рану. После ушивания кожи, гастростомическая трубка фиксируется к коже с незначительным натяжением наружной прижимной пластинкой или швами. Разработанная методика применяется на клинической базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в Городской больница № 26 с 2017 года, выполнено 17 операций. В одном случае на 3 сутки после операции пациентка во сне удалила гастростомическую трубку, что потребовало установки новой трубки баллон-

ного типа. В последующем осложнений у данной пациентки не было. Других случаев осложнений со стороны гастростомы не выявлено.

Заключение: В рамках паллиативной помощи для коррекции дисфагии у онкологических больных предпочтительно применение малоинвазивных вмешательств: реканализации и стентирования пищевода, пункционной гастростомии. При невозможности пункционной гастростомии целесообразно применение минимальной гастростомии через минилапаротомию, которая отличается меньшей травматичностью по сравнению с традиционными лапаротомными операциями.

БИОМИМЕТИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛИЦЕВЫМИ ДЕФЕКТАМИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ЭПИТЕЗОВ

С.А. Николаенко, О.А. Ильченко, А.А. Халапян

Место работы: *МПЦ «Эпитетика», Красноярск, Россия*

Эл. почта: *inbox@profnik.ru*

Введение: На сегодняшний день одной из актуальных задач является создание условий для развития в Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощи по реабилитации пациентов с врожденными и приобретенными челюстно — лицевыми дефектами (ЧЛД). Основная часть пациентов, нуждающихся в лечении и реабилитации ЧЛД — это пациенты, перенёсшие онкологические заболевания и получившие травмы в области лица и головы, включая огнестрельные (боевые) ранения. В 2020 году количество потенциальных пациентов в России, нуждающихся в реабилитации по всем категориям ЧЛД, можно консервативно оценить примерно в 20,5 тысяч человек в год, а к 2036 году эта цифра достигнет 25,5 тыс. человек. По оценкам экспертов фонда «Наше Будущее» (Москва), в клиниках РФ проводится не более 80 таких реабилитаций в год.

Цель: Разработка и внедрение универсальной системы фиксации экстраоральных конструкций (эпитезов

Материалы и методы: Эпитезы лица: Изготовление лицевого эпитеза включает множество клинических и лабораторных этапов. Проект «ЭПИТЕТИКА» использует современные методики, с применением компьютерных технологий. В данном случае должен присутствовать симбиоз хирургии и протезирования: после определения границ иссечения тканей, необходимого для профилактики рецидивов патологии. непосредственно перед операцией специалисты договариваются о сохранении или удалении окружающих патологический очаг анатомических структур.

Предпротетический анализ до хирургического вмешательства необходим для улучшения прогноза протезирования в дальнейшем как с точки зрения функции, так и эстетики. Изготовление эпитезов является сложным процессом, в котором можно выделить 2 основных этапа: 1) Хирургический этап — установка экстраоральных имплантатов и мезоструктур; 2) Протетический этап — изготовление эпитеза. В качестве материала использовались силиконовые эластомеры с применением CAD/CAM-технологий. Фиксация эпитеза осуществлялась с использованием специальных магнитных аттачментов собственного производства. Специалистами МПЦ «Эпитетика» разработана и запатентована универсальная система фиксации эпитеза, производство которой локализовано на базе АО «НПП «Радиосвязь» ГК РОСТЕХ, то есть является продуктом импортозамещения. Исследование проводится при содействии Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности.

Результаты: Наблюдения в течении 8 лет показали хорошие результаты восстановления ЧЛД с эстетической и функциональной точки зрения. Качество интеграции и срок службы эпитезов челюстно-лицевой области связаны с топографией дефекта, методом фиксации и применяемыми материалами. Наибольшее количество (62%) эпитезов с магнитной фиксацией было установлено для устранения тотального дефекта носа и уха.

Заключение: Утрата части лица сопровождается физическими недостатками, которые приводят к социальной изоляции и огромной психологической травме пациента. Правильная реабилитация такого пациента — сложная, наукоемкая задача. Без тесного взаимодействия с хирургами — онколагами ориентированными на дальнейшую реабилитацию пациента после радикальных операций процесс реабилитации пациента с ЧЛД значительно осложняется. Выбор метода фиксации эпитеза определяется четкими показаниями в зависимости от клинической картины и анатомической области, согласуется хирургом и эпитетиком при подготовке к операции. Предлагаемая универсальная система фиксации экстраоральных конструкций (эпитезов) позволяет легко фиксировать мезоструктуру к остаточным костным фрагментам и центрировать положение переходных элементов и аттачментов в зависимости от эстетических и функциональных потребностей конструкции в целом. Малые по размерам костные винты позволяют закреплять мезоструктуру в местах с небольшим объемом костной ткани, что уменьшает инвазивность хирургического вмешательства и благоприятно влияет на восстановление пациента после операции.

■ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭСКАЛИРОВАННОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

О.А. Каленик, Н.Е. Конопля

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *olga.a.kalenik@mail.ru*

Цель: Оценка влияния дополнительного применения интерлейкина-2 (ИЛ-2) на токсические эффекты стандартного режима R-CHOP в первой линии терапии диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы.
Материалы и методы: В исследование включены 144 пациента, получавших лечение по поводу диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы. Из их числа в проспективную (исследуемую) группу включены 76 пациентов, получивших лечение по схеме R-CHOP ИЛ-2, группу контроля составили 68 пациентов, получивших лечение по стандартной схеме R-CHOP. Суммарная курсовая доза ИЛ-2 составила 9000000 МЕ (3000000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 3-й день курса).
Результаты: Включение ИЛ-2 в режим R-CHOP, не сопровождалось усилением токсичности стандартного режима R-CHOP и не ухудшало переносимость лечения в целом. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были гематологическая токсичность и инфекционные процессы. Нейтропении III–IV степени выраженности в группе R-CHOP имело место в 7,1%, в группе R-CHOP ИЛ-2 в — 5,5%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 0,8 и 0,6%. Тромбоцитопении в обеих группах относилась к I–II степени тяжести и по частоте не отличались (3,5% в группе R-CHOP и 3,1% в группе R-CHOP ИЛ-2). Единственным зарегистрированным побочным эффектом ИЛ-2 при его подкожном применении было образование у 80,1% пациентов на месте введения умеренно болезненных инфильтратов, которые не требовали специального лечения.
Заключение: Добавление ИЛ-2 в курсовой дозе 9000000 ЕД к стандартному режиму полихимиотерапии не усиливало токсичность последней и не ухудшало переносимость лечения в целом.

ПОЛНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

О.А. Каленик, П.Д. Демешко, Н.Е. Конопля

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *olga.a.kalenik@mail.ru*

Цель: Применяемые в настоящее время прогностические факторы долгосрочных результатов стандартного лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВКЛ) недостаточно точны для прогнозирования исходов. Прогностическое значения промежуточной позитронно-эмиссионной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ФДГ-ПЭТ-КТ) при ДВККЛ остается спорным. Целью данного исследования является оценка прогностической значимости полноты метаболического ответа у пациентов с ДВКЛ после 4 курсов химиоиммунотерапии относительно отдаленных результатов лечения.
Материалы и методы: Сто восемьдесят пациентов с ДВККЛ прошли исходное и промежуточное ФДГ-ПЭТ-КТ после 4 циклов химиотерапии по схеме R-CHOP в период 2015–2020 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Результаты ФДГ-ПЭТ-КТ ретроспективно коррелировали с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) с использованием анализа Каплана-Мейера. Оценку ответа проводили по критериям Довиля: ПЭТ-отрицательный — Довиль 1–2, ПЭТ-положительный — Довиль 3–5. Пользователь Международного прогностического индекса (IPI) использован для стратификации на группы риска.
Результаты: После 4 курсов химиотерапии ПЭТ-положительные очаги были обнаружены у 76 пациентов, отрицательные — у 104 пациентов. Анализ выживаемости показал статистически значимую связь между полнотой метаболического ответа и ВБП ($p < 0,001$). 7-летняя ВБП у ПЭТ-отрицательных пациентов составила 91,1% и 41,2% у ПЭТ-положительных пациентов. 5-летняя ВБП для ПЭТ-негативных пациентов с баллами IPI 0–1, 2–3 и 4–5 составила 97,5%, 93,4% и 66,7% соответственно. Для ПЭТ-положительных пациентов 5-летняя ВБП в тех же подгруппах составила 55,6%, 50,6% и 23,1% соответственно.
Заключение: Метаболический ответ по данным промежуточной ФДГ-ПЭТ-КТ является предиктором ВБП при ДВККЛ. Ранняя оценка ответа на химиотерапию с помощью ФДГ-ПЭТ-КТ может позволить определять подгруппы пациентов, требующих интенсификации лечения.

ДЕТЕКЦИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ FLT3 И NPM1 ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ МЕТОДОМ ФРАГМЕНТНОГО АНАЛИЗА

А.В. Виноградов, С.В. Сазонов

Место работы: *ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия*

Эл. почта: *a.vinogradov@egov66.ru*

Цель: Определить частоту мутаций в генах FLT3и NPM1 при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) методом фрагментного анализа.

Материалы и методы: Исследовали пробы костного мозга и периферической крови 23 больных ОМЛ, проходивших лечение в Свердловском областном гематологическом центре в 2020–2022 гг. С морфологическим вариантом М1 наблюдалось 3 пациента, М2–11, М3–4, М4–4, гибридный лейкоз (миело/В-линейный) — 1. Средний возраст больных составил 58,9 лет. Детекцию внутренних тандемных дупликаций и мутаций в положении D835 кодирующей последовательности тирозинкиназного домена гена FLT3, инсерций в кодирующей последовательности экзона 12 гена NPM1 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом.

Результаты: Мутации в гене FLT3 были обнаружены в 9 случаях (39,1%) и были представлены преимущественно внутренними тандемными дупликациями (ITD, n = 8, 34,8%), замена по позиции D835 тирозинкиназного домена определялась в 1 пробе (4,3%). Уровень аллельной нагрузки при FLT3 ITD варьировал в диапазоне от 0,06 до 0,75 и составил в среднем 0,43. При этом в трех случаях он был низким (менее 0,15). Мутации в экзоне 12 гена NPM1 выявлены в 5 случаях (21,7%), во всех случаях — в сочетании с FLT3 ITD. Средний уровень аллельной нагрузки по инсерциям NPM1 составил 0,70, варьируя в диапазоне от 0,47 до 0,88. Варианты ОМЛ, при которых выявлялись сочетание инсерций в гене NPM1 с FLT3 ITD были представлены ОМЛ с нормальным кариотипом: ОМЛ М1–1, ОМЛ М2–3, ОМЛ М4–1. Изолированные мутации FLT3 выявлялись при ОМЛ М4 с комплексными хромосомными аберрациями, ОМЛ М3 с t (15;17) (по одному наблюдению — FLT3 ITD и замена D835) и ОМЛ М2 с t (8;21). Средний возраст больных с двумя генными мутациями составил 62,8 лет, что было несколько выше, чем для изолированных повреждений гена FLT3 (50,5 лет).

Заключение: Таким образом, мутации в генах FLT3 и NPM1 являются частыми молекулярными событиями в онкогенезе острого миелоидного лейкоза, имеющими тенденцию к комбинированию. При этом цитогенетический и возрастной профиль больных неодинаков для изолированных мутаций FLT3 и при их сочетании с инсерциями в гене NPM1. Указанные генетические особенности необходимо учитывать при определении тактики индукции ремиссии и постремиссионного ведения больных ОМЛ.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПРИ МОНИТОРИНГЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

О.Н. Селютина[1], Н.К. Гуськова[1], И.Б. Лысенко[1], Т.Ф. Пушкарева[1], Е.А. Капуза[1], М.А. Бараненкова[2], И.А. Камаева[1]

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: *selyutinalesya@yandex.ru*

Цель: Изучить профиль экспрессии иммунофенотипических маркеров на В-лимфоцитах у больных ХЛЛ при мониторинге МОБ.

Материалы и методы: В исследование включены 20 больных ХЛЛ в возрасте 66,4 ± 1,9 г. (мужчин 64,3%, женщин 35,7%), получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» в период 2019–2022 гг. Больные получили по 6 курсов иммунохимиотерапии (ИХТ) в режиме RB или FCR. До-, после 3 и 6 курса ИХТ выполнялось иммунофенотипирование аспирата костного мозга методом проточной цитометрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Использовались моноклональные антитела: CD45, CD19, CD5, CD10, CD11c, CD20, CD22, CD23, CD 25, CD38, CD43, FMC7, ZAP-70, CD3, kappa, lambda. Данные оценены в программе Statistica 13.0.

Результаты: В зависимости от профиля экспрессии иммунофенотипических маркеров до лечения выделены 3 группы больных: I (2 чел.–10%), у которых отсутствовала экспрессия CD38, ZAP-70, CD11c и CD25, уровень экспрессии FMC7 не превышал 0,2%, экспрессия классических для ХЛЛ маркеров стандартна; II (14 чел. –70%) с вариабельной экспрессией CD25 и CD38 (0,4% — 47,6% и 0,0% — 57,5%, соответственно), отсутствием экспрессии ZAP-70 и CD11c, FMC7-не выше 1,6%, экспрессией остальных маркеров без особенностей; III (4 чел. — 20%) с высокой экспрессией одновременно всех маркеров CD38 (57,5% — 69,2%), ZAP-70 (36,6% — 48,3%), CD11c (20,0% — 96,5%) и CD25 (64,9% — 92,7%), FMC7 (13,6% — 88,6%), стандартной экспрессией классических для ХЛЛ антигенов. После 3 курса ИХТ больные I гр. имели МОБ-негативный статус — в костном мозге клеток ХЛЛ < 0,01% (0%). Пациенты II гр. — количество МОБ от 0,90% до 0,01% (0,48 ± 0,13%), обращало внимание снижение экспрессии CD38 на клетках ХЛЛ (< 3%) на этом этапе, экспрессия остальных марке-

ров оставалась неизменной. В III гр. остаточная популяция клеток ХЛЛ > 1% (33,5 ± 7,84%), профиль экспрессии всех маркеров, выявленных в дебюте заболевания оставался неизменным. После 6 курса ИХТ медиана и стандартное отклонение количественной характеристики МОБ составили в I гр. 0%; во II — 0,42 ± 0,09%, в III — 33,2 ± 8,07%. Профиль экспрессии всех иммунофенотипических маркеров во II и III группах оставался неизменным в сравнении с 3 курсом ИХТ. Отличия в экспрессии иммунофенотипических маркеров у больных разных групп на всех этапах были статистически значимы (p < 0,05).

Заключение: В-лимфоциты больных ХЛЛ с МОБ-негативным статусом характеризовались отсутствием экспрессии маркерных молекул CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7. С неудовлетворительным ответом на лечение ассоциируется высокая экспрессия одновременно всех указанных маркеров.

■ ОНКОГЕНЕТИКА

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ DNMT3A, ДНРНК LINC00847 И МИКРОРНК MIR-1301 У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

Е.А. Ветчинкина[1], И.В. Буре[1], Е.Б. Кузнецова[1,2], А.И. Калинкин[2], А.Э. Киселева[1], Е.А. Алексеева[1], М.В. Немцова[1,2]

Место работы: *1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), Москва, Россия; 2. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия*

Эл. почта: *katevetchinkina@ya.ru*

Цель: Провести исследование экспрессии DNMT3A, днРНК LINC00847 и микроРНК miR-1301 в операционных образцах РЖ и оценить их потенциал в качестве прогностических факторов.

Материалы и методы: В исследование включены 62 парных образца операционного материала РЖ и прилежащих морфологически нормальных тканей, а также 5 секционных образцов здоровой ткани желудка. Выделение тотальной РНК проводили с использованием Trizol (Life Technologies), получение кДНК методом обратной транскрипции с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen), оценку уровня экспрессии проводили с использованием ПЦР в реальном времени и набора MiScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen). Статистический анализ был выполнен с использованием Statistica 13.1, компьютерного алгоритма mirDIP и критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, t-критерия Стьюдента. Значения p < 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты: Анализ с использованием компьютерного алгоритма mirDIP предсказал, что днРНК LINC00847 и микроРНК miR-1301 являются возможными регуляторами DNMT3A. При сравнении экспрессии DNMT3A в секционных здоровых образцах желудка с опухолевой и морфологически нормальной тканью пациентов с РЖ обнаружены статистически достоверные различия (p = 0,003) и (p < 0,001) соответственно. Для LINC00847 и miR-1301 результаты оказались статистически не значимы. Для поиска клинически значимых маркеров РЖ мы провели анализ ассоциаций экспрессии DNMT3A, LINC00847 и miR-1301 в опухоли и морфологически нормальной ткани с клиническими характеристиками пациентов. Выявлено, что экспрессия гена DNMT3A достоверно повышена в опухоли (p = 0,018) и прилежащей морфологически нормальной ткани пациентов (p = 0,005) при недифференцированном типе РЖ. Экспрессия miR-1301 достоверно снижается в зависимости от распространенности первичной опухоли, при T4 экспрессия достоверно ниже, чем в T1–3 (p = 0,045). Статистически значимых различий экспрессии LINC00847 у пациентов с различными клиническими характеристиками не выявлено. При сравнении других показателей (пола, общей выживаемости, 5-летней выживаемости, клинической стадии, наличия или отсутствия перстневидных клеток и отдаленных метастазов) установить статистически значимых различий не удалось.

Заключение: Полученные данные дифференциальной экспрессии в здоровых тканях и тканях РЖ для DNMT3A и miR-1301 позволяют предположить их потенциальную прогностическую значимость при РЖ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10117).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.В. Андросова[1,2], Р.В. Орлова[1,2], М.Г. Гордиев[4], А.К. Иванова[2] Н.П. Беляк[1,2], С.И. Кутукова[2,3]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Санкт-Петербург, Россия; 2. СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; 4. «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *alexa.androsova.1711@mail.ru*

Цель: Оценить молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей ЖКТ

Материалы и методы: Всего протестировано 30 опухолевых блоков пациентов с НЭО ЖКТ методом секвени-

рования нового поколения (NGS). Были проанализированы следующие гены: ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53, POLE, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET ex14, BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27, KIT, PDGFRA, Pi³Ca.

Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялось с помощью NimblGen SepCapEZ Choice. Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq.

Результаты: В исследуемой когорте больных, чьи опухолевые блоки были направлены на исследование методом NGS, женщин было больше — 19 (63,3%) чем мужчин — 11 (36,7%). При анализе возраста пациентов, следует отметить, что среди всех возрастных групп преобладали пациенты пожилого (60–74 года по классификации ВОЗ, 2016) — 12 (40%). У большинства пациентов — 10 (33,3%) — первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе, у 6 (20%) пациентов первично был поражен желудок, у 7 (23,3%) — тонкая кишка. Другие отделы ЖКТ поражались значительно реже: толстая кишка — у 1 (3,3%) пациентов. Согласно разделению по степени дифференцировки НЭО ЖКТ- 10 опухолей имели степень дифференцировки G1 (33,3%), 16-G3 (54,3%), 4- G3 (13,3%). В опухолевом образце пациента с НЭО желудка G1 (Ki 67 = 2%) были обнаружены мутации POLE: c. 2276G > A, p. R759H и CHEK2: c. 470T > C, p. I157T. Также в опухолевом образце другого пациента с НЭО желудка G2 (Ki 67 = 7%) обнаружены мутации MLH1: c. 199G > A, p. G67R BRCA1: c. 1881_1884del, p. V627fs. В опухолевом материале пациента с НЭО поджелудочной железы G2 (Ki 67 = 3%) была выявлена мутация мутации POLE: c. 2276G > A, p. R759H. Стоит отметить, что все три пациента в чьем опухолевом материале были обнаружены вышеперечисленные мутации были женского пола и относились к группе — молодой возраст (согласно ВОЗ, 2016 г.).

Заключение: Для улучшения показателей выживаемости пациентов стоит уделять особенное внимание молекулярно-генетическому исследованию НЭО ЖКТ. Именно молекулярно-генетическое профилирование может стать опорой для выстраивания более индивидуализированных алгоритмов лечения пациентов. Результаты данного исследования позволяют рассчитывать на то, что при проведении исследования на большей когорте пациентов с НЭО ЖКТ можно получить результаты, которые расширят наши знания о данной нозологии и позволят дополнить уже имеющуюся информацию о факторах прогноза и предикторах ответа на лечение.

ЧАСТОТА И СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ МЕТОДОМ NGS НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

А.А. Фатихова, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Н.А. Тарасов, Р.Т. Аюпов

Место работы: *ГАУЗ «РКОД» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Респ. Башкортостан*

Эл. почта: *a.fatikhova@inbox.ru*

Цель: Выявление частоты и спектра мутаций в генах BRCA у пациенток с различными морфологическими подтипами карциномы яичников методом NGS в многонациональном регионе Российской Федерации (на примере Республики Башкортостан).

Материалы и методы: В период с 2021 по 2022 гг. на BRCA тестирование были направлены 76 образцов биоматериала пациенток с диагнозом рак яичников. Материалом для исследования служил биоптат опухоли пациента. Учитывая региональные особенности населения Республики Башкортостан, для определения мутаций в генах BRCA был выбран метод NGS (next-generation sequencing method). Из направленных биоптатов 54 включали в себя наиболее часто встречающиеся морфологические подтипы (серозная карцинома высокой степени злокачественности — high grade), 22 образца включали в себя более редкие подтипы: серозный рак низкой степени злокачественности, светлоклеточный рак, железистый рак, недифференцированный рак яичников.

Результаты: При исследовании методом NGS из 76 исследуемых образцов выявлено 28 случаев мутаций в генах BRCA 1 и 2. В подгруппе серозных карцином high grade выявлено 27 случаев мутаций в генах BRCA 1 и 2, частота выявления мутаций в этой подгруппе составила 50%. Из представленных мутаций в гене BRCA119 случаев (70,4%), в гене BRCA28 случаев (29,6%). В подгруппе редких гистотипов карциномы яичников выявлена 1 случай мутации в гене BRCA2 у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника, частота выявления мутаций в этой подгруппе составила 4,6%.

Заключение: С учетом национальных особенностей населения Республики Башкортостан онкогенетическое тестирование предпочтительнее проводить методом секвенирования нового поколения, что позволяет значительно повысить эффективность выявления клинически значимых патогенных мутаций у больных раком яичников. Необходим более широкий охват тестирования методом NGS пациенток с диагнозом рак яичников, особенно у пациенток с наиболее часто встречающимися морфологическими подтипами (серозная карцинома высокой степени злокачественности), с целью определения прогностических факторов и оптимизации терапии, а также в перспективе скрининга здоровых носителей мутаций.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДНРНК-HOXA-AS3 И МИКРОРНК ПРИ РМЖ

С.В. Тимофеева, С.Ю. Филипоова, А.О. Ситковская, Н.В. Гненная, Т.В. Шамова, И.В. Межевова, И.А. Новикова, О.И. Кит

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

Эл. почта: *timofeeva.sophia@gmail.com*

Цель: Известно, что длинные некодирующие РНК (днРНК) регулируют экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [1]. Растущее количество данных свидетельствует об онкогенной роли днРНК HOXA-AS3 в прогрессировании нескольких типов рака, в то время как влияние HOXA-AS3 на рак молочной железы (РМЖ) остается неясным. Целью нашего исследования был биоинформатический поиск взаимодействия днРНК HOXA-AS3 и микроРНК при РМЖ.

Материалы и методы: Комплексный анализ прогнозирования был проведен с помощью алгоритма LncRRisearch [2]. Lncrrisearch включает в себя множество анализов локальных взаимодействий оснований, предсказанных Riblast для каждой днРНК. Основными критериями, используемыми для определения наиболее вероятных взаимодействий между мРНК и днРНК, является минимальная свободная энергия (KCAL/MOL). Далее, мы проанализировали 3 установленных взаимодействий днРНК с транскриптом HOXA-AS3 (ENST00000518947), используя базу данных LNCRNASNP2-HUMAN [3], и определили связанные с ними микроРНК при RPM > = 1 (т. е. микроРНК с высокой экспрессий).

Результаты: Для транскрипта HOXA-AS3 (ENST00000518947) мы идентифицировали 3 днРНК, которые продемонстрировали наибольшую вероятность взаимодействия: RPGR-009 (ENST000003 78505), RP11–573D15.8–018 (ENST 00000627551) и SNX8–001 (ENST00000222990). Далее, мы провели поиск микроРНК с высокой экспресией в регионах выше упомянутых днРНК и установили, что RPGR-009 взаимодействует с 12 микроРНК: miR-339–5p, miR-146b-3p, miR-3651, miR-33a-5p, miR-33b-5p, miR-425–3p, miR-377–3p, miR-342–3p, miR-370–3p, miR-1270, miR-338–3p, miR-9–5p. miR-20b-5p. RP11–573D15.8–018 взаимодействует с 18-ю микроРНК miR-106a-5p, miR-20a-5p, miR-17–5p, miR-372–3p, miR-520e, miR-373–3p, miR-520d-3p, miR-512–3p, miR-93–5p, miR-106b-5p, miR-331–5p, miR-125a-5p, miR-328–3p, miR-1229–3p, miR-199a-5p, miR-488–3p, miR-150–3p, miR-145–5p. SNX8–001 связана с miR-330–3p, miR-188–3p, miR-378a-5p, miR-26a-1–3p, miR-26a-2–3p, miR-1224–5p, miR-125a-5p, miR-504–5p, miR-184, miR-589–5p, miR-214–3p, miR-214–3p, miR-485–5p, miR-509-3-5p, miR-892b, miR-767–5p.

Заключение: В результате мы получили функциональные карты, которые могут быть полезны для дальнейших исследований новых возможных маркеров для ранней диагностики РМЖ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ В БЕЛАРУСИ: РАБОТА НА ОПЕРЕЖЕНИЕ

Е.Л. Савоневич[1], М.И. Василькевич[1], В.И. Рапецкая[2], Е.А. Максимович[2], А.П. Соколенко[3]

Место работы: *1. УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь; 2. УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *elena.savonevich@icloud.com*

Цель: Изучение молекулярной эпидемиологии наследственного рака яичников и молочной железы в Республике Беларусь. Исследование выполнено по гранту БРФФИ-РФФИ «Новые мутации в генах наследственного рака молочной железы и яичников у пациенток в Республике Беларусь» №М20Р-400 от 04.05.2020 года.

Материалы и методы: Проведено молекулярно-генетическое исследование 500 пациенток с раком яичников (РЯ), раком молочной железы (РМЖ), и первично-множественным раком (ПМР): 169 случаев раннего (до 50 лет включительно) или билатерального РМЖ, 224 последовательных случаев низкодифференцированной карциномы яичников и 107 случаев ПМР с поражением молочной железы и/или яичников. Все женщины проходили лечение в УЗ «Гродненская университетская клиника». 160 пациенток с РЯ ранее были протестированы нами на 13 частых «славянских» мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, герминальные мутации были выявлены у 67. 433 женщинам было проведено секвенирование следующего поколения (NGS) с использованием пользовательских биотинилированных зондов, охватывающих все экзоны BRCA1 и BRCA2 и границы экзон-интронных соединений. В качестве материала исследования была использована венозная кровь.

Результаты: Изучение 224 последовательных, впервые диагностированных случаев низкодифференцированной карциномы яичников после хирургического лечения, независимо от возраста и семейного анамнеза позволило нам оценить истинную частоту наследственных форм РЯ в Беларуси. Критериями включения в исследование были гистологическое подтверждение диагноза овариальной карциномы и славянское происхождение. В 77 из 224 случаев были выявлены полиморфизмы генов BRCA1/2 (34%). Среди женщин с ПМР яичников и молочной железы нами установлена самая высокая частота герминальных мутаций в генах BRCA. У 27 из 42 женщин этой группы была обнаружена мутация в гене BRCA1, еще у 6-мутация в гене BRCA2, что суммарно составило 79%. В общей группе пациенток с ПМР с поражением яичников или молочной железы мы наблюдали минимальную частоту выявления мутаций в генах BRCA1/2, она составила 14%. У 169 пациенток с РМЖ и косвенными признаками наследственного рака одна из патогенных мутаций в гене BRCA1 была обнаружена у 41 женщины, еще у 7-полиморфизмы в гене

BRCA2. Наследственная предрасположенность, ассоциированная с генами BRCA, доказана у 22% женщин с РМЖ до 50 лет и у 59% пациенток с билатеральным РМЖ.
Заключение: Установлена высокая частота наследственного BRCA-ассоциированного РЯ и РМЖ в белорусской популяции. Своевременное проведение генетического тестирования у пациенток с РМЖ в Беларуси позволит шире использовать риск-редуцирующие оперативные вмешательства для минимизации рисков развития злокачественного новообразования яичников у носителей мутации.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДНК/РНК ИЗ МАТЕРИАЛА ПАРАФИНОВЫХ БЛОКОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РФ

Н.И. Исаева, А.А. Шикеева, И.М. Михайлов, Р.А. Биканов, Е.Н. Васильева

Место работы: *АО «Ферст Генетикс», Москва, Россия*

Эл. почта: *n.isaeva@f-genetics.com*

Цель: В эпоху прецизионной онкологии молекулярный анализ образцов пациентов имеет важное значение для классификации опухолей, планирования лечения и прогностической стратификации. В настоящее время, некоторые лаборатории молекулярно-генетической диагностики и КДЛ следуют подходу «один ген — один тест». Зачастую для обнаружения целевых изменений генов, например, как изменения в EGFR, BRAF, KRAS, ALK, ROS, MET и PIK3CA для этого используются распространенные методы, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по Сэнгеру, пиросеквенирование и FISH. Такое индивидуальное тестирование генов требует значительного количества материала (матричной ДНК) и применимы только к активным областям генов-мишеней. Кроме того, с совокупности отдельно проведенные исследования могут требовать гораздо большего количества времени для получения результата, которого у онкологических пациентов зачастую нет. Комплексное молекулярно-генетическое исследование методом NGS позволяет тестировать все типы генетических вариантов, включая однонуклеотидные вариации, вставки, делеции, дупликации экзонов, изменения количества копий генов путем исследования ДНК опухоли, в том числе в образцах, фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE). Секвенирование РНК (RNA-seq) является успешным инструментом для обнаружения слияния генов в свежезамороженных образцах опухоли, однако гораздо сложнее его использовать с образцами FFPE, в основном из-за высокой степени деградации мРНК. Слияния генов (фьюжны, химерные гены) представляют собой важный класс соматических изменений при канцерогенезе. Наиболее распространены драйверы онкогенеза TMPRSS2-ERG при раке предстательной железы, EML4-ALK при раке легкого, и FGFR3-TACC3 при мультиформной глиобластоме. Многие химерные гены являются мишенями для таргетных препаратов: BCR-ABL -иматиниба, слияния ALK для кризотиниба, церитиниба и алектиниба. Перестройки ROS1-кризотиниба, перестройки RET — кабозантиниба и вандетаниба. Ларотректиниб и энтректиниб назначаются при слиянии генов NTRK1/2/3 без известной мутации приобретенной резистентности. Селперкатиниб при слиянии RET. Выявление химерных генов также может предсказать прогноз, выживаемость пациентов и ответ на лечение, что является важным для применения в клинической практике. Традиционными методами обнаружения слияния генов являются иммуногистохимия (ИГХ) и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), имеющие широкое применение. Однако эти методы не могут использоваться комплексно и удовлетворить потребность в идентификации широкого спектра слияний, что важно т. к. даже в пределах одной нозологии могут быть различные типы фьюжнов/химерных генов.
Цель исследования: Определение особенностей проведения комплексного исследования ДНК/РНК из материала парафиновых блоков у пациентов с солидными опухолями для применения в клинической практике в РФ.
Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с подтвержденными местно-распространенными, метастатическими или рецидивирующими солидными опухолями. Блоки архивной опухолевой ткани, фиксированной формалином и залитой парафином, были отправлены в лабораторию First Genetics для проведения NGS. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью набора RecoverAll™ Total Nucleic Acid Isolation Kit for FFPE (Invitrogen™) согласно протоколу производителя. Оценку концентраций нуклеиновых кислот проводили на флуориметре Qubit 2.0, качество РНК с помощью RIN score с помощью системы автоматизированного гель-электрофореза 2200 TapeStation. Для подготовки библиотек и секвенирования использовали Oncomine™ Comprehensive Assay v³M (Thermo Fisher), а также зарегистрированного в России набора Онкофокус (Ферст Генетикс, РЗН №2022/16970) на системе высокопроизводительного секвенирования F-Genetics (РЗН №2020/10521). Полученные результаты анализировали с помощью ПО Torrent Suit и Ion Reporter.
Результаты: Комплексное исследование ДНК/РНК проведено на 50 образцах материала парафиновых блоков. В исследование были включены следующие нозологии: опухоль головы и шеи, колоректальный рак, меланома, рак молочной железы, рак желудка, рак почки, рак поджелудочной железы, саркома эндометрия, нейрофибросаркома, мезенхимальная хондросаркома, нейроэндокринная опухоль легкого.
В ходе секвенирования РНК, QC по количеству прочтений был пройден в 85,4%, QC по длине ампликона в 90,2%, QC по составу пулов в 97,5%. Доля образцов с химерными

генами –16, 6%. Нами выявлено, что факторами, определяющими обнаружение химерных генов, является равномерность амплификации в ходе пробоподготовки и степень интактности РНК. Образцы, в которых выявлены перестройки имели соотношение глубин секвенирования для целевых регионов каждого из олигонуклеотидных пулов от 0,64 до 1,72 со средним значением 1,16. Образцы, в которых химерные варианты генов не обнаружены имели соотношение от 0,6 до 3,22 со средним значением 1,76. Также показано, у образцов с выявленными химерными вариантами средняя длина ампликонов не отличается от образцов без фьюжнов (min 91 п. н — max 119 п. н, средняя значение 107 п. н; min 81 п. н — max 121 п. н, средняя значение 107 п. н соответственно).

Всего было 131 драйверное нарушение в ходе секвенирования ДНК и 6 перестроек, включая (EIF3E — RSPO2, TMPRSS2- ERG, WASF2- FGR, MKRN1- BRAF, TBL1XR1- PIK3CA, SND1- BRAF). В 29% случаев обнаружена амплификация генов (включая мишени для таргетных препаратов ALK, EGFR, ERBB2, KRAS, AR); в 45% — мутации в горячих точках мутагенеза; в 26% наблюдались патогенные генетические варианты.

Заключение: С быстрым развитием технологий секвенирования следующего поколения (NGS) все больше исследований используют NGS в качестве рутинной технологии для выявления геномных изменений, включая слияния генов при раке. Проведение комплексного исследования в рамках рутинного теста возможно, выявление потенциальных мишеней в особенности при метастатическом заболевании или в условиях, когда существующие схемы терапии неэффективны позволяет врачу иметь отправные точки для назначения экспериментального лечения.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ГЕНОВ В РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА

Д.С. Кутилин, А.Э. Данилова

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

Эл. почта: *k.denees@yandex.ru*

Цель: Изучение транскрипционного профиля генов в различных гистологических подтипах плоскоклеточного рака языка

Материалы и методы: Этап скринингового биоинформационного анализа был выполнен с использованием интерактивного веб-сервера анализа данных по экспрессии мРНК из проектов TCGA и GTEx с применением стандартного конвейера обработки GEPIA. Основной (валидационный) этап исследования был выполнен на 200 больных с местнораспространенными злокачественными опухолями языка. Методом количественной ПЦР в режиме реального времени определяли величины относительной экспрессии генов, выявленных на этапе биоинформационного анализа. Для проведения кластерного анализа использовали скрипты на языке R. Оценку различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни, для учета множественного сравнения использовали поправку Бонферрони. Критерий Краскела — Уоллиса использовали для оценки различий между тремя независимыми группами

Результаты: Биоинформационный анализ выделил 1400 генов увеличивающих экспрессию и 580 генов снижающих экспрессию при плоскоклеточном раке языка. Из этих генов было выбрано 45 генетических локусов наиболее сильно изменяющих экспрессию в опухолевой ткани относительно нормальной ткани языка. Из них, при валидации методом ПЦР, только 14 изменяли свой транскрипционный профиль в опухолевой ткани относительно нормальной: MMP1, MMP11, CA9, PTHLH, MMP9, LAMC2, MMP3, ANXA1, MT-ND6, CRNN, MAL, TGM3, IL1RN и CLU. При анализе данных ПЦР была выявлена значительная гетерогенность в ряду исследованных биологических образцов. Кластерный анализ позволил разделить общую выборку на 3 группы, отличающиеся по экспрессии генов: кластер 1 (n = 45), кластер 2 (n = 75) и кластер 3 (n = 80), соответствующие базалоидному, акантолитическому и обычному гистологическому подтипу.

У пациентов кластера 1 в опухолевой ткани языка была повышена экспрессия генов MMP1, CA9, PTHLH и ISG15, и снижена экспрессия генов ANXA1, MT-ND6 и MAL относительно нормальной ткани. У пациентов кластера 2 была повышена экспрессия MMP1, MMP11, CA9, PTHLH, MMP9, COL1A1, LAMC2, MMP3 и SPP1, и снижена экспрессия KRT13, SPRR3, KRT4, ANXA1, MT-ND6, CNFN, CRNN, MAL, TGM3, IL1RN и CLU. У пациентов кластера 3 была обнаружена повышенная экспрессия MMP1, MMP11, MMP9, MMP3 и SLPI, и сниженная экспрессия CRNN, MAL, TGM3, IL1RN и CLU.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд молекулярных маркеров плоскоклеточного рака языка — MMP1, MMP11, CA9, PTHLH, MMP9, LAMC2, MMP3, ANXA1, MT-ND6, CRNN, MAL, TGM3, IL1RN и CLU, а также выявить транскрипционные особенности различных гистологических подтипов этого заболевания.

ВЛИЯНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГЕНОТИПА НА УРОВЕНЬ STNF В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ РМЖ

Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова, А.С. Осташкин, Е.И. Добровольская, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, В.А. Брумберг, Е.Е. Ломоносова, Е.С. Любаева, Н.Г. Степанянц, М.Ю. Сухова, А.С. Самойлов

Место работы: *Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия*

Эл. почта: *tmalivanova@yandex.ru*

Цель: Фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) играет значительную роль в онкологии, обладая как противоопухолевым, так и про-канцерогенным действием. Ген TNF расположен в области комплекса генов гистосовместимости HLA. Полиморфизм –308 (G/A) TNF (rs1800629) способен влиять на уровень экспрессии цитокина, аллель –308A ассоциирован с повышенным уровнем sTNF в сыворотках крови больных онкологическими и аутоиммунными заболеваниями. Аллель –308A гена TNF входит в наследственный гаплотип AH8.1 (Ancestral haplotype, HLA-A1-B8-DR3-TNF-308A), ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями. Ранее, нами было показано достоверное двукратное снижение 10-летней общей выживаемости больных РМЖ для носителей аллеля –308A гена TNF вне аутоиммунного гаплотипа (AH8.1-). Целью исследования было изучение влияния маркерных аллелей наследственного гаплотипа AH8.1 на уровень sTNF у больных РМЖ.

Материалы и методы: В исследование включено 100 больных РМЖ, проходивших послеоперационную АДЛТ в отделении радиотерапии ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России в 2021–2022 годах, средний возраст 57,4 года (от 28 до 87 лет). Образцы венозной крови получали «до» проведения АДЛТ (на 1-й неделе) и «после» (на 5-й неделе) курса АДЛТ. Концентрацию sTNF в сыворотках крови определяли наборами Human TNFa ELISA Kit (BD Biosciences, США). В образцах геномной ДНК методом аллель-специфической ПЦР определяли аллели –308 (G/A) TNF и маркерные аллели гаплотипа AH8.1 (HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03). Дополнительно маркерные аллели AH8.1 определяли в 30 архивных образцах ДНК от больных РМЖ носителей аллеля –308A с известным дооперационным уровнем sTNF. Группы сравнения были сформированы как носители (а) — 308GG независимо от наличия маркерных аллелей AH8.1 (76%), (б) — 308A/AH8.1- не имели ни одного маркерного аллеля AH8.1 (9%), (в) — 308A/M (AH8.1) имели хотя бы один маркерный аллель (15%). Клинико-морфологические характеристики больных РМЖ в группах сравнения статистически значимых различий не имели. Группы не отличались по числу больных, получивших до проведения АДЛТ курс ПХТ (в общей группе 67,4%). При статистическом анализе использовали критерий Фишера, t-test, ANOVA с поправкой по Тьюки; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: В исследованной выборке 24% были носителями аллеля –308A гена TNF, 76% — носителями гомозиготы –308GG. Носители аллеля –308A достоверно отличалась от –308GG по частотам маркерных аллелей HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03 ($p < 0,0001$). Средние уровни sTNF (Mean [95%CI]) до операции статистически достоверно различались у носителей –308A при наличии и в отсутствии маркерных аллелей AH8.1 (3,9 [3,2; 4,6] и 5,3 [4,7; 5,9] пкг/мл, соответственно; $p = 0,0035$), хотя эти значения находились практически в границах нормы. Для экспериментальной группы после проведения АДЛТ были обнаружены статистически значимые различия у носителей аллеля –308A при наличии и в отсутствии маркерных аллелей AH8.1 (3,3 [0,7;5,9] и 33,8 [–0,3;67,9] пкг/мл, соответственно; $p < 0,001$). По сравнению же с носителями –308GG среднее значение sTNF было достоверно выше в группе –308A/AH8.1-, как до АДЛТ (9,6 [6,0;13,2] и 25,1 [2,4;47,9] пкг/мл; $p < 0,05$), так и после АДЛТ (6,8 [2,3;11,2] и 33,8 [–0,3;67,9] пкг/мл, соответственно; $p < 0,001$).

Заключение: В нашем исследовании в трех временных точках (до операции, до АДЛТ и после АДЛТ) были получены данные о нормализующем влиянии маркерных аллелей аутоиммунного гаплотипа AH8.1 на продукцию sTNF у носителей высокоэкспрессирующего аллеля –308A гена TNF. Поскольку sTNF в прогностически неблагоприятной группе носителей –308A/AH8.1-, как до операции, так и в процессе АДЛТ, имел существенно повышенную концентрацию sTNF, кажется возможным применение для этой группы больных РМЖ анти-TNF терапии, причем уже на ранних этапах лечения. Полученные результаты могут быть использованы в рамках персонифицированной медицины.

■ САРКОМЫ

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С САРКОМАМИ ЮИНГА ВЫСОКОГО РИСКА

И.С. Долгополов, Г.Л. Менткевич, М.Ю. Рыков

Место работы: *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия*

Эл. почта: *wordex2006@rambler.ru*

Цель: Повышение выживаемости пациентов с ОССЮ высокого риска

Материалы и методы: В 1999–2018 гг. 73 пациента (М/Д-42/31) с опухолями семейства саркомы Юинга (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 рецидивов). 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-й день, доксорубицин 37,5 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1,2-й день и винкристин 1,5 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни. Циклы 2 и 4 состояли из ифосфамида 2400 мг/м²/сут в 1–5-й дни и VP-16100 мг/м²/сут в 1–5-й 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/м²/140 0 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) x106 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.

■ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, М.М. Добровольская

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *bld51@list.ru*

Введение: Известно, что метаболизм железа (Fe) у онкологических больных часто нарушается из-за высвобождения провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и активации белка гепсидина (ГП25), основного регулятора метаболизма Fe. Повышенный уровень ГП25 приводит к недостаточному поступлению Fe и функциональному дефициту Fe (ФДЖ) из-за интернализации ферропортина, наиболее важного трансмембранного канала для экспорта Fe из энтероцитов и макрофагов в кровоток, эритропоэз при этом неадекватно обеспечивается железом. Для оценки метаболизма Fe необходим комплексный подход, включающего количественные и качественные показатели эритропоэза периферической крови и современные методы феррокинетики. При этом верхний предел ФР, при котором следует назначать Fe у онкологических больных с ФДЖ, вызывает разногласия.

Цель: Разработать комплекс лабораторных методов для оценки функционального дефицита Fe (ФДЖ) с и уточнения показаний к назначению Fe, при лечении анемического синдрома (АС) онкологических больных.

Материалы и методы: Обследовано 79 онкологических больных до лечения. Возраст больных от 29 до 78 (53,4 ± 2,8) лет, медиана — 59 лет. I стадия выявлена у 8 чел., II — у 24 чел, III — у 36 чел, IV — у 11 чел. Контрольная группа составила 40 человек без онкопатологии (норма). Расширенный клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе фирмы «Sysmex» (Япония). Содержание гепсидина 25 (ГП25), ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ), интерлейкина 6 (ИЛ-6) определяли с помощью ИФА.

Результаты: При анализе параметров клинического анализа крови больные были разделены на 2 группы: 1-я группа с нормальными показателями гемограммы (n = 40;

50,6%), 2-я- с АС (n = 39; 49,4%). Ме концентрации гемоглобина (HGB) в 1-й группе составила 13,7 г/дл при диапазоне 12,3–14,9 г/дл. По литературным данным показано, что абсолютный дефицит Fe устанавливается при снижении концентрации ФР менее 30 нг/мл, несмотря на отсутствие лабораторных признаков показателей железодефицитного эритропоэза. Так, у пациенток без изменений гемограммы было выявлено снижение показателей ФР менее 30 нг/мл у 14 человек (17,7%), которое сопровождалось значительной экспрессией белка ГП25 (более 25 нг/мл), что не исключало развитие начальной или латентной стадии АС (ЛДЖ). Остальные параметры, характеризующие метаболизм Fe, существенно не отличались от референсных значений нормы. Следует подчеркнуть, что у пациенток с ЛЖД высокие уровни ГП25 не сопровождались значительной продукцией ИЛ-6, а это значит, что причиной гиперэкспрессии этого белка, в данном случае, могут быть другие источники. Анемия встречалась, как у пациенток с III–IV-й, II-й, так и с I-й стадией заболевания в равной степени. Больные с АС имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов крови, а именно микроцитоз (MCV = 76,3 ± 8,2 фл) и гипохромию (MCH = 25,4 ± 0,6 pg). Количество гипохромных эритроцитов (HYPO = 17,6 ± 1,5%) статистически значимо превышало норму (1,5 ± 0,3%) более чем в 10 раз и свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе (p < 0,012). Среднее содержание HGB в ретикулоците (RET-HE) также было снижено, в среднем эта величина составила (26,8 ± 0,7 pg), что значительно ниже нормы. Уровень HGB колебался от 8,9 до 11,3 г/дл и в среднем по группе составил (10,4 ± 0,9 г/дл), преобладали больные АС I и II степени тяжести. Из группы с АС у 16 человек выявлена ЖДА, которая характеризовалась классически: низкими показателями ФР (< 13,2 нг/мл); ГП25 (< 2,9 нг/мл); ИЛ-6 (< 1,5 пг/мл) высокой концентрацией рРТФ (> 6,4 мкг/мл), что свидетельствовало об абсолютном дефиците Fe. У 23 пациенток с III–IV стадией заболевания установили АС с ФДЖ. По основным характеристикам эритропоэза ЖДА и ФДЖ существенно не отличались. Однако, по показателям ФР, ГП25 и ИЛ — 6 выявлено различие. Так, концентрация ФР значительно превышала норму (379,4 ± 62,3 нг/мл), диапазон значений колебался от 198 до 786, 2 нг/мл. Уровень ГП25, был выше 25 нг/мл у большинства больных с ФДЖ, ИЛ-6 больше 42 пг/мл.

Заключение: Нижний предел концентрации ФР, который свидетельствует о дефиците Fe, даже без лабораторных признаков АС у онкологических больных составляет 30 нг/мл. При этом верхний предел концентрации ФР у больных с ФДЖ, при котором следует назначать препараты Fe, по литературным данным, может составлять 800 нг/мл. Но надо понимать, что условием такого ориентира на назначение препаратов Fe, в обязательном порядке, должно быть наличие железодефицитного эритропоэза. Это объективно может отражаться в показателях клинического анализа крови. Низкие показатели содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH < 27 pg) и ретикулоцитах (RET-HE < 28 pg), количество гипохромных эритроцитов более 5% (норма до 1,5%) наряду с высокими значениями ФР, ГП25, ИЛ-6 будут указывать на необходимость назначения препаратов Fe.

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕХНИКИ ИМПЛАНТАЦИИ ВЕНОЗНЫХ ПОРТ-СИСТЕМ ПО МЕРЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ КРИВОЙ ОБУЧЕНИЯ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Д.А. Хубезов[1], О.В. Зайцев[1,2], И.С. Игнатов[1,2], А.Ю. Огорельцев[1,2], Д.К. Пучков[1], Ю.Б. Ли[2], М.А. Юдин[2], С.С. Бурмистрова[1], Т.А. Леухина[1]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; 2. ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия*

Эл. почта: *ignatov.mac93@mail.ru*

Цель: Продемонстрировать опыт имплантации венозных порт-систем в отделении онкологии ГБУ РО «ОКБ» г. Рязани и представить наработки, которые сформировались в процессе освоения методики.

Материалы и методы: В отделении онкологии ГБУ РО «ОКБ» г. Рязани с марта 2019 года по август 2022 года установлено 87 порт-систем. Средний возраст пациентов составил 59,2 лет, средний ИМТ — 26,9 кг/м², распределение по половому признаку было следующее: 38 женщин (43,7%) и 49 мужчин (56,3%). У 75 пациентов (86,2%) был колоректальный рак, у 5 (5,7%) — рак желудка, у 2 (2,3%) — рак поджелудочной железы, у 1 (1,1%) — рак молочной железы, у 1 (1,1%) — рак почки, у 1 (1,1%) — рак легкого, у 1 (1,1%) — неходжкинская лимфома, у 1 (1,1%) — рак правого яичника. Данное неравномерное распределение пациентов по нозологиям связано со спецификой нашего отделения (абдоминальная онкология) и более частым использованием многодневных схем химиотерапии при злокачественных новообразованиях брюшной полости. По стадиям онкологического процесса пациенты распределились следующим образом: II стадия –12 пациентов (13,8%), III стадия — 26 пациентов (29,9%), IV стадия — 49 пациентов (56,3%).

Результаты: 19 порт-систем (21,8%) были установлены в правую подключичную вену, 65 (74,7%) — в правую внутреннюю яремную вену, 3 (3,4%) — в левую внутреннюю яремную вену. Первые 3 порт-системы (3,4%) были установлены нами путем катетеризации подключичной вены справа без УЗИ-контроля «в слепую», ЭКГ-контроль не использовался. Последующие 84 порт-системы (86,6%) устанавливались нами только под УЗИ и ЭКГ-контролем, что позволило максимально упростить процедуру и минимизировать частоту осложнений. Осложнения были отмечены в 7 случаях (8%). Структура осложнений: 1 случай пристеночного пневмоторакса справа, 1 случай переворота камеры порта, 1 случай тромбоза правой подключичной

вены, 4 случая пролежня кожи в области порта. В одном случае (1,1%) при катетеризации правой подключичной вены было отмечено некорректное стояние кончика катетера в правой внутренней яремной вене. Правильное положение кончика катетера было достигнуто при помощи рентген-эндоваскулярного вмешательства.

Случай пневмоторакса и некорректное стояние кончика катетера в правой внутренней яремной вене, а также техническая сложность процедуры, заставили нас полностью отказаться от катетеризации подключичной вены. В связи с этим, последние 36 порт-систем были установлены нами рутинно во внутреннюю яремную вену, что сводит к нулю риск пневмоторакса и миграции кончика катетера. Переворот камеры порта, который случился в начале «кривой обучения», был связан с отсутствием фиксирующих швов. Последующие 77 порт-систем (88,5%) устанавливались с подшиванием камеры к фасции большой грудной мышцы. При установке первых 45 порт-систем под УЗИ-контролем, пункция вены осуществлялась по «длинной оси». Данный способ пункции внутренней яремной вены вынуждает оператора пунктировать вену выше, чем необходимо, на уровне средней трети шеи, что связано с шириной линейного УЗ-датчика, что приводит к удлинению расстояния от камеры порта до места пункции вены и необходимости формирования более длинного подкожного тоннеля. Пункция внутренней яремной вены по «короткой оси» позволяет осуществлять прокол вены максимально низко между ножками m. sternocleidomastoideus и минимизировать длину подкожного тоннеля. При имплантации последующих 42 порт-систем внутренняя яремная вена пунктировалась рутинно по «короткой оси». Было отмечено 4 случая пролежня кожи в области камеры порта. 3 из 4 случаев данного осложнения пришлись на последние 3 месяца, когда нами стали использоваться камеры портов размера Large по организационным причинам. Установка таких порт-систем требует формирования более широкого кармана в подкожной жировой клетчатке, что нами было учтено в дальнейшем. В 3 случаях потребовалось полное удаление порт-системы и имплантация ее с противоположной стороны, в одном случае — истонченный рубец был иссечен, кожный лоскут мобилизован, рана ушита, удаления порт-системы не потребовалось.

Заключение: Накопленный нами опыт имплантации венозных порт-систем привел нас к следующим выводам. Во-первых, использование УЗ и ЭКГ-контроля является обязательным для безопасной катетеризации центральной вены. Во-вторых, катетеризация внутренней яремной вены под УЗ контролем является более простой и безопасной по сравнению с катетеризацией подключичной вены. В-третьих, подшивание камеры порта к фасции большой грудной мышцы должно быть рутинной процедурой. В-четвертых, пункция внутренней яремной вены по «короткой» оси является предпочтительной, так как позволяет минимизировать длину подкожного тоннеля. В-пятых, формируемый карман для камеры порта должен быть широким настолько, чтобы камера порта располагалась полностью под линией кожного разреза.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПРЕДИКЦИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. Дудина[1], Е.М. Кольцова[1,2,3], И.Е. Петрейкина[1], Я.С. Ахмадиярова[1], О.В. Косташ[1], А.А. Чанкина[1], Д.Л. Строяковский[1]

Место работы: *1. ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия 3. ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия*

Эл. почта: *miss.rowe@yandex.ru*

Цель: Оценить состояние системы гемостаза и предиктивную способность лабораторного теста тромбодинамика у онкологических пациентов, проходящих противоопухолевое лекарственное лечение

Материалы и методы: Критериями включения в исследование являлось наличие гистологически подтвержденного метастатического злокачественного новообразования, по поводу которого необходимо проведение противоопухолевой лекарственного терапии 1 линии, отсутствие показаний к назначению терапии антикоагулянтами (балл по шкале Хорана 2 и ниже, сопутствующая патология, требующая назначения антикоагулянтов), отсутствие тромбоэмболического осложнения (ТЭО) на момент включения, ожидаемая продолжительность жизни пациента минимум 6 месяцев, ECOG 0–2 балла. Пациентам в день начала первого и каждого последующего курса противоопухолевой лекарственной терапии проводилась оценка состояния системы гемостаза с помощью теста тромбодинамика (Регистратор тромбодинамики Т-2, компания ООО ГемаКор). Диагностика ТЭО проводилась с помощью плановой компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, выполняемой каждые 8–12 недель, ультразвукового исследования вен нижних конечностей, выполняемых каждые 8–10 недель, или другого инструментального исследования при клиническом подозрении на ТЭО.

Результаты: В промежуточный анализ на 1 сентября 2022 г. было включено 157 пациентов, средний возраст составил 61 год (25–85 лет): 59% пациентов имели злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта, 12,8% — женской половой системы, 12,5% — рак легкого, 9% — поджелудочной железы, 4% — саркомы, 2% — рак молочной

железы, 0,7% — мочевыделительной системы. При анализе параметров тромбодинамики выявлено, что параметр Tlag, характеризующий стартовую фазу роста сгустка, лежал в пределах нормы у большинства пациентов (Рис. 1 А), в то время как скоростные параметры тромбодинамики Vi и V были сдвинуты в сторону гиперкоагуляции у 80–90% пациентов, включенных в исследование (Рис. 1 Б, В). Также у 60% пациентов гиперкоагуляция сопровождалась образование спонтанных сгустков (параметр Tsp) на момент начала лечения. Важно, что было выявлено статистически значимое снижение степени гиперкоагуляции (параметра V и Tsp) при последующих курсах химиотерапии по сравнению с первым курсом лечения.

Параметр D у большинства пациентов находился в пределах нормы (Рис. 2). При оценке балла по шкале Khorana на момент включения 23,7% пациентов имели низкий (0 баллов по шкале Khorana) риск ТЭО, 72,7% — промежуточный (1–2 балла по шкале Khorana) риск и 3,6% — высокий (> 3 баллов по шкале Хорана) риск. При медиане наблюдения 2,9 месяца ТЭО были зарегистрированы у 16 пациентов (10,2%): 8 случаев — тромбоз вен нижних конечностей, 4 случая — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), 1 случай — сочетание тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, 2 случая — тромбоз подключичной, подмышечной и плечевой зоны, 1-тромбоз воротной вены. Все пациенты перед регистрацией ТЭО имели низкий или промежуточный балл по шкале Хорана: 5 пациентов — 0 баллов, 7 пациентов — 1 балл, 4 пациента — 2 балла. При этом 14 из 16 пациентов имели выраженную гиперкоагуляцию в точке до регистрации тромбоза, а у 9 из 16 пациентов наблюдались спонтанные сгустки, что свидетельствует о высокой степени выраженности гиперкоагуляционного процесса.

Заключение: Свертывание пациентов онкологического профиля характеризуется наличием выраженной гиперкоагуляции у 80–90% пациентов, у 10% пациентов гиперкоагуляция приводит к возникновению ТЭО. Степень гиперкоагуляции после начала противоопухолевого лекарственного лечения статистически значимо снижается, но гиперкоагуляция все равно сохраняется. Таким образом, опухолевая нагрузка, по-видимому, в большей степени влияет на гиперкоагуляцию, чем противоопухолевое лекарственное лечение. На данном этапе тест тромбодинамики представляет более перспективную модель оценки риска ТЭО у онкологических пациентов, чем шкала Хорана, поэтому запланирован анализ большей группы пациентов (400 человек).

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ЗНО И ЕГО СВЯЗЬ С ТРОФОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

О.В. Курченкова[1], У.В. Харламова[1,2], А.О. Абдалов[1]

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: *chvvacush@gmail.com*

Цель: Установить распространенность алиментарной недостаточности, определяемой двумя основными диагностическими измерениями нутритивного статуса, используемыми в клинической практике и изучить влияние нутритивного статуса на качество жизни (КЖ) пациентов, получающих паллиативную помощь в одном из онкологических центров России.

Материалы и методы: Было проведено проспективное когортное исследование, включающее онкологических пациентов с распространенными ЗНО, направленных в специализированное отделение паллиативной помощи Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Риск нарушения питания (НП) оценивался с помощью краткой формы субъективной глобальной оценки пациента (PG-SGA SF), а раковая кахексия (РК) определялась в соответствии с международным консенсусом. КЖ оценивалось с помощью опросника качества жизни SF-36, теста жизнестойкости С. Мадди.

Результаты: Всего было включено 98 пациентов. Наблюдалась высокая распространенность НП (85,4%) и РК (78,7%). Пациенты с худшим питанием имели значительно худшие показатели по шкалам физического, эмоционального, симптоматического опроса и общего КЖ. РК была значительно связана с показателями КЖ по одышке (p = 0,013), бессоннице (p = 0,046) и потере аппетита (p = 0,015), в то время как НП были связаны со всеми шкалами КЖ.

Заключение: Наши результаты подтверждают, что ухудшение пищевого статуса связано с низким уровнем жизни у пациентов с неизлечимым раком. НП, оцененное с помощью SF-36, лучше отражает физическое, эмоциональное состояние, бремя симптомов и общие показатели КЖ. Таким образом, это исследование может способствовать выявлению пациентов с риском ухудшения КЖ.

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ОСНОВАНИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПРОСНИКА SF-36

О.В. Курченкова[1], У.В. Харламова[1,2], А.О. Абдалов[1]

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: *chvvacush@gmail.com*

Цель: Оценить качество жизни паллиативных онкологических пациентов используя опросник SF-36.
Материалы и методы: Обследовано 98 паллиативных пациентов 62 [54; 69] лет со злокачественными новообразованиями. Дизайн исследования: обсервационное, аналитическое, одномоментное (поперечное). Все пациенты прошли лабораторно — инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи, оценку качества жизни проводили с помощью опросника SF-36 Health Status Survey. Сбор данных осуществлялся путем анкетирования респондентов прямым опросом. Опросник однократно заполнялся респондентами самостоятельно. Для всех шкал максимальное значение было равно 100. Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me; 25%–75%).
Результаты: Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 у паллиативных онкологических пациентов выявил снижение физического функционирования 30 [5; 50], общего состояния здоровья 35 [20;47], жизненной активности 45 [30; 50]. Выявлено нарушение социального функционирования (50 [25; 62,5]), психического здоровья 52 [32;56]. Отмечено значительное снижение общего физического благополучия 29,95 [23,52; 35,09], общего душевного благополучия 36,59 [31,19;41,43]. При этом интенсивность боли у ряда пациентов оказывала существенное влияние на качество жизни и составила 22 [22; 41].
Заключение: У паллиативных пациентов со злокачественными новообразованиями ограничена способность к выполнению видов деятельности, связанной с физическим напряжением. Физическое состояние ограничивает ежедневную бытовую деятельность пациентов. Удовлетворенность своим ролевым социальным функционированием снижена. Боль вносить ограничения в активность изученной группы пациентов. У паллиативных онкологических больных выявлено ухудшение качества жизни, проявляющееся снижением общего физического и душевного благополучия.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

У.В. Харламова[1,2], О.В. Курченкова[1], А.О. Абдалов[1]

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: Оценить эмоциональный статус у онкологических паллиативных больных.
Материалы и методы: Обследовано 98 онкологических пациента паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи 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. Всем обследуемым проводилась оценка тестов: жизнестойкости (методика С. Мадди, адаптация Д.А. Леонтьева), смысложизненных ориентаций, Ч.Д. Спилбергера. Опросники пациент заполнял сам и только при отсутствии такой возможности — с помощью родственников или медицинского персонала. Для анализа полученных данных использовали рекомендованные для каждого опросника значения шкал. Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ Statistics 17.0 (США). Уровень значимости p принимался менее или равный 0,05.
Результаты: Сравнение показателей жизнестойкости с контрольными показателями выявило достоверные снижение значения контроля (22,0 [19,0; 29,0] и 29,0 [26,0; 36,0], p = 0,034), тенденцию к увеличению значения принятия риска (15,0 [13,0; 19,0] и 13,0 [11,0; 15,0], p = 0,081), отсутствие достоверных различий вовлеченности (37,0 [28,0; 44,0] и 37,5 [29,0; 47,0], p = 0,523). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии убежденности пациентов во влиянии борьбы на результат происходящего, вместе с тем не всегда готовы действовать в трудной ситуации. Анализ теста смысложизненных ориентаций показал, что при общем высоком уровне осмысленности жизни у полиморбидных онкологических паллиативных пациентов превалируют признаки неудовлетворенности своей жизнью в настоящем, отсутствие достаточной свободы выбора. Определение составляющих теста Ч.Д. Спилбергера выявило среднюю, а у ряда больных, высокую личностную (47,0 [44,0; 54,0]) и ситуативную (44,5 [40,0;54,5]) тревожность.
Заключение: У онкологических больных паллиативного профиля выявлены признаки эмоциональной дезадаптации. Отмечен средний (а в ряде случаев высокий) уровень ситуативной и личностной тревожности.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

У.В. Харламова[1,2,4], О.В. Курченкова[1], А.О. Абдалов[1], Д.И. Валиев[2], К.Н. Троян[3]

Место работы: *1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; 2. ГАУЗ Ордена Знак Почета «Городская клиническая больница № 8», Челябинск, Россия; 3. ГАУЗ «Городская клиническая больница № 2», Челябинск, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия*

Эл. почта: *chvvacush@gmail.com*

Цель: Оценить психоэмоциональный статус полиморбидных паллиативных онкологических пациентов.

Материалы и методы: Обследовано 98 онкологических пациента паллиативного профиля в ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинска. Пациентам рассчитывали значение индекса коморбидности Charlson, индекса Карновского (ECOG). Хронический болевой синдром оценивался по 3-х балльной шкале вербальной оценки выраженности боли, по визуально-аналоговой шкале и на основании изменения приема обезболивающих препаратов (изменение кратности приема либо переход на другую ступень анальгезирующих препаратов).

Результаты: В ходе корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между значением индекса коморбидности Charlson и показателями теста смысложизненных ориентаций — локус контроля жизнь (r = –0,64, p = 0,01); показатель осмысленности жизни (r = — 0,52, p = 0,05). Уровень гемоглобина коррелировал с показателями теста Уровень субъективного контроля: семейные отношения (r = 0,47, p = 0,089); производственные отношения (r = 0,78, p = 0,001); межличностныеотношения (r = 0,47, p = 0,089); здоровье и болезнь (r = 0,74, p = 0,002). Выявлена ассоциация показателя общей шкалы интернальности (тест Уровень субъективного контроля) и значения ECOG (r = –0,56, p = 0,047). Концентрация железа сыворотки крови была взаимосвязана с показателями теста смысложизненных ориентаций: цели жизни (r = 0,75, p = 0,08); локус контроля — я (r = 0,98, p = 0,0003); значениями опросника Уровень субъективного контроля — область неудач (r = 0,82, p = 0,024). Отмечена взаимосвязь уровня альбумина и показателя контроля (r = –0,62, p = 0,05); показателя осмысленности жизни (r = –0,86, p = 0,013); значением шкалы цели жизни (r = –0,79, p = 0,023). Концентрация С-реактивного белка была взаимосвязана с показателем жизнестойкости (r = 0,74, p = 0,023); локусом контроля-Я (r = 0,68, p = 0,043); принятием риска (r = 0,75, p = 0,021), производственными отношениями (r = –0,65, p = 0,08). Значение скорости клубочковой фильтрации коррелировало с показателем жизнестойкости (r = –0,50, p = 0,05), принятием риска (r = –0,64, p = 0,01).

Заключение: Исследование взаимосвязи физиологического состояния больных с их психологическим и эмоциональным статусом позволяют наиболее широко реализовать современный подход к персонифицированному ведению полиморбидных пациентов, что позволяет производить своевременную коррекцию паллиативного лечения с целью повышения его эффективности, тем самым обеспечив адекватную психологическую и социальную помощь и максимально возможный уровень качества жизни больному в течение всего периода наблюдения.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭМПЭГФИЛГРАСТИМ

Р.А. Мурашко[1, 2], С.В. Шаров[1, 2], О.А. Гончарова[1]

Место работы: *1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. 2. ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия.*

Эл. почта: *domosedka81@yandex.ru*

Цель: Оценить эффективность оригинального российского препарата класса пролонгированных Г-КСФ (ПЭГ-Г-КСФ), эмпэгфилграстима, для профилактики возникновения фебрильной нейтропении в рутинной клинической практике.

Материалы и методы: Проанализировать все случаи госпитализаций пациентов в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (далее — ГБУЗ КОД № 1) для проведения противоопухолевого лекарственного лечения солидных опухолей, в ходе которых наблюдались осложнения в виде нейтропений разных степеней тяжести с позиции нозологий и схем терапии, наличия первичной и/или вторичной профилактики фебрильной нейтропении (ФН) короткими формами Г-КСФ (филграстим) и пролонгированными формами Г-КСФ (эмпэгфилграстим), предварительными оценками затрат на лечение ФН, за 1-ые полугодия 2021 и 2022 гг.

Результаты: Проанализированы 14678 случаев госпитализаций в ГБУЗ КОД № 1 пациентов с солидными опухолями за 1-ое полугодие 2021 года и 13873 случаев — за аналогичный период 2022 года, выполнена оценка частоты развития посттерапевтических осложнений. Нейтропения разных степеней тяжестей являлась самым частым осложнением, наблюдавшимся на фоне противоопухолевого лечения, несмотря на проведение первичной и вторичной профилактики развития ФН с использованием препаратов класса Г-КСФ (далее, Г-КСФ). В 1-ом полугодии 2021 года наиболее частыми нозологиями, которые требовали профилактики ФН, являлись рак молочной железы (использованы схемы AC, DC, TCH, доцетаксел), колоректальный рак (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI), рак шейки

матки (паклитаксел, цисплатин), рак яичников (ТС\- бевацизумаб, топотекан), рак желудка (DCF, XELOX, FOLFOX, FLOT), рак поджелудочной железы (FOLFIRINOX), саркомы (IA, IE-VAC, GEMTAX), рак мочевого пузыря (GP, M–VAC). Из 14678 в 162 случаях (1,104%) наблюдалась нейтропения всех степеней тяжести, нейтропения 3–4 степени тяжести — в 28 случаях (0,190%), ФН — в 10 случаях (0,068%). В 2055 случаях (14%) госпитализация сопровождалась профилактическим использованием Г-КСФ короткого действия (филграстим) в качестве первичной профилактики (55% от объема назначений) и в качестве вторичной профилактики (45% от объема назначений), в 60 случаях (0,41%) в качестве первичной профилактики Г-КСФ назначался ПЭГ-Г-КСФ — эмпэгфилграстим. Профилактика ФН Г-КСФ проводилась в установленные сроки: через 24 часа после окончания противоопухолевого лечения. Анализ медицинских карт пациентов с развившейся ФН показал, что во всех случаях проводилась первичная профилактика с использованием Г-КСФ короткого действия по следующим нозологиям: саркомы (IA, IE-VAC, GEMTAX), молочная железа (эрибулин), рак яичка (VEIP). Каждый эпизод развития ФН сопровождался пролонгированием действующей или экстренной внеплановой госпитализацией, проведением эмпирической внутривенной антибактериальной терапии. В отдельных случаях, в связи с имеющейся антибиотикорезистентностью, пациентам проводилась терапия с использованием сопроводительной терапии и антибиотиков последних поколений, что привело к увеличению расходов на лечение в отдельных случаях на 300% и более. В 1-ом полугодии 2022 в 30% случаев госпитализация сопровождалась профилактическим использованием Г-КСФ короткого действия (филграстим), в 2,84% случаев в качестве профилактики ФН назначался — эмпэгфилграстим. Профилактика проводилась в установленные сроки: через 24 часа после окончания противоопухолевого лечения. В 1-ом полугодии 2022 на территории Краснодарского края пациенты получили возможность широко получать профилактику эмпэгфилграстимом, не только в рамках стационарного лечения в ГБУЗ КОД № 1, но и в рамках льготного лекарственного обеспечения: 112 стационарных госпитализаций на противоопухолевое лечение сопровождалось профилактикой ФН эмпэгфилграстимом в рамках льготного лекарственного обеспечения (далее — ЛЛО), амбулаторно. Эмпэгфилграстим — первый оригинальный российский онкологический препарат полного цикла разработки, ковалентный конъюгат филграстима (рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, рчГ-КСФ) с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 30 кДа пролонгированного действия за счет увеличения периода полувыведения и нейтрофил-опосредованного клиренса. Проанализирована частота развития нейтропений после улучшения доступности к пролонгированной форме Г-КСФ. В 1-ом полугодии 2022 г. в 92 случаях (0,663%) наблюдалась нейтропения всех степеней тяжести, нейтропения 3–4 степеней тяжести — 12 случаях (0,086%), ФН — в 2 случаях (0,014%). Оба случая развития ФН наблюдались у пациентов, либо не получавших Г-КСФ для профилактики развития ФН (n = 1, рак молочной железы, режим АС), либо получавших в качестве первичной профилактики филграстим (n = 1, саркома мягких тканей, GEMTAX). При использовании эмпэфилграстима как в рамках стационарного лекарственного обеспечения, так и в рамках льготного лекарственного обеспечения, не было зафиксировано какой-либо новой токсичности. На основании наших данных, эффективность отечественного инновационного препарата эмпэфилграстим для профилактики возникновения фебрильной нейтропении доказала свою эффективность в рамках рутинной клинической практики. В дальнейшем, планируется анализ частоты дней непрерывного применения филграстима в межцикловом интервале у пациентов с развившейся нейтропенией 3–4 степеней тяжести и ФН.

Заключение: В представленном анализе показано, что широкое использование в рутинной практике ПЭГ-Г-КСФ эмпэгфилграстима позволяет эффективно снизить частоту развития ФН у пациентов с солидными опухолями после проведенного противоопухолевого лекарственного лечения, что отражается в снижении затрат клиники для купирования данного вида осложнений. Комбинация источников финансирования (ОМС и ЛЛО) для осуществления закупок эмпэгфилграстима позволила значительно увеличить доступность данного лекарственного препарата для пациентов в регионе.

■ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ

И.С. Долгополов[1], Г.З. Чкадуа[2], М.Ю. Рыков[1]

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*

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-й рецидив) и еще у одного пациента — диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 ме-

сяцев (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 — вариантом лечения пациентов со злокачественными глиомами и заслуживает дальнейшего изучения.

ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

М.А. Додохова[1], И.М. Котиева[1], А.В. Сафроненко[1], М.С. Алхусейн-Кулягинова[1], Д.Б. Шпаковский[2], Е.Р. Милаева[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 2. ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

Эл. почта: *dodohova@mail.ru*

Цель: Одним из основных побочных эффектов химиотерапевтического лечения является нефротоксичность. При терапии соединениями платины у 27% пациентов диагностировано тяжелое поражение почек — острый тубулярный (канальцевый) некроз. На этапе доклинического изучения перспективных кандидатов в лекарственные средства для лечения злокачественных новообразований актуальной задачей является оценка нефротоксического потенциала тестируемых соединений. В настоящее время активно ведется поиск и разработка новых противоопухолевых и/или антиметастатических агентов на основе органических производных металлов, среди которых большой интерес вызывают соединения олова.

Целью данного исследования является доклиническая морфологическая оценка нефротоксического потенциала бис (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Ме-3) и ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Ме-5) при однократном внутрижелудочном введении в максимально переносимых дозах (МПД) на пике проявлений токсического процесса (7 сутки).

Материалы и методы: Исследование выполнено на крысах Wistar (самки). Соединения Ме-3 и Ме-5 в дозах 2000 мг/кг и 750 мг/кг соответственно вводили однократно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1% водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольной группы вводили носитель в аналогичных режимах и объемах. После декапитации на гильотине изготавливали гистологические срезы ткани почек толщиной 4–5 мкм, окраску препаратов проводили: гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Микроскопию полученных гистологических препаратов осуществляли при 10, 20, 40-кратном увеличении с помощью светового микроскопа «LEICA DM4000B».

Результаты: В результате изучения гистологического материала ни в одной группе животных тубулярного некроза выявлено не было. При введении Ме-3 зафиксирован — отек, неравномерное полнокровие, гломерулы клеточные, в интерстиции — отек, очаговые геморрагии, нефротелий канальцев набухший, местами десквамирован. При введении Ме-5-отек, неравномерное полнокровие, гломерулы разнокалиберные, перигломерулярный отек, в интерстиции — отек, очаговые геморрагии, нефротелий канальцев набухший, местами десквамирован, в состоянии гиалиново-капельной дистрофии.

Заключение: На основании полученных результатов проведенного исследования можно сделать выводы, что изучаемые кандидаты в ЛС противоопухолевой группы Ме-3 и Ме-5 в максимально переносимых дозах (2000 мг/кг и 750 мг/кг соответственно) обладают минимальной и средневыраженной нефротоксичностью, морфологические изменения теоретически обратимы. Оценка нефротоксичности на ранних этапах доклинических исследований может служить одним из показателей целесообразности продолжения исследований тестируемых соединений.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-03-00471) и РНФ (грант №22-23-00295).

