

Том 13 № 3s1 • 2023

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск

№ 1

МАТЕРИАЛЫ XXVII Российского онкологического конгресса

14–16 ноября 2023
Москва

- 4 Взаимозаменяемость анти-PD1 препаратов как инструмент реагирования на сложные условия финансирования
- 7 Применение панелей комплексного молекулярного профилирования при опухолях желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы и собственные результаты
- 18 Превентивное микрохирургическое вмешательство при раке молочной железы
- 25 Транскриптомный MA-SEQ анализ опухолевого микроокружения: на пути к разработке молекулярной классификации вирус-ассоциированного плоскоклеточного рака шейки матки
- 32 Редкие злокачественные опухоли вульвы: клиника, диагностика, подходы к лечению
- 40 Молекулярная классификация рака эндометрия
- 49 Карцинома Меркеля. Современные возможности лекарственной терапии
- 53 Влияние микробиоты кожи на дерматологические реакции при проведении химиотерапии
- 64 Роль микробиоты в канцерогенезе
- 72 Влияние токсичности на объем проведения адъювантной химиотерапии
- 77 Стандарты лучевого лечения глиобластом
- 80 Инновационное образование будущих онкологов РФ
- 85 Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование)
- 97 Опыт централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ
- 100 Может ли организм излечить себя от рака? Основные звенья иммунной системы и их роль в противоопухолевой защите
- 104 Современные достижения и проблемы в лечении хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков в онкологии
- 109 Тезисы постерных докладов и принятые к публикации

Злокачественные опухоли

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

Том 13 №3s1 • 2023

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.В. Болотина, д. м. н., доцент РАН, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала 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

А.Н. Жигулев, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

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

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

Р.А. Зуков, проф., КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Е.В. Карабина, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия

П.В. Кононец, к. м. н., НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

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

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

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

А.В. Петровский, д. 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

С.А. Проценко, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

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

Т.Ю. Семиглазова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, 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

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

М.В. Черных, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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. Израйлов, 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

А.А. Румянцев, к. 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

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

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. +7 499 685 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 x 84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2023

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



СОДЕРЖАНИЕ

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

- 4 ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ АНТИ-PD1 ПРЕПАРАТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ РЕАГИРОВАНИЯ НА СЛОЖНЫЕ УСЛОВИЯ ФИНАНСИРОВАНИЯ
М.Ю. Федянин, Д.Г. Кравчук, Ф.В. Моисенко, И.Р. Агранов, Г.Г. Борщев, Д.В. Попов, Е.В. Глазкова, В.И. Евдокимов, В.А. Чубенко, Е.Н. Левченко, Н.М. Волков
- 7 ПРИМЕНЕНИЕ ПАНЕЛЕЙ КОМПЛЕКСНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
О.А. Кузнецова, М.Ю. Федянин, М.В. Иванов, А.А. Трякин, Г.Г. Борщев, А.А. Лебедева, Е.М. Веселовский, Е.В. Ледин, В.А. Шамрикова, М.Л. Степанова, П.С. Шило, М.С. Чепорова
- 18 ПРЕВЕНТИВНОЕ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В.В. Воротников, Р.А. Пахомова, А.С. Гугнина, С.А. Абдугафоров, А.В. Сойнов, С.И. Ким, И.В. Копытич, Т.Г. Мchedлидзе
- 25 ТРАНСКРИПТОМНЫЙ RNA-SEQ АНАЛИЗ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ: НА ПУТИ К РАЗРАБОТКЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
О.В. Курмышкина, П.И. Ковчур, Т.О. Волкова
- 32 РЕДКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
В.В. Саевец, Д.М. Ростовцев, А.А. Мухин, А.Ю. Шаманова, Н.К. Кузьмин, А.В. Таратонов, Л.В. Ярина
- 40 МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ
Г.А. Раскин, А.С. Каурцева, М.С. Мухина
- 49 КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина
- 53 ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ НА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ
К.А. Кретова, В.А. Маркина, С.С. Новиков, И.Г. Сергеева, М.Л. Филипенко, С.В. Сидоров
- 64 РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ
О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, А.Н. Грачев
- 72 ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НА ОБЪЕМ ПРОВЕДЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
М.В. Волконский, Б.Л. Нерсисян
- 77 СТАНДАРТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ
Т.Р. Измаилов
- 80 ИННОВАЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ БУДУЩИХ ОНКОЛОГОВ РФ
А.Э. Киселева, М.А. Анцупова, А.С. Фатьянова, И.И. Быков, И.П. Мошуров, О.В. Мануковская, А.Ю. Арджа, А.И. Судаков, С.И. Самодуров, В.О. Тараканова, М.В. Завгородняя, А.К. Оконешникова, Е.П. Куликов, А.А. Захаренко, О.И. Каганов, В.В. Хвостовой, Р.Ш. Хасанов, О.И. Кит, А.В. Важенин, Е.Л. Чойнзонов, И.В. Решетов
- 85 СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (ОДНОЛЕТНЯЯ И ПЯТИЛЕТНЯЯ) ПО ВСЕМ ЛОКАЛИЗАЦИЯМ ОПУХОЛЕЙ. ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
В.М. Мерабишвили

-
- 97** ОПЫТ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО РАЗВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГАУЗ РКВД МИНЗДРАВА РБ
А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, Р.Р. Рахимов, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов, В.М. Забелин, А.А. Измайлов
- 100** МОЖЕТ ЛИ ОРГАНИЗМ ИЗЛЕЧИТЬ СЕБЯ ОТ РАКА? ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ РОЛЬ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЕ
Т.Н. Заботина, А.И. Черткова, А.А. Борунова, И.Б. Шоуа, З.Г. Кадагидзе
- 104** СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ОНКОЛОГИИ
Е.С. Введенская
- 109** ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-4-6

Цитирование: Федянин М. Ю., Кравчук Д. А., Моисенко Ф. В., Агранов И. Р., Борщев Г. Г., Попов Д. В. и соавт. Взаимозаменяемость анти-PD1 препаратов как инструмент реагирования на сложные условия финансирования. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 4–6.

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ АНТИ-PD1 ПРЕПАРАТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ РЕАГИРОВАНИЯ НА СЛОЖНЫЕ УСЛОВИЯ ФИНАНСИРОВАНИЯ

М.Ю. Федянин^{1,2,3}, Д.Г. Кравчук², Ф.В. Моисенко^{4,5,6}, И.Р. Агранов⁴, Г.Г. Борщев³, Д.В. Попов², Е.В. Глазкова², В.И. Евдокимов², В.А. Чубенко⁴, Е.Н. Левченко⁴, Н.М. Волков⁴

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: fedianinmu@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Среди ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии распространенной меланомы зарегистрированы комбинация ипилимумаба с ниволумабом или монотерапия анти-PD1 антителами (ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб), комбинация атезолизумаба с таргетной терапией. В условиях лечения в рамках обязательного медицинского страхования в системе государственных медицинских учреждений не всегда удаётся проводить лечение одним и тем же препаратом. При этом в литературе отсутствуют данные по взаимозаменяемости анти-PD1 антител. Тем не менее возможно провести сравнительный анализ основных анти-PD1 антител.

Все анти-PD1 антитела объединены одним механизмом действия — блокирование связывания лигандов PD-L1/L2 с рецептором PD1. Все зарегистрированные препараты данного класса при меланоме показывают высокую аффинность и специфичность к PD1 рецептору [1–3]. Препараты относятся к Ig класса G4, который практически не способен активировать эффекторные функции, в незначительной степени индуцирует комплимент зависимую цитотоксичность и активацию клеток, за счет низкой аффинности к C1q и Fc рецепторам [15]. Так как препараты относятся к одному классу IgG4 сравнение аминокислотных последовательностей, к примеру, ниволумаба и пембролизумаба, показывают их по существу идентичные структуры, за исключением вариабельных областей, которые связываются с эпитопом антигена, — в данном

контексте — PD1 рецептором [4]. Именно это отличает одни анти-PD1 антитела друг от друга. К примеру, пролголимаб связывается с рецептором PD-1 в обширной области, которая перекрывает оба эпитопа связывания с естественным PD-L1 лигандом, что, однако, не имеет подтвержденного влияния на его эффективность при прогрессировании на фоне других препаратов [3].

Исследования I фаз также показывают сходство препаратов как по данным фармакокинетики, так и фармакодинамики. В частности, для ниволумаба показано, что после однократного введения средний пик насыщения рецепторов фиксируется через 4–24 часа после введения и составляет 85%, а через 57 дней этот показатель составляет 72%. При этом дозовой зависимости насыщения рецепторов не отмечено при изучении доз 0,3–10 мг/кг, что говорит о высокой аффинности антитела к рецепторам. Насыщение рецепторов пембролизумабом была оценена не напрямую, а через стимуляцию экспрессии IL-2. Максимальное насыщение достигалось при дозе 1 мг/кг и не менялось при увеличении дозы, что очень похоже на данные по ниволумабу. При изучении пролголимаба — насыщение рецепторов PD-1 анти-PD-1 антителом было высоким (90–100%) на всех дозовых уровнях и для всех популяций PD-1 + клеток и, по сути, также не зависело от дозы препарата [5]. Во всех исследованиях не достигнута максимально переносимая доза [6]. Непосредственная эффективность анти-PD1 антител у пациентов с метастатической меланомой в рамках II–III фаз исследований также сходная.

Таким образом предклинические и клинические исследования показывают схожесть зарегистрированных для лечения меланомы анти-PD1 антител. Однако, данные по переключению с одного анти-PD1 антитела ограничены исследованиями по реинтродукции после прекращения лечения одним антителом вследствие прогрессирования или нежелательных явлений, но не касаются клинических ситуаций по замене лекарственного препарата вне прогрессирования [7–11]. В связи с чем целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности замены анти-PD1 антител при отсутствии прогрессирования заболевания в рамках первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено ретроспективное многоцентровое исследование по изучению эффективности и переносимости замены одного анти-PD1 антитела на другое в рамках клинической практики лечения пациентов с метастатической меланомой.

Критерии включения:

- пациенты с метастатической кожной меланомой;
- первая линия лечения;
- ECOG 0–2;
- замена анти-PD1 антитела в отсутствии данных за прогрессирования или токсичности.

Основной критерий эффективности — 3-месячная выживаемость без прогрессирования, которая рассчитывалась, как процент пациентов, которые не имели прогрессирования через 3 месяца наблюдения с даты замены препаратов.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Признак	n = 92 (100%)
Женский пол	48 (52%)
Средний возраст (мин-макс)	65 (28–95)
Число органов с метастазами:	
1	62 (67%)
2	19 (21%)
3 и более	11 (12%)
Метастазы в печени	11%
Функциональный статус ECOG:	
0	31 (34%)
1	58 (63%)
2	3 (3,2%)
Первоначальный препарат:	
Ниволумаб	56 (61%)
Пембролизумаб	18 (20%)
Пролголимаб	16 (17%)
Атезолизумаб	2 (2%)
Препарат переключения:	
Ниволумаб	19 (20,6%)
Пембролизумаб	18 (19,5%)
Пролголимаб	57 (61,9%)
Атезолизумаб	2 (2%)

Дополнительные: частота нежелательных явлений и нежелательных явлений 3–4 степени, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов.

Была сформирована статистическая гипотеза исходя из предположения, что на монотерапии анти-PD1 антителами при метастатической меланоме в первой линии в отсутствии прогрессирования в первые месяцы лечения, 3-месячная выживаемость без прогрессирования будет находиться на уровне 60%, дальнейшая терапия альтернативным антителом будет показывать эквивалентную выживаемость без прогрессирования в пределах $\pm 15\%$, при $\alpha = 0,05$, мощности 80%, что потребовало собрать данные 87 пациентов.

Применялись методы описательной статистики, выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами всего было оценено 92 пациента, из них женщин 52%. Средний возраст на момент начала иммунотерапии составил 65,4 года. Функциональный статус ECOG 0 — 31 (34%) человек, 1 — 58 (63%) человек, 2 — 3 (3%) человека. Число органов с метастазами: 1 — у 59 (64%) пациентов, 2 — у 19 (20,6%) пациентов, 3 и более — у 10 (10,8%) пациентов.

В первой линии терапии первым препаратом был ниволумаб у 56 (61%) пациентов, пембролизумаб — 18 (20%), пролголимаб — 16 (17%), атезолизумаб — 2 (2%). При смене на второй препарат ниволумаб получили 19 (20,6%) человек, пролголимаб — 57 (61,9%), пембролизумаб — 18 (19,5%), атезолизумаб — 2 (2%). Количество пациентов получивших 3 препарата — 34 (36%). Средняя длительность терапии 1 препаратом составила 8,5 мес. (1–58 мес.), вторым антителом — 4,2 мес. (1–19 мес.), 3 антителом — 2,8 мес. (1–10 мес.).

В течение 3 месяцев после замены препарата без прогрессирования находилось 82 пациента (89,1%). Эффективность терапии при переключении не зависела от типа антитела, на которое переводили пациента.

Во время терапии первым антителом нежелательные явления любой степени зарегистрированы у 15 пациентов (16,3%), а 3–4 степени — у 1 пациента (1,1%), при переключении на второе антитело — у 10 (10,8%) и 0% пациентов, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на некоторые отличия на молекулярном уровне, патофизиологические аспекты эффективности показывают возможную взаимозаменяемость анти-PD1 антител при меланоме. В то же время данные по клинической валидации данного постулата в литературе отсутствовали. В литературе замена одного антитела на другое при меланоме ограничена исследованиями по реинтродукции анти-

тел, как после окончания адъювантной иммунотерапии, так и при прекращении терапии в связи с прогрессированием или осложнениями терапии. Так в исследовании Zaremba с соавторами в рамках концепции повторного назначения иммунотерапии 3-месячная выживаемость без прогрессирования составила порядка 60% при применении комбинации анти-PD1 антител с другими препаратами [12]. В случае же прекращения терапии по поводу нежелательных явлений при применении анти-PD1 антител частота осложнений 1–2 степени при реинтродукции в монорежиме ингибитора иммунных контрольных точек составила 40%, а 3–4 ст. — 26,6% [13].

Однако перечисленные подходы описывают совсем другую популяцию пациентов, у которых или было зарегистрировано прогрессирование или были осложнения. Нами же показано, что при замене одного анти-PD1 антитела на другое в отсутствие прогрессирования и без перерывов в лечении 3-месячная выживаемость без прогрессирования превысила 80%, что на 20% выше ожидаемого. Вероятно, это связано с тем, что происходит искусственный отбор пациентов, ведь замена препарата происходила в отсутствие прогрессирования заболевания. Это подтверждается тем, что средняя длительность терапии на 1 антителе составила 8,5 месяцев. Низкий процент нежелательных явлений также можно объяснить отбором пациентов, так как у включенных в работу больных, не отмечалось значимой токсичности при применении первого антитела в течение в среднем 8,5 мес. Так в объединенном анализе данных из различных исследований по применению ниволумаба при меланоме среднее время развития аутоиммунных гепатитов составила 7,7 мес., пневмонитов — 8,9 мес., гастроинтестинальной токсичности — 7,3 мес [14].

Недостатками исследования является ретроспективный характер работы, отсутствие рандомизации с группой пациентов, которым проводилась терапия антителом без замены, небольшое время наблюдения, ограничение критериев включения только одной нозологией. Чтобы преодолеть перечисленные недостатки следующим этапом запланировано проведение дополнительного ретроспективного сравнения с пациентами без замены препаратов по типу псевдорандомизации при более длительных сроках наблюдения. Аналогичное исследование проводится для пациентов с НМРЛ. Оптимально проведение проспективного рандомизированного исследования по изучению взаимозаменяемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные данные показывают, что в ограниченных условиях доступа к одному анти-PD1 антителу в первой линии терапии больных с распространенной меланомой можно переключаться с одного анти-PD1 антитела на другое. Однако это требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessment report OPDIVO International non-proprietary name : Nivolumab. London : European Medicines Agency 2015.
2. EMA. Assessment report Keytruda International non-proprietary name : pembrolizumab 2015.
3. Имянитов ЕН., «Отличия пролголимаба от других ингибиторов контрольных точек иммунного ответа». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25–28 июня 2020.
4. Zak KM, Kite R, Przeworski S, et al. Structure of the complex of human programmed death 1, PD-1, and its ligand PD-L1. *Structure* 2015 ; 23 : 2341–8.
5. Tyulyandin SA, Fedyanin MYu, Semiglazova TYu, et al. BCD-100—first Russian PD-1 inhibitor. *Journal of Modern Oncology*. 2017 ; 19 (3) : 5–12.
6. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jul ; 58 (7) : 835–857.
7. Liu S-Y, Huang W-C, Yeh H-I, et al. Sequential blockade of PD-1 and PD-L1 causes fulminant cardiotoxicity — from case report to mouse model validation. *Cancers* 2019, 11 (4), 580.
8. Liang X, Guan Y, Zhang B, et al. Severe immune-related pneumonitis with PD-1 inhibitor after progression on previous PD-L1 inhibitor in small cell lung cancer: A case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2019 ; 9 : 1437.
9. Lepir T, Zaghouani M, Roche SP, et al. Nivolumab to pembrolizumab switch induced a durable melanoma response : A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan ; 98 (2) : e13804.
10. Martini DJ, Lalani A-KA, Bossé D, et al. Response to single agent PD-1 inhibitor after progression on previous PD-1 / PD-L1 inhibitors : a case series. *J Immunother Cancer*. 2017 Aug 15 ; 5 (1) : 66.
11. Kitagawa S, Hakoziaki T, Kitadai R, Hosomi Y. Switching administration of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies as immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with advanced non-small cell lung cancer : Case series and literature review. *Thorac Cancer*. 2020 Jul ; 11 (7) : 1927–1933.
12. Zaremba A, Eggermont A, Robert C, Dummer RR, et al. The concepts of rechallenge and retreatment with immune checkpoint blockade in melanoma patients, *European Journal of Cancer*, Volume 155, 2021, Pages 268–280.
13. Abou AS et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Feb ; 8 (1) : e000144.
14. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy : a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar ; 35 (7) : 785–792.
15. Scapin G, Yang X, Prosise WW, et al. Structure of full-length human anti-PD1 therapeutic IgG4 antibody pembrolizumab. *Nat Struct Mol Biol* 2015;22 (12): 953–8.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17

Цитирование: Кузнецова О. А., Федянин М. Ю., Иванов М. В., Трякин А. А., Борщев Г. Г., Лебедева А. А. и соавт. Применение панелей комплексного молекулярного профилирования при опухолях желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы и собственные результаты. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 7–17.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАНЕЛЕЙ КОМПЛЕКСНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

О.А. Кузнецова^{1,2}, М.Ю. Федянин^{1,3}, М.В. Иванов^{2,4}, А.А. Трякин¹, Г.Г. Борщев⁵, А.А. Лебедева², Е.М. Веселовский^{2,6}, Е.В. Ледин⁷, В.А. Шамрикова⁷, М.Л. Степанова⁸, П.С. Шило⁹, М.С. Чепорова¹⁰

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия

³ ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

⁴ Московский физико-технический институт, Москва, Россия

⁵ Институт усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

⁶ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, лаборатория эволюционной генетики развития, Москва, Россия

⁷ Клиническая больница № 2 АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия

⁸ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

⁹ ООО «Лакта клиника», Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Для корреспонденции: kuznetsova.o.md@gmail.com

Введение: Появление в клинической практике возможности комплексного молекулярного профилирования (КМП) и регистрация новых таргетных препаратов привело к развитию прецизионного подхода в онкологии. Задачей работы являлась оценка опыта применения КМП у пациентов с распространенными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в Российской Федерации.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ клинических данных и отчетов КМП пациентов с опухолями ЖКТ. Цель исследования — оценка доли пациентов, которые получают молекулярно-направленную терапию (МНТ) после КМП, а также определение клинической пользы, которая оценивалась как длительность ответа на МНТ ≥ 6 месяцев. Также проведена оценка распределения альтераций по шкале ESCAT в зависимости от нозологии, частота объективных ответов и ОВ при назначении МНТ или стандарта терапии.

Результаты: С марта 2018 по июнь 2023 года КМП было проведено 147 пациентам с опухолями ЖКТ (КРР — 64%, РПЖ — 14,3%, РЖ — 12,2%, ХЦР — 9,5%). Средний возраст составил 58 лет, лица мужского и женского пола были представлены в равной степени, среднее число линий до КМП — 2. МНТ проведена 19 (13%) пациентам, клиническая польза зафиксирована у 6 больных (4%). Одногодичная ОВ: 47,4% против 29,5% в группе МНТ и стандарта терапии (OR = 2,147, 95% ДИ 1,075–4,289, $p = 0,020$). КМП позволило выявить 12,1% пациентов с максимальным уровнем ESCAT — I, 1,3% — ESCAT II, 31,5% — ESCAT III и 16,8% — ESCAT IV. У 38,2% пациентов обнаруженные при КМП альтерации не являлись предиктивными. За пределами ESCAT I, II клиническая польза была достигнута лишь у двух пациентов (1,3%).

Выводы: Несмотря на увеличение частоты объективных ответов и выявленные различия в ОВ, проведение доступных вариантов КМП приводит к смене тактики лечения у небольшой доли пациентов. Лишь 4% пациентов в нашем исследовании получили клиническую пользу от МНТ, что соответствует данным литературы.

Ключевые слова: комплексное молекулярное профилирование, опухоли желудочно-кишечного тракта, прецизионная онкология

ВВЕДЕНИЕ

В лечении распространенных солидных опухолей в последние десятилетия наблюдается тенденция к персонализации подходов, облегчению переносимости терапии [1]. Инструментами для выбора тактики лечения являются молекулярно-генетические тесты, позволяющие определить характеристики опухоли, потенциальный ответ на доступные опции лекарственного воздействия [2,3]. Создание новых аналитических подходов с применением технологии таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) предоставило возможность для более быстрого анализа целого спектра молекулярных нарушений по сравнению с применением отдельных методов анализа [4]. Комплексное молекулярное профилирование (КМП), позволяющее одновременно анализировать широкий спектр молекулярно-генетических альтераций, в том числе за пределами рекомендаций по рутинному тестированию, является коммерческой услугой в Российской Федерации, что ограничивает широкую имплементацию методики в клиническую практику. В ряде исследований молекулярно-направленная терапия (МНТ) после проведения КМП показала себя как многообещающая опция, способная увеличить выживаемость без прогрессирования (ВБП), не приводя к повышению токсичности [5–7]. Однако однозначно определить, каким пациентам и в какой момент необходимо проводить расширенное профилирование в настоящий момент не представляется возможным. Это связано с особенностями дизайнов проведенных работ, а также гетерогенными популяциями пациентов, включенных в исследования. В первую очередь неочевидной остается роль расширенного профилирования и МНТ в зависимости от нозологии. В данном обзоре освещен вопрос применения КМП при наиболее распространенных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также приведены данные собственных наблюдений.

ВОЗМОЖНОСТИ РАСШИРЕННОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Молекулярное профилирование приобретает значительную роль в лечении пациентов с распространенными опухолями. С целью определения молекулярных характеристик опухоли используется ряд диагностических платформ [8]. Наиболее применимыми в клинической практике являются исследования, анализирующие часто встречаемые альтерации наиболее значимых генов. Объем варьирует от анализа одной точечной мутации на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР, например — мутация BRAF V600E при меланоме, колоректальном раке) до секвенирования всего генома или экзона (WGS, WES) [9, 10]. Из практических соображений, связанных со стоимостью, длительностью анализа, WGS и WES не нашли широкого применения в клинической практике. Применение таргетных панелей на основе NGS позволяет про-

анализировать кодирующие области большинства заранее выбранных генов, имеющих клиническое или доклиническое значение в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. Именно эта технология представляется оптимальной с точки зрения стоимости и длительности анализа генов, имеющих потенциальное терапевтическое и прогностическое значение [11,12].

Большинство работ по изучению КМП имеет ретроспективный характер и анализирует широкие выборки пациентов с разнообразными солидными опухолями. Это затрудняет интерпретацию результатов и формирование рекомендаций для конкретных нозологий. Так, в работе Gibbs A. et al., авторы проанализировали опубликованные данные по МНТ на основе КМП с 2016 по 2021 год и установили, что 68% работ являлись ретроспективными наблюдательными когортными, 16% — проспективными наблюдательными и 16% — нерандомизированными клиническими исследованиями [13]. Однако при суммировании данных прецизионный подход все же демонстрирует более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Так, в метаанализе Schwaederle et al. (86% исследований — нерандомизированные) медиана ВБП составила 5,9 против 2,7 месяцев ($p < 0,001$) в группе МНТ и стандартных подходов соответственно, а медиана ОВ 13,7 против 8,9 месяцев ($p < 0,001$). Смертность, ассоциированная с лечением, также была ниже в группе таргетных агентов по сравнению с цитотоксическими препаратами (1,9% против 2,4%, $p = 0,023$), и в группе персонализированного лечения по сравнению со стандартом терапии (1,5% против 2,2%; $p < 0,001$) [14]. Однако важно принимать во внимание, что в большинстве проанализированных работ акцент делался на классических молекулярных биомаркерах, которые применяются в рутинной практике. То есть эффективность персонализированного лечения по результатам тестирования маркеров за пределами стандартного набора, соответствующего актуальным клиническим рекомендациям, остаётся под вопросом. В связи с этим в крупных онкологических сообществах начали появляться рекомендации по применению NGS-панелей для пациентов с распространенными солидными опухолями [15, 16]. Так, в рекомендациях ESMO описаны альтерации для анализа в конкретных нозологиях, которым также присвоен уровень таргетируемости по шкале ESCAT. Учитывая невысокий шанс выявления пациентов с длительными ответами на лечение по результатам КМП, для тестирования в рутинной практике авторы рекомендуют альтерации с уровнем таргетируемости ESCAT I, в рамках протоколов исследовательских центров — с уровнями II–IV [15]. Кроме того, регистрация NGS-панелей FDA определяется не панелью генов, а конкретными биомаркерами для назначения конкретных препаратов.

Если речь идет о применении неклассических альтераций для определенных нозологий, то по результатам клинических исследований большинство пациентов, прошедших расширенное профилирование, имеют таргетируемые молекулярные альтерации, однако лишь небольшая

Таблица 1. Исследования применимости КМП при различных нозологиях.

Исследование	Количество пациентов, (n)	Опухоли ЖКТ, (%)	Потенциально таргетируемые альтерации, (%)	Получена молекулярно обоснованная терапия, (%)	Достигнута клиническая польза, (%)
Johnson D. et al., 2014 [12]	103	7	83	21	8
Cobain E. et al., 2021 [17]	1138	15	80,5	16,2	4,82
Hilal T. et al., 2017 [18]	125	25	92	12	2
Tsimberidou A. et al., 2012 [19]	1144	7	40,2	15	4
Beltran H, et al., 2015 [20]	97	8	94	5	2
MOSCATO 01, 2017 [21]	843	21	49	24	7
NEXT-1, 2015 [22]	407	58	84,1	25	-
Mayhew A, et al., 2022 [23]	221	33	43	10	4

часть пациентов может в последующем получить МНТ, и ее эффективность невысока. Например, в работе Cobain E. et al. после КМП у 80,5% пациентов были обнаружены потенциально таргетируемые варианты, и лишь 16,2% пациентов получили молекулярно-направленную терапию. Клиническая польза, которая определялась как терапия длительностью более 6 месяцев, была достигнута лишь у 4,8% пациентов, которым проводилось КМП [17]. Схожие показатели клинической пользы были обнаружены и в других более ранних исследованиях, однако выборка пациентов с опухолями ЖКТ была ограниченной (таблица 1) [12,17–23]. Особый интерес отводится опухолям ЖКТ в связи с тем, что по совокупности злокачественные опухоли данных нозологий занимают первое место по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний [24,25]. Кроме того, опухоли ЖКТ зачастую имеют ключевые нетаргетируемые драйверные альтерации в генах. Например, назначение МНТ при выявлении альтерации, например, в генах гомологичной репарации, при наличии мутации в генах RAS не несет клинической пользы в отличие от RAS-отрицательных случаев [26–28].

Именно поэтому в данной статье мы сконцентрировались на изучении применимости КМП и эффективности МНТ при опухолях ЖКТ, с целью выделения группы пациентов, которые в наибольшей степени выигрывают от реализации данных диагностических и терапевтических подходов.

ПРИМЕНИМОСТЬ КМП ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖКТ

Авторы корейского исследования NEXT-1 обособили пациентов с опухолями ЖКТ в отдельную группу: после проведения секвенирования МНТ была назначена 54 из 234 пациентов данной группы (23%). Частота объективных ответов статистически значимо различалась в группах МНТ и стандартного лечения: 42,6% против 24,3% соответственно ($p = 0,009$). Однако, авторы относили к МНТ терапию анти-EGFR препаратами при диком типе генов RAS при KPP или анти-HER2 терапию при амплификации гена при РЖ. Учитывая, что указанные альтерации входят в стандарты молекулярно-генетического исследова-

ования (МГИ) при опухолях ЖКТ, встает вопрос о роли КМП для назначения МНТ в этом исследовании [22]. Кроме того, в ретроспективном анализе проведения МНТ в Индии Mayhew A. et al., установлено, что несоответствие между выявляемыми таргетируемыми альтерациями и частотой получения МНТ связано с тремя основными причинами: выбор в пользу стандартного лечения (21,3%), ухудшение состояния пациента (18,6%), недоступность таргетных препаратов в стране (14,6%) [23].

Иной подход анализа применимости МНТ был использован в проспективной нерандомизированной работе VIKTORY: к актуальным клиническим испытаниям таргетных препаратов были подобраны пациенты с подходящими альтерациями [29]. Пациенты с метастатическим раком желудка были распределены в клинические исследования 2-й линии терапии в зависимости от 8 биомаркеров (RAS альтерация, TP53 мутация, PIK3CA мутация/амплификация, MET амплификация, гиперэкспрессия, TSC2 альтерация, RIC-TOR амплификация). Среди всех пациентов, выявленные альтерации и соответствующее лечение получили 105 пациентов (14,7%), продемонстрировав медиану ОВ 9,8 месяцев. Показатель был выше по сравнению с пациентами, получившими стандартную вторую линию химиотерапии (532 пациента, мОВ 6,9 месяцев, $p < 0,001$). В многофакторном анализе назначение МНТ было единственным значимым фактором, влияющим на выживаемость ($p < 0,0001$, OR = 0,58; 95% CI: 0,45–0,76). Аналогичная тенденция установлена при анализе выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,7 и 3,8 месяцев соответственно ($p < 0,0001$). Частота объективных ответов составила до 24 до 50% в зависимости от альтерации и таргетного препарата. Таким образом, авторами была продемонстрирована целесообразность проведения расширенного профилирования в случае возможности включения пациентов в клинические испытания при выявлении значимых находок. Однако, принимая во внимание, что в статье не представлена сравнительная характеристика сравниваемых групп, лечение пациентов с МНТ в отдельном исследовании и в большинстве в комбинации с химиотерапией, а в контрольной группе — без МНТ — в обычной практике, что вылилось в тот факт, что только

37% пациентов получили рамуцирумаб, снижает степень доказательности выявленных результатов.

При аденокарциномах желудка роль КМП рассматривалась в нескольких работах [30–33]. Молекулярный профиль аденокарцином желудка характеризовался наиболее частым выявлением альтераций генов TP53 (50%), ARID1A (24%), KRAS (16%), CDH1 (15%), CDKN2A (14%), CCND1 (9,5%), ERBB2 (8,5%), PIK3CA (8,6%), MLL2 (6,9%), FGFR2 (6,0%), и MET (6,0%), 20,6% случаев занимали амплификации генов ERBB2, FGFR2, MET [28]. Однако попытки определения предиктивных биомаркеров привели к противоречивым результатам: одобренными FDA препаратами для МНТ при РЖ являются трастузумаб (амплификация HER2), и средства, одобренные по опухоли-агностическому показанию: TRK-ингибиторы (транслокации NTRK), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (статус MSI/TMB > 10 Мут/Мб, высокая экспрессия PD-L1), BRAF/MEK ингибиторы (BRAF V600E), RET-ингибитор (транслокация RET) [34]. Необходимо отметить и негативные результаты рандомизированных исследований по применению FGFR ингибитора AZD4547 при мутациях в гене FGFR [35], по сравнению МНТ и стандартной терапии 2 линии при раке желудка — K-Umbrella [36]. В последней работе 329 пациентам с HER2-негативным раком желудка после прогрессирования на фоне первой линии терапии было проведено ИГХ и FISH исследования с целью поиска мишеней таргетной терапии (экспрессия EGFR, PD-L1, статус dMMR/MSI, EBV, PTEN). Причем в случае назначения МНТ пациенты также параллельно получали паклитаксел (266 пациентов), группа стандарта включала паклитаксел и рамуцирумаб (63 пациента). Медиана ВБП составила 3,8 и 4,1 месяцев, а медиана ОВ — 8,9 и 8,7 месяцев в группе МНТ и стандарта соответственно, таким образом, прецизионный подход не позволил оптимизировать лечения пациентов в рамках данной работы.

При колоректальном раке (КРР) анализ генов, выходящих за стандарты МГИ, может быть опцией для принятия решения о таргетной терапии первой линии. Отсутствие мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF в настоящее время не представляется достаточным для добавления анти-EGFR препарата к химиотерапии. Рядом работ доказана негативная предиктивная роль мутаций PTEN, экстрацеллюлярного домена EGFR, амплификаций HER2 и MET, транслокаций ALK, RET, NTRK1 в отношении назначения анти-EGFR моноклональных антител [37, 38]. Результаты биомаркерного анализа работы PARADIGM демонстрируют, что при гиперселекции пациентов по негативному статусу описанных альтераций в циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) увеличение ОВ наблюдается при добавлении панитумумаба к химиотерапевтическому дуплету вне зависимости от стороны поражения (ОР 0,75, 95% ДИ 0,62–0,92; $p = 0,029$) [39]. Это свидетельствует о том, что разница в молекулярном профиле опухолей КРР важнее стороны локализации первичной опухоли и дает возможность назначения анти-EGFR терапии. Однако при оценке эффективности анти-EGFR антитела

при определенных альтерациях в данной работе не отмечено предиктивного значения для амплификации в гене MET и PIK3CA. В последнем случае, вероятно, имеется зависимость от локализации мутации [40]. В работе Kato S. et al., анализировалась конкордантность мутационного статуса, определенного с помощью NGS по крови (цОДНК) и по опухолевой ткани, а также оценивалась возможность назначения МНТ. После проведения NGS-секвенирования длительной стабилизации заболевания (более 6 месяцев) достигло 65% и 31% пациентов, которым была назначена МНТ и стандарт терапии соответственно ($p = 0,045$), мВБП составила 6,1 против 2,3 месяцев ($p = 0,08$), мОВ — не достигнута против 9,4 месяцев ($p = 0,146$). Конкордантность определения мутационного статуса по крови и опухоли была достаточно высока и составила от 63,2 (APC) до 85,5% (BRAF). Наиболее часто несинонимичные альтерации при КРР обнаруживались в генах TP53 (52,1%), KRAS (34%), APC (28,7%), BRAF (19,1%), PIK3CA (17%), EGFR (16%). При этом к МНТ назначение бевацизумаба в комбинации с химиопрепаратами при мутации в гене TP53 ($n = 13$), комбинации трастузумаба и пертузумаба при амплификации гена *Her-2/neu* ($n = 1$), оксалиплатина при мутации в гене ATM ($n = 1$) и только в 2 наблюдениях были назначены комбинации с MEK-ингибитором в связи с выявленными множественными альтерациями, включая гены MAPK-пути. Среди последних — в 1 случае — прогрессирование, в другом стабилизация заболевания [41]. В связи с описанными данными рекомендации ESMO по применению КМП при КРР описывают целесообразность метода лишь для рассмотрения помимо стандартных альтераций генов KRAS, NRAS, BRAF статуса ERBB2, транслокаций NTRK (описан в 0,25% случаев КРР), более точной характеристики статуса MSI [15].

Роль КМП при раке поджелудочной железы (РПЖ) была изучена в рамках работы Know Your Tumor (KYT) [42]. Образцы ткани от 640 пациентов (72% — распространенное заболевание) были секвенированы, а результаты представлены на рассмотрение специализированным консилиумом. Альтерации сигнального пути MAPK встречались чаще всего за счет мутаций гена KRAS, которая была зафиксирована 92% случаев протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Лишь 5,3% имели истинно дикий тип по генам KRAS/NRAS. Наиболее часто альтерации в генах репарации ДНК встречались в генах ATM (4,5%), BRCA2 (2,9%), в 7,5% случаев наблюдались менее распространенные мутации (PALB2, FANCA/C/G/, RAD50, CHEK1/2). Мутации генов тирозинкиназных рецепторов встречались реже (ERBB2—2,8%), наименее встречаемые онкогенные транслокации: CCDC6-RET, NCOA4-RET, STRN-ALK, LMNA-NTRK1, и ETV6-NTRK3. Молекулярные профили пациентов в дальнейшем использовались для распределения пациентов на получение МНТ или стандарта лечения. Наиболее частыми препаратами МНТ являлись ингибиторы MEK, CDK4/6, mTOR, PARP в монотерапии или в комбинации с химиотерапией. Причем 63% пациентов получили стандартную терапию, назначения вне инструкции по при-

менению (off-label) — в 16% случаев, и 21% пациентов был включен в клинические исследования по результатам профилирования. Медиана ОВ у пациентов с таргетными альтерациями при получении МНТ в любой линии терапии составила 1,5 года в сравнении с 0,9 годами в случае отсутствия таргетированной альтерации/проведения стандарта терапии. Аналогичная тенденция наблюдалась и с показателем мВБП (4,1 против 1,9 месяцев; $OR = 0,47$; 95% ДИ: 0,24–0,94; $p = 0,03$). Однако эти показатели отличаются в более позитивную сторону относительно исторического контроля. Обновленные результаты ретроспективного анализа более 1000 пациентов из регистра КУТ также продемонстрировали, что таргетированные альтерации были обнаружены в 26% случаев, однако таргетную терапию получили не более 5%. Авторы объяснили это агрессивностью заболевания, финансово-экономическими деталями получения МНТ. При оценке ОВ, которая определялась с момента установки диагноза распространенного заболевания, медиана составила 2,58 лет при наличии таргетированной альтерации и МНТ и 1,51 год в случае отсутствия МНТ или таргетированной альтерации ($OR = 0,42$, 95% ДИ 0,26–0,68, $p = 0,0004$). Причем достоверной разницы в ОВ пациентов, которые не получили МНТ и у которых не была обнаружена таргетированная альтерация, обнаружено не было ($OR = 0,82$, 95% ДИ 0,64–1,04, $p = 0,10$) [43]. Кроме того, в последние годы появились работы, указывающие на потенциальную эффективность анти-EGFR антител в случае выявления дикого статуса генов RAS [44, 45], поддерживающей или монотерапии PARP-ингибиторами при мутациях в BRCA1,2, PALB2 [46–49].

Еще один уже упомянутый подход — опухоль-агностический — демонстрировал эффективность иммунотерапии при MSI-H фенотипе опухолей, тирозинкиназных ингибиторов при транслокациях RET, TRK, мутации BRAF V600E [50–54]. Учитывая агрессивность заболевания, ограниченность опций лекарственного воздействия и продемонстрированную разницу в выживаемости пациентов при обнаружении альтерации и получении МНТ, проведение КМП на ранних этапах лечения, когда состояние пациента позволяет ожидать результатов профилирования, допустимо. Однако предлагаемый коммерческими организациями спектр анализируемых маркеров представляется избыточным для пациентов с РПЖ. Рекомендации NCCN по молекулярно-генетическому анализу опухолей поджелудочной железы включают оценку транслокаций ALK, NRG1, NTRK, ROS1, FGFR2, RET, мутаций BRAF, BRCA1/2, KRAS, PALB2, амплификации HER2, статус MSI [55]. Одномоментное профилирование с помощью панели, включающей перечисленные альтерации, могла бы облегчить проведение МГИ, учитывая трудности забора и ограниченность опухолевого материала при раке поджелудочной железы. Однако учитывая вероятность обнаружения мутации гена KRAS как основного драйверного события в 85–95% случаев, и отсутствие иных мишеней, оптимально подобрать алгоритм последовательного генетического анализа при данной нозологии [27].

Наибольшее применение в опухолях ЖКТ КМП нашло в холангиоцеллюлярном раке (ХЦР). После публикации работ ClarIDHy, FIGHT 202, FOENIX-CCA2, HERIZON-BTC-01 определение статуса альтераций IDH1, FGFR2, ERBB2, в дополнении к BRAF, MSI, RET и NTRK- транслокаций, стало обязательным [56–60]. Кроме того, имеются данные о различных молекулярных профилях ХЦР: например, мутации IDH и транслокации FGFR2 чаще встречаются при внутривисцеральных опухолях [61]. Однако данные реальной клинической практики демонстрируют следующую тенденцию: при ретроспективном анализе 71 клинических случаев, представленных после КМП на специализированных консилиумах, потенциально таргетированные альтерации были обнаружены в 35,3% случаев (ARID1A/ERBB2/IDH1/PIK3CA/BRAF-мутации и FGFR2-транслокации), однако молекулярно-направленную терапию получили лишь 14 пациентов (19,7%). Пациенты, которым была назначена МНТ имели более высокие показатели ОВ относительно пациентов, которым таргетная терапия не была предоставлена (медиана 19 против 8 месяцев соответственно, $p = 0,004$) [62].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проведен ретроспективный анализ результатов КМП пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (КРР, РПЖ, РЖ, ХЦР). Критериями включения служили возраст ≥ 18 лет, гистологически подтвержденный диагноз солидного злокачественного новообразования, нерезектабельный/метастатический процесс, наличие отчета о КМП с применением панелей FoundationOne®CDx (Foundation Medicine, Inc) или Solo Комплекс (ООО «Онко-Атлас»). Критерии исключения — онкогематологическое новообразование, заключение о молекулярном статусе, представленное лишь анализом отдельных биомаркеров. Набор данных пациентов осуществлялся в 4 специализированных центрах Российской Федерации (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр современных видов медицинской помощи (онкологический)», ООО «Клиника Луч», Группа компаний МЕДСИ).

Целью исследования была оценка клинической применимости КМП путем определения доли пациентов с распространенными опухолями ЖКТ в Российской Федерации, которые в конечном итоге получают МНТ. Вторичная цель состояла в определении пользы МНТ путем оценки длительности ответа на терапию. Клиническая польза расценивалась как длительность ответа на МНТ ≥ 6 месяцев. В работе также проводилась оценка распределения альтераций по шкале таргетированности ESCAT в зависимости от нозологии, оценка объективных ответов и ОВ после назначения МНТ или стандарта терапии. К МНТ не относилось назначение анти-EGFR терапии при отсутствии мутаций генов RAS при КРР, а также

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от нозологии.

Характеристики	КРР	РПЖ	РЖ	ХЦР	Все пациенты
N, (%)	94 (64,0%)	21 (14,3%)	18 (12,2%)	14 (9,5%)	147 (100%)
Средний возраст (лет), (мин — макс)	58 18–87	65 48–71	56 30–81	57 34–73	58 18–87
Пол, ж, п (%)	48 (51%)	12 (57%)	5 (28%)	8 (57%)	73 (50%)
Медиана линий до лечения, п, (мин–макс)	2 (0–7)	2 (0–3)	2 (1–4)	1 (0–4)	2 (0–7)
Медиана ВБП до профилирования, мес	5	6	3,5	2	4
Панель профилирования, FMI, п (%)	43 (46%)	15 (71,4%)	7 (38,9%)	11 (78,6%)	76 (52%)
Материал для КМП, ткань опухоли, п (%)	91 (97%)	21 (100%)	18 (100%)	11 (79%)	146 (96%)

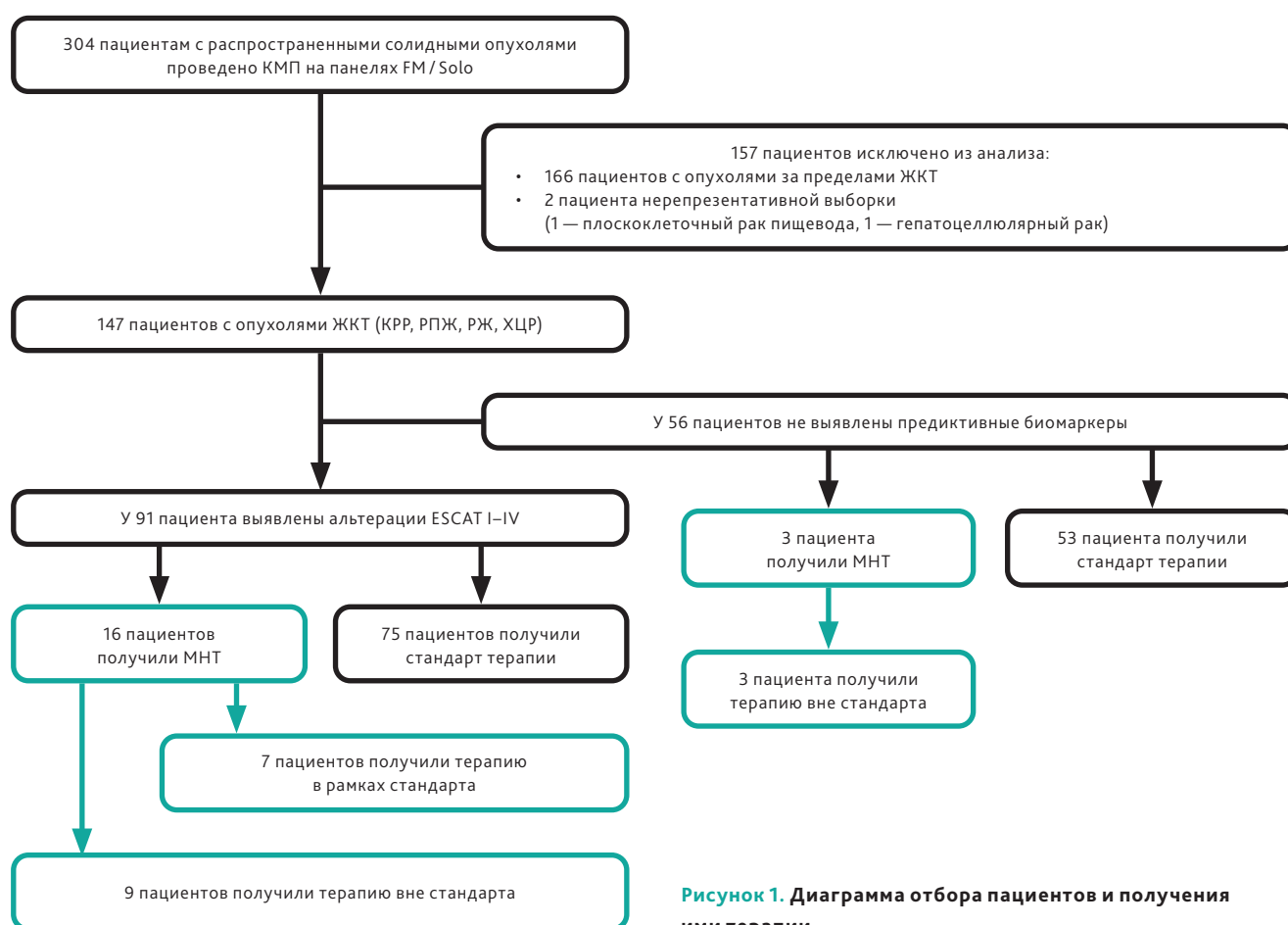


Рисунок 1. Диаграмма отбора пациентов и получения ими терапии.

анти-HER2-терапии при гиперэкспрессии/амплификации HER2/ERBB2 при РЖ, КРР.