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА БИОМОДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫХ МУКОЗИТОВ У КРЫС ОЗОНИРОВАННОГО РАСТВОРА 0,9% NaCL

И.П. Мошуров[1,3], Н.В. Коротких[1,3], В.В. Шишкина[2,3], П.Ю. Андреев[3], Д.А. Семенов[3], К.Н. Коротких[2]

Место работы: *1. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия; 2. НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ имени*

Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Эл. почта: *kornat78@mail.ru*

Цель: Лучевой мукозит продолжает оставаться одним из самых тяжелых и часто регистрируемых осложнений противоопухолевого лечения, существенно снижающим качество жизни онкологических пациентов. Развитие мукозита приводит к прерыванию курсов проводимого лучевого лечения и тем самым к снижению его эффективности, что неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания. Кроме этого, мукозит существенно повышает расходы на лечение онкологических пациентов и увеличивает сроки госпитализации. В связи с этим возникает необходимость в поиске и разработке высокоэффективных средств профилактики и лечения различных форм мукозита с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения онкологических заболеваний. Целью данной экспериментальной работы является оценить эффективность применения озонированного раствора 0.9% NaCl с целью профилактики и лечения радиационно-индуцированных мукозитов.

Материалы и методы: Объектом исследования являлись 20 беспородных половозрелых крыс-самок с начальным возрастом 4 месяца и массой 200–300 г, разделенные на две группы контрольную (1 группа, n = 10) и экспериментальную (2 группа, n = 10). В обеих группах была проведена дистанционная лучевая терапия на область ротовой полости на гамма терапевтическом аппарате «Театрон» с источником ионизирующего излучения кобальт-60, РОД — 10Гр, СОД-10Гр, однократно. Для профилактики и лечения мукозита во 2 группе экспериментальным животным проводилось орошение полости рта озонированным 0,9% физиологическим раствором: орошение ротовой полости 1 мл-8 мг х 1 раз в сутки, 7 дней. В контрольной группе профилактика и лечение мукозитов не проводилось. Содержание, кормление, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществлялся в соответствии с установленными нормами согласно правилам лабораторной практики Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.), со строгим соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Ежедневно проводилось наблюдение/клинический осмотр, измерение массы тела. Вывод животных из эксперимента осуществлялся на 8 сутки после воздействия с дальнейшим забором фрагментов слизистой оболочки ротовой полости, незамедлительной фиксацией в 10% забуференном формалине и проведением стандартной процедуры пробоподготовки. Изготавливались серийные срезы толщиной 4 мкм для проведения обзорных методик окрашивания — гематоксилин и эозин, раствор Май-Грюнвальд Гимза. Для иммуногистохимического способа окрашивания изготавливали срезы толщиной 2 мкм с дальнейшей детекцией макрофагов: CD 68 (Abcam #ab201340, разведение 1:200, Великобритания) и CD 163 (Abcam #ab182422, разведение 1:500, Великобритания) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF (Abcam #ab32152, разведение 1:150, Великобритания). Количественный анализ гистологических срезов проводился с использованием микроскопа Zeizz Imager. A2, программного обеспечения ImagePro. Анализ микропрепаратов производился по 30 полям зрения при увеличении × 40 с дальнейшим пересчетом распределения на 1 мм².

Результаты: Морфологический анализ микропрепаратов контрольной (1 группы), окрашенных гематоксилином и эозином выявил признаки развивающегося воспаления слизистой оболочки — субэпителиальную нейтрофильно-лимфоцитарную инфильтрацию, истончение эпителия с возникновением микротрещин и изъязвлений, полнокровие сосудов. Окрашивание раствором Май-Грюнвальд Гимза позволило обнаружить очаговые скопления тучных клеток и эозинофилов, преимущественно локализованных периваскулярно и на границе с эпителием. Тучные клетки активно дегранулировали, высвобождая продукты секретома во внеклеточный матрикс и порою образовывали скопления гранул вокруг себя. Экспериментальная группа животных (2 группа) также имела признаки воспаления слизистой оболочки, однако выраженность данных изменений была ниже. Обращало на себя внимание снижение как количественного представительства тучных клеток и их разобщенность, так и качественное, проявившееся в снижении активности дегрануляции. В данном аспекте, тучные клетки рассматриваются как одни из главных продуцентов провоспалительных цитокинов, что особенно важно учитывать в патогенезе развития лучевых мукозитов и возникающего цитокинового шторма. Повышение уровня цитокинов, ассоциированное с развитием мукозита повлекло за собой количественное снижение макрофагального ответа M1 (CD 68)/M2 (CD 163) в контрольной группе по сравнению с экспериментальной группой, подтвержденное иммуногистохимическим методом. Под воздействием озонированного раствора происходила активация макрофагов CD 68 и CD 163 в десятки раз со смещением баланса M1/M2 в сторону M2, что является положительным прогностическим критерием в оценке репаративных процессов слизистой оболочки ротовой полости. Иммуногистохимическая реакция на VEGF продемонстрировала значительное снижение фактора роста в слизистой оболочке ротовой полости животных контрольной группы (130 ± 12,6), в то время как под воздействием озонированного раствора 0,9% NaCl происходило достоверное увеличение данного биомаркера (201 ± 18,2).

Заключение: На данный момент актуальными и перспективными являются исследования, направленные на изучение различных средств, предотвращающих развитие лучевых мукозитов. Полученные данные показали обнадеживающие результаты применения озонированного раствора 0,9% NaCl с целью профилактики и лечения радиационно-индуцированных реакций со стороны слизистых ротовой полости. Макрофагов и тучные клетки как клю-

чевые участники различных морфогенетических процессов, в том числе репарации и поддержания локального гомеостаза, визуализировали положительные эффекты озонированного раствора в патогенезе мукозита ротовой полости. Экспериментальные исследования эффектов использования озонированных растворов на лабораторных животных будут продолжены с целью дальнейшей оптимизации режимов и доз применения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДОНОРОМ ОКСИДА АЗОТА И ФЕНОЛЬНЫМ АНТИОКСИДАНТОМ НА ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММАХ ЛИМФОЛЕЙКОЗА Р388 МЫШЕЙ С ИЗМЕНЕННЫМ РЕДОКС-СТАТУСОМ КЛЕТОК ТЕЗИСЫ

Т.А. Раевская[1], Д.В. Казакова[2], Ю.В. Солдатова[1], С.А. Гончарова[1], Т.Н. Богатыренко[1], Н.В. Кандалинцева[3], И.И. Файнгольд[1]

Место работы: *1. Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Черноголовка, Россия; 2. Ивановский государственный университет, Иваново, Россия; 3. Носибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия*

Эл. почта: *tara@icp.ac.ru*

Цель: Редокс-гомеостаз клеток в организме определяется балансом между выработкой активных форм кислорода (АФК) и активностью антиокислительных (АО) ферментов. Во многих типах опухолевых клеток и, в частности в лейкемических клетках, этот баланс сохраняется при повышенных уровнях АФК. Когда уровень АФК превышает рамки, приемлемые для жизнедеятельности, клетки претерпевают окислительное повреждение, приводящее к клеточной смерти. Изменение редокс-состояния клеток имеет большое значение для терапии. В клинической практике используются многие АФК-продуцирующие противоопухолевые (п/о) средства, склоняющие редокс-баланс от роста и выживаемости в сторону клеточной гибели. В результате применения таких лекарственных средств в клетках происходит активация различных АО ферментных и неферментных систем (включая супероксиддисмутазу, каталазу, гемоксигеназу, тиоредоксин, глутатион и др.), что является причиной уменьшения их эффективности. Адаптация к окислительному стрессу не только дает возможность раковым клеткам выжить, но также обеспечивает механизм лекарственной устойчивости (ЛУ) ко многим п/о средствам и радиотерапии. Для раковых клеток, которые адаптировались к более высокому уровню окислительного стресса, увеличив свою АО способность, применение только АФК-генерирующих лекарственных средств может быть неэффективным. В связи с этим, можно комбинировать АФК-генерирующие препараты с соединениями, подавляющими антиокислительные возможности клетки. С другой стороны установлено, что использование доноров оксида азота (NO) способно повысить эффективность терапии экспериментальных опухолей, например, цисплатином, циклофосфаном, а также комбинацией циклофосфана и доксорубицина. Поиск химиопрепаратов или комбинаций веществ с различными механизмами действия, способных усилить окислительное повреждение и вызвать гибель опухолевых клеток, продолжается.

Цель: Исследовать эффективность применения комбинаций субтерапевтических доз цисплатина (cPt) и адриамицина (ADR) с серосодержащим фенольным антиоксидантом 3- (3′-трет-бутил-4′-гидроксифенил) — пропилтиосульфонатом натрия (ТС-13) и донором NO нитритом натрия (NaNO2) на мышах с двумя ЛУ-вариантами лимфолейкоза Р388 с измененным редокс-статусом клеток.

Материалы и методы: Исследования проводились на животных с ЛУ-штаммами Р388, которые были получены ранее in vivo путем последовательной перевивки опухолевых клеток от мышей, которым вводили соответствующие цитостатики, постепенно увеличивая дозу препарата в ходе последующих трансплантационных генераций. В предшествующих работах было установлено, что опухолевые клетки устойчивого к циклофосфану (Р388/ЦФ) и цисплатину (Р388/cPt) штаммов Р388, используемых в данной работе, обладают измененным редокс-статусом по сравнению с лекарственно-чувствительным штаммом Р388. Содержание глутатиона в клетках штамма Р388/cPt было достоверно повышено, а в клетках штамма Р388/ЦФ было повышено более чем в два раза по сравнению с клетками чувствительного штамма Р388. В клетках обоих ЛУ-штаммов наблюдался повышенный уровень экспрессии гена GCLM (одной из субъединиц глутаматцистеинлигазы, катализирующей реакцию глутамата с цистеином в ходе синтеза глутатиона). Кроме того, в клетках штамма Р388/ЦФ была повышена экспрессия других генов биосинтеза глутатиона (глутатионпероксидазы (GPX1) и глутатионредуктазы (GSR)) и была обнаружена активация транскрипционного фактора антиоксидантного ответа Nrf² на фоне высокой внутриклеточной концентрации АФК. Химиотерапевтические опыты проводили на мышах-гибридах BDF1. Критерием эффективности п/о терапии служил показатель УПЖ% (увеличение средней продолжительности жизни леченых мышей по сравнению с контрольными). Терапевтические дозы определяются как 1/3 от LD50 и составляют для ADR 5 мг/кг, для cPt 4 мг/кг. Однако в данном исследовании использовали субтерапевтические дозы, составлявшие для cPt — 0,6 мг/кг, для ADR — 1 мг/кг. ТС-13 вводили в дозе 30 мг/кг (1/8 от LD50), а NaNO2–40 мг/кг.

Результаты: На штамме Р388/ЦФ применение cPt ТС-13 (УПЖ 163%) и cPt NaNO2 (УПЖ 223%) обеспечило повышение УПЖ по сравнению с монотерапией cPt (УПЖ 100%) на 63% и 123%, соответственно. Комбинация cPt

NaNO2 ТС-13 не дала желаемого аддитивного эффекта и повысила УПЖ до 244%, что только на 11% выше, чем при действии комбинации cPt NaNO2. Т. о., наиболее эффективным для терапии мышей с устойчивым к ЦФ лейкозом Р388 оказалось применение cPt NaNO2. На штамме Р388/cPt комбинация ADR NaNO2 (УПЖ 104%) оказалась более эффективной по сравнению с одним ADR (УПЖ 66%) и комбинацией ADR NaNO2 ТС-13 (УПЖ 47%). При применении ADR ТС-13 УПЖ составило 70%. NaNO2 и ТС-13 по отдельности и в комбинации не показали п/о активности на обоих ЛУ-штаммах.

Заключение: Ранее сообщалось, что применение в комбинации с цитостатиками ТС-13 одновременно с NaNO2 повышает показатель УПЖ мышей с чувствительным лимфолейкозом Р388 с 196 до 283%. Изменение внутриклеточной АО системы в клетках использованных в данной работе ЛУ-штаммов оказало влияние на эффективность применяемых комбинаций цитостатиков с редокс-соединениями. Показано, что одновременное применение донора NO и антиоксиданта в комбинациях с цитостатиками не повышает эффективность лечения этих ЛУ-штаммов. Для улучшения результата химиотерапии в данном случае более эффективным является раздельное использование антиоксиданта и донора NO в комбинациях с цитостатиками. По-видимому, измененное редокс-состояние клеток штаммов Р388/ЦФ и Р388/cPt является причиной уменьшения действия окислительного стресса, вызываемого цитостатиками и их комбинациями с донором NO и антиоксидантом.

Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА-А19-119071890015-6

МИКРОБИОМ ОПУХОЛЕЙ ПОЧКИ — НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ОЦЕНКУ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, В.В. Мочальникова, А.А. Петренко, М.А. Сорокин, Н.Е. Кушлинский, А.Н. Грачев

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *ovkovaleva@gmail.com*

Цель: Целью данной работы является изучение качественного и количественного состава микробиома опухолей почки различных гистологических типов в зависимости от их клинико-морфологических характеристик и фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы.

Материалы и методы: В данное исследование включены 40 пациентов, оперированных по поводу почечно-клеточного рака (ПКР) в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина». Исследование фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы проводилось методом иммуногистохимии с использованием антител к маркерам макрофагов (PU. 1), нейтрофилов (CD66b), Т-клеток (CD3), В-клеток (CD20) и NK-клеток (CD56). Оценку таксономического состава и общей бактериальной нагрузки опухолей проводили с помощью метагеномного секвенирования и ПЦР в режиме реального времени. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых дожития по методу Каплана — Майера.

Результаты: Анализ таксономического состава микробного сообщества тканей почки выявил наличие 14 типов и 170 родов микроорганизмов. Преобладающими типами микроорганизмов, встречающихся как в опухолях, так и в образцах нормальной ткани, являлись Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes. Стоит отметить, что даже на уровне типов наблюдались отличия между нормальной тканью почки и опухолями различных гистотипов. Так, например, бактерии типа Tenericutes присутствовали в опухолях скПКР и папПКР и отсутствовали в нормальной ткани и хромофобных опухолях. Также стоит отметить, что бактерии типов Gemmatimonadetes, Chloroflexi, Fusobacteria, Parcubacteria и Verrucomicrobia обнаружены только в образцах нормальной ткани почки. В целом в образцах нормально ткани почки наблюдается большее таксономическое разнообразие, по сравнению с опухолевой тканью. Наименьшее число типов бактерий выявлено в образцах хромофобного рака. Проведенный анализ таксономического разнообразия выявил значимые отличия, а именно для опухолей всех типов наблюдалось значимое снижения числа выявляемых таксонов. Далее проведен количественный анализ бактерий в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью почки. Показано, что общая бактериальная нагрузка в нормальной ткани почки выше, чем в опухоли. Стоит отметить, что из всех исследованных гистологических типов опухолей наименьшая бактериальная нагрузка характерна для папиллярного рака. Проведенный корреляционный анализ общей бактериальной нагрузки с фенотипом клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы выявил значимые корреляции для PU. 1 ($r = 0{,}301$; $p = 0{,}013$) и CD66b ($r = 0{,}326$; $p = 0{,}007$), а именно группа опухолей с большим содержанием макрофагов (PU. 1) и нейтрофилов (CD66b) характеризуется меньшей бактериальной нагрузкой в целом.

Анализ прогностической значимости общей бактериальной нагрузки в целом не выявил таковой в группе почечно-клеточного рака. При анализе прогностической значимости общей бактериальной нагрузки в зависимости от гистологического типа, показано, что только для папиллярных опухолей наблюдается тенденция к благоприятному прогнозу при высокой бактериальной нагрузке. Комплексный анализ прогностической значимости PU. 1 и CD66b с общей бактериальной нагрузкой показал, что группа пациентов, характеризующаяся высокой бактериальной нагрузкой совместно с высоким содержание макрофагов и нейтрофилов, отличается крайне неблагоприятным прогнозом.

Заключение: Впервые проведено комплексное исследование резидентного микробиома и описание фенотипа воспалительного инфильтрата клеток стромы опухолей почки различных гистологических типов. В дальнейшем анализ микробиома, ассоциированного со злокачественными опухолями почек различных гистологических типов, позволит выявить микроорганизмы, присутствие которых специфично для определенного типа опухолей, а проведение комплексного анализа опухолевой стромы и микробиома поможет выявить новые эффективные прогностические критерии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00082,
https://rscf.ru/project/22-25-00082/

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ РАННИХ СТАДИЙ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ, НА ОСНОВЕ RNA-SEQ ДАННЫХ

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

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

Эл. почта: *studioza@mail.ru*

Цель: Ранее нами было выявлено наличие существенных различий в транскриптоме и профиле сигнальных путей между ранними стадиями прогрессии рака шейки матки (РШМ) и интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН), указывающих на активацию процессов ремоделирования иммунного и стромального микроокружения при переходе к инвазивному этапу развития. Цель данного исследования состояла в том, чтобы проанализировать связь данных транскриптомных различий с количественными изменениями субпопуляционного клеточного состава ткани.

Материалы и методы: Биопсийный материал был получен в ходе хирургической операции для последующего выделения суммарной РНК, приготовления библиотек и проведения РНК-секвенирования (RNA-Seq) на платформе Illumina. Используемая панель образцов включала ВПЧ (+) ЦИН 1–3 степени (включая карциному in situ, n = 5), РШМ IA1-IIB стадий (n = 9, в том числе 4 случая микроинвазивной карциномы) и морфологически нормальный эпителий (n = 2). Полученные RNA-Seq профили после биоинформатической обработки были проанализированы с помощью алгоритма деконволюции Xcell по 64 типам клеток.

Результаты: Образцы РШМ характеризовались значительно более высоким уровнем инфильтрации наивными CD4 Т-клетками и выраженной тенденцией к увеличению содержания Th1 и Th², CD4 клеток памяти и общей популяции CD4 лимфоцитов. Однако, несмотря на повышенное рекрутирование CD4 Т-клеток, результаты указывают на нарушение «in situ' активации эффекторных механизмов Т-клеточного ответа. Аналогичные закономерности обнаружены для субпопуляций CD8 Т-лимфоцитов и В-клеток. В отношении антиген-презентирующих клеток (АПК), в группе РШМ наблюдалось значимое увеличение количества активированных дендритных клеток (ДК) и М1-макрофагов по сравнению с ЦИН. Различия в структуре стромального микроокружения между преинвазивными ЦИН и ранним инвазивным РШМ были обусловлены увеличением количества ангиогенез-ассоциированных популяций ((лимфо-) эндотелиальных клеток, перицитов, гладких миоцитов) на фоне широкого варьирования количества фибробластов. Содержание дифференцированных эпителиальных клеток закономерно снижалось от нормы к РШМ.

Суммарные Xcell-индексы указывали на снижение показателя гомогенности клеточного состава и увеличение роли иммунного (в том числе про-воспалительного) и стромального микроокружения по мере прогрессии неоплазии. В то же время, с помощью GSA-анализа среди образцов ЦИН/РШМ выявлен кластер, характеризующийся подавленной иммунной активностью (отклонениями в Th1/2-дифференцировке и формировании CD4 Т-клеточной памяти, снижением уровня CD8-инфильтрата, преобладанием незрелых ДК и М2-макрофагов), более выраженным про-ангиогенным профилем и в целом менее дифференцированным фенотипом.

Заключение: Таким образом, переход от предрака к инвазивной форме РШМ связан с ростом доли лимфоцитарного инфильтрата и активированных АПК, что может быть следствием хронически протекающего локального воспаления и в свою очередь может являться необходимым условием для ускользания опухолевых клеток от иммунного ответа и начала инвазии в результате нарушения эффекторных механизмов и иммунного истощения. Показана гетерогенность изменений клеточного состава и возможность выявления разных иммунофенотипов раннего инвазивного РШМ, что может быть важно для стратификации больных при назначении таргетной и иммунотерапии. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 21-15-00208.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВКМ ДЛЯ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ПОДБОРА ЛЕЧЕНИЯ ОНКОПАЦИЕНТОВ

Е.В. Петерсен[1], Е.Ю. Шабалина[1], Д.А. Чудакова[1], А.А. Ширяев[2], П.А. Каралкин[2], И.В. Решетов[2]

Место работы: *1. Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия; 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

Эл. почта: *petersen.ev@mipt.ru*

Цель: Цель исследования состояла в изучении возможности использования внеклеточного матрикса (ВКМ) биопсионного материала онкопациентов для персонификации тест-систем для подбора лечения. Предпосылками для этого служат накопленные данные о значительной роли внеклеточного окружения опухолевых клеток, включающего внеклеточный матрикс, а также циркулирующие материалы, такие как матрикс-ассоциированные везикулы, апоптотические тельца, внеклеточную днк и тд.

Материалы и методы: В качестве клеточной компоненты тест-системы использовали клетки карциномы легкого, линия A549 в виде сфероидов (200 кл/шт.). Клетки культивировали в стандартных условиях, сфероиды были получены с использованием агарозных молдов. В качестве матриксной компоненты тест-системы использовали Матригель с добавлением ВКМ, полученного из биопсийного мат тест-систем для подбора лечения ериала опухоли онкопациентов. В работе были оценены 10 образцов ВКМ, в качестве контрольной группы использовали системы, включающие только Матригель. Оценка значений проводилась через 1, 6, 9, 12, 24 часа. Оценка влияния ВКМ проводилась по изменению миграции клеток сфероида (МКС). Метод подробно описан в наших ранних работах, вкратце он заключается в проведении регулярной микроскопии с последующим анализом изображений в ImageJ и Prism8.

Результаты: Вплоть до 9 ч средние значения площадей всех образцов с ВКМ достоверно не отличались от контроля. В 12 и 24 часа средняя площадь достоверно образцов с ВКМ отличалась от контроля ($p < 0,05$), при этом наблюдалась значительная дисперсия значений в зависимости от биопсийнного материала. Это свидетельствует о гетерогенном влиянии ВКМ различных образцов.

Заключение: Показано, что ВКМ оказывает влияние на тест-систему для подбора лечения in vitro. В дальнейшем исследование будет продолжено, что позволит получить уточненные данные. Таким образом, использование 3D леточных моделей с включением аутологичного ВКМ позволит создать более точные тест-системы для подбора персонифицированных методов терапии. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (гранты №21-15-00411 и №18-15-0039) на оборудовании ЦКП «Прикладная Генетика» (соглашение №075-15-2021-684).

АНАЛИЗ ФИНАНСОВЫХ ЗАТРАТ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ТАРГЕТИРУЕМЫХ АЛЬТЕРАЦИЙ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

П.С. Шило[1,2], М.Л. Степанова[3], А.А. Паско[4], В.М. Тулейко[5], А.А. Лебедева[6], В.А. Милейко[6], М.В. Иванов[6], А.А. Захаренко[2]

Место работы: *1. Онкологическая клиника «Луч», Санкт-Петербург, Россия; 2. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; 3. Северо-Западный Центр доказательной медицины, Санкт-Петербург, Россия; 4. Клиническая больница «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия; 5. Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; 6. Центр молекулярной онкологии «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия*

Эл. почта: *polinashilo0@gmail.com*

Цель: Прецизионный подход в онкологии позволяет добиться позитивного клинического эффекта у пациентов с исчерпанными терапевтическими опциями. Данная методика предусматривает назначение молекулярно-направленной терапии пациентам с таргетируемыми альтерациями, которые могут быть обнаружены методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Несмотря на многообещающие клинические успехи, экономическая эффективность такого подхода остаётся неизученной. Целью данного исследования является оценка финансовых затрат на выявление таргетируемых альтераций методом NGS в смешанной когорте пациентов с солидными опухолями.

Материалы и методы: В исследование были включены данные 48 пациентов, которым было выполнено таргетное секвенирование с применением диагностических панелей FoundationOne (включает анализ 324 гена) и Solo Complex (включает анализ 411 генов) на базе клиники «Луч» в Санкт-Петербурге с 2019 по 2022 гг. В анализ были включены данные о стоимости диагностического теста на момент его выполнения. Средняя стоимость диагностического теста составила 235 тысяч рублей.

Результаты: Превалирующей когортой пациентов, включенных в исследование, оказались пациенты с опухолями желудочно-кишечного тракта (n = 18), раком молочной железы (n = 11), опухолями женской репродуктивной системы (n = 8). Медиана количества линий терапии до выполнения диагностического теста оказалась равна 3 (от 1 до 8). Таргетируемые альтерации были обнаружены у 9 (18,7%) пациентов, у троих из них было обнаружено по 2 альтерации. Молекулярно-направленную терапию получили 3 (6,3%) пациента. Стоимость одной выявленной таргетируемой альтерации составила 1060000 рублей. Стоимость идентификации одного пациента с таргетируемыми альтерациями составила 1413000 рублей.

Заключение: Оценка финансовых затрат на выполнение новых дорогостоящих методов тестирования является недостаточно изученной темой. В рамках данного исследования не был проведен фармакоэкономический анализ стоимости последующего назначения таргетной терапии на основании результатов теста, а также сравнения метода NGS с другими диагностическими панелями. Необходимо проведение дальнейших исследований для анализа «затрат-эффективности» и других фармакоэкономических показателей.

КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМОМУ ФАГОЦИТОЗУ

А.Е. Егорова, П.А. Подлесная, А.А. Петренко, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *an.yego@yandex.ru*

Цель: Разработка универсальной модели отбора опухолевых клеток, устойчивых к антитело-зависимой фагоцитарной активности макрофагов в условиях in vitro.

Материалы и методы: Использованы клеточные линии рака молочной железы SKBR-3 (HER2) и MCF-7 (HER2-), клеточная линия миелоидного происхождения THP-1 с конститутивной экспрессией зеленого флуоресцентного белка (GFP). Получение макрофагоподобных клеток цитотоксического фенотипа проводилось путем стимуляции PMA и IFNγ. Устойчивые клоны опухолевых клеток были получены посредством сокультивирования макрофагоподобных и опухолевых клеток. Для индукции антитело-зависимого фагоцитоза использовались моноклональные антитела к HER2 (Трастузумаб). Свободные и фагоцитированные клетки опухоли детектировали методом иммуноцитохимического окрашивания с использованием антител к мембранному белку EpCAM.

Результаты: Создана уникальная система, позволяющая в условиях in vitro моделировать процесс отбора опухолевых клеток под воздействием индуцированного антитело-зависимого фагоцитоза. На первом этапе показано увеличение интенсивности фагоцитоза при стимуляции клеток SKBR-3 антителами к HER2 относительно контроля, не показанное для HER2- линии MCF-7. Впервые были получены производные клеточных линий рака молочной железы, устойчивые к фагоцитарной активности макрофагов. Подобраны оптимальные условия (количество эффекторных и клеток-мишеней для сокультивирования, концентрация Трастузумаба, условия фиксации) для визуализации фагоцитоза опухолевых клеток макрофагами. Разработанная модель позволяет получать устойчивые к фагоцитозу клоны опухолевых клеток различного происхождения для дальнейшего анализа детерминант приобретенной толерантности.

Заключение: Разработанная модель позволяет оценить вклад антитело-зависимого фагоцитоза макрофагов в формирование иммунологической толерантности опухоли. Полученные результаты расширяют понимание механизмов возникновения устойчивости опухолей, опосредованной влиянием макрофагов, и позволят разработать новые подходы к лечению онкологических заболеваний, основанные на фагоцитарных свойствах макрофагов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, https://rscf.ru/project/22-15-00291.

■ МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

ПРИМЕНЕНИЕ BRAF ИНГИБИТОРОВ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ РЕДКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

С.Д. Каратеева

Место работы: *ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» Минздрава России, Пермь, Россия*

Эл. почта: *dr.karateeva@gmail.com*

Цель: Анализ результатов применения BRAF ингибиторов для терапии опухолей редких локализаций в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В данное ретроспективное исследование вошли 11 пациентов ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер».

Критерии включения: 1. Возраст 18 лет; 2. BRAF V600E положительный статус; 3. Локализации: НМРЛ (n = 3), рак щитовидной железы (n = 2), колоректальный рак (n = 6); 4. Прием BRAF ингибиторов в монорежиме или комбинации любой линии терапии.

Результаты: Медиана ВБП составила 4 месяца в группе пациентов с НМРЛ; 11,5 месяцев в группе больных раком щитовидной железы; 7,5 месяцев в группе пациентов с колоректальным раком. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 18 месяцев в группе пациентов с НМРЛ; 24 месяца в группе больных раком щитовидной железы; 40 месяцев в группе пациентов с колоректальным раком. В группе пациентов с НМРЛ (n = 3) средняя длительность терапии составила 4 месяца; наилучший ответ — частич-

ный ответ; исходы: стабилизация (n = 1), прогрессирование (n = 2). В группе больных раком щитовидной железы (n = 2) средняя длительность терапии составила 11,5 месяцев; наилучший эффект — полный ответ; исходы: стабилизация (n = 1), полный ответ (n = 1). В группе пациентов с колоректальным раком (n = 6) средняя длительность терапии составила 7,5 месяцев; наилучший эффект — полный ответ; исходы: стабилизация (n = 3), полный ответ (n = 1), прогрессирование (n = 2).

Заключение: Наилучшие результаты терапии BRAF-ингибиторами мы получили в группе больных раком щитовидной железы: медиана ВБП 11,5 месяцев, полный ответ. Стоит отметить, что в настоящий момент российские и международные клинические рекомендации не включают тестирование рака щитовидной железы на BRAF мутации в рутинную практику. NCCN рекомендует тестировать опухоль щитовидной железы только при анапластическом подтипе (у одной из наших пациенток смешанный подтип — медуллярный, папиллярный, полный ответ, ВБП 14 месяцев, ОВ 27 месяцев); в рекомендациях ESMO так же не предусмотрено рутинное тестирование; Российские клинические рекомендации рассматривают необходимость тестирования только в случае подозрения на наследственный характер заболевания.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ПОДСЛИЗИСТАЯ ДИССЕКЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Г.Р. Сетдикова, А.Н. Вербовский, Е.Р. Еремеева, В.М. Тюрина, Т.В. Новикова, В.Е. Шикина

Место работы: *ГБУЗ МО «МОНИКИ им. академика М.Ф. Владимирского» Москва, Россия*

Эл. почта: *galiya84@mail.ru*

Актуальность: Мезенхимальные опухоли не свойственны для ЖКТ и варьируют от реактивных опухолевых поражений и доброкачественных новообразований до агрессивных сарком. Наиболее характерной мезенхимальной опухолью желудка является стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО), далее в убывающем порядке следуют гладкомышечные и нейрогенные опухоли. Основная проблема заключается в дифференциальной диагностике данных новообразований как на дооперационном этапе, так и при дальнейшем морфологическом исследовании. С другой стороны, проблема доброкачественных образований заключается в правильной терминологии, которая поможет избежать диагностической двусмысленности и прогностической неопределенности, а следовательно необходимости последующего лечения.

Цель: В данной работе приведены дифференциально-диагностические критерии мезенхимальных опухолей желудка (МОЖ) после эндоскопической подслизистой диссекции.

Материалы и методы: В основе работы приведены 7 клинических случаев после эндоскопической подслизистой диссекции мезенхимальных опухолей желудка. Хирургический метод: 5/7-подслизистая туннельная эндоскопическая резекция субэпителиальной опухоли; 1/7-резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое; 1/7-полностенная эндоскопическая резекция субэпителиальной опухоли желудка. Среди пациентов преобладали женщины — Ж: М = 5:2. Возраст пациентов варьировал от 45 до 80 лет (средний — 63 года).

Результаты: В результате проведенного исследования мезенхимальные опухоли представлены: 2/7-лейомиома, 1/7 — ГИСО, 2/7-воспалительный фиброзный полип; 1/7-шваннома; 1/7-кальцифицирующаяся фиброматозная псевдоопухоль (КФО);

Следует отметить, что при ультразвуковом сканировании только ГИСО имели четкую картину, в остальных случаях окончательный диагноз был выставлен только после морфологического исследования с применением ИГХ метода. При эндоскопическом исследовании МОЖ имеют вид полиповидного образования, чаще солитарного, плотно-эластичной однородной консистенции с четкими ровными краями, локализующегося под неизмененной слизистой оболочкой. В ряде случаев обнаруживаются поверхностные дефекты слизистой оболочки над образованием.

Макроскопически размер опухоли варьировал от 0,5 до 7,0 см. За исключением шваноммы и КФО опухоли были представлены белесоватого цвета волокнистого однородного вида, плотно-эластической консистенции. Шваномы имела желтоватый оттенок, мягко-эластической консистенции; КФО — с участками микрокальцинатов. Микроскопически МОЖ локализуются в подслизистом слое, представлены разнонаправленными веретеновидными, звездчатыми клетками с овоидными гиперхромными ядрами и заметными ядрышками. Стромальный компонент различен в зависимости от типа МОЖ.

Заключение: ГИСО остаются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудка, но следует помнить и о других редких мезенхимальных новообразованиях. Идентификация отличительных характеристик этих типов опухолей важна для ранней и адекватной предоперационной диагностики и планирования дальнейшего хирургического лечения. В настоящее время эндоскопические методы резекции опухоли все чаще применяются в качестве минимально инвазивного вмешательства и заменяют открытую хирургию.

АНАЛИЗ ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ

Е.Р. Еремеева, Г.Р. Сетдикова, Е.Е. Гришина, И.Д. Ким, В.Е. Шикина

Место работы: *ГБУЗ МО «МОНИКИ им. академика М.Ф. Владимирского» Москва, Россия*

Эл. почта: *eremeevaelizaveta@bk.ru*

Введение: Увеальная меланома является самой распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью, склонной к раннему метастазированию. Частота встречаемости 4–7 случаев на 1 млн, что гораздо меньше, чем меланома кожи. В отличие от большинства солидных опухолей других локализаций инфильтрация лимфоцитами в увеальной меланоме ассоциируется с плохим прогнозом. Определение опухолевого микроокружения имеет как прогностическое, так и предиктивное значение, позволяет использовать персонализированный подход в подборе противоопухолевой терапии. Цель: определить выраженность лимфоидной инфильтрации (ЛИ) в зависимости от гистологического типа увеальной меланомы.

Материалы и методы: Работа основана на ретроспективном анализе операционного материала от 60 пациентов с увеальной меланомой. Возраст пациентов варьировал от 34 до 85 лет (средний — 64 года), соотношение М: Ж = 1:1,2. Оценка ЛИ проводилась в строме опухоли на светооптическом уровне, фиксировалась в процентном соотношении относительно опухолевых клеток. Материал распределен на две группы (по 30 случаев) для удобства статистической обработки: 1 группа — веретеновидно-клеточный тип; 2 группа — эпителиоидно-клеточный тип. Смешанный тип исключен из данного исследования. Статистический анализ проводили с использованием пакетов Статистика 13,0 для Windows.

Результаты: Лимфоидная инфильтрация выявлена в 38/60 случаев (63%), при этом чаще характерна для эпителиоидно-клеточного типа 21/30 (70%), веретеноклеточном типе — в 17/30 (57%) (R = 0,41 p = 0,03). Степень выраженности лимфоидной инфильтрации варьировала от 1 до 23%. Также характерно, что для веретеноклеточного типа увеальной меланомы отмечался более низкий процент лимфоидной инфильтрации (до 10%) (p = 0,0042 R = 0,51), в большинстве случаев представлена рассеянными лимфоидными элементами, без формирования лимфоидных нодулей, в отличие от эпителиоидно-клеточного типа, при котором просматривалась более плотная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, без центра размножения.

Заключение: Высокий уровень инфильтрации стромальными внутриопухолевыми лимфоцитами является предиктором плохого прогноза. В результате проведенного исследования установлено, что для эпителиоидно-клеточного типа увеальной меланомы свойственен более высокий процент ЛИ, что может быть ассоциировано с более злокачественным потенциалом опухоли. На данный момент отсутствуют рекомендованные стандарты оценки выраженности лимфоидной инфильтрации для меланомы данной локализации. Дальнейшее изучение опухолевого микроокружения поможет понять механизмы противоопухолевого иммунитета.

СУРРОГАТНЫЕ ПОДТИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.В. Конышев, С.В. Сазонов, А.В. Погодина

Место работы: *ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия; ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия*

Эл. почта: *kon-konyshev@yandex.ru*

Цель: Целью исследования было изучить стабильность суррогатных подтипов рака молочной железы при регионарном метастазировании.

Материалы и методы: Операционный материал от 104 пациенток с диагнозом инвазивного рака молочной железы неспецифического типа, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, не получавших неоадъювантную терапию, окрашивался иммуногистохимическим (ИГХ) и SISH методами, с использованием автостейнеров и моноклональных антител к РЭ, РП, Ki67 (Dako) и Her²/neu (Ventana), а также смеси зондов к гену HER2 и центромере 17 хромосомы (Ventana). Результаты окрашивания оценивались в соответствии с системами Allred (РЭ, РП), ASCO/CAP 2013 (Her²/neu, ген HER2), как процент окрашенных опухолевых клеток (Ki67).

На основе статусов гормональных рецепторов (ГР), Her²/neu и Ki67 первичная опухоль была отнесена к тому или иному суррогатному подтипу в соответствии с рекомендациями St. Gallen 2015 года: Люминальный А — ГР, Her²-, Ki67 < 30% (52 пациентки); Люминальный В — ГР, Her²-, Ki67 ≥ 30% (16 пациенток); ГР, Her² (8 пациенток); ГР-, Her² (8 пациенток); Трижды негативный (20 пациенток). Также у каждой пациентки определялся суррогатный подтип регионарного метастаза, имеющего наиболее выраженные отличия иммунофенотипа при сравнении с первичной опухолью.

Оценивались частоты изменений подтипа РМЖ при регионарном метастазировании, выявленные частоты сравнивались с использованием точного теста Фишера. Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel 2007. Принятый уровень статистической значимости (p) составлял 0,05 и менее.