Статистическая гипотеза не предполагалась. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана — Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранк теста и с помощью регрессионного анализа. При использовании перечисленных методов статистики применялся 95%-ный доверительный интервал и значение двустороннего «р». Статистическая обработка данных

проводилась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 23), графики сформированы с помощью программы Microsoft® Excel® 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С марта 2018 по июнь 2023 года КМП было проведено 147 пациентам с распространенными опухолями ЖКТ. Выборка была представлена пациентами с КРР (64%), РПЖ (14,3%), РЖ (12,2%), ХЦР (9,5%). Средний возраст пациентов составил 58 лет (18–87 лет), лица мужского

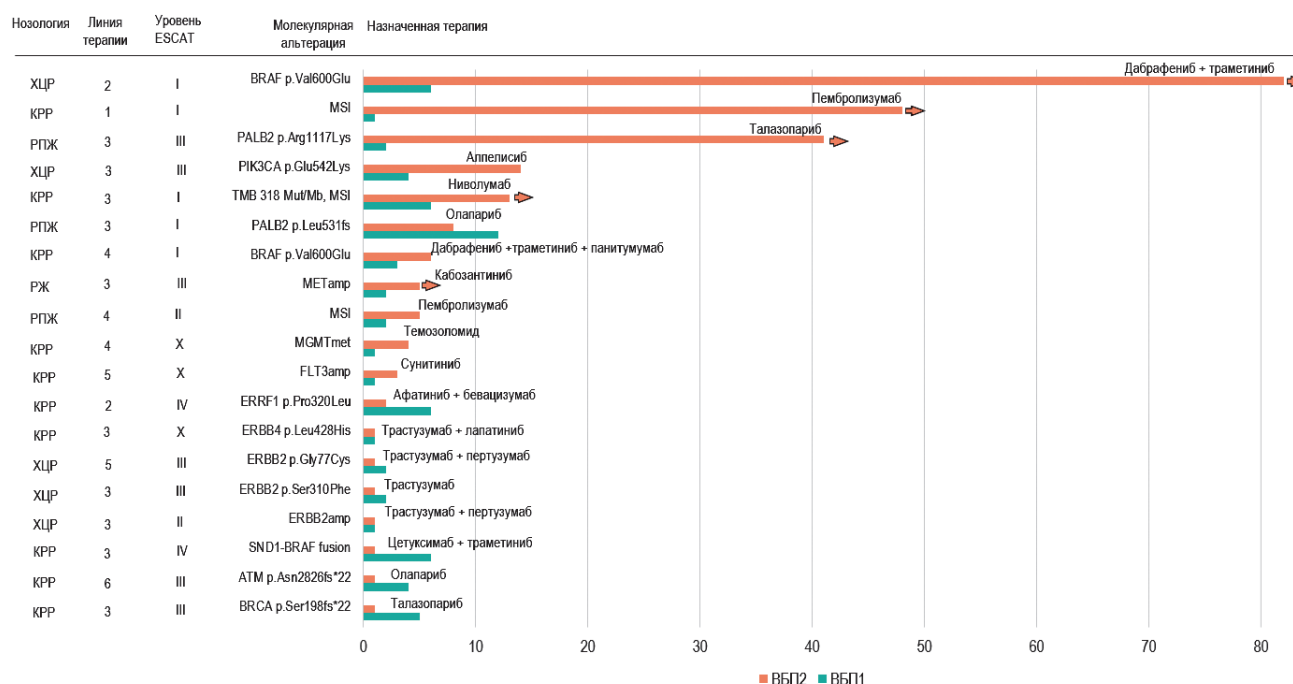


Рисунок 2. ВБП пациентов при молекулярно-направленной терапии.

и женского пола были представлены в равной степени, среднее число линий до проведения КМП — 2 (0–7), 52% пациентам проведено профилирование на панели FMI, в 96% случаев для профилирования использовалась ткань опухоли, в 4% — плазма крови. Характеристики пациентов в зависимости от нозологии представлены в таблице 2.

Из 147 пациентов лишь 19 (13%) получили МНТ после получения результатов КМП (рисунок 1). Молекулярные альтерации и подобранные лекарственные препараты отражены на рисунке 2. Клиническая польза, оцениваемая как длительность лечения МНТ ≥ 6 месяцев, была зафиксирована у 6 пациентов (4%).

Данные об объективных ответах были доступны для 19 пациентов группы МНТ и 49 пациентов стандартной терапии. Максимально достигнутый эффект при контрольных обследованиях в группе МНТ: прогрессирование заболевания (PD) — 42% случаев, стабилизация (SD) — 26%, частичный регресс (PR) — 16%, полный ответ (CR) — 16%. В группе отсутствия МНТ после КМП данные показатели составили 73%, 23%, 4% и 0% соответственно (рисунок 3). ОВ могла быть оценена у всех 19 пациентов группы МНТ и у 61 пациента группы стандарта терапии. Одногодичная ОВ составила 47,4% против 29,5% соответственно (OR = 2,147, 95% ДИ 1,075–4,289, $p = 0,020$) (рисунок 4).

Распределение уровней ESCAT в общей популяции пациентов и в зависимости от нозологии представлено на рисунке 5 (А, Б). КМП позволило выявить 12,1% пациентов с максимальным уровнем ESCAT — I, 1,3% — ESCAT II, 31,5% — ESCAT III и 16,8% — ESCAT IV. У 38,2% пациентов обнаруженные при КМП альтерации не являлись предиктивными. За пределами ESCAT I, II клиническая польза была

достигнута лишь у двух пациентов (1,3% всей выборки: назначение апеллисиба при ХЦР и мутацией PIK3CA p. Glu542Lys (ESCAT III), ВБП2–14 месяцев, и при назначении талазопариба при РПЖ с соматической мутацией PALB2 c. 3350 + 1G > T (ESCAT III), ВБП — 41 месяц)

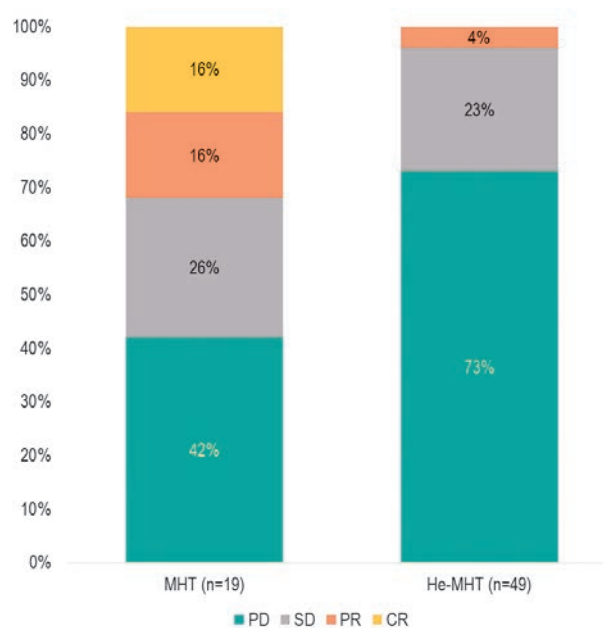


Рисунок 3. Объективные ответы в зависимости от выбранной терапии после КМП.

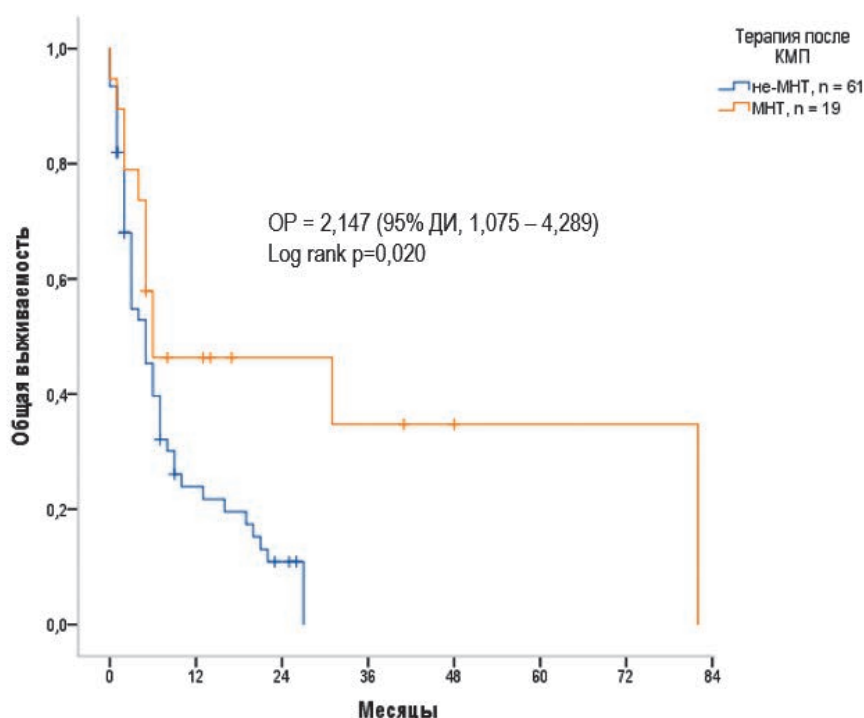


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от назначенной терапии после КМП.

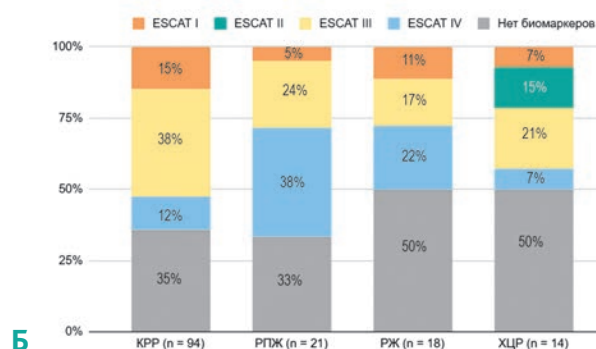
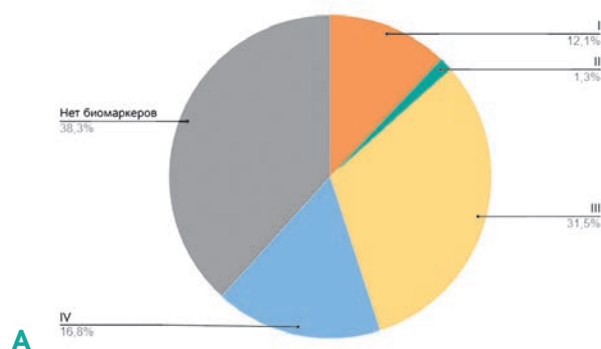


Рисунок 5. А — распределение уровней ESCAT среди всех пациентов. Б — распределение уровней ESCAT в зависимости от нозологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализированный подход на основании определения молекулярных характеристик опухоли — развивающаяся и перспективная область лечения онкологических заболеваний [63]. Замена цитотоксической терапии на препараты со специфической направленностью и меньшей токсичностью стала возможна после продемонстрированного в ряде исследований улучшения клинических результатов, а также в связи со снижением стоимости КМП. И несмотря на то, что рядом работ была проведена оценка применимости КМП в рутинной практике, их результаты во многом противоречивы [12, 17–23]. На данный момент

в Российской Федерации не проводилось исследования по оценке использования КМП, в том числе в зависимости от нозологии. Важность данной работы также состоит в том, что NGS-профилирование является коммерческой опцией, и КМП по-прежнему остается дорогим методом исследования для больших групп населения.

По данным литературы, опция КМП в большинстве случаев предлагается пациенту при исчерпании стандартных терапевтических возможностей или же в случае высокой вероятности обнаружения таргетированных альтераций с целью оптимизации использования опухолевого материала у пациентов, например, с аденокарциномой легкого. За рубежом эта опция также рекомендована в контексте

набора пациентов в клинические исследования таргетных препаратов. В данной работе была проведена ретроспективная оценка применимости КМП в течение 5 лет на примере пациентов с опухолями ЖКТ.

Полученные данные оказались сопоставимыми с ранее описанными в литературе: при проведении исследования 147 пациентам, лишь 13 % получили МНТ, а длительный ответ (терапия ≥ 6 месяцев) достигнут лишь у 4%. В случае назначения МНТ у пациентов зарегистрирована большая частота частичных и полных ответов, а также установлена разница в одногодичной ОВ. Из всей популяции пациентов у 40% в отчетах не был обнаружен ни один предиктивный биомаркер. Хотя возможности прецизионного подхода представляются перспективными, пациент с опухолью ЖКТ должен быть осведомлен о результатах реальной клинической практики: лишь небольшая часть пациентов после КМП сможет получить МНТ, и еще меньшая фракция действительно получит от этого выгоду. Особенно при выходе за пределы ESCAT I–II: лишь 1,3% пациентов из всей выборки имели клинический ответ более 6 месяцев на назначенную терапию при ESCAT III. Применение КМП представляется наиболее целесообразным в случае наличия активных исследований таргетных препаратов. Осведомленность об этих данных также применима в консультировании пациентов, желающих воспользоваться услугой КМП.

Помимо стандартных показаний, применение NGS-платформ должно быть ограничено группами пациентов в конкретных клинических ситуациях. Это могут быть пациенты с ограниченными терапевтическими возможностями, редкими опухолями или в случае возможности включения в протокол исследовательской работы.

КМП уже сыграло важную роль в улучшении понимания процессов канцерогенеза и способствовало выявлению предиктивных биомаркеров, регистрации новых противоопухолевых молекул. Однако в настоящее время важно сосредоточиться на рациональном внедрении методов прецизионного подхода в рутинную практику. Интеграция КМП в рутинную практику должно быть поощрено, однако, в условиях его доступности для пациента.

Ограничением работы является ее ретроспективный характер и невозможность получения полных клинических данных. Кроме того, небольшой размер выборки и гетерогенность популяции также требуют осторожной интерпретации.

В заключение, результаты проведенной работы оказались сопоставимыми с данными, описанными в литературе. Однако работа подняла и другую проблему, требующую анализа: существующие панели предлагают большой список анализируемых генов, определение которых нецелесообразно вне рамок клинических исследований. Существует потребность определения минимума генов для анализа в зависимости от нозологии и оптимизации панелей для внедрения в рутинную практику и определения контингента пациентов, которые будут иметь более высокий шанс выявления мишеней для МНТ по результатам КМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL. The evidence framework for precision cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (3): 183–192. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.186.
2. Mateo J, Steuten L, Aftimos P, et al. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nat Med*. 2022; 28 (4): 658–665. doi: 10.1038/s41591-022-01717-2.
3. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (6): 353–365. doi: 10.1038/s41571-018-0002-6.
4. MacConaill LE. Existing and emerging technologies for tumor genomic profiling. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (15): 1815–1824. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5948.
5. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (11): 1452–1459. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2129.
6. Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget* 7: 56491–56500, 2016 7.
7. Wheeler JJ, Yelensky R, Stephen B, et al. Prospective study comparing outcomes in patients with advanced malignancies on molecular alteration-matched versus non-matched therapy. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 115; abstr 11019).
8. Meador CB, Micheel CM, Levy MA. et al. Beyond histology: Translating tumor genotypes into clinically effective targeted therapies. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 1–12.
9. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA. et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2013; 31: 1023–1031.
10. Wagle N, Berger MF, Davis MJ. et al. High-throughput detection of actionable genomic alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discov*. 2012; 2: 82–93.
11. Ulahannan D, Kovac MB, Mulholland PJ. et al. Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. *Br J Cancer*. 2013; 109: 827–835.
12. Johnson DB, Dahlman KH, Knol. et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *Oncologist*. 2014 Jun; 19 (6): 616–22. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0011.
13. Gibbs SN, Peneva D, Cuyun Carter G, et al., Comprehensive Review on the Clinical Impact of Next-Generation Sequencing Tests for the Management of Advanced Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023 Jun; 7: e2200715. doi: 10.1200/PO.22.00715.
14. Schwaederle, Maria et al. "Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 33,32 (2015): 3817–25. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5997.
15. Mosele, F et al. "Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic can-

- cers : a report from the ESMO Precision Medicine Working Group." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 31,11 (2020) : 1491–1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
16. Chakravarty, Debyani et al. "Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer : ASCO Provisional Clinical Opinion." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,11 (2022) : 1231–1258. doi: 10.1200/JCO.21.02767.
 17. Cobain EF, Wu YM, Vats P, et al. Assessment of Clinical Benefit of Integrative Genomic Profiling in Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2021 Apr 1 ; 7 (4) : 525–533. doi: 10.1001/jama-oncol.2020.7987. PMID: 33630025 ; PMCID: PMC7907987.
 18. Hilal T, Nakazawa M, Hodskins J, et al., Comprehensive genomic profiling in routine clinical practice leads to a low rate of benefit from genotype-directed therapy. *BMC Cancer.* 2017 Aug 30 ; 17 (1) : 602. doi: 10.1186/s12885-017-3587-8. PMID: 28854908 ; PMCID: PMC5577820.
 19. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program : the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res.* 2012 Nov 15 ; 18 (22) : 6373–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1627. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22966018 ; PMCID: PMC4454458.
 20. Beltran H, Eng K, Mosquera JM, Sigaras A, et al., Whole-Exome Sequencing of Metastatic Cancer and Biomarkers of Treatment Response. *JAMA Oncol.* 2015 Jul ; 1 (4) : 466–74. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1313. PMID: 26181256 ; PMCID: PMC4505739.
 21. Massard C, Michiels S, Ferte C, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers : Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov.* 2017 ; 7 (6) : 586–595. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
 22. Kim ST, Lee J, Hong M, et al. The NEXT-1 (Next generation pERsonalized tX with mulTi-omics and preclinical model) trial : prospective molecular screening trial of metastatic solid cancer patients, a feasibility analysis. *Oncotarget.* 2015 ; 6 (32) : 33358–33368. doi: 10.18632/oncotarget.5188.
 23. Mathew A, Joseph S, Boby J, et al., Clinical Benefit of Comprehensive Genomic Profiling for Advanced Cancers in India. *JCO Glob Oncol.* 2022 Mar ; 8 : e2100421. doi: 10.1200/GO.21.00421.
 24. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022.
 25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
 26. Dienstmann R, Connor K, Byrne AT ; COLOSSUS Consortium. Precision Therapy in RAS Mutant Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020 Mar ; 158 (4) : 806–811. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.051.
 27. Voutsadakis IA, Digklia A. Pancreatic adenocarcinomas without KRAS, TP53, CDKN2A and SMAD4 mutations and CDKN2A / CDKN2B copy number alterations : a review of the genomic landscape to unveil therapeutic avenues. *Chin Clin Oncol.* 2023.
 28. Behl A., Rothe M., Magnat P., et al. Olaparib (O) in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) with ATM mutation (mut) : Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.122 *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 122–122.
 29. Lee J, Kim ST, Kim K, et al., Tumor Genomic Profiling Guides Patients with Metastatic Gastric Cancer to Targeted Treatment : The VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discov.* 2019 Oct ; 9 (10) : 1388–1405. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0442.
 30. Wang K, Kan J, Yuen ST et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1219–1223.
 31. Dulak AM, Schumacher SE, van Lieshout J et al. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 4383–4393.
 32. Deng N, Goh LK, Wang H et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012 ; 61 : 673–684.
 33. Ali SM, Sanford EM, Klempner SJ et al., Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. *Oncologist.* 2015 May ; 20 (5) : 499–507. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0378.
 34. Gastric Cancer, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Version 2.2023, 12 / 08 / 2023 © 2023.
 35. Van Cutsem E, Bang YJ, Mansoor W, et al., A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol.* 2017.
 36. Rha S., Lee C., Kim H. et al. The first report of K-Umbrella Gastric Cancer Study : An open label, multi-center, randomized, biomarker-integrated trial for second-line treatment of advanced gastric cancer (AGC). DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4001 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 4001–4001.
 37. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2019 Oct ; 24 (10) : 1395–1402. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0785.
 38. Dazio G, Epistolio S, Frattini M, et al. Recent and Future Strategies to Overcome Resistance to Targeted Therapies and Immunotherapies in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Med.* 2022 Dec 19 ; 11 (24) : 7523. doi: 10.3390/jcm11247523.
 39. Shitara K., Negative hyperselection of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer for panitumumab : A biomarker study of the phase III PARADIGM trial, *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 4 ; abstr 11), 10.1200 / JCO.2023.41.4_suppl.11.
 40. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии

- при метастатическом раке толстой кишки. // Онкологическая колопроктология 2013, №2, стр.21–30.
41. Kato S, Schwaederle MC, Fanta PT, et al : Genomic assessment of blood-derived circulating tumor DNA in patients with colorectal cancers : Correlation with tissue sequencing, therapeutic response, and survival. *JCO Precis Oncol* 3 : 1–16, 2019.
 42. Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, et al : Molecular profiling of patients with pancreatic cancer : Initial results from the Know Your Tumor initiative. *Clin Cancer Res* 24 : 5018–5027, 2018.
 43. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al : Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling : A retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 21 : 508–518, 2020.
 44. Schultheis B, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer : a multicenter, randomized phase IIb study. *Ann. Oncol.* [http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx343\(2017\)](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx343(2017)).
 45. Qin S, Bai Y, Wang Z, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in KRAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer : A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2022 ; 40 (suppl 17) : LBA4011. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA4011.
 46. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation. *JCO Precis Oncol* 2018 ; published online May 16. DOI: 10.1200/PO.17.00316.
 47. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1 / 2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016 ; 140 : 199–203.
 48. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity : pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation : clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011 ; 16 : 1397–402.
 49. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 317–27.
 50. 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 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 1–10.
 51. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF V600E Mutations : Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3895–3904. 20.
 52. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR) : a phase 2, open-label, singlearm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 : 1234–1243.
 53. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001) : a phase 1 / 2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022 ; 23 : 1261–1273.
 54. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions : phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1 / 2 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 705–14.
 55. Pancreatic Adenocarcinoma, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Version 2.2023, 06 / 19 / 2023 © 2023.
 56. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation : the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol.* 2021 ; 7 (11) : 1669–77.
 57. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, AlRajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma : a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (5) : 671–84.
 58. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. FOENIX-CCA2 : a phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (15_suppl) : 108.
 59. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01) : a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023 ; 24 (7) : 772–82.
 60. Biliary Tract Cancers, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Version 2.2023, 10 / 05 / 2023 © 2023.
 61. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol.* 2021 Sep ; 32 (9) : 1111–1126. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.012. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932504.
 62. Zhang D, Dorman K, Heinrich K, et al., A Retrospective Analysis of Biliary Tract Cancer Patients Presented to the Molecular Tumor Board at the Comprehensive Cancer Center Munich. *Target Oncol.* 2023 Sep ; 18 (5) : 767–776. doi: 10.1007/s11523-023-00985-3.
 63. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J : Implementing genome-driven oncology. *Cell* 168 : 584–599, 2017.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-18-24

Цитирование: Воротников В. В., Пахомова Р. А., Гугнина А. С., Абдугафоров С. А., Сойнов А. В., Ким С. И. и соавт. Превентивное микрохирургическое вмешательство при раке молочной железы. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 18–24.

ПРЕВЕНТИВНОЕ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. В. Воротников^{1,3}, Р. А. Пахомова^{2,3}, А. С. Гугнина¹, С. А. Абдугафоров¹, А. В. Сойнов¹, С. И. Ким⁴, И. В. Копытич¹, Т. Г. Мчедлидзе¹

¹ ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» города Москва», Москва, Россия

² Университет Реавиз, Санкт-Петербург, Россия

³ МИНО РОСБИОТЕХ, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: dr.abdugafforov@gmail.com

Актуальность: Рак молочной железы является наиболее распространенной формой рака у женщин, встречается у каждой 8 женщины в течение жизни, а лимфедема, связанная с лечением рака молочной железы, является наиболее частой этиологией лимфедемы по всему миру. Лимфедема, ассоциированная с раком молочной железы, — это хронический отек конечностей вследствие дисфункции лимфатической системы, после хирургического вмешательства в зоне аксиллярных лимфоузлов спровоцированная после хирургического пересечения лимфопутей и удаления лимфоузлов. Лимфедемой после лечения рака молочной железы страдает до 250 миллионов человек по всему миру. К сожалению, эффективной лекарственной терапии от данного прогрессирующего заболевания в настоящее время не существует. Микрохирургический метод в качестве профилактической стратегии для снижения частоты лимфедемы после аксиллярной лимфадиссекции может стать эффективным методом профилактики лимфедемы.

Цель работы: Оценить эффективность превентивного микрохирургического наложения ЛВА после АД при раке молочной железы.

Материалы и методы: В течение 12 мес. с августа 2022 года на базе отделения опухолей женской репродуктивной системы ЧУЗ ЦКБ «РЖД Медицина», г. Москва выполнено 52 операций с превентивным микрохирургическим наложением лимфовенозных анастомозов. У 44 пациентов операция выполнялась при первичном лечении: стадия заболевания cT1–4N1–3M0. На молочной железе проводились операции с органосохраняющей резекцией и лимфодиссекцией [17], мастэктомия с лимфодиссекцией [27]. У 8 пациентов проводилась АД по поводу локального рецидива заболевания в аксиллярной области. Всем пациентам после этапа лимфодиссекции одномоментно выполнено микрохирургическое восстановление лимфооттока от верхней конечности. Для обратного картирования лимфопутей от верхней конечности использовался флуоресцентный краситель.

Результаты: Медиана наблюдения составила 6,5 месяца. Длительность операции в среднем увеличилась на 70 минут: при этом АД длилась в среднем на 14 минут дольше из-за использования специальных микрохирургических инструментов для бережного выделения структур с целью последующего наложения ЛВА. Хирургических осложнений не наблюдалось. На одного пациента было выявлено в среднем 2,3 пересеченных лимфатических сосудов и выполнено в среднем 2,4 лимфовенозных анастомоза. Средняя длительность лимфореи в послеоперационном периоде составила 2,3 дня (без ЛВА 13,9 дней).