Результаты: Подтип первичной опухоли был сохранен при метастазировании в 73 случаях (70,2%, 95% ДИ 60,3–78,6%), изменение подтипа наблюдалось в 31 случае

(29,8%, 95% ДИ 21,4–39,7%) (p < 0,05). Среди 52 случаев с Люминальным А подтипом первичной опухоли в 10 случаях метастаз относился к другому подтипу (19,2%, 95% ДИ 10,1–33,0%); из 16 случаев с Люминальным В подтипом — в 11 случаях (68,7%, 95% ДИ 41,5–87,9%); среди 8 случаев с ГР, Her² подтипом первичной опухоли метастаз демонстрировал дискордантность подтипа в 3 случаях (37,5%, 95% ДИ 10,2–74,1%); из 8 случаев с ГР-, Her² подтипом — в 4 случаях (50,0%, 95% ДИ 17,4–82,6%); из 20 случаев с трижды негативным подтипом первичной опухоли — в 3 случаях (15,0%, 95% ДИ 4,0–38,9%).

Заключение: 1. Биологический подтип рака молочной железы при регионарном метастазировании в большинстве случаев остается стабильным среди случаев всей выборки. 2. Дискордантность подтипа наиболее часто наблюдается в случаях с Люминальным В первичной опухоли. 3. Наиболее стабилен при регионарном метастазировании РМЖ трижды негативный подтип.

■ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ДИСТАНЦИОННАЯ КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕЖИМА ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Н.Г. Семикоз[1,2], А.В. Бондарь[1,2], Д.С. Рязанцева[1,2]

Место работы: *1. Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, Донецк; 2. ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького», Донецк*

Эл. почта: *d.arinanbv@yandex.com*

Цель: Оценить эффективность методики поэтажного облучения костей таза и предстательной железы с использованием режима гипофракционирования при лечении метастатического рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы: В Донецком республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря была разработана методика поэтажного облучения предстательной железы и костных метастазов в режиме гипофракционирования (рац. предложение №6562 от 13.04.2022). Область таза делится на нижний и верхний этаж. В нижнем этаже в область облучения включают предстательную железу, нижний этаж костей таза, при необходимости верхнюю треть бедренных костей. В верхний этаж в объем облучения входит верхний этаж костей таза. Разовая очаговая доза составляет 4 Гр, суммарная очаговая доза — 28 Гр (что соответствует 40 Гр классического фракционирования). На предстательную железу облучение проводится до изоэффективных СОД 66–70 Гр классического фракционирования. Облучение проводится ежедневно с чередованием верхнего и нижнего этажей таза. Возможно параллельное облучение внетазовых костных метастазов. Параллельно с лучевой терапией проводятся курсы гормонотерапии и бисфосфонатной терапии. По предложенной методике было проведено лечение 16 пациентам. Уменьшение болевого синдрома оценивали с использованием краткого опросника боли BPI.

Результаты: Спустя 3 недели после завершения лучевой терапии болевой синдром полностью купирован у 7 пациентов (44% пациентов), уменьшение болевого синдрома отметили 9 пациентов (56% больных). В процессе лечения наблюдались лучевые реакции: энтероколит у 3 пациентов (18% случаев), цистит у 2 пациентов (12% случаев). Лучевой эпидермит у пациентов получавших конформное облучение по данной методике не отмечался. Все реакции имели обратимый характер и корректировались медикаментозной терапией.

Заключение: Способ проведения лучевой терапии с поэтажным облучением костей таза, гипофракционированием, использованием ротационных методик облучения минимизирует токсические эффекты лучевой терапии на критические органы, позволяет уменьшить сроки пребывания пациента в стационаре. Терапия хорошо переносится и приводит в большинстве случаев к стойкому купированию болевого синдрома.

РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ МУКОМЕТРА: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.Г. Семикоз[1,2], А.В. Бондарь[1,2], Д.С. Рязанцева[1,2], О.С. Доценко[1]

Место работы: *1. Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, Донецк; 2. ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького», Донецк*

Эл. почта: *d.arinanbv@yandex.com*

Цель: Исследование причин развития радиоиндуцированной мукометры, изучение возможностей хирургического лечения.

Материалы и методы: В РОЦ им проф. Г.В. Бондаря проходили лечение 47 пациенток по поводу рака шейки матки, у которых в сроки от 4 месяцев до 7 лет после завершения сочетанной лучевой терапии была диагностирована мукометра. Наиболее характерными симптомами развития осложнений были боли внизу живота, отдающие в прямую кишку, учащенное мочеиспускание. При вагинальном и ректальном исследованиях определялось: стеноз влагалища и заращение сводов, рубцовая деформация и полная стриктура шейки матки, влагалище конусовидной формы.

Матка ограниченно подвижна, тестоватой консистенции, тракции болезненны. У трех пациенток при ректороманоскопии и пальцевом исследовании выявлена опухолевая инфильтрация клетчатки малого таза, слизистая передней стенки прямой кишки на большом протяжении иммобильна. Оперативное лечение проведено 44 пациенткам. В 5 случаях, в связи с продолжением заболевания выполнена пробная лапаротомия. Полость матки дренирована бужированием цервикального канала во время операции. 39 пациенткам произведена экстирпация матки с придатками. Техника операции при мукометре является не типичной и требует в каждом случае индивидуального подхода.

Результаты: Частичная или полная обтурация канала шейки матки, отмеченная в клинике, являлась следствием прорастания опухолевой ткани (22 случая), развитием рубцово-спаечного, поствоспалительного процесса в цервикальном канале (10 случаев) или сочетанием фиброзных изменений в эндоцервиксе с аналогичными изменениями в параметрии, сопровождающимися деформацией шейки матки (13 случаев).

В течении 5 лет умерло 12 больных. От одного года до трех лет — 7 больных: 4-в связи с продолжением болезни, 1-от сопутствующей патологии и 2- от сердечно-сосудистых заболеваний. Более 5 лет живы 9 больных. Сведения о 3 пациентках отсутствуют.

Заключение: Лучевая терапия в ряде случаев может приводить к фиброзным изменениям в цервикальном канале и эндометрии, что в свою очередь, может вызывать развитие мукометры. Однако, в большинстве случаев, мукометра развивается на фоне продолжения рака шейки матки. Своевременная диагностика мукометры у больных, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака шейки матки дает возможность провести хирургическое лечение в объеме радикального.

ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА HDR- БРАХИТЕРАПИИ

Н.В. Коротких, И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, И.Н. Куликова, Д.Ю. Каменев, Е.Е. Дружинина

Место работы: *ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия*

Эл. почта: *kornat78@mail.ru*

Цель: Использование брахитерапии в лечении рака возможно, как в самостоятельном, так и в комбинированном лечении. Разработка программного обеспечения для планирования лечения, управление изображениями и системами мониторинга дозы, привели к улучшению показателей локального контроля. Обеспечение качества направлено на стандартизацию технических и клинических процедур, связанных с лечением пациентов, что в конечном итоге уменьшает источник неопределенностей, будь то технический (связанный с источником/оборудованием) или клинический аспект.

Материалы и методы: Обеспечение гарантии качества процедуры брахитерапии. На 1 этапе это правильный выбор аппликатора. В случае неправильного выбора или размещения аппликатора чревато плохим охватом опухоли, что не может быть компенсировано оптимизацией, и приводит к снижению локального контроля над заболеванием. Более того, попытки получить лучшее покрытие за счет оптимизации могут привести к опасным горячим точкам и увеличению токсичности. Визуализация. МРТ лучше подходит для определения объема опухоли, а также для определения органов риска и, следовательно, следует ожидать лучших результатов по параметрам DVH. Использование МРТ требует больше времени, использования аппликаторов, совместимых с МРТ и логистического планирования. В рекомендациях GEC ESTRO определены параметры DVH для объемов мишени и критических органов. Важным показателем для покрытия мишени является информация о D100 и D90, которые представляют собой минимальные дозы, покрывающие 100% и 90% объема мишени, соответственно. Однако в отчете 89 ICRU предлагается D98 в качестве важного дополнительного параметра. Из-за уникальных физических свойств брахитерапии резкого градиента дозы может приводить к распределению дозы, при котором D90 кажется приемлемым, хотя оставшиеся 10% объема мишени получают значительно более низкую дозу. Объемы с высокими дозами имеют большое значение, поскольку они могут способствовать лучшему уровню локального контроля. Гетерогенность в распределении, крутые градиенты поглощенной дозы являются типичными для брахитерапии, поэтому значительный объем мишени, получает до 200%. После рассмотрения этой уникальной особенности брахитерапии, а также размера фракции и мощности поглощенной дозы расчет EQD2 на мишени также становится неоднородным, достигая максимума в целевых под объемах, расположенных рядом с аппликатором или иглами. Чтобы оценить эти объемы с высокими дозами, в отчете ICRU 89 рекомендуется сообщать о D50.

Результаты: Дозиметрия in-vivo в гинекологической брахитерапии обычно использовалась для проверки дозы, однако сейчас появилась возможность использования для определения локализации источника и проверки реконструкции аппликатора. В учреждении, где проводится брахитерапия должен быть протокол обеспечения качества. Он регулирует все административные процедуры, технические аспекты, этапы лечения и меры аудита для обеспечения последовательного и безопасного выполнения предписаний по лечению.

Заключение: Брахитерапия значительно изменилась из эпохи 2-D в эпоху 3-D, причем это огромное развитие обусловлено значительными технологическими достижениями за последние годы. Правильное использование требует специальной подготовки, а надежный

протокол обеспечения качества должен охватывать не только физические и технические аспекты лечения, но и клинические аспекты, чтобы уменьшить все возможные источники неопределенности и улучшить результат лечения и снизить частоту и степень тяжести лучевых осложнений.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЬЮ ПОЧКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

М.М. Сарычева, Ж.Е. Сабельникова, Е.Я. Мозерова, А.А. Ложков, Д.М. Тимохина, Р.Ю. Карабут, А.Ю. Максимовская, Д.А. Рогачева

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

Эл. почта: *Pimenovamm@mail.ru*

Цель: Оценить эффективность и токсичность стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в режиме гипофракционирования при лечении неоперабельных пациентов с опухолью почки.

Материалы и методы: В данном исследовании проведен анализ результатов лечения 35 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом опухоли почки, кому в период с 2011 г. по 2021 г. на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» проведен курс СТЛТ на аппарате CyberKnife с подведением суммарной очаговой дозой (СОД) от 30 до 45 Гр за 3–5 фракций. Основным показанием для проведения СТЛТ был отказ в оперативном лечении с учетом различных факторов (возраст пациентов, тяжесть сопутствующей патологии и т. д.), а также опухоль размерами до 5,0 см в диаметре. Противопоказания: опухоль более 5,0 см в диаметре, нарушение функции почек, генерализация процесса, сопутствующая патология в стадии декомпенсации. Средний возраст больных составил 61,17 ± 10,08 лет (от 49 до 93 лет). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным. Диагноз рак почки I стадии был диагностирован у 89% пациентов. У 29 пациентов определялась первичная опухоль, в 6 случаях — рецидив после предшествующего хирургического лечения. У 1-го пациента СТЛТ применялась по поводу рецидива рака обеих почек. В 34 случаях гистологическим вариантом опухоли почки был светлоклеточный рак, у одного пациента — темноклеточный вариант. Средний облучаемый объём опухоли составил 43,5 см³.

Результаты: При медиане наблюдения в 110 месяцев медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута (умерло 3 пациента, остальные на момент исследования находятся на динамическом наблюдении). Показатели 1-летней ОВ составили 93%, 3-х летней –89% и 5 летней 72,1% соответственно. Показатели 1- летнего локального контроля составили 98%, в 40% случаев отмечен частичный ответ по критериям RECIST 1.1 на проведенный курс СТЛТ спустя 3–6 месяцев после СТЛТ, в 60% — стабилизация процесса. В 8% случаев (n = 2) зафиксирован рецидив после проведенного лечения, в связи, с чем одному больному проведен повторный курс СТЛТ и одному пациенту выполнено хирургическое лечение. Отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, выделительной функции почек у 52% пациентов спустя 3–6 месяцев после проведённого лечения, но к концу первого года после завершения СТЛТ функция почек была полностью восстановлена

Заключение: Таким образом, СТЛТ является эффективным методом локального воздействия на опухоль почки и может рассматриваться в качестве самостоятельного варианта лечения у неоперабельных пациентов с опухолью почки.

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЬЮ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Рогачева, М.М. Сарычева, Е.Я. Мозерова, А.А. Ложков, Р.Ю. Карабут, Д.М. Тимохина, А.Ю. Печерица, Ж.Е. Сабельникова

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

Эл. почта: *daryahom95@mail.ru*

Цель: Оценка эффективности и безопасности применения стереотаксической лучевой терапии на основе анализа показателей выживаемости и лучевой токсичности у пациентов с раком предстательной железы.

Материалы и методы: В основу данного исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 68 пациентов с верифицированным раком предстательной железы, которым в период с 2012 по 2016 г. в ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» была проведена стереотаксическая лучевая терапия на роботизированной системе «КиберНож». Средний возраст пациентов на момент лечения составил 66,97 ± 5,002 года (от 54 до 78 лет). Первая стадия рака предстательной железы была диагностирована у 2 пациентов (3%), вторая — у 66 (98%). Преобладали пациенты со средним риском прогрессирования — 54% (n = 37), низкий риск прогрессирования установлен в 45% случаев (n = 31). Всем пациентам проведен курс стереотаксической лучевой терапии на предстательную железу с подведением суммарной очаговой дозы в 35 Гр за 5 фракций (расчет по 80%-й изодозе, максимальная доза в объеме составила 43 Гр). Средний объём предстательной железы был 50,8 см³. При среднем риске в объем облучения (CTV)

включалась предстательная железа и семенные пузырьки, при низком риске только предстательная железа.

Результаты: В результате проведенного анализа при медиане наблюдения в 120 месяцев показатели однолетней общей выживаемости составили 100%, двухлетней — 98,5%, пятилетней — 95,5%. Биохимический рецидив зафиксирован в 20,5% случаев (n = 14), из них у 5 человек отмечена генерализация процесса с метастазами в кости.

Рассматривая безопасность проведенного лечения с позиции оценки токсических эффектов, нами было отмечено низкое количество явлений ранней лучевой токсичности (n = 8), представленных в виде дизурии 1 степени и лучевого ректита 1–2 степени. Явления поздней лучевой токсичности наблюдались в 30,8% случаев (n = 21 случаев) в виде цистита I–II степени. Явлений позднего лучевого ректита, а также свищей отмечено не было. Среди пациентов с низким риском прогрессирования частота токсических эффектов составила 13 случаев (4 ранних, 9 поздних), а среди пациентов с высоким риском — 16 случаев (4 ранних, 12 поздних).

Заключение: Таким образом, стереотаксическая лучевая терапия является современным и безопасным методом лечения, позволяющим за короткий промежуток времени подвести высокие дозы излучения с минимальными рисками возникновения тяжелой лучевой токсичности.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ж.Е. Сабельникова[1], Е.Я. Мозерова[1,2], М.М. Сарычева[1,2], А.А. Ложков[1], А.А. Лукин[1], Е.Д. Печерица[1]

Место работы: *1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; 2. ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск, Россия*

Эл. почта: *jbourakova@mail.ru*

Цель: Сравнить результаты лечения пациентов с локальными стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в зависимости от объема проведенного лечения — операция, лучевая терапия (ЛТ) в разных режимах фракционирования, комбинированное лечение.

Материалы и методы: На базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины с 2015 по 2021 гг. было пролечено 195 пациентов с локальными стадиями НМРЛ. Оперативное лечение было проведено 79 пациентам, лучевая терапия — 81 пациенту, группа комбинированного лечения включала 35 пациентов. Операция чаще проводилась в объеме лобэктомии (62 человека), атипичную резекцию провели в 17 случаях. Традиционная ЛТ была проведена 66 пациентам, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) — 15 пациентам. В группе комбинированного лечения ЛТ проводилась после атипичной резекции. Средний возраст больных составил 66,9 ± 7,3 лет. Опухолевый процесс преимущественно располагался периферически, в верхней доле правого легкого. Гистологически преобладал тип аденокарциномы легкого.

Результаты: Общая выживаемость (ОВ) вне зависимости от варианта лечения составила 73,3%. В группах оперативного и комбинированного лечения показатели ОВ были высокими — 84,8% и 77,1% соответственно. После курса лучевой терапии ОВ составила 60,5%, при этом в течение 5 лет умерла почти половина пролеченных пациентов (5-летняя ОВ — 51,2%). Прогрессирование процесса возникло у трети пролеченных пациентов (выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 66,7%). Максимальные показатели ВБП отмечены при оперативном лечении (72,1%), в группе ЛТ прогрессирование наступало почти у половины пролеченных пациентов (ВБП — 60,5%), в группе комбинированного лечения ВБП — 68,6%. Не было получено достоверной разницы в показателях ОВ и ВБП в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Показатели 1-летней ОВ в группе ЛТ сопоставимы (ЛТ в традиционном режиме фракционирования и СТЛТ) и составляют 80,1% и 84% соответственно, но отличаются спустя 5 лет наблюдения — 45,5% и 57% соответственно. При подгрупповом анализе хирургического лечения тенденция к увеличению ОВ была в группе лобэктомии в сравнении с пациентами, перенесшими атипичную резекцию, — 88,2% и 83,8% соответственно.

Заключение: Таким образом, хирургическое лечение локальных стадий НМРЛ должно быть основным методом лечения. Для неоперабельных и отказавшихся от хирургического лечения пациентов СТЛТ следует предпочесть традиционной ЛТ.

ФОРМИРОВАНИЕ СВИЩЕЙ, КАК ОСЛОЖНЕНИЕ, ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СЛЛ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. АНАЛИЗ ПРОЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В РАДИОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ КОНКЦ им. Г.Е. ОСТРОВЕРХОВА ЗА 2019–2021Г.

О.С. Бордунова, Н.Н. Попкова

Место работы: *ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия*

Эл. почта: *lelik2792@yandex.ru*

Цель: Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место в структуре заболеваемости и 10-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний среди женщин в РФ. При этом III стадия заболевания диагностируется у 22,9% пациенток, согласно клиническим рекомендациям и стандартам показано проведение лучевой терапии как в само-

стоятельном варианте, так одним из этапов комплексного лечения. К сожалению, в литературе недостаточно результатов хорошо спланированных исследований по оценке отсроченной токсичности. Цель исследования- оценить частоту возникновения такой поздней лучевой токсичности, как формирование прямокишечно-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей у пациенток с РШМ после проведения СЛЛ, оценить дополнительные факторы для развития свищей.

Материалы и методы: В наблюдение с 2019г по 2021г включено 274 пациентки с РШМ пролеченные в радиологическом отделении КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова. Из них с I стадией-12,8%, II стадией –36,9%, III стадией- 47,4%, IV стадией — 2,9%. Средний возраст пациенток составил 53,5 лет. Морфологически у 74% женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1–3, у 26% опухоль была представлена аденокарциномой. 23% пациенток лучевое лечение проводилось в постоперационном периоде, у 76%- проводилось сочетанное лучевое лечение в самостоятельном варианте. 52% пациенток проводилось химио-лучевое лечение цисплатином 40 мг/м² еженедельно.

Результаты: Из 274 пролеченных пациенток осложнения возникли у 17, а именно: у 5 пациенток развились прямокишечно-влагалищные свищи, у 9- мочепузырно-влагалищные, у 1 пациентки- постлучевой ректит, у 1- постлучевой цистит, у 1- стриктура мочеточника. Из 14 пациенток с образованием свищей: у 10 была СЛЛ (ДЛТ до СД-46Гр-50Гр, внутриполостная- гамма терапия СД от 20Гр до 30Гр), у 4 пациенток была только ДЛТ до СД 46Гр-50Гр. (у одной из пациенток на СД-32 Гр диагностирован пузырно-влагалищный свищ, лучевая терапия была прекращена). 11 пациенток получали лучевое лечение в самостоятельном варианте, 3-в качестве адьювантного лечения. V опухоли в см³ до начала лучевого лечения составлял: у 2 пациенток-менее 50 см³, 50–100 см³- у 4, более 100 см³- у 5 женщин. У 29% пациенток дополнительные факторы риска возникновения свищей отсутствовали, 21%- на 1 этапе лечения выполнялось оперативное лечение, 29% пациенток до проведения СЛЛ выполнялись 1–2 курса внутриартериальной химиотерапии, 21%- пациенток по завершению СЛЛ проводились курсы иммунотерапии Бевацизумабом. Стоит отметить, что у 10 из 14 пациенток после проведенного лечения сформировались пузырно-влагалищные и ректо-вагинальные свищи, вероятно, обусловленные местным рецидивом опухоли. В 4 случаях, при контрольных обследованиях, данных за рецидив опухоли не получено.

Заключение: Из 274 пролеченных пациенток у 14 были сформированы свищи, у 10 свищи обусловлены продолженным ростом опухоли, у 4 пациенток — 1,4% (от всех пролеченных пациенток) свищи обусловлены проведением комплексного лечения. Формирование свищей после лучевой терапии в радиологическом отделении КОНКЦ составляет 1,4%, что не выходит за пределы среднестатических данных 22–48%. Формирование свищей носит комплексный характер, помимо проведенного СЛЛ, немалый вклад в развитие свищей вносит как предшествующее лечение — оперативное, ВАХТ, так и последующие курсы ПХТ, иммунотерапии, в том числе, с применением Бевацизумаба.

СРАВНЕНИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ И ТЕХНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ФОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ

Н.В. Калыганова[1], В.А. Киселев[1], Ю.Д. Удалов[1], С.Е. Гриценко[1], Е.Я. Мозерова[2], Т.М. Останина[2], М.М. Сарычева[2]

Место работы: *1. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России), Димитровград, Россия; 2. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия*

Эл. почта: *tnde@mail.ru*

Цель: Благодаря различному взаимодействию протонов и фотонов с веществом протонная терапия имеет ряд преимуществ над фотонной. В тоже время современные радиохирургические системы позволяют доставить высокую дозу точно в опухоль, максимально снизив воздействие на окружающие органы. Цель данного исследования сравнить радиобиологические и технические аспекты стереотаксической фотонной лучевой терапии и протонной терапии.

Материалы и методы: В качестве радиохирургической системы использовали «КиберНож» — роботизированный линейный ускоритель с энергией 6 МэВ и 6 степенями свободы. Он оснащен вторичным коллиматором с переменной аппертурой Iris и фиксированными вторичными коллиматорами размером от 5 до 60 мм. Планирование лечения осуществлялось в системе планирования Multiplan производства Accuray. Исследование аспектов протонной терапии проводилось на базе системы протонной терапии Proteus Plus производства IBA. Она состоит из циклотрона C-235-V3 с пучком протонов максимальной энергии 235МэВ и четырех лечебных комнат. Две комнаты оборудованы гантри, обеспечивающим доставку пучка к мишени с любого направления. Для планирования протонной терапии использовали планирующую систему Pinnacle V16.2 производства Philips. Методика доставки дозы: сканирование карандашным пучком диаметром 3–5 мм.

Результаты: Сравнение интегральной дозы в планах на антропоморфном фантоме головы показало ее снижение при проведении протонной терапии по сравнению со стереотаксической фотонной лучевой терапией в случае одной мишени. Для нескольких мишеней, также как и для крупных одиночных мишеней (более 5 см), значения интегральной дозы схожи. Однако, в планах стереотаксической фотонной лучевой терапии градиент

дозы выше при схожих значениях индекса конформности, что объясняется предписанием дозы на более низкие изодозные кривые.

Заключение: Стереотаксическая радиохирургия также как и протонная терапия является современным высокотехнологичным неинвазивным, безопасным и эффективным методом лечения. Протонная терапия позволяет создавать планы высокого качества, снижая дозу на окружающие здоровые ткани. Оба метода лечения имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

ГАММА-НОЖ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ: АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ С БРАХИТЕРАПИЕЙ

И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, О.А. Гиземова, Е.П. Жиляева

Место работы: *ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *zherko.irina@mail.ru*

Цель: Оценить уровень локального контроля, частоту осложнений и количество энуклеаций, а также уровень безметастатической выживаемости после применения брахитерапии и стереотаксической радиохирургии для лечения первичной меланомы хориоидеи.

Материалы и методы: Группа проспективного исследования состояла из пациентов, которым в период с 2019 по 2022 год была выполнена СРХ (61 пациент) по поводу меланомы хориоидеи cT1–4. Группу исторического контроля составил 61 пациент с сопоставимыми размерами опухоли, которым в период с 2016 по 2019 год была выполнена брахитерапия. Конечными точками исследования были локальный контроль, показатели безметастатической выживаемости, регистрация осложнений и уровень сохранения глазного яблока. В обеих группах оценивались следующие постлучевые осложнения: оптикоретинопатия, отслойка сетчатки, вторичная глаукома. Оценка выживаемости проводилась путем построения кривых Каплана-Майера.

Результаты: Медиана наблюдения в общей когорте составила 32 месяца. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе СРХ составила 95,2 ± 4,6%, в группе БТ — 63,9 ± 6,1% (p log-rank = 0,001). Осложнения в группе СРХ были зарегистрированы в 33 (44,0%) случаях, в группе БТ — в 14 (22,9%) случаях (p = 0,027). Годичная инцидентность оптикоретинопатии в группе СРХ составила 19,5 ± 6,7%, в группе БТ — 15,8 ± 4,8% (p log-rank = 0,25). Годичная инцидентность отслойки сетчатки — 18,2 ± 6,4% в группе СРХ, 3,5 ± 1,0% — в группе БТ (p log-rank = 0,016). Годичная инцидентность вторичной глаукомы в группе СРХ — 11,7 ± 5,5%, в группе БТ — 1,7 ± 1,1% (p log-rank = 0,005). Уровень сохранения глазного яблока в течение двух лет после лечения составил 84,0 ± 6,1% и 82,0 ± 4,9% после СРХ и БТ, соответственно (p log-rank = 0,93). Для категории T2 двухлетняя безметастатическая выживаемость в группе СРХ составила 81,8 ± 11,6%, в группе БТ — 94,9 ± 3,5% (p log-rank = 0,23). Для категории T3 двухлетняя безметастатическая выживаемость в группе СРХ составила 79,1 ± 11,1%, в группе БТ — 95,0 ± 4,9% (p log-rank = 0,18).

Заключение: Использование СРХ для лечения первичной МХ со средним базальным диаметром 12,22 ± 3,6 мм и основанием 6,5 ± 2,4 мм позволяет достичь более высокого уровня двухлетнего локального контроля по сравнению с брахитерапией. Частота осложнений после использования СРХ для лечения первичной МХ превышает таковую после БТ при отсутствии различий в показателях уровня сохранения глазного яблока и безметастатической выживаемости в течение 2 лет после лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РОБОТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЕ «КИБЕРНОЖ» ПРИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗАХ

Е.Я. Мозерова, А.И. Жумабаева, А.Б. Пинчук, М.Н. Сарычева

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

Эл. почта: *e.mozerova@gmail.com*

Цель: Оценить возможности стереотаксической лучевой терапии в лечении костных метастазов.

Материалы и методы: В Государственном автономном учреждении здравоохранения Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины (ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ) с 2011 по 2022 гг. курс стереотаксической лучевой терапии/радиохирургии по поводу метастатического поражения костей получили 37 пациентов (40 метастатических очагов). Средний возраст пациентов — 69,3 лет (диапазон 26–76 лет). Женщины составили 51% (19 пациентов), мужчины — 49% (18 пациентов). В грудном отделе позвоночника были локализованы 40% очагов (16 очагов), в шейном отделе — 10% (4 очага), в поясничном и крестцовом — 30% (12 очагов) и 12,5% (5 очагов) соответственно. Экстравертебральные метастазы были у 3 пациентов (7,5%). Преобладал болевой синдром в 2 балла по шкале вербальных оценок (ШВО) — 55% пациентов, у 45% имел место болевой синдром не более 1 балла по ШВО. Преобладали метастазы рака молочной железы (16 пациентов, 43%), рака предстательной железы (10 пациентов, 27%), колоректального рака (3 пациента, 8%) и рака почки (3 пациента, 8%). Все пациенты получили лечение на роботизированной системе CyberKnife

с применением системы слежения за мишенью Xsight™ Spine (Accuray™). Суммарная очаговая доза варьировала от 18 Гр однократно до 30 Гр за 5 фракций. В 70% случаев (28 очагов) пациенты получали лечение за 3 фракции, в 22% (9 очагов) — за 1 фракцию. Курс стереотаксической лучевой терапии за 5 фракций проведен в 8% случаев (3 очага).

Результаты: При оценке токсичности лечения отмечена лишь тошнота I степени у 5 пациентов (13,5%). Не зарегистрировано патологических переломов. Полный или частичный ответ в виде регресса болевого синдрома в течение 3 месяцев наблюдался у 96% пациентов, 1-летний локальный контроль составил 84%.

Заключение: Таким образом, при костных метастазах стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия демонстрирует высокую эффективность при низкой токсичности и должна стать стандартом лечения для пациентов с хорошим общим статусом, высокой ожидаемой продолжительностью жизни и ограниченном поражении.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕХМЕРНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ БРАХИТЕРАИИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПО КТ-ИЗОБРАЖЕНИЯМ. ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ПЛАНИРОВАНИЯ БРАХИТЕРАПИИ (2D ПО СРАВНЕНИЮ С 3D) НА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

П.А. Лушникова, Я.Н. Сутыгина

Место работы: *ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия*

Эл. почта: *polina.lushnikova.90@mail.ru*

Цель: Провести анализ эффективности и общей токсичности внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки при планировании по КТ снимкам и по рентгенографическим изображениям. Оценить влияние метода планирования брахитерапии на результат лечения.

Материалы и методы: Исследование включает две группы по 10 пациентов с диагнозом рак шейки матки со стадией заболевания IIB-IIIB, получивших курс лучевой терапии по радикальной программе в условиях радиотерапевтического отделения Томского онкологического диспансера за 2020 год. На первом этапе лечения всем пациентам проведен курс дистанционной трехмерной конформной лучевой терапии на область малого таза без/с облучением парааортальной области (при наличии показаний). Дистанционная лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Elekta Synergy Platform S. На втором этапе лучевого лечения всем пациентам проведен курс брахитерапии высокой мощности дозы с источником 60Co на аппарате MultiSouce HDR (Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Германия). Первой группе пациентов проведен курс внутриполостной лучевой терапии с трехмерным дозиметрическим планированием по КТ изображениям (3D планирование). Топометрическая подготовка проводилась на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 3 мм. Лечение проводилось в режиме подведения дозы за фракцию (РОД) 6 Гр, с частотой облучения 2 раза в неделю, до суммарной дозы (СОД) 30 Гр (изо 40Гр). Дозиметрическое планирование внутриполостной брахитерапии проводилось в системе планирования HDRplus (версия 3.4). Оценка дозового распределения при планировании облучения по гистограммам доза-объем по параметрам: на объем облучения — D90, D100, V100; на органы риска (мочевой пузырь, сигмовидная и прямая кишка) — D0,1cc, D1cc D2cc. Второй группе пациентов проведен курс внутриполостной лучевой терапии с планированием на основе рентгенографических изображений (2D планирование), сделанных на рентгенологическом аппарате передвижного типа «С» — дуга Ziehm Vision R с планированием на точку А и В. Брахитерапия проводилась в режиме подведения дозы с дозой за фракцию (РОД) 5 Гр, с частотой облучения 2 раза в неделю, до суммарной дозы (СОД) 30 Гр (изо37,5 Гр).

Результаты: В рамках данного исследования в группе пациентов, получивших курс внутриполостной лучевой терапии с планированием по КТ изображениям у одной пациентки после лечения по МРТ определялся остаточный объем опухоли шейки матки. Также у одной пациентки выявлено системное прогрессирование (мтс в кости и легкие). Одна пациентка из данной группы наблюдается у проктолога с лучевым проктитом (2 степень по шкале EORT/RTOG). После проведения внутриполостной лучевой терапии с трехмерным дозиметрическим планированием по КТ изображениям у пациентов первой группы не выявлено таких осложнений как ректовагинальные или пузырновлагалищные свищи. Во второй группе после проведения внутриполостной лучевой терапии с планированием на основе рентгенографических изображений у одной пациентки через 1 год выявлено постлучевое осложнение 4 степени (по шкале EORT/RTOG) — ректовагинальный свищ. У трех пациентов данной группы диагностирован местный рецидив. У одной пациентки развился тромбоз брызжеечной артерии с последующим некрозом кишечника, каловым перитонитом, с последующей смертью пациентки. Также у одной из пациенток второй группы по ФКС определены лучевые повреждения прямой и сигмовидной кишки минимальной степени активности. Еще у одной женщины данной группы диагностирована постлучевая язва прямой кишки.

Заключение: Проведение внутриполостной брахитерапии рака шейки матки с использованием планирования по КТ изображениям, с оценкой дозового распределения на объем мишени и органы риска позволяет снизить количество местных рецидивов, а также количество и выраженность лучевых реакций.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ ПРИ 3D-КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.В. Козина, К.Ю. Щеглова, М.Е. Яцинов

Место работы: *КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия*

Эл. почта: *yulya_6ik@mail.ru*

Цель: Оценка влияния радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия на развитие лучевых реакций у больных раком предстательной железы при проведении 3D конформной лучевой терапии.

Материалы и методы: В исследование включено 88 больных РПЖ в возрасте от 46 до 78 лет (медиана возраста 65,5 [67;70]), которые методом случайной выборки разделены на две группы. В I группу (n = 43) вошли пациенты, пролеченные в конформном режиме. I этап: методами 3D–CRT и IGRT — облучение простаты, семенных пузырьков и внутритазовых лимфатических узлов до СД-46–50 Гр.;II этап: облучение простаты и семенных пузырьков до СД-66–68 Гр; III этап: локальное облучение простаты до СД 76 Гр. Группу II (n = 45) составили больные РПЖ, пролеченные методом 3D-CRT с использованием радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия (Деринат) — по 5 мг внутримышечно через день в течение всего курса облучения. Группы были сопоставимы по демографическим и основным клинико-морфологическим характеристикам. Критериями оценки лучевых реакций служили характеристика клеточного осадка мочи и суммарная оценка симптомов при заболеваниях предстательной железы по шкале IPSS Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты: После курса ДЛТ медиана количества эритроцитов в осадке мочи во II группе составила 3,2 [0,3; 8,2] против 5,3 [1,4; 42,3] в 1 группе (p = 0,001), лейкоцитов — 6,3 [1,8; 47,7] и 2,4 [0,7; 8,3] в I и II группах соответственно, клеток плоского эпителия 2,1 [0,4; 4,5] в I группе, и 1,0 [0,1; 3,2] во II группе пациентов (p = 0,02).

Согласно полученным результатам отмечено уменьшение содержания лейкоцитов, эритроцитов, клеток плоского эпителия в микроскопическом осадке мочи у больных пролеченных методом 3D-CRT с использованием Дерината, что может быть обусловлено репаративными ицитопротекторными свойствами дезоксирибонуклеата натрия По окончанию лечения по данным шкалы IPSS снижение выраженности дизурических расстройств в II группе отмечено в 28,9% случаев (13 пациентов), в группе I в 4,7% случаев (2 пациента) (p < 0,01). Нарастание симптоматики установлено среди 22,2% (10 пациентов) II группы и среди 44,2% (19 пациентов) группы I (p < 0,05). У половины пациентов как первой, так и второй группы (51,2% и 48,9% соответственно) изменений в степени выраженности СНМП не произошло (p > 0,05)

Заключение: Использование конформной ДЛТ в сочетании с внутримышечным введением радиопротектора «Деринат» демонстрирует свои преимущества в сравнение с конформной 3D-CRT лучевой терапией, как метод профилактики развития лучевых реакций со стороны мочевыделительной системы у больных РПЖ.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА СНИЖАЕТ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И ПОЧКИ. ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, В.Б. Матвеев, Д.Г. Заридзе

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *korotkova2029@gmail.com*

Цель: Курение ответственно почти за 80% и 20% смертей от рака легкого и рака почки соответственно. Тем не менее, многие пациенты с табакозависимыми опухолями продолжают курить и после постановки диагноза. Данные о том, насколько эффективен отказ от курения именно для такой категории больных, на сегодняшний день очень ограничены. Цель исследования — изучить влияние отказа от курения после постановки диагноза на риск прогрессирования и смерти при раке легкого и раке почки.

Материалы и методы: Проспективное когортное исследование насчитывает 517 и 212 курящих пациентов с I–III стадией немелкоклеточного рака легкого и рака почки соответственно, находящихся на лечении в период с 2007 по 2016 гг. в клиниках НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ГКОБ1. Все участники исследования ежегодно активно прослеживались с 2012 г по 2020 г. С использованием регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса и конкурирующих рисков Грея сравнивалась общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и специфическая смертность в зависимости от статуса курения после постановки диагноза рака легкого и рака почки.

Результаты: Прослеживание продолжалось в среднем 7 лет. За этот период времени было зарегистрировано 325 случаев смерти (64%) от рака легкого и 100 (47%) — от рака почки. Скорректированный показатель 5-ти летней общей выживаемости был достоверно выше среди отказавшихся от курения после постановки диагноза рака легкого (61% vs. 49%, p = 0,001) и рака почки (88%

vs. 73%, p = 0,009) по сравнению с продолжавшими курить. Медиана выживаемости без прогрессирования на 21,6 месяцев (5,7 vs. 3,9 года, p = 0,004) и на 36 месяцев (10 vs. 7 лет, p = 0,002) была выше у пациентов с диагнозом рака легкого и рак почки соответственно, отказавшихся от курения по сравнению с продолжающими курить. После коррекции отказ от курения был ассоциирован с пониженным риском смерти от всех причин для пациентов с диагнозом «рак легкого» (HR: 0,67, 95% ДИ 0,53–0,85) и «рак почки» (HR: 0,50, 95% ДИ 0,30–0,84), смерти от рака легкого (HR: 0,75, 95% ДИ 0,58–0,98) и рака почки (HR: 0,75, 95% ДИ 0,58–0,98) и риска прогрессирования заболевания для рака легкого (HR: 0,72, 95% ДИ 0,56–0,92) и рака почки (HR: 0,56, 95% ДИ 0,32–0,99). Аналогичный эффект наблюдался среди всех категорий курильщиков независимо от интенсивности курения, а также при ранних и более распространенных стадиях заболевания.