Выводы: Превентивная микрохирургическая техника восстановления лимфооттока от верхней конечности имеет ряд технических ограничений, требует специального обучения и микрохирургического оборудования. Тем не менее, методика безопасна, осуществима и эффективна в раннем послеоперационном периоде. Наложение ЛВА привело к значительному уменьшению лимфореи в послеоперационном периоде, но к увеличению длительности операции. Для общей оценки влияния ЛВА на частоту развития лимфедемы требуется более длительное наблюдение. Учитывая, доступность проведения ЛВА во многих учреждениях, польза от проведения ЛВА перевешивает риски, согласно научным клиническим данным, доступным на данный момент.

Ключевые слова: рак молочной железы, превентивная хирургия, лимфодиссекция, лимфедема, лимфовенозный анастомоз

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой рака у женщин, встречается у каждой 8 женщины в течение жизни, а лимфедема, связанная с лечением РМЖ, является наиболее частой этиологией лимфедемы по всему миру [45,30,34]. С целью снижения количества осложнений была разработана биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) у пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако даже после БСЛУ все также сохраняется риск развития лимфедемы до 6% [6,20]. Аксилярная лимфодиссекция (АЛД) проводится при местно-распространенном РМЖ с клиническим поражением лимфоузлов или при наличии метастазов в подмышечных лимфоузлах, подтвержденных биопсией сторожевых лимфоузлов [21]. Лимфедема возникает у 30–52% пациентов, перенесших АЛД, а стойкие симптомы лимфедемы наблюдаются у 20% пациентов, перенесших РМЖ в течение всей жизни [6,20,34]. Несмотря на развитие в последнее время новых методов диагностики, внедрения программ диспансеризации, остается достаточно большая категория пациентов, у которых заболевание диагностируется на 2-й, 3-й или даже 4-й стадии, когда выполнение БСЛУ не будет показано.

Аксилярная лимфодиссекция (АЛД) остается традиционным онкологическим вмешательством, которое позволяет наиболее точно выставить стадию онкологического заболевания, снизить вероятность рецидива заболевания тем самым влияя на качество жизни пациента. В настоящее время роль АЛД не такая значимая как прежде благодаря развитию методов локорегионарного контроля над заболеванием с помощью лучевой терапии и улучшение методов системной терапии. АЛД является стандартом при местно-распространенном РМЖ при наличии подтвержденных биопсией метастазов в подмышечных лимфоузлах, когда нет показаний для проведения предоперационной терапии с целью конверсии, отсутствие эффекта неоадьювантной химиотерапии или противопоказаний к БСЛУ [21].

ЛИМФЕДЕМА

Лимфедема конечности — это хронический отек конечности вследствие лимфатической дисфункции, часто вызванный хирургическим вмешательством при лечении РМЖ. Этим заболеванием после лечения РМЖ страдает до 250 миллионов человек по всему миру [45]. Лимфедема значительно снижает качество жизни у пациентов [45]. Вследствие хронического воспаления, застоя интерстициальной жидкости, жировая ткань и фиброз приводят к прогрессирующему увеличению конечностей [41,5]. В результате пациенты часто испытывают боль, нарушение функции конечностей, рожистое воспаление.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время используется несколько подходов в лечении лимфедемы. К сожалению, эффективной лекарственной терапии от данного прогрессирующего заболевания в настоящее время не существует [5,47]. Роль лекарственной терапии сводится к симптоматической терапии и антибактериальной терапии при присоединении рожистого воспаления [37,50].

Консервативная терапия при лимфедеме заключается, в первую очередь, в комплексной физической противотечной терапии (КФПТ). КФПТ включает в себя компрессионную и противотечную терапии с использованием методов лечебной физической культуры, физиотерапии, лимфодренажного массажа, ежедневного бандажирования и уход за кожей [50].

Хирургическое лечение включает разные подходы, которые разнообразны по своему применению и делятся на эксцизионные и физиологические методы. К эксцизионным методам относятся иссечение кожи/подкожной клетчатки, липосакция и операция Чарльза, которая состоит из радикальной подкожной резекции и пересадки кожи [10,12,25]. Такие методики применяются в основном у пациентов с выраженными клиническими проблемами, когда консервативные методы не сработали на ранних этапах.

Физиологические методы включают пересадку лимфоузлов и лимфовенозный анастомоз (шунтирование) (ЛВА) [13,14,18,29,30,36,40]. Консервативное и хирургическое лечение могут уменьшить объем руки и замедлить прогрессирование. Однако прогрессирующее увеличение конечностей из-за задержки интерстициальной жидкости, фиброза и отложения жира с течением времени трудно остановить, процесс со временем может перестать положительно отвечать лечению [10,22,39].

Микрохирургический метод в качестве стратегии по профилактике лимфедемы после аксиллярной (подмышечной) лимфадиссекции (АЛД) был впервые описан в 2009 году Boccardo et al. (LyMPHA) [7]. За последние 5 лет этот подход стал применяться чаще в онкологических центрах, и в настоящее время его чаще всего называют превентивной наложением лимфовенозных анастомозов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛВА

По данным систематического обзора Cook JA и др. из 251 пациентов у 15 (5,9%) развилась лимфедема в среднем через 10,3 месяца после наложения ЛВА. Взвешенная доля пациентов с лимфедемой после ЛВА (6,6% [95% ДИ 3,9–10,3]) сравнивалась с пациентами без ЛВА (30,5% [95% ДИ 4,0–68,1]) [16]. Было обнаружено, что ЛВА снижает риск лимфедемы с 30,5% до 6,6%. Однако из пяти включенных в обзор исследований ни одно не предоставило доказательства уровня I.

Semra Uyulmaz и др. в своем исследовании сообщают об успешном применении ЛВА при лечении лимфатических свищей после паховой лимфодиссекции. Применяли индоцианин зеленый для выявления повреждений лимфатических сосудов. ЛВА они сочетали с селективным микроскопическим лигированием (СМЛ) микротитановыми клипсами. Другой группе пациентов выполняли только СМЛ, без ЛВА. В этой группе ЛВА не был наложен из-за технических сложностей: из-за непригодных для анастомоза лимфатических сосудов или отсутствия венул. Длительную лимфорею и лимфатические свищи успешно вылечили у 25 из 32 пациентов, однако не приводятся данные для сравнения групп, кому выполняли СМЛ с ЛВА и СМЛ без ЛВА. Поэтому однозначно судить об эффективности ЛВА согласно данным этого исследования сложно [49].

Corridi M и др также считают более эффективным лимфосцинтиграфию для оценки эффективности ЛВА, так как нужно оценить функциональность не ЛВА, а общий лимфодренаж. Лимфосцинтиграфию рекомендуют через 1 год, затем каждый год после этого. Однако отсроченные результаты своих наблюдений они не приводят [17].

Оценка ЛВА проводится сразу после наложения интраоперационно путем введения красителя через анастомоз. Однако только в исследовании Voccardo et al. оценили лимфовенозный анастомоз с помощью лимфосцинтиграфии как минимум через 1 год после операции согласно систематическому обзору [7,16]. При обнаружении признаков лимфатической дисфункции начинали консервативную терапию.

В своем продолжающемся исследовании в популяции пациентов высокого риска, перенесших лимфодиссекцию, авторы сообщили о 4%-ной частоте лимфедемы в течение 4-летнего периода наблюдения у 74 пациентов [6]. В исследовании также сообщалось о дополнительных преимуществах снижения частоты других осложнений, вторичных по отношению к снижению регионального внутрилимфатического давления: лимфорея и лимфоцеле. Лимфосцинтиграфия продемонстрировала проходимость анастомоза через 4 года наблюдения с повышением показателей лимфодренажа.

В двух других одноцентровых исследованиях сообщается о частоте лимфедемы на уровне 12,5% после АД с превентивным ЛВА [27,45].

ТЕХНИКА НАЛОЖЕНИЯ ЛВА

Во время эмбрионального развития лимфатические сосуды образуются из вен [51]. Лимфатические капилляры транспортируют внеклеточную жидкость из периферических тканей, затем лимфа течет через лимфатические сосуды и лимфатические узлы. Лимфа из лимфатической системы в конце возвращается в систему кровообращения через грудной проток в подключичную вену [43].

При АД разрушаются афферентные лимфатические сосуды, которые впадают в бассейн аксиллярных лимфатических узлов. АД включает в себя иссечение подмышечных лимфатических узлов I, II и в некоторых случаях III уровня [46].

При АД используются различные подходы к удалению лимфатических узлов. Если АД выполняется без предшествующей БСЛУ во время той же операции, можно выполнить подмышечное обратное картирование (ПОК). При ПОК выполняют подкожную инъекцию красителя (изосульфанаовый синий, флюоресцин или индоцианин зеленый) в плечевую фасцию рядом с аксиллярной областью [6,46]. Краситель окрашивает афферентные лимфатические сосуды и лимфатические узлы, которые имеют решающее значение для лимфодренажа верхних конечностей. Лимфатические сосуды, которые пересекаются при АД, затем соединяются с соседними венами с помощью ЛВА.

Если изначально выполняется БСЛУ при раннем РМЖ или после предоперационной терапии, то периареолярно или перитуморально используется двойное картирование: флюоресцентный краситель вместе с изотопом для улучшения идентификации сторожевых узлов. Если по результатам интраоперационного патоморфологического исследования принимается решение о необходимости выполнения АД, то для ПОК вводят другой возможный краситель в плечо, чтобы идентифицировать афферентные от конечности лимфатические сосуды [33].

Идентификацию поврежденных афферентных лимфатических сосудов возможно выполнять с использованием изосульфанаового синего, индоцианинового зеленого или изотиоцианата флуоресцеина [9,15,35,48].

С помощью хирургического микроскопа ветвь подмышечной или торакодорзальной вены соединяются с поврежденными лимфатическими сосудами [16].

Для каждого анастомоза отдают предпочтение технике инвагинации, хотя возможно выполнение «конеч в конец» и для более крупных лимфатических сосудов [17]. Бернар Депайпер и др. в своем исследовании описывают методику наложения ЛВА конеч в бок [19]. На одного пациента в систематическом обзоре было выявлено в среднем 2,6 пересеченных лимфатических сосудов и выполнено в среднем 2,4 лимфовенозных анастомоза [16]. В качестве шовного материала используется нейлон или пролен 9/0, 10/0, 11/0, 12/0 [6,7,15, 16,17,38]. Проходимость лимфовенозного анастомоза оценивается интраоперационно путем введения красителя через анастомоз [6,7,16,17].

ЛВА не всегда удается выполнить.

Однако не всем пациентам подходит лимфатическая реконструкция, поскольку лимфатические сосуды могут быть непригодны для анастомоза из-за их размера или качества, а венулы не всегда могут быть доступны [49]. Лимфатические сосуды обычно имели диаметр < 1 мм [38].

В одном из обзоров у 23 пациентов из 156 пациентов в 3 исследованиях технически не удалось наложение ЛВА (14,7%). Среди причин отказа от наложения ЛВА — невоз-

возможность найти афферентные лимфатические сосуды и отсутствие адекватной вены для анастомоза [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение лимфедемы представляет собой сложную техническую проблему. Как правило, различают четыре стадии лимфедемы. Нулевая определяется как субклиническая лимфатическая дисфункция при нормальных результатах обследования. Первая стадия характеризуется отеками, которые уменьшаются по мере возвышенного положения конечностей. На второй стадии присутствует ограниченный отек без уменьшения при поднятии руки. Наконец, на третьей стадии отек становится выраженным со стойкой отрицательной динамикой из-за отложения фиброзно-жировой клетчатки [31].

Консервативное и хирургическое лечение могут уменьшить объем руки и замедлить прогрессирование. Однако хронически текущий прогрессирующий воспалительный процесс сложно остановить, и этиологического лечения не существует [10,11,12,24].

Большинство исследований показывает положительный результат превентивного наложения ЛВА. Согласно результатам мета-анализа у пациентов после наложения ЛВА лимфедема развилась в 5 раз реже, чем у пациентов без ЛВА (6,6% против 30,5%) [16].

ЛВА дает многообещающие результаты, но ожидаемые преимущества данной методики необходимо сопоставить с особенностями методики. Наложение ЛВА не добавляет каких-либо дополнительных сложностей к лимфаденэктомии, но время операции существенно увеличивается [7,46]. В большинстве случаев выполнение ЛВА занимает от 40 до 60 минут [17]. Однако со временем, с опытом это время сокращается [16].

Несмотря на увеличение времени операции, анализ затрат и пользы от ЛВА продемонстрировал, что ЛВА после АД является экономически эффективной методикой для снижения частоты лимфедемы [32].

При наложении ЛВА восстанавливается непрерывный путь лимфотока в конечности за счет дренирования непосредственно в венозную систему в более ранней точке, чем подключичная вена [6].

При выполнении ЛВА тактика дальнейшего лечения рака не меняется [16], потому что:

- 1) анатомия лимфатической системы не меняется вне зависимости от того, накладывается ЛВА или нет, так как выполняется стандартная АД;
- 2) пациенты будут получать лучевую терапию после мастэктомии по результатам гистологического исследования;
- 3) анастомозированные лимфатические сосуды восстанавливают дренаж лимфатической жидкости от верхней конечности (а не от места злокачественного новообразования).

Нет единого мнения о том, должен ли быть порог ИМТ для выполнения ЛВА. Ожирение является независимым фактором риска развития лимфедемы после АД [15,34]. Значение ИМТ более 30 кг/м² увеличивает риск лимфедемы после АД в три раза [42]. У пациентов с ожирением при развитии лимфедемы чаще наблюдаются заболевания: инфекционные осложнения, госпитализации и больший объем конечностей по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [43]. Средний ИМТ для пациентов, кому был наложен ЛВА, составил 27 кг/м² в систематическом обзоре [27]. Только одна статья, включенная в это исследование, установила пороговый уровень ИМТ в 30 кг/м² для пациентов [8]. Учитывая, что у 70% пациентов после АД не развивается лимфедема, ориентация на пациентов с высоким риском увеличивает потенциальную пользу от данной методики [16].

В последнее время мы встречаем все больше публикуемых данных о методике превентивного наложения ЛВА, что свидетельствует о растущем интересе к этой методике во многих учреждениях [16].

По мере того, как будет опубликовано больше данных и станет доступно более долгосрочное наблюдение, будет создана более ясная картина об истинной эффективности методики превентивного наложения ЛВА. К тому же появятся точные более точные критерии отбора пациентов. Долгосрочные результаты особенно важны, поскольку старение также является фактором риска лимфедемы, поскольку с течением времени происходит прогрессирующий лимфатический стаз [8,52,53].

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

С целью оценки эффективности превентивного микрохирургического вмешательства мы внедрили в свою практику наложение ЛВА после АД при РМЖ нашим пациентам. С августа 2022 в течение года на базе отделения опухолей женской репродуктивной системы ЧУЗ ЦКБ «РЖД Медицина», г. Москва выполнено 52 операций с превентивным наложением лимфовенозных анастомозов. У 44 пациентов операция проводилась при первичном лечении: стадия заболевания cT1–4N1–3M0. Выполнена органосохраняющая резекция с лимфодиссекцией у 17 пациентов, мастэктомия с лимфодиссекцией у 27. У 8 пациентов проводилась АД по поводу локального рецидива заболевания в аксиллярной области. Всем пациентам после этапа лимфодиссекции одномоментно выполнено микрохирургическое восстановление лимфооттока от верхней конечности. Для обратного картирования лимфопутей от верхней конечности использовался флуоресцентный краситель. Лимфовенозные анастомозы наложены конец в конец, конец в бок, бок в бок и по методике Optocus. На одного пациента было выявлено в среднем 2,3 пере-

сеченных лимфатических сосудов и выполнено в среднем 2,4 лимфовенозных анастомоза.

Медиана наблюдения составила 6,5 месяца. Длительность радикальной операции в среднем увеличилась на 70 минут: при этом АД дллась в среднем на 14 минут дольше из-за использования специальных микрохирургических инструментов для бережного выделения структур с целью последующего наложения ЛВА. У 4 пациентов целостность реципиентной вены при лимфодиссекции была нарушена и восстановлена микрохирургически. Хирургических осложнений не наблюдалось. Средняя длительность лимфореи в послеоперационном периоде составила 2,3 дня (без ЛВА 13,9 дней).

Наше исследование продолжается. Всем пациентам перед операцией выполняется измерение окружности верхней конечности, оценка лимфатической системы лимфографией. Сразу после хирургического вмешательства пациенты носят компрессионный рукав, подобранный ранее лимфологом. Планируется, как минимум, через 1 год после АД с ЛВА выполнить контрольное обследование для оценки лимфооттока, затем ежегодно повторять обследование. Каждые 6 месяцев пациентам проводятся измерение окружности конечности. При необходимости начинаем проведение комплексной противоотечной терапии, однако на данный момент необходимости в этом не было. После получения отдаленных результатов нашего исследования проведем статистический анализ и сравнение с данными других исследований.

ВЫВОДЫ

Превентивный подход в лечении РМЖ ЛВА может изменить парадигму возникновения осложнений в виде лимфедемы верхней конечности. Все больше данных подтверждают необходимость проведения ЛВА после АД при лечении РМЖ. Отсутствие стандартизированных методов наблюдения дает искажения в настоящее время в эффективности ЛВА. При увеличении длительности наблюдения, возможно, риск развития лимфедемы после АД + ЛВА увеличится. Однако мы с уверенностью можем заявить, что как минимум в течение 1-го года после АД риск лимфедемы снижается с 30,5% до 6,6%. Лимфедема хроническое заболевание и его лечение становится затруднительным, особенно на 2–3 стадиях. Учитывая, доступность проведения ЛВА во многих учреждениях, польза от проведения ЛВА перевешивает риски, согласно научным клиническим данным, доступным на данный момент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лимфовенозный анастомоз / А. А. Малинин, С. И. Прядко, М. С. Джабаева, С. Ю. Сергеев. – Москва : Бакулева, 2020. – 32 с. – ISBN 978–5–7982–0419–9. – EDN FNESAZ.
2. Прядко, С. И. Микрохирургические имфо-венозные шунтирующие операции у пациенток постмастэктомической лимфедемой / С. И. Прядко, А. А. Малинин // Научно-практическая конференция сердечно-сосудистых хирургов Москвы: Сборник тезисов, Москва, 02–03 сентября 2022 года. – Москва: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2022. – С. 108. – EDN JSQQPU.
3. Темирова, Г. К. Экспериментальная микрохирургия: подходы к изучению новых методов наложения лимфовенозного анастомоза / Г. К. Темирова, Ж. Ж. Кадыров, А. Ж. Жарылкасынов // Морфологические науки - фундаментальная основа медицины: Материалы VII Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию со дня рождения профессора В.М. Константинова, Новосибирск, 08 декабря 2022 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2022. – С. 313–316. – EDN ZTKAEZ.
4. Физиологическая микрохирургия вторичной лимфедемы конечностей / С. И. Прядко, А. А. Малинин, М. С. Джабаева [и др.] // XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тезисы докладов, Москва, 20–23 ноября 2022 года / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. – Москва: Без издательства, 2022. – С. 72. – EDN GEDUFF.
5. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The unresolved pathophysiology of lymphedema. *Front Physiol* 2020; 11: 137.
6. Boccardo F, Casabona F, DeCian F, et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery* 2014; 34: 421–424.
7. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 703.
8. Bull R, Gane J, Evans J, Joseph A, Mortimer P. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 585–590.
9. Cakmakoglu C, Kwiecien GJ, Schwarz GS, Gastman B. Lymphaticovenous bypass for immediate lymphatic reconstruction in locoregional advanced melanoma patients. *J Reconstr Microsurg* 2020; 36: 247–252.
10. Carl HM WG, Bello R, Clarke-Pearson, et al. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2017; 33: 412–425.
11. Chang DW. Combined approach to surgical treatment of lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2021; 19: 23–24.
12. Chang DW, Masia J, Garza R, 3rd, Skoracki R, Neligan PC. Lymphedema: surgical and medical therapy. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138 (3 Suppl): 209S–218S.

13. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013 ; 132 : 1305–1314.
14. Cheng MH, Chen SC, Henry SL, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema : flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013 ; 131 : 1286–1298.
15. Cook JA, Sasor SE, Loewenstein SN, et al. Immediate lymphatic reconstruction after axillary lymphadenectomy : a single-institution early experience. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28 : 1381–1387.
16. Cook JA, Sinha M, Lester M, Fisher CS, Sen CK, Hassanein AH. Immediate Lymphatic Reconstruction to Prevent Breast Cancer-Related Lymphedema : A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022 Jul ; 11 (7) : 382–391. doi: 10.1089/wound.2021.0056. Epub 2022 Feb 23. PMID: 34714158.
17. Coriddi M, Mehrara B, Skoracki R, Singhal D, Dayan JH. Immediate Lymphatic Reconstruction : Technical Points and Literature Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 17 ; 9 (2) : e3431.
18. Coriddi M, Wee C, Meyerson J, Eiferman D, Skoracki R. Vascularized jejunal mesenteric lymph node transfer : a novel surgical treatment for extremity lymphedema. *J Am Coll Surg* 2017 ; 225 : 650–657.
19. Depypere B, Vyncke T, Dhooghe N, Claes K, Blondeel P, Van Landuyt K. A Novel Technique for Preventive Lymphovenous Anastomosis : Anastomosing a Ligated Lymphatic Vessel. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Mar 22 ; 9 (3) : e3509. doi: 10.1097/GOX.0000000000003509. PMID: 33968557; PMCID: PMC8099411.
20. Feldman S, Bansil H, Ascherman J, et al. Single institution experience with lymphatic microsurgical preventive healing approach (LYMPHA) for the primary prevention of lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : 3296–3301.
21. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK, Schwartz T. The landmark series : axillary management in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2020 ; 27 : 724–729.
22. Ghanta S, Cuzzzone DA, Torrisi JS, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015 ; 308 : H1065–H1077.
23. Gould DJ, Mehrara BJ, Neligan P, Cheng MH, Patel KM. Lymph node transplantation for the treatment of lymphedema. *J Surg Oncol* 2018 ; 118 : 736–742.
24. Granoff MD, Pardo J, Singhal D. Power-assisted liposuction : an important tool in the surgical management of lymphedema patients. *Lymphat Res Biol* 2021 ; 19 : 20–22.
25. Greene AK, Sudduth CL, Taghinia A. Lymphedema (seminars in pediatric surgery). *Semin Pediatr Surg* 2020 ; 29 : 150972.
26. Greene AK, Zurakowski D, Goss JA. Body mass index and lymphedema morbidity : comparison of obese versus normal-weight patients. *Plast Reconstr Surg* 2020 ; 146 : 402–407.
27. Hahamoff M, Gupta N, Munoz D, et al. A lymphedema surveillance program for breast cancer patients reveals the promise of surgical prevention. *J Surg Res*. 2017.
28. Hassanein AH, Danforth R, DeBrock W, Mailey B, Lester M, So-cas J. Deep inferior epigastric artery vascularized lymph node transfer : a simple and safe option for lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020 ; 73 : 1897–1916.
29. Hassanein AH, Sacks JM, Cooney DS. Optimizing perioperative lymphatic-venous anastomosis localization using transcutaneous vein illumination, isosulfan blue, and indocyanine green lymphangiography. *Microsurgery* 2017 ; 37 : 956–957.
30. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upperbody morbidity after breast cancer : incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 2012 ; 118 (8 Suppl) : 2237–2249.
31. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema : 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013 ; 46 : 1–11.
32. Johnson AR, Asban A, Granoff MD, et al. Is immediate lymphatic reconstruction cost-effective? *Ann Surg* 2019. [Epub ahead of print] ; DOI: 10.1097/SLA.0000000000003746.
33. Johnson AR, Fleishman A, Granoff MD, et al. Evaluating the impact of immediate lymphatic reconstruction for the surgical prevention of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2021 ; 147 : 373e–381e.
34. Johnson AR, Kimball S, Epstein S, et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection : quantifying the impact of radiation and the lymphatic microsurgical preventive healing approach. *Ann Plast Surg* 2019 ; 82 : S234–S241.
35. Johnson AR, Singhal D. Immediate lymphatic reconstruction. *J Surg Oncol* 2018 ; 118 : 750–757.
36. Kenworthy EO, Nelson JA, Verma R, Mbabuie J, Mehrara BJ, Dayan JH. Double vascularized omentum lymphatic transplant (VOLT) for the treatment of lymphedema. *J Surg Oncol* 2018 ; 117 : 1413–1419.
37. Kim JG, Bae SO, Seo KS. A comparison of the effectiveness of complex decongestive physiotherapy and stellate ganglion block with triamcinolone administration in breast cancer-related lymphedema patients. *Support Care Cancer*. 2015 Aug ; 23 (8) : 2305–10. doi: 10.1007/s00520-014-2593-5. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25577504.
38. Lipman K, Luan A, Stone K, Wapnir I, Karin M, Nguyen D. Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach (LYMPHA) for Lymphedema Prevention after Axillary Lymph Node Dissection-A Single Institution Experience and Feasibility of Technique. *J Clin Med*. 2021 Dec 24 ; 11 (1).
39. Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 171.
40. Maldonado AA, Chen R, Chang DW. The use of supraclavicular free flap with vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema : a prospective study of 100 consecutive cases. *J Surg Oncol* 2017 ; 115 : 68–71.
41. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2734–2746.
42. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001 ; 92 : 1368–1377.
43. Petrova TV, Koh GY. Biological functions of lymphatic vessels. *Science* 2020 ; 369 : 157.

44. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011 ; 19 : 853–857.
45. Schulze H, Nacke M, Gutenbrunner C, Hadamitzky C. World-wide assessment of healthcare personnel dealing with lymphoedema. *Health Econ Rev* 2018 ; 8 : 10.
46. Shaffer K, Cakmakoglu C, Schwarz GS, et al. Lymphedema prevention surgery : improved operating efficiency over time. *Ann Surg Oncol* 2020 ; 27 : 4695–4701.
47. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015 ; 65 : 55–81.
48. Spiguel L, Shaw C, Katz A, et al. Fluorescein isothiocyanate : a novel application for lymphatic surgery. *Ann Plast Surg* 2017 ; 78 (Suppl 5) : S296–S298.
49. Uyulmaz S, Planegger A, Grünherz L, Giovanoli P, Lindenblatt N. Lymphovenous Anastomoses and Microscopic Lymphatic Ligations for the Treatment of Persistent Lymphocele. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 18 ; 9 (2) : e3407. doi: 10.1097/GOX.0000000000003407. PMID: 33680658; PMCID: PMC7929079.
50. Wang D, Lyons D, Skoracki R. Lymphedema : Conventional to Cutting Edge Treatment. *Semin Intervent Radiol*. 2020 Aug ; 37 (3) : 295–308. doi: 10.1055 / s-0040–1713447. Epub 2020 Jul 31.
51. Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 888–897.
52. Yoshida S, Koshima I, Imai H, et al. Characteristics and outcomes of lymphaticovenular anastomosis in older patients with bilateral involvement versus younger patients with unilateral involvement in lower extremity lymphedema. *J Vasc Surg* 2020 ; 8 : 646–657.
53. Yoshida S, Koshima I, Imai H, et al. Indocyanine green lymphography findings in older patients with lower limb lymphedema. *J Vasc Surg* 2020;8: 251–258.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-25-31

Цитирование: Курмышкина О. В., Ковчур П. И., Волкова Т. О. Транскриптомный RNA-SEQ анализ опухолевого микроокружения: на пути к разработке молекулярной классификации вирус-ассоциированного плоскоклеточного рака шейки матки. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 25–31.

ТРАНСКРИПТОМНЫЙ RNA-SEQ АНАЛИЗ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ: НА ПУТИ К РАЗРАБОТКЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.В. Курмышкина¹, П.И. Ковчур^{1,2}, Т.О. Волкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет (ПетрГУ)», Петрозаводск, Россия

² ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия

Для корреспонденции: VolkovaTO@yandex.ru

Резюме: Молекулярно-генетическое и иммунное разнообразие вирус-ассоциированного рака шейки матки представляет сравнительно малоисследованную проблему, в связи с чем, вопрос о существовании разных молекулярных типов и возможности разработки молекулярной классификации пока остается открытым. Вклад иммунного и стромального компонентов опухолевого микроокружения в формирование специфического молекулярного фенотипа также не является в достаточной мере охарактеризованным, в особенности для наиболее ранних стадий прогрессии рака шейки матки. Анализ транскриптома как одной из составляющих молекулярного «портрета» опухоли с помощью технологий секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) предоставляет основу для идентификации различных молекулярных типов с перспективой разработки классификации. Генетическое и фенотипическое, в том числе иммунологическое, разнообразие рака шейки матки позволит понять причины различий в агрессивности опухоли, прогнозе, эффективности терапии, а также расширить возможности применения иммунотерапии и комбинированных методов лечения. В данной статье приводится обзор международных и собственных исследований, проводимых в направлении обозначенных проблем.

Ключевые слова: транскриптом, РНК-секвенирование, рак шейки матки, иммунное микроокружение, иммуносупрессия, интраэпителиальные неоплазии, молекулярный фенотип

ВВЕДЕНИЕ: ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ИХ ПРИЧИНЫ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по глобальной заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний у женского населения, причем в большинстве стран он входит в тройку онкопатологий, поражающих женщин моложе 45 лет, представляя, таким образом, значимую медико-социальную проблему [1]. Причины сложившейся ситуации связаны не только со спецификой в организации профилактических мероприятий, скрининга или доступности медицинской помощи, но и с недостаточным использованием новых методов диагностики и терапии, которое, в свою очередь, обусловлено неполным пониманием механизмов патогенеза данного типа рака. Тем не менее, вирус-ассоциированная природа и, соответственно, тесная вовлеченность врожденного

и адаптивного иммунитета в патогенез РШМ способствуют значительному росту интереса к нему в последние годы, как с фундаментальной, так и прикладной точки зрения, особенно в свете быстрого развития иммунотерапии.

Среди современных высокопроизводительных методов молекулярно-генетического анализа одним из наиболее информативных является секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) и, в частности, одно из его приложений — РНК-секвенирование (RNA-Seq) для анализа транскриптомных профилей и фенотипирования. Данная технология позволяет сегодня, используя как основу полногеномные иммунные профили или, в более широком смысле, профили опухолевого микроокружения (tumor microenvironment, TME), реконструировать фенотипическое разнообразие опухолей и разрабатывать их молекулярную классификацию, как в масштабе пан-раковых исследований, так и в применении к конкретным типам онкозаболеваний. Например, в работе Thorsson et al.

по результатам полного транскриптомного профилирования 33 типов рака было выявлено существование 6 относительно устойчивых пан-опухолевых иммунофенотипов, в различной степени представленных в каждом конкретном типе патологии, что безусловно показывает дальнейшие пути совершенствования иммунотерапевтических подходов и повышения их эффективности [2]. Однако необходимо отметить, что проблема иммунной неоднородности как составляющей общей фенотипической гетерогенности опухоли и возможность обнаружения различных иммуно-/TME-ассоциированных фенотипов в случае РШМ стали активно обсуждаться лишь с недавнего времени, в то же время для многих других онкологических заболеваний такие молекулярные подтипы уже довольно детально охарактеризованы.

В целом, предложенные исследователями на основе особенностей профиля экспрессии генов иммунной регуляции и/или профиля иммунного инфильтрата варианты классификации укладываются в концепцию «горячих» и «холодных» опухолей, или иммунологически «активных» и иммунологически «молчащих» [3]. В дополнение к ним некоторые авторы выделяют промежуточные варианты «измененного» фенотипа, как, например, «истощенный» или «иммуносупрессорный» [4]. В работах, выполненных с использованием базы данных Ракового Геномного Атласа (The Cancer Genome Atlas, TCGA), рак шейки матки (большинство его клинических случаев) вполне ожидаемо классифицируется именно как «горячий» тип [5–7], развивающийся на фундаменте хронически воспаленного микроокружения и высокой иммуногенности [8, 9]. Однако подобная градация опухолевых иммунофенотипов сегодня уже представляется слишком упрощенной, нуждающейся в более глубоком изучении, так как она не позволяет объяснить все процессы активной иммуносупрессии и фенотипическое разнообразие внутри «горячего» типа [10], что, в частности, может быть одной из причин весьма низкой эффективности иммунотерапии в отношении РШМ, даже при условии положительной экспрессии предикторных маркеров опухолевой реактивности [11, 12]. Также одним из проблемных вопросов является роль процесса воспаления, который, с одной стороны, является общепризнанным драйвером онкогенеза и иммуносупрессии [13, 14], с другой стороны, согласно многочисленным биоинформатическим исследованиям TCGA-данных по РШМ, более высокие показатели выживаемости больных ассоциированы с высокими значениями показателей внутриопухолевой иммунной активности, в том числе повышенной экспрессией воспалительных факторов и ингибиторных «контрольных иммунных точек» [10]. Отмечается, что такая положительная связь характерна именно для РШМ [15].

Наравне с проблемой разработки молекулярной классификации РШМ и уточнения его иммунофенотипов остается много дискуссионных вопросов, касающихся ранних этапов развития РШМ (интраэпителиальные неоплазии, карцинома *in situ* и микроинвазивный рак), а именно того, каким образом происходит формирование многообразия

иммунных профилей РШМ и «молекулярного портрета» в целом и что является движущим фактором. Несмотря на детально изученные механизмы действия онкогенов вируса папилломы человека (ВПЧ) — главного этиологического фактора РШМ, — до сих пор нет четкого ответа, каким образом иммунологически латентная (толерогенная) инфекция и вызванная ею гиперплазия в определенной доле случаев трансформируется в иммунологически «горячую», богато инфильтрированную неоплазию и почему она, в свою очередь, далее приобретает иммуносупрессорный и «истощенный» фенотип [9]. Новые данные указывают на то, что выбор «иммунного портрета» в процессе иммуноредактирования РШМ вероятно происходит на преинвазивной стадии, что имеет потенциальное значение с точки зрения изменения тактики лечения ранних патологий [16]. Важность изучения наиболее ранних стадий прогрессии РШМ при идентификации его молекулярных фенотипов становится еще более очевидной, если обратиться к совсем новым фактам: так, Livesey et al. показали на примере опухолей нескольких локализаций, включая РШМ, что при решении задачи выявления разных молекулярных типов транскриптомные профили, соответствующие более поздним этапам распространенного рака, необходимо сравнивать (или нормализовывать) с таковыми для предшествующих ранних или начальных стадий заболевания, а не здоровой ткани (тем более что в большинстве международных NGS-депозитариев «здоровый контроль» представлен лишь единичными случаями или отсутствует вовсе) [17]. Такой подход многократно повышает точность классификации, поскольку профили генной экспрессии ранних стадий отличаются существенно большим разнообразием, чем более поздних стадий [17]. Резкое увеличение разнообразия мета-программ генной ко-экспрессии [18] и иммунной гетерогенности, сопровождающее переход от предрака к микроинвазивной карциноме и инвазивному РШМ, было также продемонстрировано с помощью транскриптомики одиночных клеток (single-cell RNA-Seq, scRNA-Seq) [19]. Согласно новым scRNA-Seq данным, еще одним источником иммунной гетерогенности, осложняющим изучение фенотипического разнообразия РШМ на протяжении его прогрессии, являются специфические популяции (кластеры) эпителиальных клеток с иммунорегуляторной активностью, которые детектируются на этапе предрака и, вероятно, определяют траекторию дальнейшего развития иммунного микроокружения РШМ [20]. Аналогичные влияния описаны и для ангиогенных факторов, что указывает на необходимость их включения в спектр параметров для идентификации иммунофенотипов и в целом молекулярных типов РШМ совместно с другими регуляторами стромального и иммунного микроокружения [21].

Однако большинство описанных к настоящему времени исследований по молекулярному NGS-профилированию РШМ проведено на материале поздних стадий распространенного, метастатического, рецидивирующего рака (зачастую только с использованием ресурсов TCGA), поэтому полученные в рамках этих исследований сведения

нуждаются в дальнейшем изучении с вовлечением более ранних клинических и доклинических стадий. В данном обзоре представлено обобщение результатов RNA-Seq исследований по ВПЧ-ассоциированному РШМ, опубликованных в мировой литературе за последние несколько лет и проливающих свет на существование разных молекулярных фенотипов (иммунофенотипов или TME-фенотипов), на вклад врожденных противовирусных и воспалительных механизмов. Мы ограничили круг рассмотрения только плоскоклеточной карциномой шейки матки, уделяя особое внимание ранним стадиям заболевания.

ВКЛАД ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗНООБРАЗИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОФИЛЕЙ РШМ

Первая крупная работа по описанию «геномного ландшафта» РШМ с использованием полногеномного, полноэкзомного и транскриптомного секвенирования была выполнена Ojesina et al., по результатам которой был охарактеризован профиль и частотность рекуррентных соматических мутаций плоскоклеточного РШМ: среди наиболее часто встречаемых — PIK3CA (14%), EP300 (16%), FBXW7 (15%), HLA-B (9%), TP53 (9%), MAPK1 (8%), PTEN (6%), ERBB2 (5%) [22]. Несмотря на то, что некоторые из обнаруженных замен (например, в гене ERBB2) действительно были ранее известны как драйверные онкогенные мутации при других типах рака, общая низкая частота встречаемости не позволяет рассматривать профиль генетических aberrаций как классификационный признак для РШМ. Тем не менее, интересным выводом данной работы явилось то, что наиболее часто мутируемые гены функционально объединены участием в регуляции иммунного ответа, и в первую очередь, в интерферон-гамма (IFN γ) сигнальном пути. Некоторое время спустя в журнале Nature TCGA-консорциумом были опубликованы результаты широкомасштабного исследования интегрированного молекулярного профиля РШМ, на основании которых были установлены два фенотипических подтипа ("iClusters") плоскоклеточного РШМ — "Keratin-low" и "Keratin-high", а также впервые описаны амплификации генов CD274/PD-L1 и PDCD1LG2/PD-L2 и мутации APOBEC, ERBB3, CASP8, HLA-A и TGFB2 [23]. Год назад упомянутые TCGA-iClusters были вновь проанализированы с помощью интегрированного подхода, включающего полнотранскриптомное секвенирование, на расширенной выборке больных с плоскоклеточным ВПЧ (+) РШМ [24]. Полученные результаты в целом перекрывались с разделением на описанные ранее "Keratin-low" и "Keratin-high" кластеры, но выявили также новые закономерности, побудившие авторов отказаться от использования кератин-ассоциированной номенклатуры. Несмотря на принадлежность к плоскоклеточному гистологическому варианту, один из обнаруженных кластеров на уровне генной экспрессии имел свойства, указывающие на его возможное происхождение из цилиндрического эпителия, что более характерно для желези-

стой карциномы. Кроме того, данный кластер отличался активацией специфичного набора ингибиторных иммунных «чекпойнтов» (B7-H3, NT5E и PD-L2), особым фенотипом стромальных фибробластов, поляризацией инфильтрирующих нейтрофилов и макрофагов [24].

Следующая основополагающая работа, проведенная Thorsson et al. с использованием TCGA-хранилища, была посвящена пан-раковому анализу разнообразия иммунных фенотипов; в совокупности авторы идентифицировали 6 пан-опухолевых иммунных фенотипов, два из которых — C1 ("wound-healing") и C2 ("IFN γ -dominant") — оказались свойственны подавляющему большинству случаев РШМ [2]. Поскольку оба фенотипа имели признаки высокой иммунологической активности, это обнаружение явно указывает на фенотипическую гетерогенность внутри иммуноактивного «портрета» РШМ как такового.

Ключевыми признаками «горячего» фенотипа, присущего большей доле РШМ, являются высокое содержание иммунного инфильтрата (с преобладанием цитотоксических Т-клеток и M1-поляризованных макрофагов), провоспалительный и Th1-цитокиновый профиль (в том числе, активный интерфероновый статус), а также широкий репертуар Т-клеточных рецепторов, что в случае РШМ рассматривается как следствие вирус-индуцированной геномной нестабильности, приводящей к высокой неопластической нагрузке и, соответственно, иммуногенности [25]. Высокая иммунная активность в опухолевом очаге естественным образом сопровождается запуском ингибиторных «чекпойнт»-механизмов, используемых опухолевыми клетками для ускользания от иммунного надзора, вследствие чего при РШМ может наблюдаться ко-обогащение популяциями активированных и «истощенных» Т-эффекторов [20]. В подтверждение этого для иммунологически «горячего» РШМ Lu et al. на основе TCGA-датасетов были описаны два подкласса — иммуноактивный и истощенный, оба характеризовались высоким содержанием CD8 (+) Т-лимфоцитов и макрофагов, IFN-тип-I профилем, повышенной цитолитической активностью и высоким уровнем PD1, однако различались экспрессией генов, ассоциированных с заживлением ран ("wound healing signature"), в том числе TGF β -зависимых механизмов, указывая на тесную взаимосвязь между иммунным и стромальным компонентами [26]. В другом исследовании, применив WGCNA-метод анализа взвешенных сетей коэкспрессии к TCGA-профилям, He et al. идентифицировали генный модуль, наиболее сильно связанный с регуляцией иммунного ответа; на основе данного модуля были выделены 3 подтипа РШМ с «низким», «средним» и «высоким» уровнем активации иммуноассоциированных сигнальных путей [27].

Следующий ряд работ убедительно демонстрирует то, что хотя иммунная компонента микроокружения РШМ, вероятно, является доминирующей, другие компоненты TME также должны учитываться при поиске молекулярных фенотипов. Так, Li et al. использовали для этой цели двухэтапный подход: на первом этапе с помощью scRNA-Seq ими были получены транскриптомные профили, специфич-

ные для отдельных типов клеток и клеточных популяций, составляющих опухолевый очаг; далее, на втором этапе, проанализировав представленность данных профилей в датасетах РШМ, депонированных в TCGA, авторы выделили 4 фенотипа РШМ — "hypoxia" (S-H тип), "proliferation" (S-P тип), "differentiation" (S-D тип) и "immunoactive" (S-I) [28]. В исследовании Lu et al. для ВПЧ16 (+) РШМ было идентифицировано два подтипа, обозначенные как HPV16-IMM и HPV16-KRT, причем если HPV16-IMM характеризовался высокой экспрессией генов иммунного ответа, мезенхимальными свойствами и имел выраженные признаки эпигенетического сайленсинга, то HPV16-KRT отличался высокой активностью процессов биологического окисления, кератинизации и WNT-зависимых путей [29]. В работе Li et al. наравне с иммунологически активным sub1-подтипом РШМ, профиль которого обогащен процессами врожденного иммунного ответа, процессинга и презентации антигенов, Т-клеточной цитотоксичности, был описан sub2-подтип, рассматриваемый как иммунологическая «пустыня» и обогащенный механизмами трансмембранной передачи сигнала, в первую очередь, по GPCR-зависимому пути, который, как известно, тесно ассоциирован с ангиогенезом, инвазией, миграцией клеток и метастазированием [30]. Недавно Lai et al. сообщили об обнаружении трех иммунометаболических подгрупп РШМ: C1-тип с иммуносупрессорным статусом и активацией цитохром P450-зависимых механизмов, C2-тип с низким содержанием иммунного инфильтрата и tPDK-анаболическим профилем и воспалительный C3-тип, демонстрирующий активацию биосинтеза ароматических аминокислот [31].

RNA-SEQ ПРОФИЛИРОВАНИЕ РАННИХ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ РШМ

Выше было отмечено, что в настоящее время в международных базах содержится сравнительно малое число работ, посвященных ранним стадиям РШМ, вопросам их геномной и фенотипической гетерогенности, механизмам перехода от внутриэпителиального развития к инвазивной экспансии и роли воспалительных и противовирусных механизмов в этом переходе. Основное внимание исследователей сосредоточено на возможности прогнозирования течения ВПЧ-инфекции и перерастания ее в злокачественную форму рака. Например, Øvestad et al. представили анализ, в котором использовалось таргетное RNA-Seq около 400 иммуноассоциированных генов в образцах нормального цервикального эпителия (в том числе, ВПЧ-положительного) и цервикальных интраэпителиальных неоплазий тяжелой степени (ЦИН3) с целью идентификации маркеров, связанных с риском прогрессии ВПЧ-инфекции в ЦИН3 и далее РШМ [32]. Авторы сообщают о выраженной аттенуации маркеров эффективного иммунного ответа (в частности, продукции IFN γ и Т-клеточной активации) и, наоборот, усилении пролиферативных маркеров по мере прогрессии к преинвазивной карциноме, что можно рассматривать как предпосылку

к активации инвазии. В работе Halle et al., выполненной также на основе таргетного RNA-Seq и L1000-алгоритма машинного обучения, позволяющего реконструировать транскриптом-подобные профили из экспрессии 978 «ориентирных» генов, было проведено сравнение профиля экспрессии набора иммуноассоциированных генов для двух вариантов течения ЦИН3 — регрессирующей и персистирующей, с целью выявить вероятные драйверы прогрессии ЦИН3 в инвазивный рак и определить предикторную сигнатуру [33, 34]. Авторы пришли к выводу, что регрессия ЦИН3 определяется теми иммунными механизмами, которые формируют «горячий» воспалительный фенотип, а персистенция ЦИН3, увеличивающая риск прогрессии в инвазивный РШМ, поддерживается пролиферативными сигнальными путями.

Вместе с тем, имеется ряд публикаций, указывающих на еще более сложные закономерности. Например, в одной из них также была поставлена задача охарактеризовать эволюцию транскриптомного профиля в ряду неоплазии легкой степени (LSIL) — неоплазии тяжелой степени (HSIL) — РШМ и показать нелинейность изменений экспрессии генов иммунного ответа по мере прогрессии [35]. Используя данные из базы Gene Expression Omnibus (GEO), авторы обнаружили иммунологически «горячий» и «теплый» фенотипы как в группе HSIL, так и РШМ, причем оба этих фенотипа характеризовались повышением показателей иммуносупрессии и воспаления, а степень корреляции между данными показателями усиливалась, начиная с HSIL. В другом исследовании был проведен scRNA-Seq анализ клеток, выделенных из нескольких образцов здорового эпителия шейки матки, ЦИН тяжелой степени и РШМ, и на основании описанных клеточных кластеров авторы предположили, что основное различие между преинвазивными неоплазиями и РШМ состоит в следующем: если при ЦИН3 иммунное микроокружение демонстрирует относительно низкий уровень произошедшей недавно активации, то при РШМ оно имеет все признаки иммуносупрессии [36]. Наиболее интересным выводом данной работы представляется то, что если при ЦИН повышение экспрессии иммуноассоциированных генов оказывает протективный эффект, то при РШМ это же повышение связано с менее благоприятным прогнозом. Нами также было проведено RNA-Seq исследование образцов ЦИН и РШМ ранних стадий, с особым вниманием к поиску различий между предраком и микроинвазивным РШМ и анализу гетерогенности молекулярных профилей раннего инвазивного рака относительно предшествующей стадии развития, чьи фенотипы в целом «демаркированы» активацией инвазии [37]. Мы выявили несколько паттернов генов с согласованной изменяющейся экспрессией и имеющих различную функциональную нагрузку («дифференцировочный», «иммунный/контроль структуры ДНК», «ангиогенный/морфогенетический/клеточная подвижность», «молекулярный транспорт/системная регуляция») и в различной степени представленных в проанализированной панели образцов. Внутри непо-

средственно группы раннего инвазивного РШМ на основе кластерного анализа генов, дифференциально экспрессированных относительно ЦИН2/3, было выделено два кластера образцов, которые можно рассматривать как разные молекулярные фенотипы с потенциально разными траекториями развития. Один из них был ассоциирован с иммунной активацией/регуляцией, организацией хроматина и клеточным циклом/дифференцировкой, другой демонстрировал активацию процессов морфогенеза (в том числе, ангиогенеза) и различных форм клеточной подвижности. В целом ранний инвазивный РШМ отличался от преинвазивных форм (ЦИН2/3, карцинома *in situ*) выраженной активацией врожденных иммунных механизмов, в том числе противовирусных, провоспалительных, опосредованных сенсорами цитоплазматической ДНК или другими паттерн-распознающими рецепторами (PRR) с участием интерферон-стимулируемых генов, а также связанных с ответом на повреждения ДНК (DNA-damage response, DDR) [37]. Данная закономерность указывает на то, что сверхстимуляция защитных механизмов на ранних этапах развития неоплазии может быть одним из триггеров инвазии; в то же время, в отношении последующих стадий, это может реализовываться в форме иммуноактивного, но хронически воспаленного и истощенного иммунотипа. Ассоциированность процессов DDR и «разогрева» иммунного микроокружения опухоли на ранней инвазивной стадии, наиболее вероятно, обусловлена высоким уровнем геномной нестабильности, характерной для ВПЧ-индуцированного РШМ [26, 38, 39].