Заключение: Отказ от курения после постановки диагнозов рака легкого и рака почки значительно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Учитывая, что почти 50% пациентов с диагнозами «рак легкого» и «рак почки» продолжают курить после постановки диагноза, полученные нами результаты и вытекающие из них рекомендации помогут значительно улучшить показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для этих видов рака. Отказ от курения уже внесен в клинические рекомендации по лечению рака легкого, и мы надеемся, что рекомендации по лечению рака почки также будут дополнены этим разделом в ближайшем будущем. Внедрение в практику лечения больных с табакозависимыми формами рака рекомендаций по отказу от курения и лечению никотиновой зависимости на 30–35% снизит показатели смертности и улучшит продолжительность жизни больных. Программа лечения онкологических больных должна включать научно обоснованные методы отказа от курения, а именно применение никотинзаместительной терапии (НЗТ) и консультирование психотерапевтом, а также возможный переход на альтернативные способы доставки никотина с дальнейшей перспективой полного отказа от табака.

ОРГАНИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КРУПНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ НА ПРИМЕРЕ ГАУЗ «РКОД МЗ РТ ИМ. ПРОФ. М.З. СИГАЛА»

Е.Ю. Мингалимова[1], С.В. Зинченко[1,2], Л.И. Хаертдинов[1,2], Р.Ш. Хасанов[3]

Место работы: *1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; 3. Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия*

Эл. почта: *zinchenkos.v@mail.ru*

Цель: Проведение статистического учета истинного количества ранних послеоперационных осложнений (РПО), анализ причин их развития с учетом оценки профессиональной деятельности врачей-клиницистов и дальнейшая организация профилактических мероприятий с учетом вновь выявленных обстоятельств.

Материалы и методы: Для достижения поставленной цели была разработана методика подачи врачами информации о РПО. В случае обнаружения развития РПО врач самостоятельно подает соответствующие сведения в отдел качества или клинико-экспертный отдел путем внесения информации во внутреннюю локальную сеть клиники, а также при обсуждении клинического случая с сотрудниками отдела качества и клинико-экспертного отдела. В дальнейшем данные собирались в сводные xl таблицы с учетом тотальной проверки всех летальных исходов, а также текущей проверки по показаниям. Результаты расчетов заносились в соответствующие таблицы по отделениям и по характеру РПО, отдельному учету подлежали гнойно-септические осложнения и летальность в результате РПО.

Результаты: За 12 месяцев 2021 года в отделениях хирургического профиля ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» было проведено 20050 операций. У 429 пациентов развилось 565 осложнений (2,8% от числа операций), в результате которых 112 пациентов умерло (26,1%). В структуре РПО наиболее значимыми являются: несостоятельность анастомозов (дигестивных и мочевых) (18,6%), кровотечение (в том числе лимфорея) в раннем послеоперационном периоде (18,2%), перитонит — (10,6%).

Мониторинг РПО в РКОД на постоянной основе проводится с 2017 по настоящее время, в результате которого внедрены в клиническую работу мероприятия, направленные на профилактику РПО.

Результаты проделанной работы можно оценить в динамике. С 2017 года по 2021 года, несмотря на увеличение количества операций с 15388 до 20050 (на 30,3%), количество РПО в процентном соотношении от количества операций снизилось с максимальной величины 4,2% (2019 года) до 2,8% (2021 год). Так же наблюдается и снижение уровня летальности в процентном соотношении от количества операций с максимальной величины 0,99% (2019 год) до 0,56% (2021 год). При сравнении по характеру РПО наблюдается четкая тенденция к снижению количества РПО по всем видам осложнений. Наиболее существенно снизились РПО: несостоятельность анастомозов с 0,75% (2017 год) до 0,52% (2021 год), кровотечения с 0,74% (2020 год) до 0,51% (2021 год), тромбоэмболические осложнения с 0,77% (2017 год) до 0,42% (2021 год).

Заключение: Мониторинг РПО является неотъемлемой частью менеджмента качества медицинской помощи. Своевременный учет, анализ корневых причин, принятие мер

по профилактике РПО позволяют оперативно влиять на количество и тяжесть осложнений.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

О.В. Соколова[1], С.В. Чепоров[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия; 2. ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия*

Эл. почта: *sova293@yandex.ru*

Цель: Оценка эффективности затрат на лекарственную терапию немелкоклеточного рака легкого (НМРК) с применением различных схем лечения на примере Ярославской области.

Материалы и методы: Для анализа использовался отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (2002 г.), Клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» министерства здравоохранения РФ 2022, инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов (ЛП). Использован анализ «минимизации затрат», являющийся частным случаем анализа «затраты — эффективность», при котором проведена сравнительная оценка двух и более медицинских вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью, но разной стоимостью. Показатель «затраты — эффективность» определялся как соотношение количества денежных средств, затраченных на использование ЛП, к полученному в результате его применения эффекту и показывал, каких затрат требует один эффективно вылеченный больной. При этом чем меньше оказывается это соотношение, тем менее значимые затраты производятся на единицу эффективности, а значит применение рассматриваемого метода или схемы лечения экономически более выгодно. Показатель клинической эффективности рассчитывался как среднее значение длительности общей выживаемости (ОВ) в сравниваемых схемах лечения, а также по каждому ЛП. В ходе исследовании пациенты разделены на 3 группы, в зависимости от применяемых схем лечения: монотерапия ИТК EGFR (гефитиниб/афатиниб/осимертиниб); последовательное применение ИТК EGFR (гефитиниб/афатиниб/; гефитиниб/осимертиниб); комбинированная терапия (полихимиотерапия (ПХТ)/ИТК EGFR) (пеметрексед карбоплатин-5–6AUC/гефитиниб; пеметрексед карбоплатин-5–6AUC/афатиниб; пеметрексед карбоплатин-5–6 AUC/осимертиниб). Следует отметить, что применение ИТК EGFR осуществляется непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса или непереносимой токсичности. Применение ПХТ/ИТК EGFR осуществлялось в режиме: ПХТ — в 1-й день каждые 3 недели 4 цикла, далее ИТК EGFR — внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. Использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях по применению ЛП. При проведении клинико-экономических исследований учитывались прямые медицинские затраты на ПХТ и ИТК EGFR — стоимость ЛП. При расчете использовалась предельно отпускная цена ЛП без учета НДС на первое полугодие 2022 года, источником цен явился Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Определение затрат на ЛП ИТК EGFR осуществлялся с учетом стоимости одной таблетки. Стоимость комбинированной терапии бралась равной сумме стоимости монокомпонентов. Рассчитывались затраты на одного пациента, получающего терапию препаратами сравнения в течение года, также производился расчет затрат с учетом медиан ОВ и ОВ при использовании определенной схемы лечения.

Результаты: Стоимость годового курса лечения препаратов сравнения первой группы составила 1000377,40 руб. для гефитиниба, 1070176,35 руб. — афатиниба и 3054549,95 руб — осимертиниба. Таким образом, стоимость годового лечения осимертинибом значительно превышает стоимость лечения гефитинибом и афатинибом. Анализ затрат лекарственной терапии с учетом медианы ОВ (21,5 мес.) в группе монотерапии ИТК EGFR показал, что наименее затратна терапия гефитинибом — на 7% ниже чем лечение афатинибом, в 3 раза меньше — осимертинибом. Затраты лекарственной терапии с учетом ОВ в ходе применения определенного ЛП также различаются. Так, при медиане ОВ на гефитинибе (24,6 мес.) стоимость лечения составила 2050773,67 руб., при медиане ОВ на афитинибе (35,5 мес.) — 3165962,81 руб., при медиане ОВ (21,4 мес.) на осимертинибе — 5447308,64 руб. Таким образом, экономическая эффективность показана при применении афатиниба. Расчет коэффициента «затраты-эффективность» (CER) сравниваемых схем терапии показал, что наилучшие результаты при применении гефитиниба и афатиниба, чем при использовании осимертиниба, как при 1-годичной выживаемости, так и при 3-годичной выживаемости. Стоимость годового курса лечения сравниваемых схем лечения второй группы составила 1035278,70 руб. для гефитиниба/афатиниба и 2027465,50 руб. — гефитиниба/осимертиниба. Таким образом, стоимость годового лечения с применением ИТК EGFR III поколения — осимертиниба, превышает стоимость лечения гефитинибом/афатинибом в 2 раза. Анализ затрат лекарственной терапии с учетом медианы ОВ (42,2 мес.) в группе комбинированной терапии ИТК EGFR показал, что стоимость лечения гефитиниб/афатиниб меньше в 2 раза стоимости лечения — гефитиниб/осимертиниб 3641902,08 руб. против 7132227,96 руб. Затраты на лекарственную терапию с учетом ОВ в ходе применения определенной терапии также различаются в 2 раза. Так, при сравнительно одинаковой медиане ОВ 44,3 мес. (гефитиниб/афатиниб) и 42,3 мес. гефитиниб/осимертиниб стоимость лечения составила 3820603,86 руб. и 7148892,04 руб. соответственно. Следовательно, в современных условиях экономиче-

ски выгодно применение терапии гефитиниб/афатиниб. При расчете коэффициента «затраты-эффективность», как при 1-годичной выживаемости, так и при 3-годичной выживаемости получены схоже результаты, экономически выгодно применение терапии гефитиниб/афатиниб. Стоимость годового курса лечения третьей группы составила 1108573,20 руб. для пеметрексед и карбоплатин-5–6 AUC далее гефитиниб, и 1166707,12 руб. — пеметрексед и карбоплатин-5–6 AUC/афатиниб и 2544063,52 руб. — пеметрексед и карбоплатин-5–6 AUC/осимертиниб. Таким образом, стоимость годового лечения с применением ПХТ и ИТК EGFR — осимертиниба превышает затраты сравниваемых схем лечения в 2 раза. Анализ затрат лекарственной терапии с учетом медианы ОВ (35,5 мес.) в третьей группе показал, что стоимость лечения составила пеметрексед и карбоплатин –5–6 AUC далее гефитиниб 3280161, 80 руб., пеметрексед и карбоплатин –5–6 AUC/афатиниб — 3452174,50 руб., пеметрексед и карбоплатин –5–6 AUC/осимертиниб — 8342481,60 руб. Следовательно, в современных условиях экономически выгодно применение терапии ПХТ и ИТК EGFR гефитиниб и афатиниб. При расчете коэффициента «затраты-эффективность», как при 1-годичной выживаемости, так и при 3-годичной выживаемости экономически выгодно применение комбинации полихимиотерапии с таргетными препаратами гефитиниб и афатиниб.

Заключение: Стоимость годового курса лечения во всех исследуемых группах повышается с применением ЛП осимертиниб, как в монотерапии, так и в комбинации со сменой препарата или полихимиотерапии, что связано с высокой предельно отпускной ценой (251058,87 руб.) по сравнению с гефитинибом (82222,55 руб.) и афатинибом (87959,54 руб). Приемлемая экономическая эффективность в настоящих условиях показана при использовании в схемах лечения препаратов гефитиниб и афатиниб.

ОБ ОСТРЫХ ПРОБЛЕМАХ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Е.С. Введенская

Место работы: *ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Россия*

Эл. почта: *elenavveden@mail.ru*

Цель: Осветить существующие проблемы организации паллиативной специализированной медицинской помощи (ПСМП) пациентам онкологического профиля, прежде всего в отделениях паллиативной специализированной медицинской помощи (ПСМП).

Материалы и методы: Проведен анализ организации симптоматической терапии и ПСМП онкологическим пациентам по характеру проблем и обращений пациентов за помощью в отделение ПСМП. Ежегодно в России в паллиативной медицинской помощи (ПМП) нуждаются более 232000 онкологических пациентов (2020 г.). По результатам проведенного социологического исследования по мнению врачей из всех нуждающихся в симптоматической терапии и ПМП 46,06% составили пациенты 2 клинической группы (ДИ 95%: 44,26%–47,85%). Поэтому неправильно расценивать ПМП как исключительно помощь умирающим больным (хоспис), о чем говорит и нормативный документ (пункт 5 Приказа Минздрава и Минтруда и соц. защиты РФ № 345Н/372Н от 31.05.2019 г. «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи…»). ПМП должна быть интегрирована в медицинскую помощь при необходимости на протяжении всей траектории онкологического заболевания, наряду с радикальным лечением, особенно в тех случаях, когда возможности онкологической службы в плане проведения поддерживающей терапии ограничены.

Результаты: При формирующейся сегодня системе паллиативной медицинской помощи существуют следующие проблемы:

— отсутствует правильное понимание целей и задач отделения паллиативной специализированной медицинской помощи (ПСМП), часто они выполняют функции отделения сестринского ухода или хосписа;

— в отделениях ПСМП отсутствуют условия для выполнения задач при оказании квалифицированной помощи онкологическим пациентам;

— вне внимания здравоохранения остаются пациенты, которым необходима симптоматическая и поддерживающая терапия на фоне проводимого радикального лечения, чье состояние очень часто является тяжелым, и для продолжения лечения необходимо интенсивное лечение в условиях стационара (анемия, анорексия-кахексия, интоксикация, проведение малоинвазивных манипуляций, тяжелый хронический болевой синдром, качественная нутритивная поддержка);

— не получают квалифицированной и, главное, своевременной помощи пациенты с распространенными формами заболевания, нуждающиеся в плановом наложении гастро- и энтеростом, нефростом, стентировании различных локализаций и др.;

— недостаточно развито взаимодействие служб паллиативной медицинской помощи и онкологической службы;

— население плохо информировано о наличии подразделений ПСМП и их возможностях;

— стационарные учреждения социальной защиты населения не принимают для проживания людей с диагнозом злокачественного новообразования, которые не могут проживать самостоятельно, даже при отсутствии патологических симптомов.

Заключение: Для решения указанных проблем организаторам здравоохранения необходимо правильное понимание целей и задач отделений ПСМП, обеспечение их необходимым оборудованием, расходными материалами и кадрами, постоянное эффективное взаимодействие спе-

циалистов-онкологов различного профиля с отделениями ПСМП, организация проведения пациентами паллиативного профиля малоинвазивных, в том числе хирургических вмешательств в специально выделенных для этого отделениях (не «по месту жительства» и «где-нибудь»), организация эффективного информирования населения и разработка маршрутизации пациентов при оказании ПСМП, а также решение вопроса о возможности проживания одиноких и маломобильных людей с диагнозом ЗНО в учреждениях социальной защиты. Решением проблем можем стать организация в регионах отделений ПСМП в структуре онкологического диспансера, а также качественная подготовка врачей, оказывающих ПСМП.

АНАЛИЗ ПЕРИОДА СТАНОВЛЕНИЯ ОТДЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО РАЗВЕДЕНИЯ (ОЦР) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ГАУЗ РКОД МЗ РБ

А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, А.В. Султанбаев, Р.Р. Рахимов, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, О.Н. Липатов

Место работы: *ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия*

Эл. почта: *radmir-rr@mail.ru*

Цель: Оценить безопасность проведения лекарственной противоопухолевой терапии в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Провести анализ ошибок при формировании заявки в ОЦР.
Материалы и методы: 8 августа 2022 г. было открыто отделение централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Исследуемый период был с 08.08.22 г. по 31.08.2022 г. Врачи заполняли заявки в программе «анкета ОЦР». Данную программу мы получили от специалистов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разведение противоопухолевых препаратов производилось на 13 отделений ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Рост и вес пациента контролировался с помощью программы РМИАС Версия: prmd. 8.14.1.1. Назначение каждого курса лекарственной противоопухолевой терапии также удаленно контролировалось через ранее упомянутую программу.
Результаты: 1047 больных получили лечение препаратами, приготовленными в ОЦР. Произведено 2002 флаконов. Минимальное количество разведений было 73 в день, максимальное –207. Медиана составила 129. Среднее значение выборки было 110,4. Было зарегистрировано 5,8% отклоненных заявок. В данный интервал времени были совершены следующие ошибки: 1,91% — ошибки при вводе актуального роста и веса пациента. Неправильное назначение схемы лечения составило 0,29%. Неверные дозировки лекарственных средств встречались в 0,96%. Неправильно были заполнены идентификационные данные пациентов в 2,19%. Ошибки в расчете площади поверхности тела встречались в 0,45%. Среднее значение переходного периода было 3,4 рабочих дня, максимальное — 6 рабочих дней, минимальное-1 рабочий день.
Заключение: Внедрение ОЦР привело к формированию четырех ступенчатой системы контроля безопасности лекарственных противоопухолевых препаратов. Высокая скорость обучаемости врачебного и среднего медицинского персонала, стабильная работа программы ОЦР способствовали быстрому переходу на работу через ОЦР. Открытие данного отделения позволило снизить процент ошибок при назначении противоопухолевого лечения до 0%.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

В.В. Петкау[1,2], К.Е. Киселева[1], Е.А. Киселев[1], С.А. Ефремов[3], Н.О. Анкудинов[4], А.А. Каримова[2]

Место работы: *1. ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; 3. ООО «Бизнескомпьютер», Екатеринбург, Россия; 4. ГБУЗ СО «ОДКБ № 1 Областной Перинатальный Центр», Екатеринбург, Россия;*

Эл. почта: *ksenkw@yandex.ru*

Цель: Целью работы была оценка частоты встречаемости злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и панкреатобилиарной зоны, ассоциированных с беременностью на популяционном уровне в Свердловской области.
Материалы и методы: Проводился перекрестный анализ, онкологической (ОНКОР) и акушерской (АС ПМБ) региональных информационных систем. Из Автоматизированной системы «программа мониторинга беременных» (АС ПМБ) были выгружены все случаи регистрации беременности с января 2017 по август 2021. При сопоставлении с базой данных ОНКОР были отобраны случаи ЗН, выявленные на фоне беременности и в течение года после разрешения беременности.
Результаты: Всего злокачественные новообразования выявлены у 357 пациенток. Из 357 пациенток ЗН ЖКТ и панкреатобилиарной зоны выявлены у 21 пациентки, что составляет 0,097 на 1000 беременностей. ЗН ободочной кишки выявлены у 5 женщин (0,023 на 1000 беременностей), ЗН желудка — у 5 (0,023 на 1000 беременностей), ЗН прямой кишки, ректосигмоидного соединения, анального канала у — 5 (0,023 на 1000 беременностей), ЗН печени и внутрипеченочных желчных протоков у — 4 (0,018 на 1000 беременностей), поджелудочной железы — у 2 (0,009 на 1000 бе-

ременностей). Беременность закончилась родами в 61,9%, прерывание беременности было у 33,3%, исход неизвестен у 4,8% пациенток.
Наибольшая частота заболеваемости наблюдалась в возрастной группе 45–49 лет (1,74 на 1000 беременностей), 40–44 года (0,3 на 1000 беременностей) и 35–39 лет (0,18 на 1000 беременностей).
При сравнении одногодичной выживаемости у беременных наблюдаются лучшие результаты по сравнению с общей популяцией по всем локализациям. Наибольшая разница наблюдается при ЗН печени (в группе беременных 100%, в общей популяции 34,8%), ЗН поджелудочной железы (в группе беременных 100%, в общей популяции 24,1%), ЗН желудка (в группе беременных 100%, в общей популяции 54,2%).
Заключение: 1. Беременность при выявлении ЗН заканчивалась родами в 61,9% случаев. 2. Наибольшая частота ЗН на фоне беременности наблюдается в возрастных группах от 35 до 49 лет. 3. Одногодичная выживаемость при ЗН, ассоциированных с беременностью, выше по сравнению с общей популяцией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ИЗУЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ТРАХЕИ, БРОНХОВ И ЛЕГКИХ У МУЖЧИН В ВОЗРАСТНОМ ДИАПАЗОНЕ ОТ 40 ДО 65 ЛЕТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

П.О. Хвалюк

Место работы: *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Эл. почта: *xvalyk@yandex.ru*

Цель: Проанализировать показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) трахеи, бронхов, легких, у мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Российской Федерации.
Материалы и методы: Для проведения исследования была выбрана возрастная группа мужчин от 40 до 65 лет. Выбор группы был обусловлен: более высокой распространенностью ЗНО трахеи, бронхов, легких в Российской Федерации у мужчин (в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации у мужчин первое место в 2020 г. приходится на рак трахеи, бронхов, легкого — 16,5%); более значительный вклад курения в смертность от ЗНО трахеи, бронхов, легких у мужчин, чем у женщин (по данным анализа ФГБУ Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава в 2019 г. у мужчин вклад составил 88%, у женщин — 41%); потенциальное влияние производственных факторов на развитие ЗНО трахеи, бронхов, лёгких (профессиональное воздействие способствует развитию от 10 до 15% ЗНО легких, также по данным Федеральной службы государственной статистики, доля занятых во вредных и опасных условиях труда среди мужчин составила в 2020 г. — 45,0%, среди женщин — 21,8%); длительный латентный период развития заболевания. Были проанализированы материалы Федеральной службы государственной статистики (Росстат), данные Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена. Стандартизация показателей заболеваемости проводилась с использованием прямого метода, в качестве стандарта принята возрастная структура мужского населения Российской Федерации в 2010 г. Статистическая обработка — MS Office Excel 2019.
Результаты: Заболеваемость ЗНО трахеи, бронхов, легких в период с 2010 по 2020 годы в Российской Федерации у мужчин в возрастной группе 40–64 лет распределена относительно равномерно, беспорядочно, имеется тенденция к снижению со среднегодовым темпом — 3,04%. Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения (здесь и далее: стандарт — возрастная структура мужского населения Российской Федерации в 2010 г.) снизились с 118,05 ± 1,43 в 2010 году, до 78,66 ± 1,14 в 2020 году. Заболеваемость ЗНО трахеи, бронхов, легких в период с 2010 по 2020 годы в Центральном федеральном округе (ФО) у мужчин в возрастной группе 40–64 лет распределена относительно равномерно, беспорядочно, имеется тенденция к снижению со среднегодовым темпом — 3,13%. В 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости составил 95,9 ± 2,46, в 2020 г. — 63,08 ± 1,93. В Северо-Западном ФО стандартизованные показатели заболеваемости распределены относительно равномерно, имеется тенденция к снижению со среднегодовым темпом — 2,83%. В 2010 г. стандартизованный показатель составил — 115,42 ± 4,59, в 2020 г. — 75,13 ± 3,61.
В Южном ФО стандартизованные показатели заболеваемости распределены относительно равномерно, имеется тенденция к снижению со среднегодовым темпом — 3,03%. В 2010 г. стандартизованный показатель составил — 115,72 ± 4,61, в 2020 г. — 75,45 ± 3,36. Заболеваемость ЗНО трахеи, бронхов, легких в Северо-Кавказком ФО распределена относительно равномерно, беспорядочно, имеется тенденция к снижению со среднегодовым темпом — 4,16%. Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения снизились с 114,88 ± 6,13 в 2010 году, до 70,41 ± 4,46 в 2020 году. В Приволжском ФО стандартизованные показатели заболеваемости распределены относительно равномерно, среднегодовой темп снижения — 2,91%. В 2010 г. стандартизованный показатель составил — 124,80 ± 3,18, в 2020 г. — 83,17 ± 2,63. Заболеваемость ЗНО трахеи, бронхов и легких в Уральском ФО распределена относительно равномерно и разнонаправленно с тенденцией к снижению, среднегодовой темп составил –2,61%.

Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения снизились с 127,66 ± 5,08 в 2010 году, до 89,30 ± 3,64 в 2020 году. В Сибирском ФО стандартизованные показатели заболеваемости распределены относительно равномерно, беспорядочно, с тенденцией к снижению, со среднегодовым темпом — 2,52%. В 2010 г. стандартизованный показатель составил — 146,23 ± 4,38, в 2020 г. — 104,79 ± 3,94. Заболеваемость ЗНО трахеи, бронхов, легких в Дальневосточном ФО распределена относительно равномерно, имеется тенденция к снижению со среднегодовым темпом — 2,26%. Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения снизились с 139,48 ± 7,34 в 2010 году, до 97,30 ± 5,47 в 2020 году ($p < 0,05$).

Заключение: Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов и легких в период с 2010 по 2020 годы у мужчин в возрастной группе 40–64 лет, как по федеральным округам, так и в целом по Российской Федерации, стандартизованные показатели заболеваемости по-прежнему остаются на высоком уровне. Данный факт свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения заболеваемости для совершенствования существующих на современном этапе профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития ЗНО трахеи, бронхов и легких в Российской Федерации.

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ СОЛИДНОЙ ОНКОПАТОЛОГИИ В УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИКАХ

И.А. Палтышев, А.А. Захаренко, М.А. Беляев

Место работы: *ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *eexss@mail.ru*

Цель: Провести анализ онкологических больных на фоне имеющейся хронической болезни почек, проходивших лечение в клинике ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2021 году.

Материалы и методы: Проведен анализ лечения более чем 2000 пациентов с впервыевыявленной онкопатологией различной локализации. Из них у 32 пациентов фоновым заболеванием была ХБП.

Результаты: По стадии ХБП пациенты распределились следующим образом: ХБП 1–4 ст. (додиализые) — 20 человек (62,5%), ХПН 5 (диализные) — 12 человек (37,5%). По локализации первичной опухоли: у 3 (9,4%) диагностирован рак пищевода, у 1 (3,1%) — рак легкого, у 3 (9,4%) — рак желудка, у 5 (15,6%) — рак прямой и ободочной кишки, у 2 (6,2%) — рак поджелудочной железы, у 1 (3,1%) — рак печени и желчных протоков, у 9 (28,1%) — рак почки, у 3 (9,4%) — рак предстательной железы, у 3 (9,4%) — рак молочной железы, у 2 (6,2%) — рак матки.

У 18 (56,2%) больных рак диагностирован впервые. У 14 (43,8%) пациентов диагноз был поставлен в других лечебных учреждениях. Отдалённые метастазы диагностированы у 5 (15,6%) пациентов.

Хирургическое лечение проведено 12 (40%) пациентам. Послеоперационные осложнения диагностированы у 7 (21,8%) пациентов, из них тяжелое, требующее повторной операций, было у 1 пациента (3,1%), в виде несостоятельности десцендоректоанастомоза, на 4 сутки после передней резекции прямой кишки. 1 (3,1%) летальный исход у больного метастатическим раком поджелудочной железы, которому хирургическое лечение не было показано. У 15 (46,9%) больных были показания к адъювантной или лечебной химиотерапии, однако по причине хронической почечной дисфункции она проведена только 5 (30%) пациентам. У 2 (13,3%) из них выполнено комбинированное лечение в виде неоадьювантной ХТ с последующим хирургическим лечением и 1 (6,7%) пациентке после хирургического лечения в виде монохимиотерапии препаратом Кселода. У этих пациентов была додиализная стадия ХБП.

Заключение: Проблема лечения больных с солидными злокачественными новообразованиями на фоне ХБП является крайне актуальной и нерешённой. В настоящее время большинство пациентов не получают полноценной специализированной медицинской помощи, в связи с этим отдаленные результаты остаются неудовлетворительными.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Р.А. Зуков[1,2], И.П. Сафонцев[1,2], Э.В. Семенов[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 краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия*

Эл. почта: *safoncev@gmail.com*

Цель: Разработать мероприятия по повышению эффективности диспансерного наблюдения онкологических больных в регионе

Материалы и методы: Информационной основой работы послужил раковый регистр КГБУЗ «ККККОД им. А.И. Крыжановского». Изучались «Контрольные карты диспан-

серного наблюдения больного злокачественным новообразованием» (форма № 030–6/у). Обработка данных проводилась с использованием программных продуктов Microsoft Excel.

Результаты: В 2021 году на территории края зарегистрировано 12902 случая впервые выявленных злокачественных новообразований (далее — ЗНО). Заболеваемость составила 451,8 случая на 100 тыс. населения, и по сравнению с 2019 годом этот показатель снизился на 6,1% (2019 год — 481,0 случай на 100 тыс. населения). С 2005 по 2019 год в Красноярском крае наблюдался ежегодный прирост показателя заболеваемости ЗНО со среднегодовым темпом прироста 11,2% (2005 год — 285,9 случаев на 100 тыс. населения) с максимальным значением в 2019 году. В 2020 и 2021 году отмечается снижение показателя заболеваемости относительно 2019 года на 12,2% и 6,1% соответственно, что связано с проведением, начиная с 2020 года, противоэпидемических мероприятий, приостановкой проведения программы диспансеризации и снижением плановых обращений в поликлиники медицинских организаций в виду распространения новой коронавирусной инфекции.

Максимальное число заболевших среди мужчин и женщин приходится на возрастную группу 65–69 лет — 21,1% и 16,0% соответственно. Средний возраст заболевших в 2021 году по сравнению с 2019 годом вырос у мужчин до 64,9 лет (в 2019 году — 64,5 лет), у женщин до 64,7 лет (в 2019 году — 63,2 года), а средний возраст заболевших среди лиц обоих полов составил 64,7 лет (2019 год — 63,9 года).

В структуре заболеваемости в 2021 году на первом месте находятся ЗНО молочной железы — 11,3%, 1452 случая (в 2019 году — 11,7%, 1615 случаев), на втором месте ЗНО легкого — 10,0%, 1293 случая (в 2019 году — 9,9%, 1371 случай), на третьем ЗНО кожи — 9,3%, 1198 случаев (в 2019 году — 11,6%, 1601 случай, на втором месте), на четвертом месте ЗНО предстательной железы — 8,2%, 1061 случай, на пятом месте ЗНО ободочной кишки — 6,7%, 865 случаев. В 2021 году выявление ЗНО на I–II стадиях по сравнению с 2019 годом выросло на 3,7% до 58,3% (2019 год — 56,2%). Наибольший рост показателя раннего выявления в 2021 году по сравнению с 2019 годом отмечается при ЗНО поджелудочной железы на 91,5% (с 11,8% до 22,6%), печени на 25,7% (с 10,5% до 13,2%), предстательной железы на 29,1% (с 53,2% до 68,7%), пищевода на 35,4% (с 31,4% до 42,5%), желудка на 11,1% (с 36,9% до 41,0%), почки на 13,2% (с 58,9% до 66,7%).

При этом, несмотря на снижение заболеваемости в 2021 году, численность контингента пациентов со злокачественными новообразованиями в крае увеличилась до 76985 человек (2019 год — 74215). В структуре контингентов наибольшую долю составляли пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы — 19,9% (15302 человека), кожи — 10,3% (7945 человек), предстательной железы — 8,4% (6451 человек), тела матки — 6,7% (5133 человека), ободочной кишки — 5,9% (4511 человек), шейки матки — 5,5% (по 4256 человек). Доля пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением пять лет и более в 2021 году, по сравнению с 2019 годом выросла и составила 56,2% (в 2019 году — 55,1%), но остается ниже, чем в среднем по РФ (57,4%).

Стоит отметить, что основным инструментом по повышению показателя пятилетней выживаемости пациентов с ЗНО является проведение эффективного диспансерного наблюдения, что соответствует основным задачам Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями (БОЗ)».

Так, в рамках БОЗ, начиная с 2021 года, установлен целевой показатель «Доля лиц с ЗНО, прошедших обследования и/или лечение в текущем году», который по итогам 2022 года в Красноярском крае должен составить 70%.

Для достижения данного показателя на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» организовано отделение диспансерного наблюдения и выездной работы, основной задачей которого является организация работы по проведению диспансерного наблюдения (ДН) за пациентами с ЗНО врачами онкологами в медицинских организациях региона. Специалистами отделения были разработаны и реализуются следующие мероприятия: 1. Разработаны методические рекомендации и памятки с визуализацией маршрутизации пациентов, подлежащих ДН, в разрезе основных локализаций. 2. На основании данных канцеррегистра КГБУЗ «ККККОД им. А.И. Крыжановского» подготовлены помесячные персональные списки пациентов подлежащих ДН, в соответствии с которыми медицинские организации разработали индивидуальные ежедневные планы осмотра пациентов. 3. Проведена интеграция медицинских информационных систем и системы реестрового учета ТФОМС Красноярского края с целью оперативного анализа количества лиц, прошедших ДН. 4. Еженедельно проводятся видеоселекторные совещания с медицинскими организациями региона по вопросам направления пациентов к врачу онкологу для проведения ДН и исполнения целевого показателя. 5. С целью обеспечения преемственности между медицинскими организациями края и онкологическим диспансером на базе КГБУЗ «ККККОД им. А.И. Крыжановского» организована клиентская служба, которая проводит обзвон пациентов, в т. ч. подлежащих ДН, для осуществления контроля качества и своевременности проведения осмотра. 6. На регулярной основе специалисты КГБУЗ «ККККОД им. А.И. Крыжановского» осуществляют выезды в медицинские организации региона, где отмечается низкое исполнение промежуточных результатов целевого показателя. Специалисты проводят методическую работу со специалистами, осуществляют консультативную помощь по ведению онкологических пациентов. 7. Проводится дистанционное/заочное консультирование пациентов по вопросам определения их дальнейшей тактики ведения. Данный инструмент позволяет повысить доступность помощи и активно используется, особенно в отдалённых районах. За 6 месяцев с медицин-

скими организация края проведено более 6000 консультаций (за 12 месяцев 2021 года около 8000).
Заключение: Повышение качества и эффективности проведения ДН является ключевым инструментом в улучшении общей и безрецидивной выживаемости онкологических пациентов. В условиях дефицита врачей-онкологов являются актуальными организация и сопровождение диспансерных осмотров с четким соблюдением маршрутизации на всех этапах оказания помощи. Внедрение механизмов контроля за сроками и объемами ДН позволило увеличить показатель пятилетней выживаемости и охват ДН за онкологическими пациентами. По итогам 2021 года в Красноярском крае целевой показатель по ДН был выполнен более чем на 100% и составил 66,9% при планируемом 66,0%.

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЕНИЯ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 1–4 СТ. НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.

И.А. Палтышев[1], А.А. Захаренко[1], М.А. Беляев[1], В.В. Хижа[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *eexss@mail.ru*

Цель: Определить частоту выявления солидной онкопатологии у больных ХБП 1–4 ст. на примере популяции города Санкт-Петербурга.
Материалы и методы: По данным медицинского информационно-аналитического центра г. Санкт-Петербург, в 2019 уровень онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге составил 505,6 на 100 тыс. населения. По данным нефрологического реестра по городу Санкт-Петербург на 1 января 2019 года в реестре состояли 6004 больных, из них 3046 (50,7%) пациентов додиализной стадии ХБП и 2958 (48,3%) диализных больных. Средний возраст больных составил 62 года. Среднее время нахождения под наблюдением нефролога составило 15 лет (Земченков А.Ю., 2020). Совместив эти данные, мы обратились в СПб ГБУЗ МИАЦ, где были сопоставлены базы по нефрологическим больным и пациентам, у которых была первично выявлена онкопатология в 2019 году.
Результаты: Среди 20028 первичных больных с солидной онкопатологией выявлено 20 (0,1%) пациентов страдавших ХБП 1–4 ст. Среди 3046 пациентов с ХБП 1–4ст. у 20 (0,66%) выявлен рак. Ни один из них не получал химиотерапевтическое лечение. 6 (30%) пациентов скончались в течении 2019 года, причиной летальных исходов во всех случаях было прогрессирование онкологического процесса. Среди выявленых злокачественных новообразований у больных с додиализной стадией ХПН у 2 (10%) рак легкого (оба скончались в 2019 году), у 2 (10%) рак молочной железы, у 2 (10%) рак желудка (1 (50%) скончался в 2019 году), у 2 (10%) рак поджелудочной железы (1 (50%) скончался в 2019 году), у 3 (15%) опухоль ободочной кишки (2 (66,6%) скончались в 2019 году), у 4 (20%) был рак предстательной железы и опухоли других локализаций, в том числе без выявленного первичного очага у 5 (25%) больных. Риск солидной онкопатологии в группе ХПБ 1–4 составляет ОР- 1,29.
Заключение: Таким образом, риск злокачественных новообразований у пациентов додиализной стадии ХБП выше общей популяции ОР-1,29. Результаты лечения этой группы пациентов остаются неудовлетворительные. В связи с высоким риском онкопатологии, такой группе пациентов необходимо более тщательное динамическое наблюдение на выявления злокачественных новообразований.

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЕНИЯ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5 (ДИАЛИЗНОЙ) СТ. НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

И.А. Палтышев[1], А.А. Захаренко[1], М.А. Беляев[1], В.В. Хижа[2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *eexss@mail.ru*

Цель: Определить частоту выявления солидной онкопатологии у больных с тХБП на примере популяции города Санкт-Петербурга (СПб).
Материалы и методы: По данным медицинского информационно-аналитического центра г. СПб в 2019 году уровень онкологической заболеваемости в г. СПб составил 505,6 на 100 тыс. населения. По данным нефрологического реестра по городу г. СПб на 1 января 2019 года в реестре состояли 6004 больных, из них 3046 (50,7%) пациентов додиализной стадии ХБП и 2958 (48,3%) тХБП. Средний возраст больных составил 62 года. Среднее время нахождения под наблюдением нефролога составило 15 лет (Земченков А.Ю., 2020). Совместив эти данные, мы обратились в СПб ГБУЗ МИАЦ, где были сопоставлены базы по нефрологическим больным и пациентам, у которых была первично выявлена солидная онкопатология в 2019 году.
Результаты: Среди 20028 больных с солидной онкопатологией выявлено, что 37 (0,8%) пациентов страдали тХБП. Из 2958 с тХБП, рак выявлен у 37 (1,25%) пациентов.

4 (10,8%) из этих пациентов получали химиотерапевтическое лечение, по 1 пациенту рак легкого, поджелудочной железы, желудка, почки- всего 4 (10,8%). 26 (70,3%) пациентов скончалось в течении 2019 года, причиной 24 (64,8%) летальных исходов было злокачественное новообразование, остальные 2 (5,5%) смерти по иным причинам.
Среди диагностированных злокачественных новообразований у больных с тХБП у 4 (10,8%) выявлен рак легкого, 2 (50%) скончались от онкопатологии, 1 (2,7%) по иной причине в 2019 году, у 3 (8,1%) рак молочной железы (1 (33,3%) скончался в 2019 году), у 1 (2,7%) злокачественная опухоль забрюшинного пространства (скончался в 2019 году), у 1 (2,7%) рак печени (скончался в 2019 году), у 2 (5,4%) рак поджелудочной железы (1 (33,3%) скончался в 2019 году), у 4 (10,8%) рак желудка (2 (50%) скончались от онкопатологии, 1 (25%) по иной причине в 2019 году), у 3 (8,1%) опухоль ободочной кишки (2 (66,6%) скончались 2019 году), у 5 (13,5%) был рак почки (2 (40%) скончались 2019 году), у 3 (8,1%) предстательной железы (все скончались 2019 году), у 3 (8,1%) прямой кишки (все скончались 2019 году), у 4 (10,8%) рак матки (3 (75%) скончались 2019 году) и опухоли других локализаций, в том числе без выявленного первичного очага у 5 (13,5%) больных, 3 (60%) скончались 2019 году.
Таким образом встречаемость солидной онкопатологией в группе диализных пациентов составила 37 (1,25%) человек, химотерапевтическое лечение получали 4 (10,8%), в результате летальность от злокачественного новообразования в течении 1 года составила 64,9%. Риск солидной онкопатологии в группе тХПБ составляет ОР- 2,58.
Заключение: Таким образом, риск злокачественных новообразований у пациентов с тХБП выше общей популяции (ОР-2,58). Результаты лечения этой группы пациентов остаются неудовлетворительными. В связи с высоким риском онкопатологии, такой группе пациентов необходимо более тщательное динамическое наблюдение на предмет выявления злокачественных новообразований.

■ ДРУГОЕ

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

М.Ю. Рыков, И.С. Долгополов

Место работы: *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия*

Эл. почта: *wordex2006@rambler.ru*

Цель: Определение роли персонализированной терапии в онкологии и различий между «персонализированной», «стратифицированной» и «точной» медициной.
Материалы и методы: В обзор включено 49 статей, посвященных персонализированной медицине.
Результаты: «Персонализированная» медицина основана на убеждении, что каждый человек обладает уникальными характеристиками на молекулярном, физиологическом, экологическом и поведенческом уровнях, и в случае развития болезни ее лечение следует проводить с учетом этих уникальных характеристик. Это убеждение в некоторой степени подтверждено применением новейших технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и использования беспроводных устройств для мониторинга состояния здоровья, которые выявили большие межиндивидуальные различия. Применение новых высокопроизводительных биомедицинских технологий, оперирующих большими объемами данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика и метаболомика, протоколы визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга, выявило множество индивидуальных вариаций в отношении механизмов развития патологических процессов, факторов, определяющих динамику болезни и подходов к терапии. В свою очередь, это вызвало закономерный вопрос о том, в какой степени эти межличностные, индивидуальные для каждого пациента вариации должны влиять на решения врача об оптимальном способе лечения, мониторинга или предотвращения заболевания в современной медицинской науке и практике. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что стратегия лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания, должны быть адаптированы или «персонализированы» с учетом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды. Следует отметить, что, хотя многие используют термин «персонализированная» медицина (personalized) как синонимы терминов «стратифицированная» (stratified) и «точная» (precision) медицина, между этими понятиями есть некоторые важные, хотя часто тонкие, различия. Данные понятия формируются в разных политических, эпистемологических

и экономических контекстах с учетом различных интересов, структуры систем здравоохранения и существующих программ. Значения «персонализация», «стратификация» и «точность» возникают без коллективно согласованных границ, перекрывают друг друга, рассматривают общие темы, но у каждого термина имеется свой акцент, который определяет, что входит в данную парадигму на практике, отражает разные взгляды на то, каковы цели новых методов биомедицинских исследований и какими они должны быть в контексте здравоохранения какой-либо страны или группы стран. «Персонализированная медицина» была наиболее распространенным термином, применяемым в статьях и дискуссиях для описания будущего потенциала развития биомедицинской науки и практики. В рамках данной концепции персонифицированная медицина определяется как «Медицинская модель, использующая характеристику фенотипов и генотипов людей (например, молекулярное профилирование, медицинская визуализация, данные об образе жизни) с целью адаптации правильной терапевтической стратегии для конкретного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеванию и/или обеспечения своевременной и целенаправленной профилактики». ВОЗ утверждает, что «стратификация» более точно «отражает реалистичные эффекты лекарств на уровне населения, в то время как термин «персонализированная медицина» отражает, возможно, чрезмерно амбициозные перспективы индивидуализированного выбора и разработки уникальных лекарств».

Академия медицинских наук Великобритании (AMS) приняла концепцию «стратификации» вместо «персонализации», определив ее как «группировку пациентов на основе риска заболевания или реакции на терапию с использованием диагностических тестов или методов». Сторонники термина «стратифицированная» медицина полагают, что данная концепция «лучше отражает надежды и устремления этого нового направления медицины, является более правдивой и не вводящей в заблуждение». Группа американских ученых опубликовала результаты опросов общественного мнения и этнографических исследований в США, свидетельствующие о том, что термин «стратифицированная» медицина не получил распространения из-за его прослеживаемой на эмоциональном уровне связи с расовым и имущественным разделением (стратификацией), генетической дискриминацией и дискриминацией в области получения услуг здравоохранения. Чтобы избежать этих ассоциаций и связанных с ними социальных и политических проблем в США стал официально использоваться термин «точная» медицина, который «с меньшей вероятностью неправильно истолкован как означающий, что каждый пациент будет лечиться по-другому, чем любой другой пациент до или после него».

В рамках данной концепции «точная» медицина определяется, как «подход к лечению и профилактике заболеваний, направленный на получение максимальной эффективности за счет учета индивидуальной изменчивости генов, условий окружающей среды и образа жизни» посредством «комбинированного анализа биологических, экологических и поведенческих факторов, которые способствуют здоровью и болезням». Существуют различные подходы к персонализированной иммунотерапии в онкологии. В приведенном ниже примере используются собственные иммунокомпетентные клетки пациента, подвергшиеся генно-инженерным манипуляциям, которые способны распознавать уникальные наборы генетических изменений, возникающих в опухолевых клетках конкретного больного раком («неоантигены»). Это лежит в основе так называемой CAR-клеточной терапии. Химерный рецептор антигена (англ. Chimeric antigen receptor или сокращенно CAR) — это рекомбинантный гибридный белок, сочетающий фрагмент антитела, обладающий способностью очень избирательно связываться с конкретными антигенами, с сигнализирующими доменами, способными активировать Т-клетки или NK-клетки. Подобная терапия цитотоксическими CAR Т-клетками, а позднее CAR NK-клетками достигла в последнее десятилетие заметных успехов. Однако она является пациент-специфичной, «персонифицированной» по двум причинам. Во-первых, неоантигенный профиль пациента уникален, так что цитотоксические Т-клетки, созданные для распознавания и атаки определенного набора неоантигенов, не будут работать у кого-то, чья опухоль не имеет этих неоантигенов. Во-вторых, если используются «аутологичные» конструкции, то собственные Т-клетки пациента модифицируются и, следовательно, вряд ли будут работать так же хорошо у другого пациента, хотя предпринимаются попытки создать «аллогенные» конструкции.

В 2018 г. опубликовано сообщение об использовании расширенных моделей прогнозирования риска развития колоректального рака. В дополнение к действующим рекомендациям, в которых в качестве переменных используются только возраст и семейный анамнез, было показано, что при использовании информации о воздействии окружающей среды и генетическом профиле человека, рекомендации о том, когда начинать скрининг, могут измениться на 12 лет для мужчин и 14 лет для женщин. Точность соответствующих прогнозов относительно индивидуального риска развития колоректального рака была изучена и предполагает, что значение площади под кривой (AUC) для модели, включающей экологические и генетические факторы, где AUC, равная 1,0, предполагает модель с идеальной точностью прогнозирования, составляла 0,63 для мужчин и 0,62 для женщин. Для сравнения, AUC составляет 0,53 для мужчин и 0,54 для женщин, когда учитывается только информация о семейном анамнезе. Таким образом, наблюдается значительное улучшение модели, позволяющей прогнозировать риск развития колоректального рака в более сложных, «персонифицированных» моделях, что, несомненно, оправдывает их использование.

Заключение: Поскольку аспекты «персонализированной» медицины уходят корнями в биологические реалии, индивидуализация медицинской практики в определенных

случаях неизбежна. По мере развития технологий и накопления опыта, индивидуальный подход к пациенту становится более эффективным и рентабельным.

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УЛУЧШЕНИИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПЕЧЕНИ

А.Ф. Лазарев

Место работы: *ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава Росиия, Барнаул, Россия*

Эл. почта: *lazarev@akzs.ru*

Цель: Несмотря на внедрение новых методов диагностики, сохраняется высокий уровень запущенности рака печении, посмертной выявляемости этого заболевания. Это объясняется малой доступностью современных дорогостоящих методов ранней диагностики для проведения массовых медицинских осмотров. Целью исследования является создание условий для улучшения прижизненной и ранней диагностики рака печени, путем применения цифровых технологий для формирования группы высокого риска развития этого заболевания и резкого численного ограничения контингентов лиц, нуждающихся в дополнительных дорогостоящих обследованиях.

Материалы и методы: Нами проанализирован клинический материал 549 больных раком печени и 5000 здоровых лиц (контрольная группа), где изучена роль 45 групп факторов онкологического риска и установлена значимая зависимость развития рака печени от 33 (пол, возраст, вес, индекс массы тела, конституция, тип нервной системы, группа крови, резус-фактор, отягощенная наследственность, характер труда, профессиональные вредности, средовые факторы, курение, его продолжительность, число авиаперелетов, число рентгеновских исследований, сон, число приемов пищи, характер пищи, объем принимаемой пищи, количество выпиваемой воды, прием алкоголя, травмы и операции на печени, предшествующие заболевания печени, другие травмы и операции, другие хронические заболевания, наличие хронических инфекций, длительный прием медикаментов, наличие нарушений гомеостаза, опухолевые маркеры, наличие раковых мутаций, наличие локальных жалоб).

Результаты: Определена статистически значимая степень влияния каждого фактора (в баллах) на развитие рака печени и по оригинальной формуле установлено шесть уровней онкологического риска (в %). В диапазоне [–30% и менее] злокачественных новообразований печени не наблюдалось. В контрольной группе у 4802 чел. (96,04%) был установлен I–II-III уровень риска рака печении, лишь у 198 чел. (3,96%) — IV–V. Шестой (VI) уровень не был обнаружен ни у одного. В группе пациентов с установленным раком печени: IV–V-VI уровни были обнаружены у 528 (96,17%), в том числе VI уровень наблюдался у 442 (80,5%).

Заключение: На основании проведенного исследования рекомендуется направлять на дополнительное дорогостоящее углубленное дообследование (УЗИ с пункцией печени, КТ, МРТ, ПЭТ и др.) пациентов, имеющих IV–V-VI уровни онкориска печени. Это сокращает контингент пациентов, нуждающихся в дорогостоящих дополнительных исследованиях более чем в 20 раз.

ПОЗДНИЙ ЛУЧЕВОЙ ЭКССУДАТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

В.В. Пасов, Л.В. Курсова

Место работы: *Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия*

Эл. почта: *pasov@mrrc.obninsk.ru*

Цель: Оценить эффективность комплексного консервативного лечения позднего лучевого экссудативного перикардита.

Материалы и методы: В настоящем исследовании проведен анализ эффективности реабилитационных мероприятий у 56 пациентов, которым проведено лечение лучевого экссудативного перикардита I–III степени тяжести. Объём выпота в полости перикарда составлял от 100 до 1500 мл, который определялся при выполнении ультразвукового исследования сердца. Ранее всем пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия по поводу лимфогранулематоза, рака легкого или злокачественных новообразований молочной железы в СОД от 36 до 70 Гр. Сроки существования воспалительного экссудата составляли от 3 месяцев до 40 лет. У всех больных наряду с лучевым повреждением перикарда отмечены химиолучевые поражения миокарда, клапанного аппарата сердца, а также бронхов, легочной ткани и плевры с дислокацией органов средостения с исходом в фиброз. Индекс статуса общего состояния по Карновскому составлял от 30 до 70. Лечение таких больных было комплексным. Пункций перикарда не потребовались ни в одном случае, необходимости в хирургическом пособии не было. Основные принципы медикаментозного лечения поздних лучевых экссудативных перикардитов:

- Противовоспалительная терапия.
- Борьба с экссудацией и отечным синдромом.
- Поддержка метаболизма в миокарде.
- Коррекция нарушений ритма.
- Коррекция нарушений реологических свойств крови и свертываемости.
- Коррекция болевого синдрома.

При патологии миокарда и коронарных артерий, наличии фиброза мягких тканей передней грудной стенки и клетчатки средостения, дислокации органов средостения, радионекроза грудины и ребер, а также инфекции в ране, инвазивное вмешательство чревато серьезными ослож-

нениями. Поэтому в этих случаях предпочтение отдавалось консервативному лечению даже при значительном количестве экссудата.

Результаты: Больные с хроническим экссудативным перикардитом нуждались в госпитализации 2–3 раза в год. Такой подход позволил значительно уменьшить количество жидкости в полости перикарда (до полного её исчезновения) или достичь уровня, при котором отсутствовали признаки декомпенсации сердечной деятельности. Кроме того, было отмечено значительное повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и трудоспособности пациентов. В конечном итоге, в результате проведенного исследования в 44% случаев удалось добиться уменьшения количества жидкости в полости перикарда, а у 56% больных констатирована ее стабилизация. В 90% наблюдений выявлена положительная динамика на ЭКГ, ау 98% пациентов отмечена ликвидация признаков сердечной недостаточности.

Заключение: Таким образом, развитие лучевого экссудативного перикардита является серьезной проблемой, ухудшающей результаты лечения онкологических больных. Своевременное комплексное лечение позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов, страдающих данной патологией. Необходимой составляющей реабилитационных мероприятий является этап стационарного лечения, включающий поликомпонентную медикаментозную терапию, а формирование групп риска позволяет оптимизировать динамическое наблюдение и тактику лечения больных лучевыми перикардитами.

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ С РАННЕЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКЕ

И.А. Палтышев, А.А. Захаренко

Место работы: *ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *eexss@mail.ru*

Цель: Провести анализ онкологических больных на фоне имеющейся хронической болезни почек проходивших лечение в онкологических клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2021 году.

Материалы и методы: В 2021 году в Университетской клинике было пролечено более 2000 онкологических пациентов, из них у 60 человек (3%) — фоновым заболеванием была хроническая болезнь почек различных стадий, в том числе диализная. Солидные опухоли диагностированы у 32 пациентов (1,6%). Данная группа больных подверглась более детальному анализу.

Результаты: По стадии ХБП пациенты распределились следующим образом: ХБП 1–4 ст. (додиализые) — 20 человек (62,5%), ХПН 5 (диализные) — 12 человек (37,5%). По локализации первичной опухоли: у 3 (9,4%) диагностирован рак пищевода, у 1 (3,1%) — рак легкого, у 3 (9,4%) — рак желудка, у 5 (15,6%) — рак прямой и ободочной кишки, у 2 (6,2%) — рак поджелудочной железы, у 1 (3,1%) — рак печени и желчных протоков, у 9 (28,1%) — рак почки, у 3 (9,4%) — рак предстательной железы, у 3 (9,4%) — рак молочной железы, у 2 (6,2%) — рак матки. 18 (56,2%) больным рак диагностирован впервые. У 14 (43,8%) пациентов диагноз был поставлен в других лечебных учреждениях. Отдалённые метастазы диагностированы у 5 (15,6%) пациентов.

Хирургическое лечение проведено 12 (40%) пациентам. Послеоперационные осложнения диагностированы у 7 (21,8%) пациентов, из них тяжелое, требующее повторной операций, было у 1 пациента (3,1%), в виде несостоятельности десцендоректоанастомоза, на 4 сутки после передней резекции прямой кишки. 1 (3,1%) летальный исход у больного метастатическим раком поджелудочной железы, которому хирургическое лечение не было показано. У 15 (46,9%) больных были показания к адъювантной или лечебной химиотерапии, однако по причине хронической почечной дисфункции она проведена только 5 (30%) пациентам. 2 (13,3%) из них выполнено комбинированное лечение в виде неоадьювантной ХТ с последующим хирургическим лечением и 1 (6,7%) пациентке после хирургического лечения в виде монохимиотерапии препаратом Кселода. У этих пациентов была додиализная стадия ХБП.

Заключение: Проблема лечения больных с солидными злокачественными новообразованиями на фоне ХБП является крайне актуальной и нерешённой. В настоящее время большинство пациентов не получают полноценной специализированной медицинской помощи, в связи с этим отдаленные результаты остаются неудовлетворительными.

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА СРЕДИ ЖЕНЩИН, ПРОХОДЯЩИХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

И.В. Стукалова, Е.В. Гапеенко, Е.В. Ассаф, Д.Г. Коваленко, Е.Ю. Авсейко

Место работы: *ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *iv.stukalova@bk.ru*

Цель: Проанализировать инфицированность ВПЧ ВКР женщин репродуктивного возраста, обследованных в процессе профилактического осмотра.

Материалы и методы: Объектом исследования послужили гинекологические соскобы эпителиальных клеток шейки матки 115 женщин, у которых была обнаружена ДНК

ВПЧ ВКР. Все исследования проводились в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, с помощью наборов реагентов для выявления ДНК ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) типов в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией.

Результаты: Были обследованы 872 женщины, в 115 (13,2%) случаях была обнаружена ДНК ВПЧ ВКР. У 82 (71,3%) женщин были выявлены фрагменты генов E1, E2 и E7 ВПЧ без установления генотипа вируса. ДНК ВПЧ ВКР 16 типа была обнаружена у 23 (20%) пациенток, у 5 (4,3%) — 18 тип вируса папилломы человека, также у 5 (4,3%) женщин встречался 45 тип вируса. Данные генотипы были идентифицированы по амплификации участков гена E6 и могли сочетаться с одним или несколькими другими типами ВПЧ.

Заключение: Проведенный анализ показал, что распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в обследуемой группе составила 13,2%. Из 115 случаев ВПЧ 16 типа был выявлен у 23 (20%) пациенток, 18 типа — у 5 (4,3%) пациенток и 45 тип также у 5 (4,3%) пациенток. В 82 (71,3%) генотип не установлен.

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО/ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗЫ ALX148, БЛОКАТОРА CD47

О. Демин-мл., Е. Васильева

Место работы: *ООО «Инсисбио», Москва, Россия*

Эл. почта: *demin_jr@insysbio.com*

Цель: ALX148 представляет собой гибридный белок, состоящий из высокоаффинного блокатора CD47, связанного с неактивным Fc-фрагментом иммуноглобулина. Выбор оптимальных доз становится все более важным в клинических условиях и может основываться на оценке занятости рецептора-мишени (ЗР) и фармакодинамического (ФД) эффекта в месте действия. Однако прямое измерение эффекта ЗР и ФД в опухолевой ткани затруднительно. Механистическая фармакокинетическая (ФК) — ФД модель была разработана для прогнозирования занятости CD47 и ФД эффекта в опухолевых тканях для ALX148.

Материалы и методы: Разработанная полумеханистическая модель ФК/ЗР/ФД описывает ФК ALX148 и его распределение в опухолевых тканях неходжкинской лимфомы (лимфатические узлы, селезенка и костный мозг). Модель включает нелинейный клиренс ALX148 из-за связывания целевого рецептора CD47 и дальнейшей интернализации комплекса. ЗР CD47 была описана на эритроцитах и опухолевых клетках с учетом количества клеток и экспрессии CD47 (молекул на клетку). Значения параметров были найдены исходя из наилучшего описания клинических данных фармакокинетики и данных in vitro. Данные in vitro по стимуляции фагоцитоза ALX148 в присутствии антител, индуцирующих антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ), были использованы для оценки взаимосвязи ЗР-ФД. Клинические данные о ЗР на периферии использовались для валидации модели.

Результаты: Модель успешно описала дозозависимые клинические данные ФК и ЗР ALX148. Прогнозируемая средняя занятость CD47 в селезенке, лимфатических узлах и костном мозге во время лечения ALX148 в дозе 10 мг/кг QW составляла 98% (95% доверительные интервалы: 95%–99%), тогда как 30 мг/кг Q2W приводили к 99% занятости CD47 (95% доверительные интервалы: 98%–99%). Прогнозируется, что АЗКФ раковых клеток будет увеличиваться примерно в 1,8 раза при лечении обоими режимами ALX148: 10 мг/кг QW и 30 мг/кг Q2W. Доза 3 мг/кг приводила к более низкой индукции АЗКФ, чем 10 мг/кг: 1,6 против 1,8 (значение $p < 0,001$).

Заключение: Модель была успешно откалибрована и валидирована как в отношении in vitro, так и в отношении клинических данных по ALX148. Было спрогнозировано, что 10 мг/кг QW является оптимальной дозой ALX148 для занятости более 90% CD47 в опухолевых тканях для достижения максимальной индукции фагоцитоза, вызванного АЗКФ-стимулирующими антителами, такими как ритуксимаб. Этот подход может быть использован для подбора оптимальной дозы других анти-CD47 агентов с учетом их специфических особенностей, таких как связывающие свойства, размер и др.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ЗАНЯТОСТИ РЕЦЕПТОРОВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD40 И PD1

А. Дьяконова, О. Демин-мл., Д. Щелоков, О. Демин

Место работы: *ООО «Инсисбио», Москва, Россия*

Эл. почта: *diakonova@insysbio.com*

Цель: В настоящее время биспецифические моноклональные антитела набирают популярность в фармакологии как способ одновременного влияния на различные поверхностные молекулы иммунных и опухолевых клеток и модуляции их активности. В то время как антитела против одной мишени, такие как CD40 на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и PD1 на Т-клетках, широко используются в клинике для лечения различных форм рака, биспецифические антитела все еще находятся на ранних стадиях клинической разработки. Цель этого исследования состояла в том, чтобы предсказать фармакокинетику (ФК), занятость рецептора (ЗР) и оптимальную дозу для биспецифического антитела YH008 (разрабатываемого компанией Biocytogen) против CD40 и PD1 с использо-

ванием модели PBPK/RO (физиологически обоснованное моделирование ФК/ЗР).

Материалы и методы: Модель PBPK/RO описывает распределение антитела (МАТ) между физиологическими компартментами, транспорт через эндотелий, связывание с CD40 на дендритных клетках (ДК), В-клетках и макрофагах (Мф), и PD1 на CD4 и CD8 Т-клетках в иммунологических синапсах (ИС). Модель учитывает количество клеток, экспрессирующих молекулы-мишени и их лиганды, уровни экспрессии, клиренс антитела. Были рассмотрены два сценария связывания МАТ с CD40: случай, когда МАТ конкурирует с CD40L за сайт связывания, и случай, когда МАТ связывается с другим сайтом. Аффинность связывания YH008 с CD40 и PD1 человека были взяты из [1]. Модель была валидирована на данных фармакокинетики моноспецифических антител против CD40 и PD1. Были рассчитаны ЗР PD1 на CD4 и CD8 Т-клетках и CD40 для Мф, ДК, В-клеток и проценты тримерного комплекса (CD40-YH008-PD1). Оптимальная доза YH008 была выбрана на основе максимальной экспозиции/площади под кривой (ППК) тримеров в ИС между АПК и CD8 Т-клетками в опухоли.

Результаты: Моделирование показывает хорошее совпадение с экспериментальными данными ФК и ЗР для моноспецифических МАТ против PD1 (пембролизумаб) и CD40 (селикрелумаб, BI 655064). Для биспецифического антитела моделирование показывает, что конкуренция за сайт связывания CD40 между CD40L и МАТ не оказывает существенного влияния на ФК и ЗР. Модель предсказывает 99% ЗР на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и 98% ЗР на Т-клетках в крови при дозе 80 мг. В опухоли достигается 95% ЗР на АПК и 85% ЗР на Т-клетках, а также 5–6-кратное снижение числа комплексов PD1-PDL1 и практически полное разрушение комплексов CD40-CD40L в ИС, при дозе 240 мг. Была рассчитана дозовая зависимость для YH008 и оценена оптимальная доза по количеству тримеров и сигнальных комплексов в ИС.

Заключение: Модель PBPK/RO для биспецифического МАТ, основанная на физиологических уровнях иммунных клеток, экспрессии молекулы-мишени и параметрах связывания для антитела YH008 против CD40 и PD1, предсказывает ФК и ЗР в периферической крови и опухоли. Модель показывает, что конкуренция за сайт связывания CD40 между МАТ и CD40L не оказывает существенного влияния на ФК и ЗР. Была оценена оптимальная доза для максимального эффекта YH008.

Использованная литература: 1. Baihong Liu и др. (2021) Новое биспецифическое антитело PD1-CD40 YH008 индуцирует мощную противоопухолевую активность in vivo за счет PD1-зависимой активации передачи сигналов CD40, постер AACR2021

АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕТНЫХ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В 2021 Г.

И.Н. Петухова[1], Н.С. Багирова[1], О.Е. Хохлова[2], З.В. Григорьевская[1], В.А. Авдеева[2], Н.К. Фурсова[2], В.В. Агинова[1]

Место работы: *1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Серпухов, Россия*

Эл. почта: *irinapet@list.ru*

Цель: Проанализировать характеристики пациентов с нозокомиальными инфекциями и молекулярно-генетические характеристики штаммов Klebsiella pneumoniae, выделенных у этих пациентов.

Материалы и методы: Проанализированы 32 изолята K. pneumoniae, выделенных в 2021 г. от 32 пациентов в ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина». Для идентификации микробов использовали MALDI-ToF Biotyper (Bruker, Германия), для определения антибиотикочувствительности — Phoenix (BD, США) с интерпретацией по EUCAST-2021. Гены бета-лактамаз blaTEM, blaSHV, blaCTX–M, blaOXA-48, blaKPC, blaNDM определяли методом ПЦР.

Результаты: Средний возраст взрослых пациентов (n = 27) составил 56,4 года (22–80 лет), детей (n = 5) — 5,3 года (7 мес — 17 лет). Диагнозы у взрослых пациентов: рак толстой или прямой кишки (n = 6), рак пищевода/желудка (n = 5), рак поджелудочной железы (n = 4), рак мочевого пузыря (n = 2), рак/саркома матки (n = 2) и др. (n = 7); у детей: острый лимфобластный лейкоз, нефробластома, нейробластома, неходжкинская лимфома, медуллобластома (по 1 пациенту).

Плановые операции предшествовали выделению K. pneumoniae у 24/32 (75%) больных, в т. ч. резекция толстой кишки/гемиколэктомия (n = 5), гемигепатэктомия (n = 2), удаление забрюшинной опухоли (n = 2), гастрэктомия (n = 2), удаление опухоли гемиторакса (n = 1), резекция пищевода (n = 1), ГПДР (n = 1), экстирпация грудины (n = 1), экстирпация матки с придатками (n = 1). 4 больным были проведены малоинвазивные вмешательства (ЧЧХС, ТУР мочевого пузыря, стентирование мочеточника). 3 больным были выполнены экстренные операции. У 8 больных (25%) инфекционные осложнения возникли на фоне химио/лучевой терапии.

Резистентность к цефалоспоринам 3 поколения (по цефтазидиму) наблюдалась в 23/32 (28,1%) случаях, к карбапенемам (по меропенему) — в 13/32 (40,6%); к фторхинолонам (по ципрофлоксацину) — в 24/32 (75%); к аминогликозидам (по амикацину) — в 8/26 (30,8%) и к фосфомицину — в 5/25 (20,0%) исследованных случаев. Все штаммы были чувствительны к колистину.

Способность к продукции карбапенемаз была зарегистрирована у 16/32 штаммов (50,0%), в том числе у 10/32 (31,3%)

были выявлены гены blaOXA-48, у 2 (6,3%) — blaKPC, у 9-blaNDM (28,1%). В 7 случаях отмечалась совместная продукция карбапенемаз OXA-48 и NDM.

Заключение: Мультирезистентные штаммы K. pneumoniae — один из наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций у онкологических больных. У 50,0% зарегистрирована продукция ферментов карбапенемаз, что требует комбинированной антибиотикотерапии (с учетом антибиотикочувствительности) и может ухудшать результаты лечения как инфекционных осложнений, так и противоопухолевой терапии в целом.

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ И ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЗНО К ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ, КАК К ФАКТОРУ ВЛИЯЮЩЕМУ НА ОВ

С.З. Сафина, А.Н. Файрушина

Место работы: *ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им проф. Сигала М.З.», Казань, Республика Татарстан*

Эл. почта: *faina5.88@mail.ru*

Цель: Выявление намерения отказа от курения упациентов с ЗНО с целью исследования возможности внедрения специализированной программы.

Материалы и методы: Инициативной группой была разработана онлайн — анкета для опроса пациентов со стратификацией по курению, стажу, полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, уровнем образования, материального достатка, методами борьбы с курением, другими пристрастиями. Был проведен опрос 556 пациентов, находящихся на лечении в ГУАЗ «РКОД МЗ РТ им проф. Сигала М.З.», из них 262 человека имеют статус активного курильщика или недавно бросили курить.

Результаты: Бóльший процент курильщиков выявлен среди мужчин –89,3% возрастом старше 60 лет. Стаж курения более 5 лет у 81,9% пациентов; манифестация привычки до 18 лет у 57,6%. 67,1% опрошенных выкуривает более пачки сигарет в день; у 45% пациентов в анамнезе сопутствующие патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. 88,2% опрошенных пытались бросить курить, только 14% смогли бросили курить. Высокую мотивацию к отказу от курения имеет 63% из числа опрошенных пациентов. Лишь с 35% участников была проведена беседа медицинского персонала о вреде курения.

Заключение: Выявленная высокая комплаентность указывает на потребность оказания пациентам онкологических учреждений помощи в отказе от табака. Отказ от курения должен стать компонентом онкологического лечения. Механизмы помощи пациентам в прекращении употребления табачных изделий нужно интегрировать в онкологическую службу для достижения лучших результатов лечения и увеличения выживаемости.

ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОРИЕНТИРОВАННАЯ ИГРА — ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ИНТЕРАКТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ОНКОЛОГИЯ» В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

А.Ф. Лазарев, В.Д. Петрова, И.М. Захарова, Д.И. Ганов

Место работы: *ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава Росиия, Барнаул, Россия*

Эл. почта: *valent_04@mail.ru*

Цель: Оценить эффективность методики профессионально ориентированной игры в процессе изучения дисциплины «онкология» в медицинском университете.

Материал и методы: В Алтайском государственном медицинском университете (АГМУ) на платформе дистанционного обучения (Moodle) кафедра онкологии, лучевой терапии с курсом ДПО размещает материалы по тематикам цикла: видеофильмы, лекции, презентации, ситуационные задачи, тесты, решая которые, студенты автоматически получат оценку в баллах. В симуляционном центре АГМУ сконцентрированы муляжи (фантомы) для отработки практических навыков по диагностике и лечению онкологических заболеваний. Для коммуникации со студентами преподаватели используют социальные сети, электронную почту, платформу Zoom, другое. Для разбора клинических случаев на семинарах внедрены методы проведения интерактивных методик обучения: дискуссии (круглые столы и др.), игровые формы (проведение консилиумов с членами — студентами).

Клинические случаи разбирали в игровых формах, где студенты играли роли членов консилиума: хирурга-онколога, радиотерапевта, химиотерапевта и руководителя консилиума и лечащих врачей, которые представляли на консилиуме пациентов для определения оптимальной тактики специального лечения.

Занятия проходили в смешанном режиме: утром — в очном формате, после обеда — в режиме on line (для волонтёров и студентов, работающих в ковидных госпиталях). Оценка эффективности обучения (анонимное анкетирование по разработанным анкетам) проводилась в динамике ежемесячно. За период 2021–2022 годы было проанкетировано 452 студента 6-ого курса по специальности лечебное дело. При наличии отрицательной информации тактика преподавателей была гибкой и в срочном порядке проводилась коррекция.

Результаты: По мере отработки методик и набора практического опыта знания студентов значительно улучшались, что выразилось в повышение баллов за итоговое тестирование. Наиболее эффективными формами обучения были признаны игровые формы — организация консилиумов, решение ситуационных задач. Вместе с тем, увеличилась нагрузка на преподавателей в связи с частыми консультациями в течение дня, включая вечернее время.

Заключение: Особенностями преподавания дисциплины «онкология» в современных условиях являются: постоянное совершенствование методов преподавания; гибкость и разнообразие форм и методов преподнесение предмета; постоянная обратная связь, частое общение со студентами вне занятий (в «нерабочее» время).
Профессионально ориентированная игра является наиболее эффективным методом интерактивного обучения дисциплины «онкология» в современных условиях.

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

П.С. Феоктистова[1], Е.А. Азарова[2], Д.М. Волкова[3], А.А. Емельянова[4], А.К. Игламов[4], А.З. Исянгулова[4], М.С. Мажбич[5], К.В. Меньшиков[6], Ю.И. Мурзина[7], А.А. Поляков[8], В.В. Саевец[9], А.А. Хрящёв[10], М.Ю. Федянин[11,12], А.А. Трякин[12], В.В. Карасева[13,14], С.А. Тюляндин[12]

Место работы: *1. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ г. Москвы, Москва, Россия; 2. ГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер», Кострома, Россия; 3. ГБУЗ «ООД № 2», Магнитогорск, Россия; 4. ГАУЗ «РКОД МЗ РТ», Казань, Республика Татарстан; 5. БУЗ «Омский клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; 6. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа, Россия: 7. ОГБУЗ Онкологический Диспансер, Биробиджан, Россия; 8. ОГАУЗ «Томский*
Областной Онкологический Диспансер», Томск, Россия; 9. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; 10. ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; 11. ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия; 12. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 13. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 14. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия

Эл. почта: *paolaf@mail.ru*

Введение: На 11 сентября 2022 г. в мире зарегистрировано 608297009 заболевших новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 и 6513701 летальных исходов, связанных с этим заболеванием. В Российской Федерации с начала пандемии всего заболели 20066610 человек, и зарегистрировано 385348 летальных исходов [1].
Продолжают оставаться актуальными вопросы о влиянии COVID-19 на течение онкологического заболевания и не вызывает сомнений важность разработки клинических рекомендаций, учитывающих особенности ведения пациентов с онкологическими заболеваниями в период пандемии особо опасных инфекций. Российское общество клинической онкологии инициировало онлайн-опрос для врачей-специалистов, для определения оптимальной тактики ведения пациентов различных локализаций в период пандемии COVID-19.

Цель: Изучить особенности течения онкологического заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции.
Материалы и методы: В опросе приняли участие онкологи 24 регионов Российской Федерации из 9 Федеральных округов. Использовалась специально разработанная анкета. Данные о пациентах были внесены в единую базу EXCEL. Для сопоставления ранговых корреляций был использован критерий Спирмена.
Результаты: Предоставлены данные 1055 пациентов, из них 451 (42,74%) мужчины и 604 (57,25%) женщины с установленным диагнозом COVID-19 и онкологическими заболеваниями различной локализации. 178/1055 (16,87%) пациентов с диагнозом рак молочной железы, 176/1055 пациентов (16,68%) с диагнозом колоректальный рак, 125/1055 (11,85%) рак предстательной железы, 91/1055 (8,63) рак яичников, 71/1055 (6,72%) немелкоклеточный рак легкого, 52/1055 (4,93%) — рак желудка, 52/1055 (4,93%) — рак эндометрия, 46/1055 (4,36%) рак почки, 37/1055 (3,51%) с диагнозом злокачественные новообразования головы и шеи, прочие заболевания составили 21,52% (227/1055). Средний возраст пациентов на момент диагностики новой коронавирусной инфекции составил 58,7 лет. У 108/1055 (10,23%) пациентов была диагностированы различные сопутствующие заболевания. Диагноз COVID-19 у преимущественного большинства онкологических пациентов был подтвержден ПЦР тестом — 967/1055 (91,66%) у 73/1055 (6,92%) диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен на основании повышения антител (IgG и IgM), и клинических данных с учетом эпидемиологической обстановки и у 15/1055 (1,42%) диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен только на основании клинической картины. До заболевания COVID-19 только 163/1055 (15,45%) были вакцинированы. Бессимптомно заболевание перенесли 205/1055 пациентов (19,43%), COVID-19 легкой степени тяжести был диагностирован у 517/1055 (49,0%), средней — 268/1055 (25,4%), тяжелой степени у 61/1055 (5,78%), критической 4/1055 (0,38%). Пневмония была диагностирована у 706/1055 (66,92%) пациентов, подтверждена данными КТ у 437/1055 (41,42%) пациентов, рентгенологическими данными у 6/1055 (0,57%) пациентов, у 6/1055 (0,57%) диагноз пневмонии был установлен клинически. Необходимо отметить, что все случаи тяжелого, либо критического течения COVID-19 были отмечены у не вакцинированных пациентов 64/65 (98,46%). Кроме того, была выявлена корреляция тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции с возрастом пациентов, наиболее часто случаи тяжелого и критического течения были отмечены в группе пациентов старше 66 лет ($p < 0,05$).
973/1055 (92,23%) онкологических пациента полностью выздоровели от коронавирусной инфекции, у 57/1055 (54,03%) течение инфекционного заболевания сопровождалось осложнениями, период терапии и восстановления был длительным, потребовал вмешательство врачей других специальностей.

У 25/1055 (2,37%) онкологических пациентов летальный исход был вызван COVID-19. Летальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции были отмечены при раке головы и шеи в 6/1055 (0,57%), при колоректальном раке у 5/1055 (0,47%) пациентов, при раке молочной железы у 4/1055 (0,38%), у 2/1055 (0,19) пациентов при раке яичников и по 1/1055 (0,09%) пациенту с диагнозом рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, опухоли первичных множественных локализаций, базально клеточный рак кожи, лимфома Ходжкина, неходжскинская лимфома, рак шейки матки, немелкоклеточный рак легкого.