Как можно видеть, транскриптомный анализ позволяет проследить непрерывные изменения профиля генной экспрессии при многостадийном процессе канцерогенеза РШМ, когда каждая последующая стадия может развиваться по нескольким траекториям и приводить к многообразию молекулярных типов [17]. Это было наглядно показано в недавно опубликованной работе Liu et al., цель которой состояла в анализе транскриптомной эволюции разных популяций клеток (в первую очередь, эпителиальных), выделенных из образцов нормального эктоцервикса, ЦИН, РШМ ранней IB2 стадии и поздних IIB-III стадий, с использованием scRNA-Seq [40]. Для 8 обнаруженных кластеров эпителиальных клеток были выделены две разных траектории развития; а применение метода псевдовременного упорядочивания полученных scRNA-Seq позволило выделить 5 паттернов изменений профиля экспрессии по ходу прогрессии ЦМН/РШМ. Два из 8 эпителиальных кластеров преобладали в образцах раннего и позднего РШМ и отличались активацией механизмов репарации ДНК, инвазии, иммуносупрессии, воспаления и способностью к прямому рецептор-опосредованному взаимодействию с Т-клетками. Интересно также описание двух кластеров эндотелиальных клеток с противоположными активностями и различной количественной динамикой по ходу прогрессии от ЦИН к РШМ: один из кластеров был функционально связан с регуляцией пролиферации эпителиальных клеток, в то время как второй кластер

оказался вовлечен в презентацию и процессинг антигенов [40]. Одна из возможных причин существования разных траекторий развития инвазивного РШМ может заключаться в наличии нескольких паттернов интеграционных событий, обнаруженных недавно для ВПЧ16 и рака I–II стадий с помощью технологии Нанопорового секвенирования длинных фрагментов ДНК [41].

В целом, описанные выше наблюдения показывают неоднозначную роль процессов иммунной активации и воспаления по ходу развития вирус-зависимого РШМ, что вносит существенный вклад в его фенотипическую гетерогенность. Как подчеркивает Nola et al., иммунная система играет ключевую роль в переходе от исходной иммунной толерантности при ранних ЦИН к состоянию хронического воспаления и позже, при прогрессирующем раке, к «сценарию» иммунного истощения [42]. К схожему заключению пришли в статье Litwin et al.: несмотря на то, что механизмы «ускользания» от иммунного надзора и его подавления важны для вирус-зависимого канцерогенеза, с момента начала инвазии РШМ характеризуется в целом высокой иммуногенностью [25]. С клинической точки зрения, значимость всех этих обнаружений может быть связана с пересмотром отношения к противовоспалительной (в противовес иммуностимулирующей) терапии предрака и собственно РШМ. Идентификация разных (иммуно-) фенотипов с помощью транскриптомного анализа позволяет реконструировать фенотип-специфичные сети белок-белковых взаимодействий, выделить «хабовые» гены/белки и предложить на их основе кандидатов для молекулярного докинга потенциальных препаратов и, более того, спрогнозировать *in silico* их терапевтический эффект, как это было продемонстрировано в работе Kori et al. на примере линейки противовоспалительных препаратов в применении к двум основным гистотипам РШМ [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из накопленных в литературе данных следует, что опухолевая экспансия и уход от иммунного надзора могут достигаться разными механизмами и путями в зависимости от молекулярного подтипа, многообразие которых, по-видимому, формируется на самых ранних стадиях прогрессии РШМ. Различными исследовательскими группами была продемонстрирована принципиальная возможность выделить относительно устойчивые и функционально различные транскриптомные профили, проявляющиеся на разных уровнях анализа (спектра дифференциально экспрессированных генов, обогащения сигнальными путями и процессами, глобальных модулей коэкспрессии или мета-программ, деконволюции клеточного состава, позиционирования в геноме и т. д.), не только для поздних, но и для наиболее ранних стадий, что дает основания говорить о фенотипической гетерогенности инвазивного РШМ на всем протяжении его прогрессии. Более того, становится очевидным, что, начиная с ранних этапов, иммунная составляющая может играть ведущую

роль в определении его характеристик (например, способности стимулировать инвазию и ангиогенез), но в то же время не может ограничиваться простым делением на иммунологически «горячие» и «холодные» подтипы и не должна рассматриваться в отрыве от других фенотипических свойств в перспективе разработки молекулярной классификации плоскоклеточного РШМ и поиске способов повышения эффективности иммунотерапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 21-15-00208.

ЛИТЕРАТУРА

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018 : a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* (2020) 8 (2) : e191–203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, et al. ; Cancer Genome Atlas Research Network ; et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* (2018) 48 (4) : 812–830. e14. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
- Bedognetti D, Cesano A, Marincola FM, Wang E. The Biology of Immune-Active Cancers and Their Regulatory Mechanisms. *Cancer Treat Res* (2020) 180 : 149–172. doi: 10.1007/978-3-030-38862-1_5.
- Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* (2019) 18 (3) : 197–218. doi: 10.1038/s41573-018-0007-y.
- Zhao Z, Li J, Li H, Yuan Wu NY, Ou-Yang P, Liu S, et al. Integrative Bioinformatics Approaches to Screen Potential Prognostic Immune-Related Genes and Drugs in the Cervical Cancer Microenvironment. *Front Genet* (2020) 11 : 727. doi: 10.3389/fgene.2020.00727.
- Xu F, Shen J, Xu S. Multi-Omics Data Analyses Construct a Six Immune-Related Genes Prognostic Model for Cervical Cancer in Tumor Microenvironment. *Front Genet* (2021) 12 : 663617. doi: 10.3389/fgene.2021.663617.
- Jou J, Kato S, Miyashita H, Thangathurai K, Pabla S, DePietro P, et al. Cancer immunity marker RNA expression levels across gynecologic cancers : Implications for immunotherapy. *Mol Cancer Ther* (2023) Aug 25 : MCT-23–0270. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0270.
- Zhou C, Tuong ZK, Frazer IH. Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Front Oncol* (2019) 9 : 682. doi: 10.3389/fonc.2019.00682.
- Jayshree RS. The Immune Microenvironment in Human Papilloma Virus-Induced Cervical Lesions-Evidence for Estrogen as an Immunomodulator. *Front Cell Infect Microbiol* (2021) 11 : 649815. doi: 10.3389/fcimb.2021.649815.
- Budhwani M, Turrell G, Yu M, Frazer IH, Mehdi AM, Chandra J. Immune-Inhibitory Gene Expression is Positively Correlated with Overall Immune Activity and Predicts Increased Survival Probability of Cervical and Head and Neck Cancer Patients. *Front Mol Biosci* (2021) 8 : 622643. doi: 10.3389/fmolb.2021.622643.
- Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer : Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* (2017) 35 (36) : 4035–4041. doi: 10.1200/JCO.2017.74.5471.
- Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* (2019) 37 (17) : 1470–1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
- Hou J, Karin M, Sun B. Targeting cancer-promoting inflammation - have anti-inflammatory therapies come of age? *Nat Rev Clin Oncol* (2021) 18 (5) : 261–279. doi: 10.1038/s41571-020-00459-9.
- Fang L, Liu K, Liu C, Wang X, Ma W, Xu W, et al. Tumor accomplice : T cell exhaustion induced by chronic inflammation. *Front Immunol* (2022) 13 : 979116. doi: 10.3389/fimmu.2022.979116.
- Baccolod MD, Barany F, Pilonis K, Fisher PB, de Castro RJ. Pathways- and epigenetic-based assessment of relative immune infiltration in various types of solid tumors. *Adv Cancer Re* (2019) 142 : 107–143. doi: 10.1016/bs.acr.2019.01.003.
- Rafael TS, Rotman J, Brouwer OR, van der Poel HG, Mom CH, Kenter GG, et al. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-) Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. *J Clin Med* (2022) 11 (4) : 1101. doi: 10.3390/jcm11041101.
- Livesey M, Rossouw SC, Blignaut R, Christoffels A, Bendou H. Transforming RNA-Seq gene expression to track cancer progression in the multi-stage early to advanced-stage cancer development. *PLoS One* (2023) 18 (4) : e0284458. doi: 10.1371/journal.pone.0284458.
- Gavish A, Tyler M, Greenwald AC, Hoefflin R, Simkin D, Tschernichovsky R, et al. Hallmarks of transcriptional intratumour heterogeneity across a thousand tumours. *Nature* (2023) 618 (7965) : 598–606. doi: 10.1038/s41586-023-06130-4.
- Zhang T, Zhuang L, Muaibati M, Wang D, Abasi A, Tong Q, et al. Identification of cervical cancer stem cells using single-cell transcriptomes of normal cervix, cervical premalignant lesions, and cervical cancer. *EBioMedicine* (2023) 92 : 104612. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104612.
- Li C, Hua K. Single-cell transcriptomics provides insights into the origin and immune microenvironment of cervical precancerous lesions. *Cancer Commun (Lond)* (2023) 43 (9) : 1055–1058. doi: 10.1002/cac2.12451.
- Kang J, Xiang X, Chen X, Jiang J, Zhang Y, Li L, Tang J. Angiogenesis-related gene signatures reveal the prognosis of cervical cancer based on single cell sequencing and co-expression network analysis. *Front Cell Dev Biol* (2023) 10 : 1086835. doi: 10.3389/fcell.2022.1086835.
- Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Pedamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* (2014) 506 (7488) : 371–5. doi: 10.1038/nature12881.
- Cancer Genome Atlas Research Network ; Albert Einstein College of Medicine ; Analytical Biological Services ; Barretos Cancer Hospital ; Baylor College of Medicine ; Beckman Research

- Institute of City of Hope ; et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. Nature (2017) 543 (7645) : 378–384. doi: 10.1038/nature21386.*
24. Chakravarthy A, Reddin I, Henderson S, Dong C, Kirkwood N, Jeyakumar M, et al. Integrated analysis of cervical squamous cell carcinoma cohorts from three continents reveals conserved subtypes of prognostic significance. *Nat Commun (2022) 13 (1) : 5818. doi: 10.1038/s41467-022-33544-x.*
 25. Litwin TR, Irvin SR, Chornock RL, Sahasrabudhe VV, Stanley M, Wentzensen N. Infiltrating T-cell markers in cervical carcinogenesis : a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer (2021) 124 (4) : 831–841. doi: 10.1038/s41416-020-01184-x.*
 26. Lyu X, Li G, Qiao Q. Identification of an immune classification for cervical cancer and integrative analysis of multiomics data. *J Transl Med (2021) 19 (1) : 200. doi: 10.1186/s12967-021-02845-y.*
 27. He C, Ren L, Yuan M, Liu M, Liu K, Qian X, Lu J. Identification of cervical squamous cell carcinoma feature genes and construction of a prognostic model based on immune-related features. *BMC Women's Health (2022) 22 (1) : 365. doi: 10.1186/s12905-022-01942-4.*
 28. Li C, Wu H, Guo L, Liu D, Yang S, Li S, Hua K. Single-cell transcriptomics reveals cellular heterogeneity and molecular stratification of cervical cancer. *Commun Biol (2022) 5 (1) : 1208. doi: 10.1038/s42003-022-04142-w.*
 29. Lu X, Jiang L, Zhang L, Zhu Y, Hu W, Wang J, et al. Immune Signature-Based Subtypes of Cervical Squamous Cell Carcinoma Tightly Associated with Human Papillomavirus Type 16 Expression, Molecular Features, and Clinical Outcome. *Neoplasia (2019) 21 (6) : 591–601. doi: 10.1016/j.neo.2019.04.003.*
 30. Li Y, Lu S, Wang S, Peng X, Lang J. Identification of immune subtypes of cervical squamous cell carcinoma predicting prognosis and immunotherapy responses. *J Transl Med (2021) 19 (1) : 222. doi: 10.1186/s12967-021-02894-3.*
 31. Lai W, Liao J, Li X, Liang P, He L, Huang K, Liang X, Wang Y. Characterization of the microenvironment in different immune-metabolism subtypes of cervical cancer with prognostic significance. *Front Genet (2023) 14 : 1067666. doi: 10.3389/fgene.2023.1067666.*
 32. Øvestad IT, Engesæter B, Halle MK, Akbari S, Bicskei B, Lapin M, et al. High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) Associates with Increased Proliferation and Attenuated Immune Signaling. *Int J Mol Sci (2021) 23 (1) : 373. doi: 10.3390/ijms23010373.*
 33. Halle MK, Munk AC, Engesæter B, Akbari S, Frafjord A, Hoivik EA, et al. A Gene Signature Identifying CIN3 Regression and Cervical Cancer Survival. *Cancers (Basel) (2021) 13 (22) : 5737. doi: 10.3390/cancers13225737.*
 34. Jeon M, Xie Z, Evangelista JE, Wojciechowicz ML, Clarke DJB, Ma'ayan A. Transforming L1000 profiles to RNA-seq-like profiles with deep learning. *BMC Bioinformatics (2022) 23 (1) : 374. doi: 10.1186/s12859-022-04895-5.*
 35. Wang Y, He M, Zhang G, Cao K, Yang M, Zhang H, Liu H. The immune landscape during the tumorigenesis of cervical cancer. *Cancer Med (2021) 10 (7) : 2380–2395. doi: 10.1002/cam4.3833.*
 36. Li C, Hua K. Dissecting the Single-Cell Transcriptome Network of Immune Environment Underlying Cervical Premalignant Lesion, Cervical Cancer and Metastatic Lymph Nodes. *Front Immunol (2022) 13 : 897366. doi: 10.3389/fimmu.2022.897366.*
 37. Kurmyshkina OV, Dobrynin PV, Kovchur PI, Volkova TO. Sequencing-based transcriptome analysis reveals diversification of immune response- and angiogenesis-related expression patterns of early-stage cervical carcinoma as compared with high-grade CIN. *Front Immunol (2023) 14 : 1215607. doi: 10.3389/fimmu.2023.1215607.*
 38. Wang X, Xu C, Sun H. DNA Damage Repair-Related Genes Signature for Immune Infiltration and Outcome in Cervical Cancer. *Front Genet (2022) 13 : 733164. doi: 10.3389/fgene.2022.733164.*
 39. Wen H, Guo QH, Zhou XL, Wu XH, Li J. Genomic Profiling of Chinese Cervical Cancer Patients Reveals Prevalence of DNA Damage Repair Gene Alterations and Related Hypoxia Feature. *Front Oncol (2022) 11 : 792003. doi: 10.3389/fonc.2021.792003.*
 40. Liu C, Zhang M, Yan X, Ni Y, Gong Y, Wang C, et al. Single-cell dissection of cellular and molecular features underlying human cervical squamous cell carcinoma initiation and progression. *Sci Adv (2023) 9 (4) : eadd8977. doi: 10.1126/sciadv.add8977.*
 41. Zhou L, Qiu Q, Zhou Q, Li J, Yu M, Li K, et al. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nat Commun (2022) 13 (1) : 2563. doi: 10.1038/s41467-022-30190-1.*
 42. De Nola R, Loizzi V, Cicinelli E, Cormio G. Dynamic crosstalk within the tumor microenvironment of uterine cervical carcinoma : baseline network, iatrogenic alterations, and translational implications. *Crit Rev Oncol Hematol (2021) 162 : 103343. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103343.*
 43. Kori M, Arga KY, Mardinoglu A, Turanli B. Repositioning of Anti-Inflammatory Drugs for the Treatment of Cervical Cancer Sub-Types. *Front Pharmacol (2022) 13 : 884548. doi: 10.3389/fphar.2022.884548.*

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-32-39

Цитирование: Саевец В. В., Ростовцев Д. М., Мухин А. А., Шаманова А. Ю., Кузьмин Н. К., Таратонов А. В. и соавт. Редкие злокачественные опухоли вульвы: клиника, диагностика, подходы к лечению. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 32–39.

РЕДКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В. В. Саевец^{1,2}, Д. М. Ростовцев¹, А. А. Мухин¹, А. Ю. Шаманова^{1,2}, Н. К. Кузьмин², А. В. Таратонов¹, Л. В. Ярина^{1,2}

¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Для корреспонденции: lalili2013@mail.ru

Рак вульвы (РВ) является редким злокачественным новообразованием среди женщин, доля которого не превышает 4% от всех онкологических заболеваний. Случаи же меланомы, саркомы, герминогенных и себацейных гистологических подтипов РВ встречается крайне редко. Мы обобщили свой опыт и других авторов о клинике, диагностике и подходе к лечению редких злокачественных новообразованиях РВ.

Ключевые слова: рак вульвы, меланома вульвы, саркома вульвы, себацейная карцинома вульвы, герминогенные опухоли вульвы, редкие опухоли.

ВВЕДЕНИЕ

Рак вульвы (РВ) — злокачественное новообразование женщин преимущественно пожилого и старческого возраста с пиком заболеваемости пациенток в возрасте 70–74 года, с долей около 4% случаев РВ в спектре всех онкологических заболеваний [1,2]. Лечение РВ определяется стадией заболевания. По статистическим данным, каждый четвертый пациент с злокачественными новообразованиями (ЗНО) в Европе страдает редким видом ЗНО, что приводит к необходимости применения персонализированного подхода [3].

К редким злокачественным новообразованиям вульвы относятся: меланома и саркома вульвы, герминогенные опухоли, карцинома сальных желез. Основными хирургическими подходами к лечению местно-распространенного РВ являются широкое иссечение опухоли или вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией. Альтернативой лимфаденэктомии является определение сигнального лимфатического узла (СЛУ) [4]. Однако, из-за ограниченных данных о редких опухолях вульвы мало что известно о надлежащем лечении и прогнозе при данных ЗНО.

ЗНО НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. МЕЛАНОМА ВУЛЬВЫ

Меланома вульвы (МВ) встречается до 0,2% на 100 000 женщин в год. Средний возраст больных от 50 до 80 лет [5–8], однако есть данные о единичных

случаях МВ в педиатрической практике, где в популяции многие авторы описывают связь между склероатрофическим лишаем и МВ [9].

За последние несколько десятилетий заболеваемость меланомой возросла и по оценкам Американского онкологического общества в 2022 году будет зарегистрировано более 95 000 новых диагнозов и более 7500 смертей от меланомы [10]. Наиболее часто меланома поражает кожу и придатки, сосудистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, а также кожу и слизистые наружных половых органов [11]. Существует большая разница между различными типами меланомы с точки зрения течения заболевания, генетического профиля, стадии процесса, подходов к лечению [12]. Существуют также различия между меланомами слизистой оболочки и кожи. Среди них МВ является самым редким подтипом. С учетом того, что МВ крайне редкая патология в литературе отсутствуют научно обоснованные рекомендации по лечению, а присутствуют лишь литературные данные, которые включают в себя клинические случаи МВ.

Факторы риска МВ неизвестны. Нет связи между развитием папилломавирусной инфекции и МВ.

Вульва является наиболее частой локализацией меланомы женских половых путей несмотря на то, что данная локализация составляет всего 1–2% от всех локализаций меланомы [12]. С учетом того, что МВ не является зоной воздействия солнечных лучей, было высказано предположение, что ультрафиолетовое излучение может участвовать в модификации иммунитета, что приводит к раз-



Рисунок 1. Меланома вульвы. Пигментированное узловое образование серо-черного цвета больших половых губ. Макроскопический вид.



Рисунок 2. Меланома вульвы. Пигментированное образование серо-коричневого цвета малой половой губы, смешанный подтип: мукозальная лентигинозная и нодулярная (узловая). Макроскопический вид.

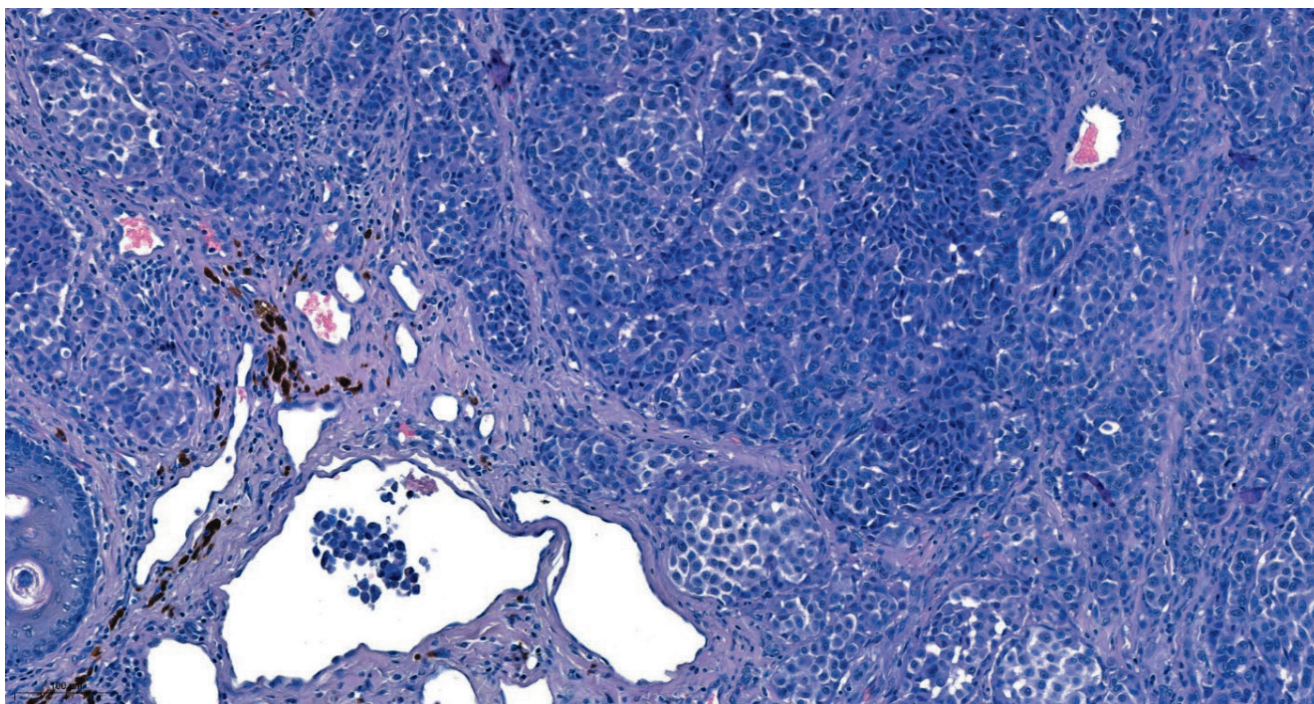


Рисунок 3. Меланома вульвы. Клетки опухоли разной формы, полигональные, ядра угловатые, множественные фигуры митозов, цитоплазма клеток не содержит пигмент меланин. Периваскулярный рост опухоли, опухолевый эмбол в сосуде. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение 15х.

витию онкогенных путей и создает подходящую среду для развития МВ независимо от воздействия солнца [13]. Возникновение меланомы, как и других видов рака, связано с воздействием на пациента различных факторов, в том числе факторов окружающей среды, что является пусковым механизмом онкогенеза [14–15]. Имеется теория, что одиночный меланоцит может спонтанно промотировать канцерогенез [16–17].

Меланома кожи и слизистой оболочки различны и МВ, по-видимому, отличается от обеих, особенно по молекулярному профилю [12]. До внедрения секвенирования следующего поколения (NGS) геномный профиль МВ характеризовался мутацией KIT и NRAS [18–22], тогда как мутация BRAF стала чаще обнаруживаться после внедрения технологий NGS.

При МВ часто наблюдается мутация KIT, которая имеет важное значение для выявления резистентности к платиносодержащим препаратам. Маркеры контрольных точек иммунитета — PD-1 и PDL-1, которые позволяют выявить мишени для лечения меланомы кожи, при МВ экспрессируются редко [23–28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

МВ встречается на больших и малых половых губах, капюшоне клитора. Слизистая оболочка вульвы является наиболее частой локализацией МВ, за ней следует кожа, лишь 13% МВ затрагивают волосистую часть кожи [29]. Симптомы МВ неспецифичны: частый признак — это зуд вульвы, преимущественно ночной, кровотечение в области образования, пальпаторно определяемое образование в области наружных половых органов и паховая лимфаденопатия [30]. Критерии «ABCDE» могут быть полезны при клинической оценке предполагаемого пигментного поражения: следует оценить асимметрию, неравномерность границ, цвет, диаметр и размер образования [31]. Амеланотический тип МВ не имеет типичного темного цвета, и его можно спутать с карциномой вульвы. Данный тип МВ встречается у женщин в постменопаузе в 2–10% случаев всех МВ [32,33].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Наиболее часто встречаемым гистопатологическим подтипом при МВ является мукозальная МВ с поражением вульвы и влагалища, и крайне редко шейки матки. Выделяют подтипы: мукозальная лентигинозная МВ, десмопластическая и нодулярная (узловая) (рис. 1–2). При этом, около 12% МВ сложно отнести к тому или иному подтипу [34]. Злокачественные клетки МВ формируют гнезда и цепочки инвазивного роста [30], часто с Педжетоидноподобной морфологией в пределах эпителия. Часто наблюдаются поверхностные изъязвления опухоли. Беспигментные МВ характеризуются преобладанием плеоморфными или смешанными плеоморфными клетками, с веретенноклеточным компонентом с минимальным количеством гранул

меланина в цитоплазме клеток опухоли или его полным отсутствием (рис. 3) [35]. Для диагностики МВ в ряде случаях необходимо проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ) с маркерами Melan A, HMB-45, S-100, Виментина, [32]. Микростадирование МВ проводится в соответствии с градацией по Кларку, Бреслоу, тогда как макростадирование меланомы соответствует критериям восьмого издания руководства по стадированию ЗНО Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [41]. В консенсусном обзоре Международной группы по гинекологическим ЗНО (Gynecologic Cancer Inter Group, GCIG) [8] глубина Бреслоу упоминается только как метод микростадирования.

ЛЕЧЕНИЕ

При местно-распространенной форме МВ основным подходом к лечению является хирургический в объеме вульвэктомии или широкого иссечения опухоли с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). В проведенных исследованиях радикальная вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией по медиане ОВ сопоставима с широким иссечением опухоли с определением БСЛУ [6,36,37,38]. Более того, радикальная операция с выполнением лимфаденэктомии и вульвэктомии имеет более высокий уровень осложнений, таких как инфицирование послеоперационной раны, длительную лимфорею, лимфостаз [38,39]. Широкое иссечение с БСЛУ является

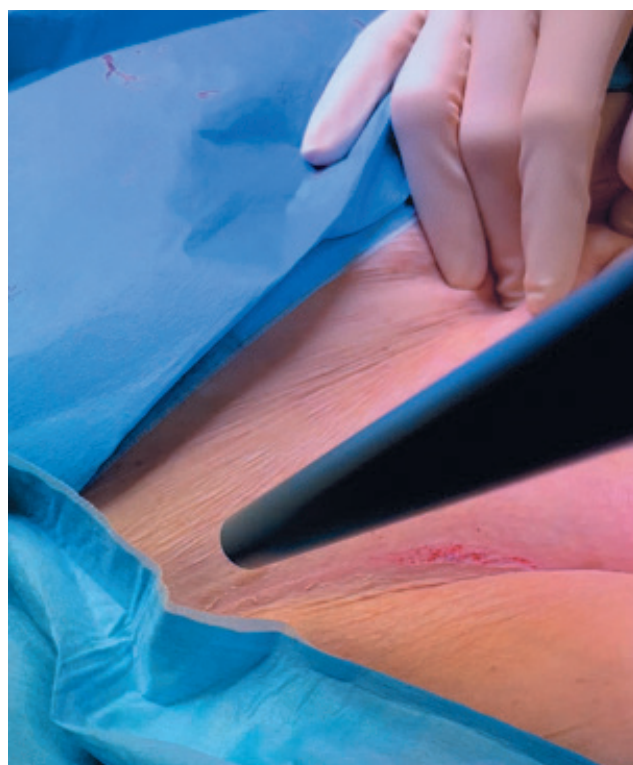


Рисунок 4. Определение области БСЛУ гамма-датчиком.

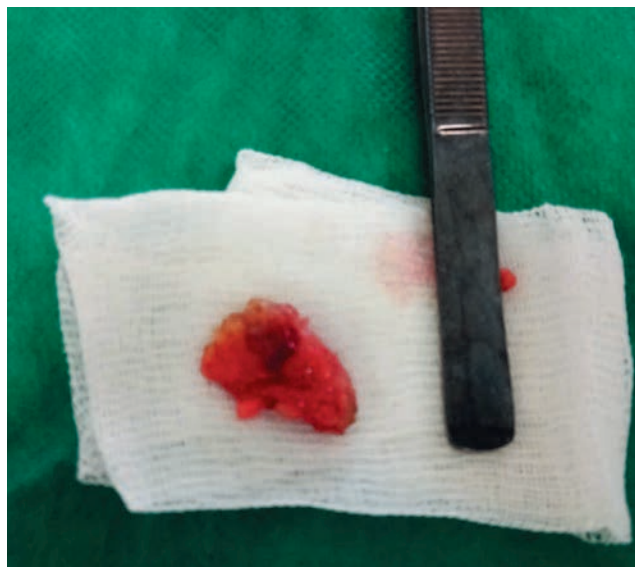


Рисунок 5. Удаленный сигнальный лимфатический узел.



Рисунок 6. Состояние после БЛУ с двух сторон.

методом выбора при лечении МВ. Оптимальными границами для иссечения МВ с толщиной опухоли по Бреслоу более 1 мм являются отступ от опухоли 1–2 см и глубина и не менее 1 см [40].

С целью определения БЛУ наиболее часто в рутинной клинической практике используется радиофармпрепарат (РФП): технеций или нанотоп. В 4 точки по периметру образования с отступом 3–5 мм вводят по 0,2 мл РФП (всего 0,8 мл, 180 МБк). Через 60 минут выполняется

планарная сцинтиграфия. На сцинтиграммах визуализируется СЛУ с накоплением радиоколлоида. При помощи гамма-датчика (Gamma-Finder) со звуковым сигналом, подведенным к коже паховой области, выполняется поиск СЛУ. Зарегистрированный звуковой сигнал указывает на локализацию СЛУ, в проекции которого выполняется кожный разрез с последующим удалением лимфатического узла. В последующем производится при помощи гамма-датчика контроль остаточной радиоактивности в ране и в ложе СЛУ (рис. 4–5).

После идентификации и удаления изолированного СЛУ проводится его срочное интраоперационное гистологическое исследование, послеоперационная рана ушивается послойно (рис. 5–6).

На сегодняшний день не существует четкого алгоритма лечения прогрессирования МВ. Некоторые авторы предлагают индивидуализированную терапию, основанную, прежде всего, на молекулярно-генетическом профиле заболевания [41,42]. Однако роль ингибиторов KIT и BRAF, анти-CTLA и анти-PD1/PD-L1 при рецидивирующем и прогрессирующем заболевании должна стать предметом дальнейших исследований и проспективных испытаний [42].

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз у женщины с МВ неблагоприятный. Возраст на момент постановки диагноза общепризнан как независимый прогностический фактор пятилетней общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [5,43–45]. Важную роль в прогнозе заболевания отводится локализации опухоли. Пациентки с центральным расположением МВ имеют неблагоприятный прогноз с учетом высокого риска поражения паховых и подвздошных лимфатических узлов [46–46]. Пятилетняя ОВ у женщин с метастазами в лимфатические узлы составляет 26,8% против 65,2% у пациенток с непораженной опухолью лимфатическими узлами. Количество пораженных узлов также является важным предиктором прогноза. Пятилетняя ОВ пациенток с МВ при поражении от 1 до 3 лимфатических узлов — 50%, более 3 узлов — 10% [47]. Прогностическим фактором ОВ является стадия заболевания, так общая выживаемость резко снижается при увеличении стадии опухолевого процесса с 32,3% для I стадии до 4,9% для IV стадии соответственно [31]. Рецидивы при МВ встречаются от 42 до 70% [43,48]

ЗНО МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. САРКОМЫ ВУЛЬВЫ

Саркомы вульвы (СВ) составляют от 1–3% от всех случаев ЗНО данной локализации [52]. Учитывая редкость СВ, данные о прогнозе, лечении и наиболее преобладающих гистологических вариантах малочисленны. Средний возраст пациенток $45,9 \pm 1,1$ лет. Пятилетняя выживаемость при первичных СВ 77,8%.

Таблица 1. Гистологические варианты саркомы вульвы.

Гистологический вариант	ICD-O coding	N = 315	%
Дерматофибросаркома выбухающая	8832/1	85	27
Лейомиосаркома	8890/3	72	22,9
Недифференцированные саркомы	8805/3	46	14,6
Рабдомиосаркома (альвеолярная, плеоморфная, веретенчатая)	8920/3, 8901/3, 8912/3	18	5,7
Липосаркомы (дифференцированная, миксоидная и другие)	8851/3, 8852/3, 8854/3, 8858/3	16	5,1
Фибросаркома	8810/3	14	4,4
Саркома Юинга	9364/3	5	1,6
Другие		59	18,7

По данным базы «The Surveillance, Epidemiology, and End Results» (SEER) был проведен поиск женщин с диагнозом саркома вульвы в период с 1973 по 2018 год. Отобрали 315 пациентов и проанализировали их сведения: демографические, клинико-патологические, о лечении и информации о выживаемости. Средний возраст пациенток $45,9 \pm 1,1$ лет. Пятилетняя выживаемость при первичных СВ 77,8%. Наиболее распространенными гистологическими подтипами СВ являются дерматофибросаркомы, на них приходится около 27% от всех сарком, реже встречаются лейомиосаркомы — 22,9%, рабдомиосаркомы — 5,7%, липосаркомы — 5,1% (табл. 1) [53].

В 2015 году А.А. Chokoeva с соавторами рассмотрели клиническую картину, патолого-диагностические критерии и прогноз для наиболее распространенных гистологических типов [49,50]. Самое агрессивное течение отмечено у эпителиоидных СВ, а самое благоприятное у липосарком вульвы [51].

С учетом резистентности сарком к химиотерапии и лучевой терапии основным методом лечения является хирургический. В немногочисленных представленных исследованиях большинству пациенток в 92,7% случаев выполнялось хирургическое лечение в объеме вульвэктомии, а пахово-бедренную лимфаденэктомию выполняли в 21,6%. Выживаемость и поражение лимфатических узлов значительно различались в зависимости от гистологического подтипа. Пятилетняя ОВ для дерматофибросарком, липосарком и фибросарком составила 100%, а для злокачественного фиброзного гистиоцита лишь 60,3% и 62,5% при рабдомиосаркоме соответственно. После выполнения лимфаденэктомии во всех случаях фибросарком, липосарком и лейомиосарком поражения лимфатических узлов не зарегистрировано. Однако, при рабдомиосаркоме и злокачественных фиброзных гистиоцитах наблюдались метастазы в паховых лимфатических в 77,8% и 40% соответственно. Данное поражение лимфатических узлов отражалось на прогнозе заболевания, а именно пятилетия ОВ для пациенток с метастазами в лимфатические узлы составила 0%.

Прогностическим фактором при СВ являлся размер первичной опухоли. Так при диаметре опухоли более 5 см. риск местного рецидива был выше в два раза.

Средний возраст пациенток на момент установления диагноза составлял $45,9 \pm 1,1$ года, большинство из них

были женщины со светлым цветом кожи (72,4%), при этом темнокожие женщины встречались реже (19,7%).

Для пациенток с локализованной саркомой вульвы пятилетняя ОВ составила 93,6%. Для пациентов с локальным расположением опухоли и местно-распространенном процессе выживаемость составила 66,5% и 0% соответственно. Пятилетняя ОВ составила 92% для опухолей размером ≤ 5 см и 75% для опухолей размером > 5 см ($p < 0,008$). Поражение лимфатических узлов оказало наибольшее влияние на выживаемость. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах 5-летняя ОВ для женщин с саркомой вульвы (СВ) составила 91% и снижалась до 0% при наличии метастазов ($p < 0,001$).

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ (ICD-O CODING 9064/3 — ГЕРМИНАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ БДУ; 9071/3 — ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА)

Литературные данные по описанию герминогенных опухолей (опухоли желточного мешка, ОЖМ) вульвы крайне скудны, описаны лишь единичные случаи. Внегонадные герминогенные опухоли составляют примерно от 1% до 15% всех герминогенных опухолей и наиболее часто наблюдаются в возрасте до 19 лет. Преимущественно локализируются на правой половой губе [54–55].

Наиболее распространенной локализацией является крестцово-копчиковая область, грудная клетка, влагалище и вульва [56–57].

Этиологический фактор до сегодняшнего дня не определен. Патогенетически полагают, что герминогенные опухоли возникают из зародышевых клеток при нарушении их миграции: задержанная миграция или неправильное расположение зародышевых клеток во время эмбриогенеза, обратная миграция зародышевых клеток, аномальная дифференцировка соматических клеток, происхождение от плюрипотентной стволовой клетки, происхождение из остаточной ткани плода после неполного аборта. При этом, клинически значимые молекулярно-генетические особенности отсутствуют. Макроскопически средний размер опухоли около 4 см, с нечеткой границей, плотной консистенции, серо-белого цвета, очагами кровоизлияний и некроза. Данные опухоли имеют различные

паттерны роста. Гистологически ОЖМ это опухоль из примитивных герминально-клеточных элементов. В ОЖМ часто обнаруживают компоненты зрелой тератомы. Опухолевые клетки крупные, с гиперхромными ядрами неправильной формы, контурирующимися ядрышками, просветленной цитоплазмой. Могут определяться PAS-положительные внутриклеточные и внеклеточные гиалиновые включения. При ИГХ-исследовании клетки опухоли экспрессируют маркер АФП (альфафетопротеин), Глипикан-3 (GPC3), SALL4. При этом, информация о клинической значимости показателей АФП в сыворотке крови отсутствует. Стадирование ОЖМ аналогично таковому при раке вульвы. Основной подход к лечению хирургический с проведением адъювантной химиотерапией. Прогноз при данном заболевании благоприятный. Рецидивы наблюдаются чаще в течении первого года после постановки диагноза и сопровождаются метастазами в лимфатические узлы (паховые, тазовые или медиастинальные), кости или легкие/плевру [58,59]

ЗНО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. СЕБАЦЕЙНАЯ КАРЦИНОМА ВУЛЬВЫ (ICD-O CODING 8410/3)

Карцинома сальных желез — редкое злокачественное эпителиальное новообразование кожи, которая чаще всего обнаруживается в периокулярной области [60]. Последняя локализация встречается реже и может поражать область головы, шеи и гениталии. Несмотря на то, что в вульве много сальных желез, себацейная карцинома вульвы встречается особенно редко: в литературе описано всего тринадцать случаев себацейной карциномы (СК) вульвы [61–73].

Патогенез экстраокулярного СК остается недостаточно изученным. Не зарегистрировано ни одного случая, который, был бы связан с ВПЧ-инфекцией. Только два случая, были связаны с болезнью Боуэна и два с тяжелым семейным анамнезом, предполагающим возможный синдром Мьюра-Торре [63,67,69].

Макроскопически образование светло-желтого цвета, плотно-эластичной консистенции с изъязвлением. Гистологическая картина представлена островками роста атипичных клеток с гиперхромными ядрами, вакуолизированной, эозинофильной цитоплазмой, а также различным количеством клеток с просветленной зернистой вакуолизированной цитоплазмой. (Рис. 7)

Ввиду редкости заболевания и малых данных в литературе стандартного подхода к лечению данной патологии нет. При местно-распространенном процессе хирургическое лечение (гемивульвэктомия или вульвэктомия) можно рассматривать как основное. Дополнительное выполнение лимфоденэктомии и ее объем так же остаются дискуссионными, так как метастазирование себацейной карциномы описывалось при опухолях размером от 5 мм. Для избежания всех не желательных осложнений при выполнении лимфоденэктомии, таких как: лимфедема, инфекционные осложнения, лимфоциты, можно рассмотреть выполнение гемивульвэктомии с БСЛУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие опухоли вульвы, описанные в данной статье, на сегодняшний день не имеют стандартных подходов к лечению. Объемы хирургического вмешательства остаются обсуждаемыми. С целью накопления данных о клинической картине, течении и прогнозе заболевания для формирования лечебных подходов необходимо репортировать в отечественной научной литературе все редких случаях ЗНО вульвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bethesda M. SEER Cancer Statistics Factsheets : Vulvar Cancer // Tamil Nadu : NIH. – 2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2022.
3. Oonk M. H. M. et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer-Update 2023 // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2023. – Т. 33. – №. 7.
4. Vulvar Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. / https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf.
5. Sugiyama V. E. et al. Vulvar melanoma : a multivariable analysis of 644 patients // Obstetrics & Gynecology. – 2007. – Т. 110. – №. 2 Part 1. – С. 296–301.
6. Moxley K. M. et al. Malignant melanoma of the vulva : an extension of cutaneous melanoma? // Gynecologic oncology. – 2011. – Т. 122. – №. 3. – С. 612–617.
7. Mehra T. et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma // PLoS One. – 2014. – Т. 9. – №. 11. – С. e112535.
8. Leitao M. M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2014. – Т. 24. – №. Supp 3.
9. Hassanein A. M. et al. Malignant melanoma associated with lichen sclerosus in the vulva of a 10-year-old // Pediatric dermatology. – 2004. – Т. 21. – №. 4. – С. 473–476.
10. ACS. American Cancer Society—Key Statistic for Melanoma Skin Cancer. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics> (accessed on 21 May 2022).
11. Kibbi N., Kluger H., Choi J. N. Melanoma : clinical presentations // Melanoma. – 2016. – С. 107–129.
12. Swetter S. M. et al. NCCN Guidelines® insights : melanoma : cutaneous, version 2.2021 : featured updates to the NCCN guidelines // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – Т. 19. – №. 4. – С. 364–376.
13. Stang A. et al. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany // Gynecologic oncology. – 2005. – Т. 96. – №. 1. – С. 216–221.
14. You J. S., Jones P. A. Cancer genetics and epigenetics : two sides of the same coin? // Cancer cell. – 2012. – Т. 22. – №. 1. – С. 9–20.

15. Dobrică E. C. et al. Vulvar and vaginal melanomas—the darker shades of gynecological cancers // *Biomedicines*. – 2021. – Т. 9. – №. 7. – С. 758.
16. Heinzelmann-Schwarz V. A. et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker // *International journal of molecular medicine*. – 2014. – Т. 33. – №. 4. – С. 784–794.
17. Paolino G. et al. Vitamin D receptor immunohistochemistry variability in sun-exposed and non-sun-exposed melanomas // *Melanoma Research*. – 2017. – Т. 27. – №. 1. – С. 17–23.
18. Tseng D. et al. Oncogenic mutations in melanomas and benign melanocytic nevi of the female genital tract // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Т. 71. – №. 2. – С. 229–236.
19. Jiveskog S. et al. N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of humans but rare in mucosal membranes or unexposed skin // *Journal of investigative dermatology*. – 1998. – Т. 111. – №. 5. – С. 757–761.
20. Torres-Cabala C. A. et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous / mucosal type // *Modern pathology*. – 2009. – Т. 22. – №. 11. – С. 1446–1456.
21. Omholt K. et al. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites // *Clinical cancer research*. – 2011. – Т. 17. – №. 12. – С. 3933–3942.
22. Schoenewolf N. L. et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations // *European journal of cancer*. – 2012. – Т. 48. – №. 12. – С. 1842–1852.
23. Hou J. Y. et al. Vulvar and vaginal melanoma: a unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of nongynecologic melanoma // *Cancer*. – 2017. – Т. 123. – №. 8. – С. 1333–1344.
24. Wylomanski S. et al. BRAF mutations might be more common than supposed in vulvar melanomas // *Experimental dermatology*. – 2018. – Т. 27. – №. 2. – С. 210–213.
25. Saleh B. et al. Frequent PD-L1 expression in malignant melanomas of the vulva // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2018. – Т. 37. – №. 5. – С. 477–481.
26. Randic T. et al. NRAS mutant melanoma: Towards better therapies // *Cancer treatment reviews*. – 2021. – Т. 99. – С. 102238.
27. Tseng D. et al. Oncogenic mutations in melanomas and benign melanocytic nevi of the female genital tract // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Т. 71. – №. 2. – С. 229–236.
28. Grill C., Larue L. NRAS, NRAS, which mutation is fairest of them all? // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – Т. 136. – №. 10. – С. 1936–1938.
29. Ragnarsson-Olding B. K. Primary malignant melanoma of the vulva an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas // *Acta Oncologica*. – 2004. – Т. 43. – №. 5. – С. 421–435.
30. Murzaku E. C. et al. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: an epidemiologic, clinical, and histopathologic review // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Т. 71. – №. 6. – С. 1241–1249.
31. Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I. Vulvar melanoma: molecular characteristics, diagnosis, surgical management, and medical treatment // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 639–651.
32. An J. et al. Primary malignant amelanotic melanoma of the female genital tract: report of two cases and review of literature // *Melanoma research*. – 2009. – Т. 19. – №. 4. – С. 267–270.
33. Baderca F. et al. Amelanotic vulvar melanoma: case report and review of the literature // *Rom J Morphol Embryol*. – 2008. – Т. 49. – №. 2. – С. 219–228.
34. Ragnarsson-Olding B. K. et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 1999. – Т. 86. – №. 7. – С. 1273–1284.
35. Brenn T. Atypical genital nevus // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2011. – Т. 135. – №. 3. – С. 317–320.
36. Ditto A. et al. Surgical management and prognostic factors of vulvovaginal melanoma // *Journal of lower genital tract disease*. – 2016. – Т. 20. – №. 3. – С. e24–e29.
37. Lotem M. et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder // *Gynecologic oncology*. – 2003. – Т. 88. – №. 1. – С. 45–50.
38. Vitale S. G. et al. Recent trends in surgical and reconstructive management of vulvar cancer: review of literature // *Updates in surgery*. – 2015. – Т. 67. – С. 367–371.
39. Gaarenstroom K. N. et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2003. – Т. 13. – №. 4.
40. Gadducci A. et al. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities // *Gynecologic Oncology*. – 2018. – Т. 150. – №. 1. – С. 180–189.
41. Boer F. L. et al. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature // *Cancer Treatment Reviews*. – 2019. – Т. 73. – С. 91–103.
42. Smith H. G. et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Т. 135. – С. 22–30.
43. Iacoponi S. et al. Prognostic factors of recurrence and survival in vulvar melanoma: subgroup analysis of the VULvar CANcer study // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2016. – Т. 26. – №. 7.
44. Nagarajan P. et al. Tumor thickness and mitotic rate robustly predict melanoma-specific survival in patients with primary vulvar melanoma: a retrospective review of 100 cases // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Т. 23. – №. 8. – С. 2093–2104.
45. Sanchez A. et al. Primary genitourinary melanoma: epidemiology and disease-specific survival in a large population-based cohort // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – Elsevier, 2016. – Т. 34. – №. 4. – С. 166. e7–166. e14.
46. Scheistrøen M. et al. Malignant melanoma of the vulva. Evaluation of prognostic factors with emphasis on DNA ploidy in 75 patients // *Cancer*. – 1995. – Т. 75. – №. 1. – С. 72–80.
47. Raspagliesi F. et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva // *Annals of surgical oncology*. – 2000. – Т. 7. – С. 738–742.