В основном летальные исходы после перенесенного COVID-19 коррелировали с распространенностью опухолевого процесса: при местно-распространенном и метастатическом раке от COVID-19 умерло 18/25 (72,0%), в 7/25 (28,0%) от COVID-19 умерли пациенты с локализованной стадией опухоли, после радикального лечения. Необходимо также отметить, что все летальные исходы 23/25 (92%), за исключением 2/25 (8%) были отмечены у пациентов, которые получали противоопухолевую лекарственную терапию.

Необходимо также отметить, что в настоящем регистре тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов коррелировала с наличием пневмонии в 100%, но связи развития пневмонии, при инфицировании COVID-19 с локализацией опухолевого процесса получено не было, только у 4/1055 (0,38%) пациентов с диагнозом рак легкого было отмечено тяжелое течение новой коронавирусной инфекции и диагностирована пневмония.

Прогрессирование опухоли в виде отдаленного метастазирования после перенесенного COVID-19 отмечено у 101/1055 (9,57%), из них у 82/101 (81,19%) пациентов с местно-распространенным/метастатическим процессом и только у 19/101 (18,81%) пациентов с локализованной стадией опухолевого процесса, однако у 10/19 (52,63%) пациентов с прогрессированием опухоли после перенесенного COVID-19 было отмечено наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, хронический панкреатит).

Выводы: в период пандемии, вызванной SARS-CoV-2 необходимо обратить особое внимание на онкологических пациентов с распространенным опухолевым процессом, на пациентов старшей возрастной группы и больных, получающих противоопухолевое лечение. Оптимально вакцинировать пациентов для предупреждения случаев тяжелого течения COVID-19 до начала лечения онкологического заболевания.

Кроме того, фактором риска тяжести течения COVID-19 у онкологических пациентов является наличие сопутствующей патологии, и эти больные нуждаются в совместном ведении с профильными специалистами, вакцинации, мероприятий по снижению риска заражения, либо, возможно применения более активных опций в лечении новой коронавирусной инфекции.

1. Роспотребнадзор, https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

При поддержке ООО Новартис Фарма и Bristol Myers Squibb

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ СРЕДИ ВРАЧЕЙ-ОНКОЛОГОВ

К.О. Кондратьева[1,2], С.З. Сафина[3], Т.Ю. Семиглазова[1,4], В.В. Карасева[5,6], С.А. Тюляндин[7]

Место работы: *1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Москва, Россия; 3. ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. Сигала М.З.», Казань, Республика Татарстан; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 5. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва, Россия; 6. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 7. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *karaseva@russco.org*

Актуальность: Синдром эмоционального выгорания (СЭВ) характеризуется истощением физических и психических ресурсов в ходе деятельности человека, в том числе профессиональной. Врачи-онкологи, как представители помогающей профессии имеют значительное количество факторов риска эмоционального выгорания, среди которых хроническая напряженность психоэмоциональной деятельности, дестабилизирующая организация деятельности, повышенная ответственность за исполняемые функции, неблагополучная психологическая атмосфера, психологически трудный контингент. Синдром эмоционального выгорания имеет влияние не только на профессиональную деятельность, но и затрагивает все сферы жизни человека, значительно снижая общее качество жизни. В связи с этим актуальным остается вопросы профилактики и коррекции СЭВ среди врачей онкологического профиля.

Цель: Определение распространенности и степени выраженности синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) у специалистов онкологических учреждений России как результата хронического стресса на рабочем месте.

Материалы и методы: Описательные методы статистического анализа данных опроса 245 врачей-онкологов.

Результаты: В 2020–2022 гг. Российским обществом клинической онкологии было проведено исследование синдрома эмоционального выгорания с учетом меняющихся условий социально-культурного контекста работы врача-онколога: пандемии COVID и ее влияния на эмоциональное и физическое напряжение в рамках профессиональной деятельности.

В исследование было включено 245 человек (169 женщин, 76 мужчин) из различных регионов России. Средний возраст по выборке составил 37,9 лет. Отмечена тенденция

сохранения уровня СЭВ среди врачей онкологов по сравнению с 2020 г (78%) — 77,1% врачей-онкологов отметили признаки эмоционального выгорания, выраженные в постоянном физическом и эмоциональном напряжении, истощении ресурсов. В данной подгруппе выявлено влияние факторов, повышающих риск формирования СЭВ: молодой возраст (средний возраст составил 38,2 г.), общий рабочий стаж (средний показатель — 12,8 лет), продолжительный рабочий день (средняя продолжительность — 9,26 час.), количество принимаемых пациентов в день (среднее количество — 23,01 пац.), нехватка времени на взаимодействие с семьей (32,6%).

Не отмечали признаков эмоционального выгорания 22,8% врачей-онкологов, при этом указывали на возникающие реакции физического и эмоционального напряжения в процессе работы. Среди факторов, снижающих риск СЭВ можно выделить средний возраст (47,7 г.), большой стаж работы (средний показатель — 17,3 г.), среднюю продолжительность рабочего дня (8,5 час.), количество пациентов в день (19,9 пац). Данные, полученные в исследовании 2022 года, во многом подтверждают ранее проведенное исследование — при анализе индивидуальных показателей с учетом возраста и этапа становления специалиста в профессии менее всего оказались подвержены СЭВ люди старшего возраста с большим опытом работы, что свидетельствует о профессиональной адаптации.

Среди других факторов, способствующих снижению СЭВ можно отметить положительное отношение к профессиональной деятельности (профессиональный интерес и рост), условия труда (возможность иметь перерывы, отсутствие давления со стороны руководства, позитивная атмосфера в коллективе), возможности эмоциональной самореализации (ощущение собственной значимости, помощь пациенту).

Половые различия, работа в условиях пандемии COVID не оказали влияния на формирование признаков СЭВ.

Заключение: В течение последних двух лет уровень эмоционального выгорания остается на высоком уровне среди молодых врачей-онкологов России, что требует повышенного внимания к проблеме СЭВ, разработки программ профилактики и коррекции с учетом специфики деятельности специалистов и таких факторов риска повышения эмоционального выгорания, как высокие эмоциональные и физические нагрузки, низкая социально-ролевая вовлеченность (семья, друзья).

МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ, СТРАТИФИЦИРОВАННАЯ ИЛИ ПРЕЦИЗИОННАЯ?

М.Ю. Рыков, И.С. Долгополов

Место работы: *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия*

Эл. почта: *wordex2006@rambler.ru*

Цель: Повышение эффективности медицинской помощи.

Материалы и методы: Проведен поиск научных статей, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в Pubmed, WoS, Scopus и РИНЦ. Проанализировано 72 статьи, посвященных персонализированной медицине, из которых 62 включены в обзор.

Результаты: Персонализированная медицина. В контексте программы финансирования ЕС инвестируют в «персонализированную медицину» с момента начала 7-й Европейской рамочной программы исследований и технологического развития в 2007 году. Текущие инвестиции включают программу Horizon 2020 и ее Инициативу инновационных лекарственных средств, нацеленную на ускорение развития эффективных профилактических и диагностических средств. В 2015 г. Европейская комиссия разработала определение, согласно которому персонализированная медицина относится к медицинской модели, использующей характеристику фенотипов и генотипов людей (например, молекулярное профилирование, медицинская визуализация, данные об образе жизни) для адаптации терапевтической стратегии для конкретного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеванию и/или обеспечения своевременной и целенаправленной профилактики.

Стратифицированная медицина. Некоторые отстаивают «стратифицированную медицину» как более предпочтительный термин по сравнению с «персонализированной медициной», что отражает критику последней. ВОЗ утверждала, что «стратификация» более точно «отражает реалистичные эффекты лекарств на уровне населения, в то время как термин «персонализированная медицина» отражает, возможно, чрезмерно амбициозные перспективы индивидуализированного выбора и разработки уникальных лекарств». Академия медицинских наук Великобритании приняла концепцию «стратификации» вместо «персонализации», определив ее как «группировку пациентов на основе риска заболевания или реакции на терапию с использованием диагностических тестов или методов». Прецизионная медицина. В контексте политики США произошла волна «ребрендинга» или риторической реформы, когда лидеры мнений отказались от термина «персонализированная медицина» в пользу «прецизионной» медицины. В отчете «На пути к точной медицине» за 2011 г Национальный исследовательский совет Национальной академии наук США поощрял исследования «точ-

ной медицины», описывая их как имеющие «конечную точку», позволяющую «отобрать подгруппу пациентов с общей биологической основой заболевания, которым с наибольшей вероятностью будут полезны лекарственные препараты или другое лечение».

Заключение: Направления персонификации: 1. Специфические для мутаций методы лечения (терапия, направленная на коррекцию генных дефектов, клеточная и таргетная терапия рака). 2. Персонализация стратегий раннего обнаружения (создание индивидуальных профилей онкомаркеров, холестерина и т. п. для конкретного человека, возрастной группы). 3. Индивидуальная профилактика заболеваний (скрининг колоректального рака: повышение общей выживаемости и снижении риска смерти от рака у пациентов, принимающих послеоперационный аспирин, если у них обнаружена соматическая мутация в гене PIK3CA по сравнению с пациентами, у которых рак имел ген PIK3CA «дикого типа»). 4. Тестирование персонализированных лекарств (ДНК секвенирование — подбор таргетных препаратов под конкретный дефект гена или его продукта, уровень экспрессии PD-L1 или CTLA для ингибиторов контрольных точек). 5. Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья (методики экзомного и полногеномного секвенирования ДНК для выявления рисков)

■ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МАСТЭКТОМИЯ У НОСИТЕЛЬНИЦЫ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ PTEN И CHEK2, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗНЫЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Т.П. Казубская[1], М.Б. Курбанова[1], Ф.Х. Шиднова[1], В.М. Козлова[1], О.Т. Хван[1], С.Н. Михайлова[1], С.С. Сорокина[2], Л.В. Мехеда[1]

Место работы: *1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия*

Эл. почта: *oncogen5@ronc.ru*

Цель: Прогресс в развитии геномных технологий и расширение генетического тестирования привели к идентификации герминальных мутаций у одного индивида в двух и более специфических генах, связанных с развитием неоплазий. Цель исследования. Привести клинический случай сочетания герминальных, патогенных вариантов генов PTEN и CHEK2, ассоциированных с разными неопластическими синдромами, чтобы оценить особенности фенотипического проявления обнаруженного у пациентки генотипа.

Материалы и методы: Молекулярно-генетическое исследование панели из 415 генов ассоциированных с раком проводилось методом секвенирования нового поколения (NGS), с использованием прибора NextSeq500 (Illumina, США). Хирургическое лечение проведено в объеме двусторонней мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантами.

Результаты: У пациентки 14 лет с множественными узлами в молочных железах, узлами в щитовидной железе, липомами и другими дерматологическими образованиями, обнаружены мутации в генах PTEN и CHEK2, ответственные за неопластические синдромы (Cowden и Ли-Фраумени тип 2). Этот феномен, включающий комбинацию патогенных мутаций в разных генах, получил название: мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий или «Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS)». Необычно агрессивное течение заболевания, при котором практически вся ткань в железах представлена фиброаденомами, стало причиной профилактической мастэктомии.

Заключение: Описанный случай феномена мультилокусного аллельного синдрома наследственной неоплазии связан с более тяжелой клинической манифестацией. Знание генетически обусловленных неоплазий, связанных с этим неопластическими синдромами, позволит разработать стратегию мониторинга, профилактических мероприятий, целенаправленное лечение. Информация о категории пациентов с сочетанием герминальных, патогенных мутаций станет в будущем все более узнаваемой.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИЛИКОНОВЫХ ОРБИТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТОВ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

А.А. Яровой, А.В. Котельникова, В.А. Яровая

Место работы: *ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *nastzue@gmail.com*

Цель: Представить опыт первичной имплантации силиконовых орбитальных эндопротезов пациентам с ретинобластомой (РБ).

Материалы и методы: Формирование культи опорно-двигательного аппарата с имплантацией первичного силиконового орбитального протеза было проведено у 24 детей (24 глаза) с РБ. Диаметр имплантов, используемых у детей составлял от 16 до 18 мм. Имплантация была выполнена при отсутствии экстрабульбарного роста опухоли и инвазии зрительного нерва, что было подтверждено интраоперационно при микроскопическом исследовании.

Результаты: Во всех случаях был достигнут удовлетворительный косметический эффект. Никаких рецидивов

опухоли не наблюдалось в течение среднего периода наблюдения 20,5 месяцев (диапазон от 3 до 79 месяцев). Осложнения, выявленные у 4 пациентов с силиконовыми эндопротезами, были успешно устранены. Внешняя лучевая терапия была проведена в 3 случаях и не вызвала дальнейших осложнений. Замена импланта была выполнена в двух случаях.

Заключение: Имплантация первичного орбитального эндопротеза у детей с РБ является безопасным и необходимым методом косметической реабилитации с учетом отсутствия рецидива опухоли в орбите в течение периода наблюдения до 79 месяцев и редких осложнений в послеоперационном периоде. Широкий диапазон размеров позволяет использовать этот тип имплантатов у детей в возрасте до 1 года. Замена эндопротеза с компенсацией объема орбиты и косметическим назначением возможна при полной ремиссии опухоли у детей, которые регулярно наблюдаются.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С САРКОМАМИ ЮИНГА ВЫСОКОГО РИСКА: ПОКАЗАНА ЛИ ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА?

И.С. Долгополов, Г.Л. Менткевич, М.Ю. Рыков

Место работы: *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия*

Эл. почта: *wordex2006@rambler.ru*

Цель: Повышение выживаемости пациентов с ОССЮ высокого риска

Материалы и методы: В 1999–2018 гг. 73 пациента (М/Д-42/31) с опухолями семейства саркомы Юинга (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 рецидивов). 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-й день, доксорубицин 37,5 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1,2-й день и винкристин 1,5 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни. Циклы 2 и 4 состояли из ифосфамида 2400 мг/м²/сут в 1–5-й дни и VP-16100 мг/м²/сут в 1–5-й 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/м²/140 0 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) x106 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.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НЕФРОБЛАСТОМАМИ

А.В. Хижников[1], А.Б. Рябов[2], М.Ю. Рыков[3]

Место работы: *1. ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия*

Эл. почта: *wordex2006@rambler.ru*

Цель: Выбор оптимальной хирургической тактики у пациентов с нефробластомой.

Материалы и методы: Представлен первый опыт в проведении лапароскопических резекций почки при нефробластоме, включая уникальный опыт в проведении одно-

моментной двухсторонней лапароскопической резекции почек при билатеральной нефробластоме.

Результаты: Клинический случай № 1. У девочки 5 лет при плановой диспансеризации по данным УЗИ выявлено новообразование правой почки, ребенок госпитализирован в урологическое отделение клиники. При компьютерной томорафии визуализированы объемные образования: 38х36х35 мм в центральной части правой почки и 9х8 мм в верхнем полюсе левой почки. Выполнена гильотинная биопсия опухоли правой почки. По результатам гистологического исследования выявлена нефробластома. Ребенку проведена неоадьювантная химиотерапия по протоколу UMBRELLA SIOP-RTSG 2016. При контрольной КТ: размеры образования в правой почке сократились до 19х14х22 мм, в левой — 8х³х7 мм. Выполнена одномоментная лапароскопическая резекция обеих почек. Длительность послеоперационного пребывания в ОРИТ составила 1 сутки. Гистологическое исследование послеоперационного материала показало отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, интактный край резекции (R0) с обеих сторон, в обеих почках локальная стадия 1, нефробластома бластемный вариант. Пациентка получала програмную терапию по ветке для 1-й локальной стадии, группы высокого гистологического риска: режим AVD 27 недель. На момент написания статьи пациентка в клинико-инструментальной ремиссии в течение 6 месяцев.

Клинический случай № 2. У девочки 7 лет при плановой диспансеризации по данным УЗИ выявлено новообразование правой почки. При компьютерной томорафии у ребенка визуализировано объемное образование 45х44х44 мм, в обоих легких определялись множественные субплевральные очаги до 5 мм в диаметре, идентифицированные как метастатическое поражение. Выполнена гильотинная биопсия опухоли правой почки. По результатам гистологического исследования выявлена нефробластома. Ребенку проведена неоадьювантная химиотерапия по протоколу UMBRELLA SIOP-RTSG 2016: 6 недель ПХТ препаратами винкристин, дактиномицин и докосрубицин, согласно программе лечения нефробластомы IV стадии. При контрольной КТ размеры образования в правой почке сократились до 11х11х22 мм. Очаговые изменения в обоих легких — без динамики. Выполнена лапароскопическая резекция правой почки. Длительность послеоперационного пребывания в ОРИТ составила 1 сутки. Гистологическое исследование послеоперационного материала показало отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, интактный край резекции (R0), локальная стадия 1, нефробластома регрессивный тип — группа промежуточного риска. Учитывая очаговое поражение легких, пациентке инициировано проведение програмной ПХТ согласно ветке для пациентов с IV стадией болезни. Курс послеоперационной ПХТ начат на 10-е сутки после операции. Параллельно проведению послеоперационной ПХТ ребенку последовательно выполнены торакотомия справа с резекцией правого легкого и торакотомия слева с резекций левого легкого. Удалено в общей сложности более 30 участков легкого с очаговыми уплотнениями. Гистологически во всех участках — фрагменты легкого с лимфоидной тканью. Ребенок был обсужден на консилиуме: учитывая отсутствие опухолевого поражения легких по данным гистологического исследования, заболевание рестадировано и определена 1 стадия, группа промежуточного риска. Ребенку финализирована 4-х недельная ПХТ препаратами винкристин и дактиномицин. На момент написания статьи у ребенка клинико-инструментальная ремиссия на протяжении 11 месяцев.

Заключение: Тщательный отбор пациентов, определение четких показаний и противопоказаний к малоинвазивным вмешательствам в детской онкологии делает возможным выполнение лапароскопической резекции почки при нефробластоме (1 стадия, периферическое расположение опухолевого узла с преимущественно экстраренальным ростом, ответ на химиотерапию, отсутствие кистозного компонента опухоли). Нарушение описанных критериев может дискредитировать метод, а также поставить под угрозу жизнь ребенка. Проведение интраоперационной УЗИ-разметки является необходимым условием безопасного и радикального выполнения лапароскопической резекции почки при нефробластоме. При подозрении на нерадикальность операции, показано интраоперационное срочное гистологическое исследование с целью определения чистоты краев резекции и изменение объема операции по показаниям вплоть до конверсии на открытый доступ.

■ ТЕЗИСЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ «ГАММА-НОЖА» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

И.Ю. Жерко

Место работы: *ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь*

Эл. почта: *zherko.irina@mail.ru*

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) демонстрирует удовлетворительные результаты в отношении локального контроля опухоли и выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи. Однако практически отсутствуют исследования, направленные на установление зависимости частоты и тяжести осложненийот начальных характеристик опухоли и дозовых параметров СРХ.

Целью настоящего исследования явился анализ частоты развития постлучевых осложнений, а также взаимосвязи клинических характеристик опухоли и дозиметрических параметров стереотаксической радиохирургии и вторичной глаукомы.

Материал и методы: В проспективное исследование включен 61 пациент с меланомой хориоидеи cT1–4N0M0. Медиана предписанной дозы на край опухоли по 50% изодозе составила 30 Гр, (23–35 Гр). Непосредственный эффект лечения оценивался как положительный во всех случаях, кроме усиления кровотока по данным УЗИ, увеличения объёма опухоли более чем на 20% от ранее определяемого очага поражения по данным МРТ. Для выявления факторов, влияющих на развитие осложнений, был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, ROC-анализ для статистически значимых переменных.

Результаты: За период наблюдения (медиана 18 месяцев) уровень локального контроля составил 96,7%. Отсутствие объективного ответа на лечение было зарегистрировано в 2 случаях в сроки 28 и 30 месяцев после лечения. Вторичная катаракта после СРХ развилась в 4 (9,3%) случаях, постлучевая оптикоретинопатия — в 10 (16,4%) случаях, вторичная отслойка сетчатки или прогрессирование имевшейся на момент постановки диагноза отслойки сетчатки зарегистрировано в 8 (13,1%) случаев, вторичная глаукома — в 7 (11,5%) случаях. Уровень сохранения глазного яблока в течение 2 лет после лечения составил 84,0 ± 6,1%. Для параметра объёма опухоли площадь под кривой составила 0,92 (95% ДИ 0,84–1,00) с точкой отсечения 838,1 мм³. При объёме опухоли менее данного показателя кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы составила 4,8%. В случае опухолей объёмом равным или превышающим рассчитанное значение за период наблюдения вторичная глаукома развилась в 57,4% случаев Для параметра толщины опухоли площадь под кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,63–0,93) с точкой отсечения 7,6 мм. При толщине опухоли менее 7,6 мм кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы составила 4,3% за период наблюдения, при толщине опухоли больше указанного показателя — 51%

Заключение: При лечении опухолей объёмом более или равном 838,1 мм³.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ FLOT ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

К.А. Оганян[1], А.А. Мусаелян[1,2], С.В. Лапин[1], Т.В. Купенская[1], А.А. Свечкова[1], М.А. Беляев[1], А.А. Захаренко[1], С.В. Орлов[1,2]

Место работы: *1 ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи, Россия*

Эл. почта: *oganyankarina00@gmail.com*

Цель: Определение молекулярных предиктивных маркеров эффективности периоперационной химиотерапии FLOT у пациентов с местнораспространенным раком желудка (РЖ).

Материалы и методы: Ретроспективное исследование включало 185 пациентов. Во всех собранных образцах определен статус HER2 и микросателлитной нестабильности (МСН). Из них 45 пациентов с местнораспространенным T2–4N1–2M0 РЖ, которым выполнена гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2 и проведена периоперационная химиотерапия в режиме FLOT. Определение МСН осуществлялось с помощью маркеров NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26 путем фрагментного анализа. Обнаружение амплификации гена HER2 проводили с использованием флуоресцентной гибридизации in situ. Также 19 пациентам проводилось определение изменения копийности генов FGFR1, FGFR2, KRAS, MET, EGFR, CCND1, MYC с помощью мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов. Конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективных ответов (ЧОО).

Результаты: Наличие МСН было выявлено в 4,8% (9/185) случаев РЖ. Показана взаимосвязь МСН с пожилым возрастом (p = 0,005), низкой степенью дифференцировки (p = 0,011), наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (p = 0,0004) и высоким предоперационным уровнем Ca72–4 (p = 0,025). Распространенность амплификации HER2 составила 7,5% (14/185) и была ассоциирована с низкой степенью дифференцировки (p = 0,048) и метастазированием в регионарные лимфатические узлы (p = 0,037). ВБП у пациентов с HER2-положительным РЖ, получавших периоперационную химиотерапию FLOT (4/45), была достоверно ниже, чем у больных с HER2-отрицательным РЖ: медиана составила 156 и 317 дней соответственно (p = 0,0006). Корреляции между альтерацией и объективным ответом не было выявлено (p = 1,0). ВБП у больных РЖ с амплификацией KRAS (3/19) была достоверно ниже по сравнению с пациентами без амплификации KRAS: медиана составила 98 и 327 дней соответственно (p < 0,0001). Не было связи между увеличением количества копий KRAS и ЧОО (p = 1,0). Для МСН и других изученных маркеров не было обнаружено статистически значимой связи с ВБП и ЧОО (p > 0,05).

Выводы: Наличие HER2 и амплификации KRAS могут служить предиктивными маркерами неэффективности периоперационной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов с местнораспространенным РЖ.

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА АДРЕНОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ МИТОТАНОМ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

Э.Э. Порубаева

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *porubaeva.erika@bk.ru*

Обоснование: В настоящее время митотан является безальтернативным по эффективности препаратом в терапии адренокортикального рака (АКР) [1]. Однако высокая токсичность, а также противоречивые данные о его влиянии на выживаемость ставят под сомнение целесообразность назначения митотана у определенных групп пациентов. В качестве предикторов эффективности рассматриваются уровни иммунореактивности большой субъединицы рибонуклеотидредуктазы M1 (RRM1), цитохрома P450 2W1 (CYP2W1) и фермента стерол-О-ацилтрансферазы-1 (SOAT1).

Задачи: Проанализировать безрецидивную выживаемость (БРВ) в зависимости от экспрессии RRM1, CYP2W1 и SOAT1 в двух группах пациентов старше 17 лет с АКР, одна из которых получает терапию митотаном, а другая находится на динамическом наблюдении.

Материалы и методы: Выполнено патоморфологическое исследование операционного и консультативного материала пациентов, получивших лечение с 2005 по 2020 год. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к RRM1, CYP2W1, SOAT1 с разведением в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Для анализа связи БРВ с изучаемыми факторами (экспрессия RRM1, CYP2W1 и SOAT1) выполнен независимый и мультивариантный регрессионный анализ с включением факторов в анализ методом Каплана-Мейера с последующими попарными сравнениями методом log-rank тест.

Результаты: В исследование были включены 62 пациента с АКР, основная и контрольная группы включали 29 и 33 пациента, соответственно. Низкая и умеренная экспрессия RRM1, SOAT1 и CYP2W1 при отсутствии противоопухолевой терапии ассоциировалась с лучшей БРВ в сравнении с пациентами, получающими лечение митотаном (p = 0,037, 0,020, 0,001, соответственно).

Обсуждение: При низкой экспрессии RRM1, SOAT1и CYP2W1 применение митотана нежелательно ввиду статистически достоверного ухудшения БРВ в группе пациентов, получающих данный препарат. Однако решение о назначении противоопухолевой терапии должно быть принято химиотерапевтом с учетом комплексной оценки всех факторов индивидуально для каждого пациента.

Выводы: Оценка иммунореактивности RRM1, SOAT1 и CYP2W1 открывает новые возможности персонализированной терапии митотаном при АКР.

КОМБИНАЦИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА С MFOLFOX-6 + БЕВАЦИЗУМАБ В 1 ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР).

М.И. Служев[1,2], В.В. Семиглазов[1,2], Д.Х. Латипова[1,3], А.В. Новик[1,3], Г.М. Телетаева[1], А.И. Семенова[1], С.А. Проценко[1], С.М. Шарашенидзе[1], Ш.А. Джалилова[1], Б.С. Каспаров[1], К.Е. Хидишян[1], А.Б. Абдукеримова[1], В.А. Загоруйко[1], Д.О. Юрлов[1], Е.В. Ткаченко[1], А.В. Малек[1], Т.Ю. Семиглазова[1,4].

Место работы: *1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;2. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *sluzhemaxim@mail.ru*

Обоснование: По данным 2020 года колоректальный рак лидирует в структуре онкологической смертности в России. Изучается роль плазмафереза с целью повышения переносимости и эффективности лекарственного лечения больных мКРР путем элиминации внеклеточных нановезикул (ВНВ).

Задача: Оценить непосредственную эффективность и безопасность комбинации плазмафереза с mFOLFOX6 + бевацизумаб в 1 линии терапии мКРР.

Материалы и методы: Представлены промежуточные результаты по оценке эффективности и безопасности комбинации плазмафереза с mFOLFOX6 + бевацизумаб в 1 линии терапии мКРР. В основной группе (n = 21) пациенты получали терапию mFOLFOX6 + бевацизумаб в сочетании с плазмаферезом перед первыми тремя циклами терапии. В контрольной группе (n = 30) проводилась стандартная терапия без плазмафереза. В обеих группах анализировалась концентрация ВНВ в плазме до и после каждого цикла системной терапии. Группы существенно не различались по всем показателям; производилась псевдорандомизация. Объективный ответ оценивали по критериям RECIST v. 1.1, оценку качества жизни — с помощью опросника EORTC-QLQ30, оценку нежелательных явлений — по шкале NCI–CTCAE 5.0.

Результаты: Объективный ответ на лечение был сопоставим между группами и составил 50% в основной группе против 43% в контрольной, p = 0,568. В группе плазмафереза отмечена меньшая частота нежелательных явлений:

частота анемии 1–2 степени составила 33% против 67%, p = 0,037; частота тромбоцитопении 1–2 степени — 0% против 27%, p = 0,018. В основной группе отмечено повышение качества жизни (КЖ) по следующим шкалам: физическое функционирование (медиана 6% [0%; 8,5%] против 0% [–7%; 0%], p = 0,001), эмоциональное функционирование (медиана 8% [0%; 9%] против 0% [–8%; 2%], p = 0,008), диарея (медиана 0% [–33%; 0%] против 0% [0%; 0%], p = 0,011) и слабость (медиана –11% [–11%; 13%] против 11% [11%; 22%], p = 0,007).

Выводы: Полученные промежуточные результаты свидетельствуют о снижении нежелательных гематологических явлений и о повышении КЖ у больных, получающих в 1 линии терапии плазмаферез в комбинации с mFOLFOX-6 + бевацизумаб.

НАРУШЕНИЯ В РЕГУЛЯТОРНОЙ СЕТИ КОНКУРЕНТНО-ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ РНК И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.С. Кутилин

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

Эл. почта: *k.denees@yandex.ru*

В 2020 году было зарегистрировано более 310000 смертей от рака прямой кишки (РПК), что делает данную нозологию лидирующей по показателю летальности среди других онкологических заболеваний [1]. В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемой частью большинства комплексных методик лечения РПК [2]. Несмотря на многолетнее совершенствование алгоритмов ЛТ РПК полный клинический ответ достигается лишь у небольшого числа пациентов, что связано с формированием радиорезистентности злокачественных клеток. Поэтому актуально проведение исследования, интегрирующего различные молекулярных параметры и позволяющего как объяснить ряд молекулярных механизмов радиорезистентности, так и предложить перечень её предикторов. Применение высокопроизводительного секвенирования показало существование регуляторной сети конкурентно-взаимодействующих РНК (кв-РНК), состоящей из длинных некодирующих РНК (lncRNA), микро-РНК и мРНК. Целью исследования стал анализ особенностей регуляторной сети кв-РНК у больных РПК резистентных и чувствительных к ЛТ.

Материалы и методы: Исследование выполнено на 200 пациентах с РПК. ЛТ проводилось на линейном ускорителе частиц Novalis TX по алгоритму: разовая очаговая доза 2,4 Гр до суммарной очаговой дозы 54,0 Гр. Для выделения РНК использовали парные фрагменты биопсии условно-нормальных и опухолевых тканей прямой кишки, полученные при видеоколоноскопии. Перечень генов, микро-РНК и lncRNA был сформирован с использованием биоинформационного анализа открытых баз данных. Был проведен биоинформационный поиск потенциальных взаимодействий между исследуемыми мРНК, микро-РНК и lncRNA. Экспрессию мРНК, микро-РНК и lncRNA оценивали методом RT-qPCR. Значимость межгрупповых различия определяли с использованием критерия Манна-Уитни (поправка Бонферрони).

Результаты: Анализ результатов эффективности ЛТ у 200 больных РПК показал наличие у 62 пациентов полного ответа, у 87-частичного ответа, а у 51-отсутствие ответа на ЛТ. Было установлено, что эффективность ЛТ зависит от уровня экспрессии микро-РНК (miR-195–5p; miR-4257; miR-5187–5p; miR-138-1-3p; miR-6798–5p; miR-6819–5p; miR-4728–5p; miR-557; miR-1273h-5p; miR-6737–5p; miR-6808–5p; miR-3202; miR-5195–3p; miR-130b-3p) и lncRNA (XIST, HELLPAR, NEAT1, AC008124.1, LINC01089, LINC01547 и VASH1-AS1), обеспечивающих регуляцию системы репарации ДНК (экспрессия H2AX и RBBP-8) и апоптоза (BCL-2).

Выводы: Проведенное комплексное исследование особенностей регуляторной сети кв-РНК и эффективности ЛТ РПК позволило установить механизмы формирования радиорезистентности и её предикторы.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.В. Андросова

Место работы: *СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *alexa.androsova.1711@mail.ru*

Цель исследования: Определить частоту встречаемости патогенных соматических мутаций в структуре нейроэндокринных опухолях ЖКТ с помощью секвенирования нового поколения.

Материал и методы: Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов в возрасте от 27 до 86 (средний возраст 63,23 +/–2,62 (95% ДИ 57,92–69,53)). В исследуемой когорте больных, чей опухолевый материал был исследован, женщин было больше — 27 (67,5%) чем мужчин — 13 (32,5%). При анализе возраста пациентов, следует отметить, что среди всех возрастных групп преобладали пациенты пожилого — 14 (35%). У всех пациентов на этапе первичной диагностики была верифицирована нейроэндокринная опухоль ЖКТ. У большинства пациентов — 13 (32,5%) — первичный очаг локализовался в поджелудочной железе, у 11 (27,5%) — тонкая кишка, у 8 (20%) — желудок. Другие отделы ЖКТ поражались значительно реже: прямая кишка — у 3 (7,5%), двенадцатиперстная кишка — у 1 (2,5%), толстая кишка — у 1 (2,5%)

пациентов. Следует отметить, что у 3 (7,5%) пациентов локализацию первичного опухолевого очага выяснить не удалось, однако ИГХ-подтип опухоли свидетельствует о принадлежности опухоли к желудочно-кишечному тракту. Согласно разделению по степени дифференцировки НЭО ЖКТ- 14 опухолей имели степень дифференцировки G1 (35%), 19-G2 (47,5%), 7- G3 (17,5%).

Был проведен молекулярно-генетический анализ архивных образцов опухолевой ткани с целью выявления мутаций. Всего протестированы 40 опухолевых блоков пациентов методом секвенирования нового поколения (NGS). Проанализированы следующие гены: ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53, POLE, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET ex14, BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27, KIT, PDGFRA, PIK3Ca.

Результаты: Анализируя частоту встречаемости мутаций стоит отметить, что одна мутация встречалась в 3 случая из 9 (30%), в остальных 6 случаях встречались по 2 мутации в 1 опухолевом образце (60%).

В 9 образцах (22,5%) были выявлены патогенные мутации. Наиболее частыми были мутации BRCA 1 (3/7,5%) и BRCA 2 (3/7,5%). Мутация POLE встречалась в 2 опухолевых образцах (2/5%). Также в исследуемых образцах встречались такие мутации как PTEN (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1), PIK3CA (2,5%/1), RB1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 2), CHEK2 (2,5%/1) (в сочетании с POLE), MLH1 (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1), t790m (2,5%/1) (в сочетании с BRCA 1).

Заключение: Для улучшения показателей выживаемости и индивидуализации лечения пациентов стоит уделять особенное внимание молекулярно-генетическому исследованию НЭО ЖКТ. Результаты данного исследования могут впоследствии расширить наши знания о данной нозологии и позволят дополнить уже имеющуюся информацию о факторах прогноза и предикторах ответа на лечение.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ (N2) НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Г.В. Афонин

Место работы: *Место работы: Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия*

Эл. почта: *Dr.g.Afonin@mail.ru*

Цель исследования: Изучение безопасности и эффективности курса химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого с поражёнными медиастинальными лимфатическими узлами (pN2) после радикально выполненного хирургического лечения в сравнении с адъювантной химиотерапией.

Задачи исследования: 1. Изучить безопасность проведения одновременной послеоперационной химиолучевой терапии в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную адъювантную полихимиотерапию. 2. Произвести анализ безрецидивной и общей выживаемости в обеих исследуемых группах, в том числе с оценкой частоты развития локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования, а так же в зависимости от количества и зон пораженных лимфоколлекторов. 3. Оценить качество жизни пациентов в обеих группах.

Дизайн исследования: Проспективное многоцентровое рандомизированное исследование.

Группа № 1: проведенный этап хирургического лечения — проведение 2 циклов адъювантной ПХТ — последующая одновременная химиолучевая терапия (курс конформной лучевой терапии РОД 2 Гр до СОД 50 Гр с 2 циклами трехнедельной ПХТ) — наблюдение.

Группа № 2: проведенный этап хирургического лечения — проведение 4 циклов адъювантной ПХТ — наблюдение.

В обеих группах лекарственная терапия будет представлена двухкомпонентной химиотерапией на основе препаратов платины (схема цисплатин/карбоплатин + паклитаксел при плоскоклеточной форме или цисплатин/карбоплатин + пеметрексед при неплоскоклеточной форме).

Первичная конечная точка:

- Трехлетняя безрецидивная выживаемость.

Вторичные конечные точки:

- Завершенность запланированной терапии,
- Частота и степень тяжести нежелательных явлений у пациентов, которые получали курс адъювантной химиолучевой терапии [Срок: 30 дней после лечения, шкала: CTC-AEv 5.0] Безопасность комбинации будет оцениваться по количеству осложнений Grade ≥ 3. Серьезные нежелательные явления будут регистрироваться для оценки, как частоты, так и степени тяжести.

- Трехлетняя общая выживаемость,
- Оценка качества жизни при помощи опросников EORTC QLQ-C30 с модулем для больных раком легкого QLQ-LC13 и EQ-5D-5L.

Набор пациентов, их лечение и динамическое наблюдение в рамках исследования будет осуществляться силами не только федеральных медицинских учреждений, но и долее 8 областных онкологических диспансеров. Совместные усилия специалистов онкологических лечебных учреждений Российской Федерации будут направлены на изучение оптимальных подходов к лечению немелкокклточного рака легкого.

Практическая ценность работы заключается в возможности получения данных, которые позволят определить группу пациентов, которым показано проведение одномоментной послеоперационной химиолучевой терапии для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗОУПЛОТНЕННЫХ РЕЖИМОВ НАХТ ПРИ ЭР +/HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. Вахитова[1,2], Р.В. Орлова[1,2], М.И. Глузман[1,2].

Место работы: *1. Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; 2. Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *alberdovna@mail.ru*

Цель: сравнить эффективность и переносимость дозоуплотненных и стандартных режимов НАХТ при ЭР +/HER2-отрицательном раке молочной железы.

Материалы и методы: в исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, получившие комплексное лечение (НАХТ + операция) в СПбГКОД в период с января 2021 года по август 2022 года. Общее число участников составило 108 человек (54 в каждой группе).

Результаты: Частота объективного ответа (уменьшение размеров первичного опухолевого узла более чем на 30%) была высокой в обеих группах: в группе дозоуплотненной НАХТ (№ 1) составила 74,5%, в группе стандартной НАХТ (№ 2) 77,8% (p = 0,694, V = 0,038, ОШ 0,84; 95% ДИ 0,3–2,05).

Частота полного патоморфологического ответа (RCB-0) в группе № 1 составила 7,8%, в группе № 2–14,8%; частота выраженного патоморфологического ответа (RCB-1) была одинаковой: в группе № 1–9,8%, в группе № 2–11,1%; в обеих группах часто отсутствовал патоморфологических регресс (RCB-3): 20,4 в группе № 1, в 33,3% случаев в группе № 2, что является подтверждением не высокой чувствительности к химиопрепаратам ЭР +/HER2-отрицательного раке молочной железы (p = 0,404, V = 0,167).

Заключение: применение дозоуплотненных режимов НАХТ при люминальных формах рака молочной железы не увеличивает частоту объективного ответа, полных и выраженных патоморфологических регрессов. Учитывая очевидную гетерогенность ЭР +/HER2- отрицательного рака молочной железы, необходимы рандомизированные исследования, направленные на поиск предиктивных маркеров эффективности новых режимов НАХТ для возможности персонализированного подхода в лечении больных.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Е.С. Гозман

Место работы: *ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия*

Эл. почта: *alenablumari@yandex.ru*

Обоснование: Пограничные опухоли яичников развиваются из мезотелия яичников. Основная причина возникновения данных новообразований не известна. Эпителиальные опухоли яичников берут свое начало из кист. Кисты возникают вследствие инвагинации мезотелия [1]. Заболеваемость пограничными опухолями растет за последнее время [2], поэтому совершенствование диагностики и расширение методов обследования таких пациенток является актуальным вопросом.

Задачи: Определить иммуногистохимические маркеры пограничных опухолей яичников, оценить их экспрессию, а также выявить значение маркеров в диагностике этих образований.

Материалы и методы: Представлены иммуногистохимические особенности порганичных опухолей яичников 40 пациенток, которым проводилось хирургическое лечение. Имеется 2 группы пациенток, 20 и 20 больных, серозная и муцинозная опухоли, соответственно. Возраст пациенток составлял от 20 до 45 лет.

Больным проводились иммуногистохимические исследования, которые используют из-за сложности гистологического строения пограничных опухолей яичников для окончательной постановки диагноза. Исследован послеоперационный материал с применением антител WT-1, p53, Napsin A, ER, PR, PAX8, CK7, CK20, CDX2, Ki-67.

Результаты исследования: В опухолевых клетках обнаружены маркеры: PAX8, CK7, p53, меньше — экспрессия CDX2. При реакции с Ki-67 позитивно около 40% опухолевых клеток. В клетках пограничных опухолей не было выявлено маркеров: PR, ER, CK20, WT-1, Napsin A. При определении Ki-67 позитивные примерно 40% клеток, что определяет пограничные опухоли, у которых Ki-67 варьируется от 20%

до 55%. Значимых различий между серозными и муцинозными опухолями отмечено не было.
Обсуждение: При диагностике опухолей яичников определение только гистологического варианта недостаточно. Представленные в работе иммуногистохимические маркеры, в частности CK7, WT-1, Ki-67, CK-20, p53, могут помочь при постановке диагноза и в прогнозировании болезни.
Выводы: Важная роль в диагностике пограничных опухолей яичников отводится иммуногистохимическим маркерам. Их исследование в комплексе с гистологической и клинической картиной болезни способствует точной диагностике. Это определяет окончательную тактику лечения. Для пограничных опухолей яичников, и серозных, и муцинозных, характерно обнаружение маркеров CK7, PAX8, p53, CDX2. Установлено, что клетки опухоли не выделяют WT-1, CK20, ER, PR, Napsin A. При определении Ki-67 положительными оказываются от 20 до 40% клеток.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Е.Н. Еремина

Место работы: *КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия*

Эл. почта: *eremina.catia2010@yandex.ru*

Актуальность: Меланома этиологически гетерогенное заболевание, прогрессирование опухоли возникает в результате комбинации генетических и средовых факторов. Проведение комплексного анализа позволит выявить группы высокого риска, влияющие на прогноз заболевания.
Задачи: Изучить морфологические, генетические параметры и их связь с характером течения заболевания. Определить предикторы риска развития рецидива.
Материалы и методы: Проведено — анкетирование; гистологическое исследование с оценкой по стандартным морфологическим параметрам; исследование BRAF V600E методом ПЦР; MC1R секвенированием по Сэнгеру; статистическая обработка IBMSPSS v22.0.
Результаты: При исследовании анамнестических, фенотипических особенностей значимых изменений не обнаружено, кроме наличия невусов, длительности заболевания ($p < 0,05$). Анализ продемонстрировал различия в зависимости от гистотипа опухоли, стадии Breslow, Кларку, изъязвления, лимфоидной инфильтрации ($p \leq 0,0001$). ВБП обратно коррелировала с уровнем лимфоидной инфильтрации. Группы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией характеризуются лучшим прогнозом ($p \leq 0,05$). Обнаружена прямая связь между полиморфизмом MC1R и количеством невусов, фенотипом кожи. Не выявлено влияния MC1R на риск прогрессирования. Выявлены различия в зависимости от наличия mBRAF ($p \leq 0,0001$). Для прогнозирования исходов лечения по итогам 5-го периода наблюдения использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. С учетом наблюдения 213 пациентов, была построена регрессионная модель, на основании включения значимых предикторов ($\chi^2 = 128,09$, $p < 0,001$). В таблице 1 представлены предикторы, статистически значимо повышающие вероятность летального исхода (CI, сосудистая инвазия, степень лимфоидной инфильтрации). Модель имеет высокую специфичность 89,1% и чувствительность 71,9%. Общий процент корректных предсказаний 83,9%. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,927 \pm 0,018$ (ДИ 95% 0,892–0,961; $p < 0,001$), что указывает на высокий уровень прогностического качества (рисунок 1).
Выводы: Использован комплексный подход к изучению особенностей полиморфизма генов (MC1R, BRAF), оценки морфологических параметров (лимфоцитарная инфильтрация). Указанные параметры можно рассматривать как предикторы прогрессирования заболевания с помощью разработанной логистической модели.
Библиографические данные: 1. Balch C.M., Gershenwald J.E., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification//J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. No36. P. 6199–6206

МОНИТОРИНГ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПУТЕМ ОБНАРУЖЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АПТАМЕРОВ

А.В. Зюзюкина

Место работы: *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия*

Эл. почта: *alena-vz@mail.ru*

Мониторинг прогрессирования рака молочной железы путем обнаружения циркулирующих опухолевых клеток с использованием аптамеров.
Обоснование: Определение количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови больных раком молочной железы поможет оценить риск рецидива или прогрессирования заболевания, провести количественный мониторинг в реальном времени [1,2].
Задачи: 1. Определить аффинность и специфичность аптамера MDA 231 к опухолевой ткани молочной железы. 2. Выполнить детекцию ЦОК перед хирургическим лечением и в динамике заболевания с оценкой клинической значимости. 3. Оценить влияние ЦОК на прогноз течения рака молочной железы.
Материалы и методы: Всего в исследовании участвовало 22 пациента. 1. Аффинность и специфичность получен-

ных аптамеров оценивали методом проточной цитометрии на проточном цитометре FC-500 (Beckman Coulter Inc., США) лазерного сканирования и флуоресцентной микроскопии. Белковые мишени MDA231 были идентифицированы с использованием модифицированной процедуры AptaBID. 2. Детекцию ЦОК и циркулирующих опухолевых микроэмболов (ЦОМ) проводили из 3,5 мл крови пациентов через 1–1,5 часа после сбора в вакутейнеры с гепарином). 3. Статистическая обработка данных.

Результаты: Аптамер MDA231 дозозависимо связывался с клетками опухолевой ткани и лимфатического узла — 4–33%; 7–54% соответственно. Связанные с аптамером MDA231, находятся в кластерах в ткани рака молочной железы. Наиболее распространенными белками, которые были выявлены в образцах после обогащения аптамерами, являются цитоскелетные кератины различных типов. Кроме того, среди белков преобладают сывороточный альбумин, цитоплазматический актин 1, гистон H2A, нуклеолин и виментин.

В крови 87,5% больных были выявлены ЦОК до хирургического лечения, у 12,5% больных ЦОК не обнаружены. Количественный диапазон ЦОК варьировал от 0 до 20 клеток. ЦОМ выявлены в 41,6% случаев и в большинстве случаев ассоциированы с высокими показателями ЦОК. Спустя 32 месяца после хирургического лечения положительная детекция ЦОК у 27,8% больных, ЦОК не выявлены в периферической крови у 72,2% больных РМЖ. При этом у больных с наличием ЦОК в периферической крови в 80% случаев диагностирован рецидив заболевания. Спустя 48 месяцев положительная детекция в 3 случаях, при этом продолженный рост метастазов у 1 ЦОК-позитивного пациента, 2 больных без диагностированного рецидива. В результате статистической обработки полученных результатов риск развития неблагоприятного прогноза при наличии ЦОК 28,6%. Риск развития неблагоприятного прогноза при отсутствии ЦОК 5,9%.

Выводы: Использование аптамера позволяет выявить циркулирующие опухолевые клетки и их производные у больных РМЖ. Продемонстрирована возможность мониторинга и прогнозирования течения онкозаболевания в клинической практике.

ИЗУЧЕНИЕ ВНУТРИОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Е.А. Каледина

Место работы: *СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *kate199595@mail.ru*

Актуальность: Рак желудка характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Это обусловлено не только постановкой диагноза на поздних стадиях, но и выраженной меж- и внутриопухолевой гетерогенностью по морфологическим и молекулярным характеристикам. В настоящий момент прогностическая значимость межопухолевой гетерогенности по основным предиктивным маркерам рака желудка (HER2neu, MSI-H/dMMR, экспрессия PD-L1) окончательно не определена

Цель: Определить частоту встречаемости меж- и внутриопухолевой гетерогенности по HER2neu, MSI-H/dMMR, экспрессии PD-L1 в первичной опухоли и метастазах в регионарных лимфоузлах у пациентов с местно-распространенными стадиями первичной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения, которым было проведено радикальное хирургическое лечение.

Материалы и методы: В анализ включено 44 пациента с местно-распространенным раком желудка (Тлюбое N +): 19 (43,2%) мужчин и 25 (56,8%) женщин, в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст составил 65,4 ± 11,5). Для проведения иммуногистохимического исследования с целью определения HER2neu, dMMR/MSI-H, PD-L1 (CPS) использовалось минимум два парафиновых блока с первичной опухолью и метастатически пораженными регионарными лимфатическими узлами. В последующем были проанализированы клинико-патологические характеристики и межопухолевая гетерогенность и их взаимосвязь с прогнозом заболевания.

Результаты: Доля пациентов с кишечным типом аденокарциномы желудка по классификации Laurén's составила 30 (68,2%), с диффузным типом — 14 (31,8%). У 5 (11,4%) пациентов выявлена гиперэкспрессия HER2/neu (3 +), причем у всех 5 пациентов была выявлена межопухолевая гетерогенность: у 3 (60,0%) пациентов гиперэкспрессия HER2neu (3 +) только в первичной опухоли, а у 2 (40,0%) пациентов — только в метастазах, но не в первичной опухоли. Наличие признаков dMMR/MSI-H выявлено у 2 пациентов (4,5%): у одного из них — только первичная опухоль характеризовалась dMMR, а метастазы в лимфоузлах — pMMR. Определение экспрессии PD-L1 оценивалось по формуле CPS. Негативный статус PD-L1 в первичной опухоли и метастазах был у 10 (22,7%) пациентов. Экспрессия PD-L1 (CPS) составила в первичной опухоли: CPS = 0–5-у 24 (54,5%) пациентов, CPS = 5–10 и CPS ≥ 10-у 5 (11,4%) пациентов, соответственно. Распределение по положительному статусу PD-L1 в регионарных лимфоузлах: CPS = 0–5 наблюдался у 24 (54,5%) пациентов, CPS = 5–10 и CPS ≥ 10-у 5 (11,4%) пациентов, соответственно. Выраженная гетерогенность по экспрессии PD-L1 между первичной опухолью и метастазами была в 5 случаях (11,4%), в 1-межопухолевая гетерогенность по признакам dMMR/MSI-H. Безрецидивная выживаемость в рассматриваемой группе больных составила 17,0 месяцев (95% ДИ 11,0–26,0).

Выводы: Согласно полученным результатам исследования, межопухолевая гетерогенность по гиперэкспрессии HER2neu часто наблюдается при раке желудка и пищеводно-желудочного соединения. Следовательно, для более точной диагностики HER2neu рекомендуется анализ нескольких гистологических препаратов первичной опухоли

и метастатически измененных регионарных лимфоузлов. Гетерогенность по dMMR также встречалась среди проанализированных образцов, однако для валидации полученных данных необходимо проведение исследования с включением большего количества пациентов. У 11,4% пациентов обнаружена гетерогенность между первичной опухолью и метастазами по экспрессии PD-L1. Существование межопухолевой гетерогенности может иметь значительное предиктивное и прогностическое значение в лечение рака желудка и пищеводно-желудочного соединения и требует дальнейшего изучения.

ПОИСК ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

И.А. Камаева

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

Эл. почта: *inkamaeva@yandex.ru*

Обоснование: Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) характеризуется преимущественным поражением лимфоузлов средостения. ПМВКЛ встречается у молодых пациентов, медиана возраста — 35–40 лет. Химиотерапевтическое лечение на протяжении длительного времени остается стандартным. Применение лучевой терапии — обсуждаемый вопрос. Несмотря на наличие ответа у пациентов на терапию, у трети больных наблюдается рефрактерное течение, либо возникает рецидив. Ввиду поражения молодых пациентов создается необходимость выявления пациентов из группы неблагоприятного прогноза. Проведение секвенирования нового поколения (NGS) позволяет выявить мутации в генах, ингибирование которых в дальнейшем может быть использовано для новых терапевтических мишеней ПМВКЛ. Найденные молекулярно-генетические особенности данной лимфомы делают возможным понять механизмы развития резистентности у ряда пациентов с ПМВКЛ, что позволит скорректировать терапию еще на диагностическом этапе. Задачи. Усовершенствование методов диагностики ПМВКЛ путем проведения секвенирования нового поколения NGS. Поиск новых мишеней для их использования в качестве новых терапевтических опций. Материалы и методы. В исследование включены данные о пациентах с ПМВКЛ с 2011 по 2021 год. Опухолевый биоптат 23 пациентов был исследован методом NGS-секвенирования нового поколения, который реализовали на секвенаторе Illumina NextSeq 550 с применением таргетной панели AVENIO Tumor Expanded Panel, Roche, США, включающей в себя 77 генов. Аналитическая чувствительность детекции мутаций — 5%. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям ACMG и AMP. Проведен анализ генетического материала на наличие клинически значимых мутаций. Результаты. Аберрантные изменения сигнального пути FGFR3, который определяет резистентность к лучевой терапии, были ассоциированы с меньшей общей выживаемостью пациентов. Таким образом, целесообразно определять мутацию FGFR3 у больных с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой при планировании последующей лучевой терапии. Выводы. Полиморфизмы и связь мутированных генов с сигнальными путями ПМВКЛ могут служить новыми терапевтическими мишенями для пациентов с ПМВКЛ в дальнейших клинических исследованиях. Большое значение имеет активация сигнального пути FGFR, что необходимо учитывать при планировании лучевой терапии пациентов, так как активность данного сигнального пути задействована в развитии рефрактерности к терапии онкологических пациентов.

СОСТАВ МИКРОБИОМА И ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ — НОВЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Ковалева

Место работы: *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *ovkovaleva@gmail.com*

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одним из наиболее распространенных, неблагоприятных и трудно поддающихся лечению онкологических заболеваний в мире. Этиология данного заболевания достаточно хорошо изучена, однако надежные прогностические критерии данной патологии недостаточно убедительны. Одним из новых подходов к прогнозированию течения и, возможно, предсказанию эффективности иммунотерапии (которая на сегодняшний день активно используется в терапии НМРЛ) может стать комплексный анализ фенотипических характеристик опухолевой стромы, а именно клеточного состава воспалительного инфильтрата совместно с характеристиками ее микробиома.

Целью данной работы является изучение прогностической значимости общей бактериальной нагрузки опухолей легкого в зависимости от фенотипа клеток воспалительного инфильтрата стромы опухолей.

В исследование включены 100 пациентов, оперированных по поводу НМРЛ. Исследование фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы проводилось методом иммуногистохимии с использованием антител к маркерам макрофагов классической М1 (iNOS) и альтернативной М2 (CD163, CD206) активации, а также различных типов Т-клеток (CD3, CD8 и FOXP3). Оценку общей бактериальной нагрузки опухолей проводили по уровню экспрессии гена 16S рРНК методом ПЦР в режиме реального времени. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых дожития по методу Каплана — Майера.

Показано, что повышенная экспрессия iNOS опухолевыми клетками может являться благоприятным прогностическим фактором, в то время как общая бактериальная нагрузка в опухоли не ассоциирована с прогнозом.
Далее впервые проведен анализ выживаемости в зависимости от экспрессии исследуемых маркеров совместно с общей бактериальной нагрузкой. Показано, что высокая экспрессия iNOS в совокупности с повышенной бактериальной нагрузкой является маркером хорошего прогноза по сравнению с группой пациентов с высокой бактериальной нагрузкой и низкой экспрессией iNOS. Также показано, что высокая бактериальная нагрузка опухолей с иммуносупрессией (большим количеством FOXP3 + Т-клеток) является маркером плохого прогноза по сравнению с группой с высоким содержанием бактерий и низким содержанием FOXP3.
В результате проведенных исследований впервые показано, что высокая бактериальная нагрузка опухоли может являться как плохим, так и хорошим прогностическим фактором в зависимости от фенотипа опухолевой стромы и состояния местного противоопухолевого иммунитета.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТРАНСКРИПТОМНОГО ПРОФИЛЯ РАННЕГО ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ОТНОШЕНИИ ИММУННОГО И СТРОМАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

О.В. Курмышкина

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

Эл. почта: *studioza@mail.ru*

Вопросы молекулярной классификации, иммунной гетерогенности и возможности существования разных иммунофенотипов вирус-ассоциированного рака шейки матки (РШМ) до сих пор являются недостаточно разработанными; в особенности это касается наиболее ранних его стадий и предраковых форм — интраэпителиальных неоплазий (ЦИН).
Задачи: Выявить наличие транскриптомных профилей наиболее ранних этапов прогрессии инвазивного РШМ, существенно различающихся по характеристикам иммунного «портрета», спектру сигнальных путей и составу микроокружения, в сравнении с преинвазивными ЦИН.
Материалы и методы: Профилирование транскриптома было проведено методом РНК-секвенирования (RNA-Seq) на платформе Illumina. Панель образцов, полученных в рамках хирургической операции, включала ВПЧ (+) ЦИН 1–3 степени (в том числе, карциному in situ), РШМ IA1-IIB стадий и морфологически нормальный эпителий. RNA-Seq профили были проанализированы с помощью различных биоинформатических инструментов: GAGE-алгоритм Gene Set Enrichment, WGCNA-анализ сигнальных путей, деконволюции клеточного состава xCELL и картирования транскриптомных различий к хромосомным регионам PREDA.
Результаты: Кластерный анализ транскриптомных профилей выявил неоднородность группы РШМ, а именно наличие двух кластеров образцов и 4 функциональных паттернов генов с согласованно изменяющейся экспрессией. С помощью WGCNA было идентифицировано 10 модулей ко-экспрессии с различным функциональным обогащением, указывающих на наиболее важные для формирования инвазивного фенотипа ранних стадий РШМ процессы. Между двумя кластерами образцов РШМ (А и В) и ЦИН (кластер С) были выявлены дифференциально экспрессированные гены и проведен GO/GAGE-анализ обогащения сигнальными путями, показавший, что опухолевая прогрессия в кластерах А и В, поддерживается иммунологически различными механизмами. Xcell-анализ подтвердил гетерогенность изменений клеточного состава при сравнении трёх групп образцов, в частности кластер В, характеризовался подавленной иммунной активностью по целому ряду показателей иммунного инфильтрата и более высоким вкладом стромального микроокружения. PREDA-анализ показал ассоциацию транскриптомных различий с разными хромосомными локусами, их колокализацию с определенными генными семействами и «горячими точками».
Выводы: Показана возможность выявления разных фенотипов инвазивного РШМ на начальных этапах его прогрессии, что может быть важно при применении таргетной и иммунотерапии. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №21-15-00208.

ПРЕДИКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМЕ

А.А. Мусаелян[1,2], К.А. Оганян[1], С.В. Одинцова[1], М.А. Уртенова[1], С.В. Лапин[1], С.В. Орлов[1,2]

Место работы: *1. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи, Россия*

Эл. почта: *a.musaelyan8@gmail.com*

Цель: Определение предиктивной ценности клинических параметров и базисных показателей периферической крови у пациентов с распространенной меланомой.
Материалы и методы: Ретроспективное исследование включало 79 пациентов с меланомой кожи IIIB-IV стадии, которые получали анти-PD-1 антитела (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) в монорежиме в 1 линии терапии. У всех пациентов, включенных в исследование, получены клинические, морфологические и лабораторные показатели до начала лечения и перед началом 2 цикла

(через 4–6 недель в зависимости от схемы). Контрольными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты: Показатель ОВ у пациентов с ECOG 2 был достоверно ниже, чем при ECOG 0–1: 14 месяцев и значение не достигнуто (отношение рисков (ОР) 3,74, 95% ДИ 1,08–12,9, p = 0,0009). Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) связаны с высоким показателем ВБП (25,1 мес. vs. 6,1 мес.; ОР 0,4, 95% ДИ 0,2–0,8, p = 0,004) и ОВ (не достигнуто vs. 18,5 мес.; ОР 0,2, 95% ДИ 0,1–0,5, p = 0,0002). ОВ у пациентов с отсутствием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов составила 25,7 мес., а у больных с наличием маркера — значение не достигнуто (ОР 3,1, 95% ДИ 1,2–7,9, p = 0,018). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 385 Ед/л до лечения ассоциирован с более низким показателем ОВ, чем при уровне маркера < 385 Ед/л: 18,5 мес. и значение не достигнуто (ОР 2,6, 95% ДИ 1,1–6,3, p = 0,013). Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) ≥ 3,1 до лечения ассоциировано с низким показателем ВБП (6,1 мес. vs. 26,1 мес.; ОР 2,6, 95% ДИ 1,4–4,9, p = 0,0005) и ОВ (18,5 мес. vs. не достигнуто; ОР 4,4, 95% ДИ 1,9–10,3, p < 0,0001). Индекс НЛО ≥ 3,76 через 4–6 недель после начала лечения связан с низкими значениями ВБП (3,9 мес. vs. 27,2 мес.; ОР 5,1, 95% ДИ 2,3–11,5, p < 0,0001) и ОВ (11,2 мес. vs. не достигнуто; ОР 8,8, 95% ДИ 3,3–23,6, p < 0,0001). Показатель ОВ был достоверно ниже при увеличении НЛО на ≥ 31% в ходе лечения, чем при изменении индекса менее чем на 31%: 18,5 и 36,6 мес. (ОР 3,2, 95% ДИ 1,4–7,7, p = 0,0016). По результатам многофакторного анализа показатель ОВ был ниже при отсутствии иоНЯ (p = 0,013), ЛДГ ≥ 385 Ед/л перед терапией (p = 0,0005) НЛО до лечения ≥ 3,1 (p = 0,0001) и через 4–6 недель после (p < 0,0001).

Заключение: Наличие иоНЯ, высокого уровня ЛДГ и НЛО до терапии, а также высокий показатель НЛО во время лечения являются независимыми предикторами резистентности к иммунотерапии в 1 линии при меланоме.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

Н.В. Пачуашвили[1], Э.Э. Порубаева[1], Л.С. Урусова[2]

Место работы: *1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия*

Эл. почта: *npachuashvili@bk.ru*

Актуальность: Адренокортикальный рак (АКР) — злокачественное новообразование коры надпочечников, которое относится к орфанным заболеваниям с распространенностью 1 случай на 1000000 населения в год.

Из-за трудностей диагностики АКР обычно выявляется уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможность хирургического вмешательства и предполагает плохой прогноз. На сегодняшний день митотан является единственным препаратом одобренным Европейской Комиссии по здравоохранению в качестве базового препарата для лечения АКР, но, к сожалению, он часто плохо переносится, в связи с чем его использование ограничено. В настоящее время АКР рассматривается как гетерогенная группа заболеваний с различной клинической характеристикой, патоморфологическими и геномными особенностями, а также прогнозом для пациента. Именно поэтому в диагностике АКР одной из главных проблем остается прогностическая стратификация.

Состав микросреды опухоли имеет решающее значение для разработки стратегий лечения иммунотерапией. Одним из его компонентов являются иммунные клетки, присутствие которых нередко ассоциировано с лучшим прогнозом для пациентов. Однако в настоящее время состав иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль в АКР досконально не изучен.

Цель: изучение взаимодействий между гистологическими подтипами и составом иммунного микроокружения опухоли, что в будущем позволит найти новых мишеней для таргетной терапии АКР

Материалы и методы: В исследование были включены две когорты пациентов с АКР: 54 пациента из базы данных The Cancer Genome Atlas (TCGA) и 22 пациента проходившие лечение в НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ с 2010 по 2020 годы. Анализ инфильтрирующих опухоль иммунных клеток в первой когорте пациентов (TCGA) проводили четырьмя способами: CIBERSORT (Newman, 2015), CIBERSORTx (Newman, 2019), ConsensusTME (Jiménez-Sánchez, 2019) и методом Багаева и соав. (2021 г.).

Для всех случаев второй когорты пациентов имелся опухолевый материал в виде парафиновых блоков. Окрашивание срезов ткани антителами к различным маркерам Т-лимфоцитов и макрофагов было произведено по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем (Leica). Окрашивание антителами к CD3, CD45, CD4, CD8, CD68, PD-L1 проводили с использованием автоматического иммуногистостейнера Leica BOND III и фирменных реактивов Leica. Подсчет иммунных клеток производился в пяти полях зрения размером 0,05 мм² в строме и паренхиме опухоли. Были выбраны наиболее репрезентативные поля зрения и локализация для разных маркеров.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием IBM SPSS Statistics 26 (регрессия Кокса) и GraphPad Prism 6 (кривые Каплана-Мейера, коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты: В первую когорту пациентов с АКР, взятых из TCGA, вошло: 28 случаев классического, 21 случай онкоцитарного, 3 случая миксоидного и 2 случая саркомоидного вариантов. Во второй когорте было исследовано 22 случая взрослой популяции от 20 до 72 лет (медиана возраста — 45 лет), включающие 11 случаев (50%) класси-

ческого, 9 случаев (41%) онкоцитарного и 2 случая (9%) миксоидного варианта АКР.

Анализ связи выживаемости с изучаемыми факторами показал, что общая выживаемости и выживаемость без прогрессирования между гистологическим вариантами значительно различаются в обеих группах пациентов.

При оценке интенсивности иммунного инфильтрата когорты TCGA по Bagaev et al. (2021 г.) оказалось: фенотип D (immune depleted) имели 40%; фенотипы IE (immune enriched) и IE/F (immune enriched, fibrotic samples) имели 24% и 21% соответственно; фенотип F (fibrotic) составил 15%. В классическом варианте преобладал фенотип D (50%), а в онкоцитарном фенотип IE (43%).

Коэффициент корреляции Спирмена для таких показателей, как оценка иммунитета (CIBERSORTx, ConsensusTME), фракция лейкоцитов (из Thorsson et al, 2018) и гистологический тип опухоли составил 0,525 ($p = 0,000108$) и 0,496 ($p = 0,000292$), соответственно.

При сравнении выживаемости в когорте НМИЦ, оказалось, что пациенты с CD3 +/CD68 + > 1 демонстрируют лучшую выживаемость.

Заключение: Данное исследование демонстрирует, что при поиске иммунных клеток, связанных с лучшей выживаемостью, гистологический подтип АКР имеет большое значение. Мы показали, что интенсивная иммунная инфильтрация характерна для онкоцитарного гистологического варианта АКР, а не для классического, который характеризуется повышенной выживаемостью. Соответственно, для более глубокого анализа роли различных субпопуляций инфильтрирующих опухоль иммунных клеток в прогрессировании опухоли необходимо рассматривать случаи классических и онкоцитарных вариантов АКР независимо друг от друга.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО T1–2N0M0 СТАДИЙ

Ж.Е. Сабельникова, Е.Я. Мозерова, М.М. Сарычева, А.А. Ложков, А.А. Лукин, Е.Д. Печерица

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

Эл. почта: *jbourakova@mail.ru*

Обоснование: стандарт лечения локальных стадий немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) — операция. Альтернативой лечения неоперабельных или отказавших от операции пациентов остается лучевая терапия (ЛТ), предпочтительно стереотаксическая ЛТ (СТЛТ).

Задача: сравнить результаты разных вариантов лечения пациентов с локальными стадиями НМРЛ.

Материалы и методы исследования: с 2015 по 2021 гг. на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины было пролечено 195 пациентов с НМРЛ T1–2N0M0 стадий. Лобэктомию перенесли 62 человека, атипичную резекцию — 17 человек. Традиционную ЛТ провели 66 пациентам, СТЛТ — 15 пациентам. В группе комбинированного лечения 35 пациентам ЛТ проводилась после атипичной резекции. Гистологически преобладала аденокарцинома легкого.

Результаты: общая выживаемость (ОВ) составила 73,3%. В группах оперативного и комбинированного лечения показатели ОВ были 84,8% и 77,1% соответственно. В группе ЛТ ОВ составила 60,5%. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 66,7%. Показатели ВБП максимальны после операции (72,1%), минимальны — в группе ЛТ (ВБП — 60,5%). 1-летняя ОВ в группе ЛТ сопоставима (традиционный режим ЛТ и СТЛТ) — 80,1% и 84% соответственно, но 5-летняя — 45,5% и 57% соответственно. Увеличение ОВ было после атипичной резекции в сравнении с лобэктомией — 88,2% и 83,8% соответственно.

Выводы: хирургическое лечение НМРЛ T1–2N0M0 стадий — основной метод лечения. Для неоперабельных пациентов СТЛТ следует предпочесть традиционной ЛТ.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ: СОЧЕТАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА С ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИЕЙ И ИМПЛАНТАЦИЕЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ПОРТ-СИСТЕМЫ

В.В. Саевец

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

Эл. почта: *lalili2013@mail.ru*

Обоснование: В структуре злокачественных новообразований у женщин рак яичников (РЯ) занимает 9-е место и характеризуется скрытым бессимптомным течением, отсутствием скрининга и высокой одногодичной летальностью. В лечении рака яичников на первом этапе рекомендована «агрессивная» хирургическая тактика в объеме максимальной циторедукции с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, а поиски новых методов являются перспективными. Одним из эффективных методов лечения РЯ является сочетание после хирургического этапа лечения- интраоперационная гипертермическая химиоперфузия с имплантацией перитонеальной порт-системы, позволяющая обеспечить прицельный местный доступ лекарственных средств к опухолевым клеткам [2]

Задачи: Оценить эффективность сочетания гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии в сочетании

с имплантацией перитонеальной порт-системы у пациенток с распространенными стадиями рака яичников.

Материалы и методы: Исследовано 37 случаев рака яичников IIIC стадии за период 2019–2020 гг. На первом этапе лечения проведена циторедуктивная операция. На втором этапе пациентки случайным образом были рандомизированы на три группы: 1 группа (n = 9) — установка порт-системы проведение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (ГИИХ), 2 группа (n = 11) — проведение ГИИХ с последующей системной внутривенной химиотерапией, 3 группа (n = 17) — группа контроля, введение противоопухолевых препаратов внутривенно без внутрибрюшной химиотерапии. Время наблюдения составило — 42 месяца. В группах исследования проанализированы показатели возрастного распределения, степени злокачественности новообразования, объема остаточной опухоли, безрецидивной выживаемости.

Результаты: Обнаружены статистически значимые различия в выживаемости без прогрессирования во всех группах исследования. В 1-ой группе наблюдалось отсутствие рецидивов у всех пациенток. Во 2-ой группе рецидивы составили 27,2%, в 3-ей группе — 35,2%. В 1 и 2 группах преобладали случаи РЯ G3: 6 (66,7%) и 6 (54,5%); в 3 группе — РЯ G1: 9 (52,9%) случаев.

Обсуждение: Особенности химического состава и способа введения препарата повышают эффективность местного воздействия на опухолевые клетки. Введение цитостатических агентов в брюшную полость приводит к минимальной системной токсичности, что превосходит результаты стандартной внутривенной терапии.

Выводы: Обнаружено преимущество по безрецидивной выживаемости пациентов после проведения ГИИХ.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВОЙ РЕНТГЕНОГРАФИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.М. Тележникова

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

Эл. почта: *i.telezhnikova@inbox.ru*

Цель: Оптимизировать морфологическую оценку остаточной опухоли после проведенной неоадъювантной лекарственной терапии (НАТ) у пациенток больных раком молочной железы (РМЖ).

Задачи: Определить макроскопические параметры остаточной опухоли на операционном материале от пациенток больных РМЖ без и с применением ЦРГ, определить морфологические и иммуногистохимические особенности опухоли до и после проведенной НАТ, определить диагностическую эффективность макроскопического исследования образцов молочной железы с применением ЦРГ, оценить корреляцию двух различных подходов к исследованию ложа опухоли, разработать алгоритм морфологического исследования операционного материала при РМЖ после НАТ с применением ЦРГ.

Материалы и методы: Проведено ретро- и проспективное когортное исследование, выполненное на материале от 32 пациентов. Объектом исследования послужил операционный материал после НАТ и готовые гистологические блоки биопсийного материала. Для ЦРГ образцов применялась рентгеновская система визуализации для патоморфологических лабораторий PathVision Faxitron®. Разработан экспериментальный алгоритм радиографической оценки и картирования (рис. 1). Опухолевое ложе было исследовано на нескольких серийных срезах (метод 1) и на одном срезе максимальной плоскости поперечного сечения (метод 2). Оценены и измерены ряд количественных и категориальных показателей идентификации ложа опухоли, проведено дальнейшее сопоставление с микроскопией. Результаты. Точность макроскопического определения кальцинатов по отношению к цифровой рентгенографии составила 93,8% (79,2–99,2). Размеры опухолевого ложа, определенные макроскопически (средний максимальный размер 6,1 (3,3) см, медиана 5,2 (3,4–8,0) см) и с помощью ЦРГ (средний максимальный размер 4,8 (2,6) см, медиана 4,1 (2,7–6,2) см) имели статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Металлическая клипса и микрокальцинаты выявлены во всех образцах (100%). Среднее количество гистологических блоков при методе 1 (26), при методе 2 (8), имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). Полный ответ (pCR) был определен методом 1 в 12 (37,5%) случаях, методом 2 в 11 (34,4%). Совпадение двух методов составило 91,7%. Заключение. Для того чтобы оценить эффективность неоадъювантной системной терапии единообразным способом, необходима стандартизация конечных этапов клинических испытаний.

Полученные результаты показали, что применение ЦРГ улучшает диагностику ответа опухоли на неоадъювантное лечение.

ОЦЕНКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ В ПОИСКЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ

А.Ю. Шаманова

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

Эл. почта: *anna-sha@bk.ru*

Обоснование: Прогнозирование метастазирования увеальной меланомы (УМ) крайне актуально в аспекте достижения безрецидивной выживаемости пациентов, страда-

ющих от метастатической болезни, которая развивается вне зависимости от вида проведенного лечения (органосохранное или органоуносящее). Изучение структурных особенностей элементов микроокружения опухоли в ходе её прогрессирования принято считать перспективными для поиска новых возможных подходов к терапии [1].

Задачи: оценить характер ремоделирования элементов микрокружения в увеальной меланоме в аспекте прогнозирования метастазов опухоли.

Материалы и методы: Исследованы меланомы хориоидеи (МХ) стадий T2 (a, b, c) — 33N0M0–1 за период 2013–2017 в ЧОКЦОиЯМ с применением гистологических, гистохимических (по ван Гизону, по Маллори, PAS) и иммуногистохимических методов (Collagen-IV (Clone CIV 22), CD 68, CD 31, CD 34, D2–40). Сформированы 2 группы исследования: 1 группа — МХ без отдаленных метастазов в анамнезе (n = 20), 2-я — с отдаленными метастазами в печень (n = 10).

Результаты: Впервые обнаружена и описана способность макрофагов к формированию васкулоподобных пространств в МХ. В метастазирующих МХ статистически значимо больше туморинфильтрирующих макрофагов в опухоли, чем в тканевых образцах неметастазирующей меланомы (204,3 (150,4; 248,3) против 115 (68,4; 142,3) p = 0,006), а также больше объемная плотность псевдососудистых пространств, сформированных макрофагами ((7,1 (4,4; 9,2) против 3,3 (1,0; 4,0), p = 0,05)). В группах сравнения обнаружены различия в объемной плотности кровеносных сосудов (6,4 (4,43; 7,6), против 3,4 (2,3; 5,0), p = 0,05). Клетки опухоли и микроокружение интенсивно экспрессируют ММП-9 и ремоделируют коллагеновый каркас, образовавшиеся компоненты которого могут быть использованы в процессе васкулярной мимикрии.

Обсуждение: В метастазирующих МХ преобладает уровень объемной плотности псевдососудистых пространств и представительство макрофагов над объемной плотностью истинных кровеносных сосудов. Это может быть проявлением активации альтернативных путей неоваскуляризации в опухоли, что может являться механизмом резистентности к антиангиогенным препаратам. Оценка структурных особенностей волокнистого и клеточного компонентов микроокружения в метастазирующих МХ позволяет предложить дополнительные критерии для оценки риска метастазирования опухоли.

Для заметок

Для заметок

malignanttumours.org