48. Irvin Jr W. P. et al. Vulvar melanoma : a retrospective analysis and literature review // *Gynecologic Oncology* .– 2001 .– Т. 83 .– №. 3 .– С. 457–465.
49. Chokoeva A. A. et al. Vulvar sarcomas : short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 2 // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* .– 2015 .– Т. 28 .– №. 2 .– С. 178–186.
50. Chokoeva A. A. et al. Vulvar sarcomas : short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1 // *International journal of immunopathology and pharmacology* .– 2015 .– Т. 28 .– №. 2 .– С. 168–177.
51. Nucci M. R., Fletcher C. D. M. Liposarcoma (Atypical Lipomatous Tumors) of the Vulva A Clinicopathologic Study of Six Cases // *International journal of gynecological pathology* .– 1998 .– Т. 17 .– №. 1 .– С. 17–23.
52. Magné N. et al. Sarcoma of vulva, vagina and ovary // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* .– 2011 .– Т. 25 .– №. 6 .– С. 797–801.
53. Johnson S. et al. Vulvar sarcoma outcomes by histologic subtype : a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database review // *International Journal of Gynecologic Cancer* .– 2020 .– Т. 30 .– №. 8.
54. Nogales F. F., Preda O., Nicolae A. Yolk sac tumours revisited. A review of their many faces and names // *Histopathology* .– 2012 .– Т. 60 .– №. 7 .– С. 1023–1033.
55. JK M. C. K. Heerema-M cKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors : A review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations // *Adv Anat Pathol* .– 2007 .– Т. 14 .– №. 2 .– С. 69–92.
56. Clement P. B., Young R. H., Scully R. E. Extraovarian pelvic yolk sac tumors // *Cancer* .– 1988 .– Т. 62 .– №. 3 .– С. 620–626.
57. Dede M. et al. Extragonadal yolk sac tumor in pelvic localization. A case report and literature review // *Gynecologic oncology* .– 2004 .– Т. 92 .– №. 3 .– С. 989–991.
58. Xu W. et al. Vulvar yolk sac tumor diagnosed during pregnancy, with recurrence during subsequent second pregnancy // *Gynecologic Oncology Reports* .– 2015 .– Т. 12 .– С. 67.
59. Euscher E. D. Unusual presentations of gynecologic tumors : extragonadal yolk sac tumor of the vulva // *Archives of pathology & laboratory medicine* .– 2017 .– Т. 141 .– №. 2 .– С. 293–297.
60. Ламоткин И.А. Онкодерматология. [Электронный ресурс] : атлас : учебное пособие .– Эл. изд .– М. : Лаборатория знаний, 2021. Режим доступа: <http://client.studmedlib.ru/book/ISBN9785932085561.html>.
61. Rulon D. B., Helwig E. B. Cutaneous sebaceous neoplasms // *Cancer* .– 1974 .– Т. 33 .– №. 1 .– С. 82–102.
62. Pusiol T., Morichetti D., Zorzi M. G. Sebaceous carcinoma of the vulva : critical approach to grading and review of the literature // *Pathologica* .– 2011 .– Т. 103 .– №. 3 .– С. 64–67.
63. Carlson J. W. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva : a case report and review of the literature // *Gynecologic oncology* .– 1996 .– Т. 60 .– №. 3 .– С. 489–491.
64. Thakur B. K. et al. Multifocal sebaceous carcinoma of the vulva // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* .– 2017 .– Т. 83 .– С. 221.
65. Sullivan S. A. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva : A case report and review of the literature // *Gynecologic Oncology Reports* .– 2016 .– Т. 18 .– С. 40.
66. Yam P. et al. M363 SEBACEOUS CARCINOMA OF THE VULVA A RARE TUMOR OF VULVA // *International Journal of Gynecology and Obstetrics* .– 2012 .– Т. 119 .– №. 3 .– С. 6.
67. Escalonilla P. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva // *The American journal of dermatopathology* .– 1999 .– Т. 21 .– №. 5 .– С. 468.
68. Kawamoto M. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva // *Pathology international* .– 1995 .– Т. 45 .– №. 10 .– С. 767–773.
69. Jacobs D. M., Sandles L. G., Leboit P. E. Sebaceous carcinoma arising from Bowen's disease of the vulva // *Archives of dermatology* .– 1986 .– Т. 122 .– №. 10 .– С. 1191–1193.
70. Ikuse S. A case of sebaceous carcinoma // *Jpn. J. Dermatol* .– 1976 .– Т. 86 .– С. 783.
71. Alharthi H. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva : a case report and review of the literature // *Avicenna Journal of Medicine* .– 2021 .– Т. 11 .– №. 01 .– С. 49–53.
72. Yamamoto A. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva treated with sentinel lymph node biopsy : a case report and literature review // *International Cancer Conference Journal* .– Singapore : Springer Singapore, 2021 .– Т. 10 .– №. 3 .– С. 239–243.
73. Khan Z. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva // *BJOG (Oxford. Print)* .– 2003 .– Т. 110 .– №. 2 .– С. 227–228.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-40-48

Цитирование: Раскин Г. А., Каурцева А. С., Мухина М. С. Молекулярная классификация рака эндометрия. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 40–48.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Г.А. Раскин^{1,2}, А.С. Каурцева², М.С. Мухина²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия.

² Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия.

Для корреспонденции: rasking@list.ru.

Данный обзор литературы ставит перед собой целью повысить осведомленность специалистов по обсуждаемой проблеме, а также помочь применять современную молекулярную классификацию рака эндометрия в клинической практике. В нем отражены современные рекомендации, клинических исследования и собственные данные.

Ключевые слова: рак эндометрия, POLE, dMMR

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия — наиболее часто встречаемая опухоль женской репродуктивной системы. Удаление матки с придатками является основой лечения пациентов с данной патологией. При этом дальнейшая тактика лечения зависит от клинико-морфологических факторов: возраста пациента, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии и глубины инвазии в миометрий. Исходя из этих данных, пациенты разделяются на группы низкого, промежуточного, высокого промежуточного и высокого риска. Так же, опираясь на эту информацию, назначается адъювантная терапия.

Несмотря на то, что применение адъювантного лечения, например, лучевой терапии, снижает риск местного прогрессирования заболевания, во многих исследованиях было показано, что эта тактика не увеличивает общую выживаемость пациентов. Кроме того, такое лечение связано с высокой токсичностью и часто плохо переносится пациентами [1,2]. Это говорит о том, что в части случаев постоперационная лучевая терапия назначается избыточно и негативно влияет на течение заболевания. В связи с чем актуальным остается поиск новых предиктивных факторов для назначения адъювантной терапии при раке эндометрия.

В 2013 году проектом The Cancer Genome Atlas (TCGA) был проведен масштабный анализ 373 карцином эндометрия, из которых были выделены четыре различных по клиническим проявлениям, морфологии и молекулярным сигнатурам группы: 1) POLE-мутантный тип, POLEmut; 2) MMR-дефицитный тип, dMMR; 3) p53-мутантный тип, p53abn; 4) тип без специфичного молекулярного профиля, NSMT. В клинической практике данные этого

исследования оказались полезными для определения прогноза карцином высокой степени злокачественности и, потенциально, имеют прогностическую ценность и для рака эндометрия низкой степени злокачественности.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения предлагает использовать молекулярную классификацию для эндометриоидной аденокарциномы эндометрия (Приложение 1). Кроме того, эта же классификация легла в основу современных рекомендаций ESGO/ESTRO/ESP по ведению пациентов с карциномами эндометрия.

УЛЬТРАМУТАНТНЫЕ КАРЦИНОМЫ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ЭКЗОНУКЛЕАЗЫ POLE, POLEmut

Репликация ДНК — сложный процесс, требующий контроля на всех этапах. Высокая точность репликации в здоровых клетках обеспечивается двумя главными механизмами: работой ДНК-полимераз и надзором системы репарации спаренных нуклеотидов [3]. Основными полимеразными в клетках человека являются полимеразы ϵ (epsilon) и δ (delta), которые кодируются генами POLE и POLD1 соответственно. POLE ответственна за синтез ведущей цепи ДНК, в то время как POLD — за синтез фрагментов Оказаки отстающей цепи [4,5]. Оба фермента обеспечивают высокую точность включения оснований в процессе синтеза [6]. Тем не менее, для большего контроля точности репликации, полимеразы имеют экзонуклеазную активность, т. е. обнаруживают и исправляют ошибки (например, неправильно спаренные азотистые основания) дочерней цепи ДНК. Таким образом, обеспечивается низкая частота мутаций в здоровых клетках.

Точечные, или миссенс-мутации, в экзонуклеазном домене генов POLE и POLD1 приводят к несостоятельности экзонуклеазной активности полимераз. Такие мутации могут быть как герминальными (наследственными), так и соматическими. Соматические мутации встречаются в 7–12% карцином эндометрия [6] и в 1–2% случаев колоректального рака [7]. Причем, мутации в экзонуклеазном домене POLD1 встречаются исключительно редко [8]. Соответственно, при мутации в экзонуклеазном домене POLE или POLD1, в клетке значительно возрастает количество ошибок в процессе репликации ДНК, что, в конечном итоге, становится причиной развития опухолей с высокой мутационной нагрузкой. Множественные мутации приводят к образованию большого количества неоантигенов, которые представлены в главном комплексе гистосовместимости. Эти неоантигены могут распознаваться Т-лимфоцитами для последующего уничтожения клетки, которая их экспрессирует. В таких условиях опухолевые клетки формируют механизм ускользания от иммунного надзора посредством экспрессии молекул ингибиторных контрольных точек, в частности, PD-1 его лиганда, PD-L1, что приводит к иммунологической толерантности [9].

По гистологическим критериям POLEmut карциномы эндометрия относятся к опухолям с high-grade морфологией. Для них характерна внутриопухолевая гетерогенность, тенденция к солидизации, заметная интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация. Также в этой группе карцином может отмечаться плоскоклеточная дифференцировка и фокальная выраженная ядерная атипия, напоминающая таковую в серозных карциномах. Все это определяет POLEmut карциномы в группу высоко злокачественных, с морфологической точки зрения, опухолей. И, основываясь на данных гистологического исследования, пациенты с такими карциномами определяются в группу высокого риска, что диктует необходимость проведения агрессивного адъювантного лечения, включающего дистанционную лучевую терапию и химиотерапию.

Несмотря на гистологическую злокачественность обсуждаемой группы опухолей, она имеет наилучший прогноз. Пациенты с карциномами, имеющими мутацию в экзонуклеазном домене POLE, отличаются низким риском постоперационного рецидива и не умирают от этого заболевания [10]. Поэтому назначение адъювантной терапии для пациентов данной категории не обосновано.

Кроме того, благодаря высокой экспрессии молекул ингибиторных контрольных точек PD-L1, POLEmut карциномы являются кандидатами для предоперационной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [11].

Наличие мутации в экзонуклеазном домене POLE значительно меняет тактику лечения. Несмотря на неблагоприятные гистологические факторы, пациенты с данным типом опухолей относятся к группе низкого риска и, согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP, оптимальным методом лечения для них является экстирпация матки без назначения адъювантной терапии.

Основным методом определения мутаций в экзонуклеазном домене POLE является экзомное секвенирование, которое может быть выполнено при помощи секвенирования нового поколения, NGS.

В широком смысле секвенирование ДНК — это определение ее нуклеотидной последовательности. А экзомное секвенирование — определение последовательностей нуклеотидов в ее кодирующей части (экзонах). Главное преимущество NGS перед другими методами секвенирования заключается в одновременном анализе нескольких участков генома. Это означает, что параллельно с исследованием экзонуклеазного домена POLE может, например, определяться микросателлитная нестабильность, мутации TP53 и CTNNB1. Это делает NGS методом выбора для определения драйверных мутаций не только в карциномах эндометрия, но и в других солидных опухолях.

ГИПЕРМУТАНТНЫЕ КАРЦИНОМЫ С ДЕФИЦИТОМ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ОШИБОЧНО СПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ, dMMR

Система репарации (mismatch repair system, MMR) — это система, направленная на выявление и устранение неправильно спаренных оснований, которые не были обнаружены полимеразой во время репликации. К ней относятся четыре основных белка: mutL homolog 1 (MLH1), mutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6), и postmeiotic segregation increased 2 (PMS2). Белки стабильны только в форме гетеродимеров: MutLα (MLH1 сопряжен с PMS2) и MutSα (MSH2 сопряжен с MSH6). Следует отметить, что MLH1 и MSH2 могут связываться с другими белками системы MMR, образуя, например, гетеродимеры MSH2-MSH3 или MLH1-MLH3. При этом PMS2 и MSH6 подвергаются протеолитической деградации в отсутствие белка-партнера. [12]. Мутации хотя бы в одном гене системы репарации могут привести к нарушению функционирования всей системы. К такому же эффекту приводят и эпигенетические события, такие как, например, гиперметилирование промотора гена MLH1. Как следствие, опухоли с дефектом системы репарации имеют гипермутантный фенотип. В частности, это обнаруживается при увеличении микросателлитных последовательностей в ДНК [13]. Обычно микросателлиты представляют собой последовательности длиной 1–6 нуклеотидов, и их число контролируется системой репарации. Однако, при дефекте этой системы, микросателлиты накапливаются, а их последовательности удлиняются, что, в конечном итоге, проявляется микросателлитной нестабильностью, MSI.

Так как при дефиците систем репарации ошибки в ДНК не исправляются, это приводит к развитию карцином с высокой мутационной нагрузкой. Так же, как и в группе POLEmut, опухоли с признаками dMMR имеют значительно большее количество неоантигенов, чем опухоли с нормально функционирующей системой репарации. Это также

вынуждает опухолевые клетки избегать обнаружения при помощи экспрессии молекул ингибиторных контрольных точек — PD-1 и PD-L1.

В настоящее время используются два основных метода определения микросателлитного статуса: амплифицирование микросателлитных локусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определение белков системы репарации ДНК при помощи иммуногистохимии. При иммуногистохимическом методе исследуется экспрес-

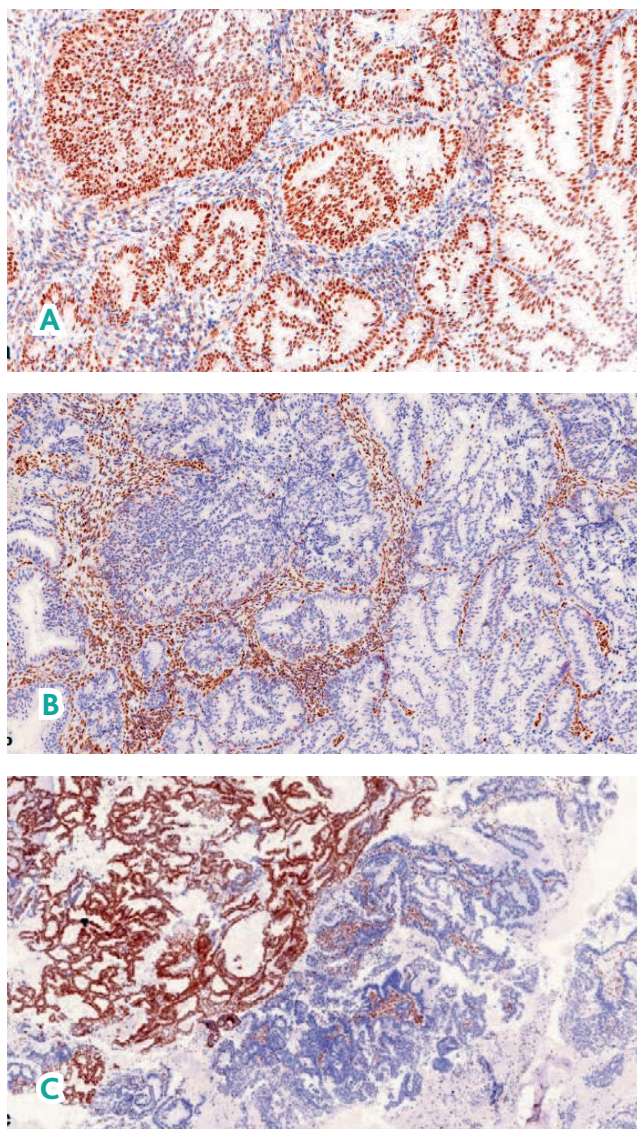


Рисунок 1. Паттерны экспрессии белков системы MMR. Во всех трех случаях позитивным контролем являются клетки стромы.

A — позитивное ядерное окрашивание в опухолевых клетках; B — негативное ядерное окрашивание («выпадение») в опухолевых клетках; C — гетерогенный паттерн экспрессии: 50% опухоли имеет позитивное ядерное окрашивание, 50% не имеет ядерного окрашивания.

Собственные данные.

сия белков системы MMR (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6), что является суррогатным маркером наличия или отсутствия MSI. В процессе исследования оценивается ядерная экспрессия маркеров при положительном внутреннем контроле, в роли которого могут выступать клетки стромы, воспалительный инфильтрат или неопухолевая ткань (рис. 1a). Если обнаруживается «выпадение» (т. е. отсутствие окрашивания) хотя бы одного из маркеров, считается, что опухоль несет в себе признаки микросателлитной нестабильности, и это является проявлением дефицита системы репарации (рис. 1b). В патологоанатомическом заключении это обычно выражается фразой «опухоль с признаками dMMR/MSI-H».

В настоящее время исследователи выделяют особый паттерн экспрессии маркеров системы MMR — гетерогенный, или географический. При иммуногистохимическом исследовании это выглядит как частичная потеря экспрессии маркеров (рис. 1c). Такая гетерогенность создает определенные сложности в интерпретации результатов исследования. При этом немаловажными факторами для оценки экспрессии служат личный опыт патолога и его осведомленность о существовании обсуждаемого паттерна, точность соблюдения протокола преаналитического этапа исследования, а также качество самих препаратов и антител в лаборатории. Неизвестно, как часто гетерогенный паттерн экспрессии MMR маркеров принимался патологами за артефакты окрашивания и интерпретировался неверно.

Природа данного явления до конца не изучена. Однако, исследователи связывают гетерогенный паттерн экспрессии маркеров MLH1, PMS2 с гетерогенным гиперметилованием промотора гена MLH1, которое происходит в зависимости от соматических причин и не имеет доказанной связи с наследственными мутациями [14, 15].

Из-за редкости этого феномена пока не существует количественного критерия, который бы определял границу для присвоения опухоли гетерогенного паттерна экспрессии. Однако мы рекомендуем указывать процентное соотношение позитивно и негативно окрашенных частей опухоли. Это позволит в будущем определить, какой процент «выпадения» экспрессии маркеров от площади опухоли является клинически значимым.

При исследовании методом ПЦР используется панель из пяти маркеров, называемая панелью Bethesda. В нее входят два мононуклеотидных локуса (Big Adenine Tract или BAT-25 и BAT-26) и три динуклеотидных локуса (D2S123, D5S346 и D17S250). При отсутствии микросателлитной нестабильности опухоль называется микросателлитно стабильной, MSS. При обнаружении нестабильности в одном из локусов, определяется микросателлитная нестабильность низкой степени, MSI-low, а при обнаружении нестабильности в двух и более локусах, — микросателлитная нестабильность высокой степени, MSI-high. В настоящее время опухоли с MSS и MSI-L объединяются в одну группу MSS [16, 17].

Ряд исследований подтверждает высокий уровень конкордантности между иммуногистохимическим методом

и методом ПЦР [18, 19]. По этой причине нельзя говорить, является ли один из них предпочтительным. Наоборот, они должны использоваться синхронно, дополняя друг друга. Однако, для клинической практики предпочтительным является иммуногистохимический метод, благодаря своей наглядности, а также экономической выгоды.

Третьим, наиболее чувствительным и специфичным методом обнаружения MSI, является NGS. К ограничениям последнего стоит отнести относительно высокую стоимость и низкую доступность в рутинной практике. Однако несомненным преимуществом данной методики является возможность одномоментного определения MSI, мутаций в основных генах MMR, POLE, TP53, что дает исчерпывающую информацию относительно молекулярной классификации рака эндометрия.

Гистологически карциномы с признаками dMMR могут быть как высоко злокачественными опухолями с солидным ростом и с выраженной лимфоидной инфильтрацией, так и иметь эндометриоидную морфологию. Согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP данная группа попадает в категорию промежуточного или высокого промежуточного риска, в зависимости от других прогностических факторов.

Однако, благодаря высокому уровню мутационной нагрузки и, как следствие, экспрессии PD-L1, данная группа опухолей становится кандидатами для лечения ингибиторами иммунных контрольных точек.

ОПУХОЛИ С АБЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ P53, CN-HIGH

Белок p53 является одним из основных онкосупрессорных белков. При этом кодирующий его ген наиболее часто повреждается в процессе малигнизации [20]. В здоровой клетке в ответ на повреждение ДНК или активацию онкогенов p53 запускает сигнальный путь, приводящий к остановке клеточного цикла и, в дальнейшем, к апоптозу [21]. Подавление функции белка p53 может осуществляться как на генетическом, так и на эпигенетическом уровне. На эпигенетическом уровне деактивация p53 происходит или при непосредственном связывании домена активации транскрипции, или при помощи убиквитина, которым белок p53 «помечается» для дальнейшей утилизации в протеасомах [22]. Дисфункция на генетическом уровне объясняется мутациями в гене TP53. При этом мутантный белок p53 не может полноценно выполнять свои функции и теряет онкосупрессорные свойства [23]. В обоих случаях дисфункция p53 приводит к аномальной пролиферации клеток, которые зачастую имеют поврежденную ДНК.

Наиболее частым типом мутации TP53 является миссенс-мутация [24]. При этом происходит накоплением мутантного белка p53 в ядре клетки, что проявляется ядерным окрашиванием при проведении ИГХ исследования. Однако, при других типах мутаций, например, нонсенс-мутации или мутации сдвига рамки, накопления белка в ядре опухолевой клетки не происходит, поэтому

на иммуногистохимическом уровне они могут быть неверно интерпретированы [25]. Таким образом, иммуногистохимический метод исследования является суррогатным для обнаружения мутации TP53 [26].

В настоящее время выделяется четыре типа экспрессии белка p53: дикий тип и три мутантных (рис. 2). Дикий тип (wild-type) экспрессии представляет собой мозаичную экспрессию с чередованием негативных, слабо позитивно окрашенных и позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток. К мутантным типам экспрессии относится, прежде всего, яркая позитивная реакция более, чем в 90% ядер опухолевых клеток (block-type). Также к мутантному типу экспрессии относится полное отсутствие окрашивания ядер (null-type), которое встречается при нонсенс-мутациях или мутациях сдвига рамки [27]. Этот паттерн следует отличать от ложно негативного результата окрашивания, используя внутренний контроль, который может быть представлен неопухолевой тканью, в которой определяется слабая мозаичная реакция. Третьим мутантным паттерном экспрессии p53 является aberrantное цитоплазматическое окрашивание с переменным ядерным окрашиванием. Причем, если при ярком ядерном окрашивании наблюдается слабое цитоплазматическое окрашивание, паттерн экспрессии оценивается как block-type, а не как цитоплазматический [28].

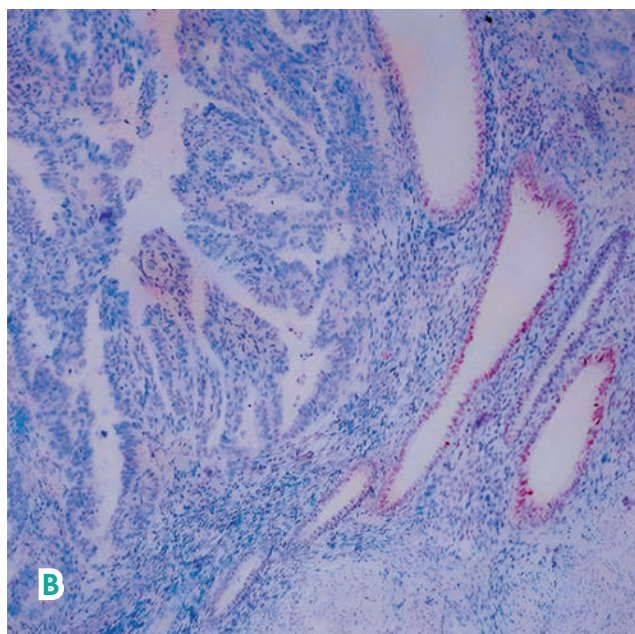
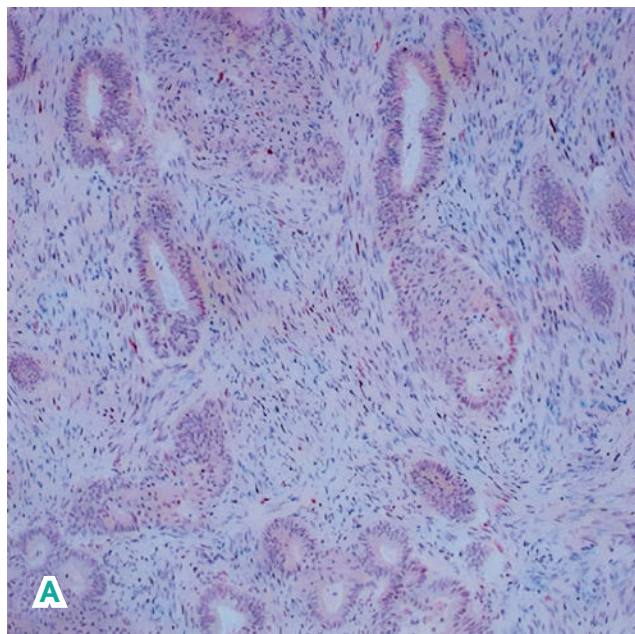
Наиболее частым гистологическим типом карцином эндометрия, при котором обнаруживается мутация TP53 или мутантный тип экспрессии p53, является серозная карцинома, однако эти aberrации могут встречаться и в эндометриоидных карциномах. Schulthei et al. в своем исследовании проанализировали 228 карцином эндометрия, среди которых были 186 эндометриоидных и 42 серозных. При этом в 15% эндометриоидных карцином эндометрия обнаруживалась мутация TP53 [29].

Мутантная экспрессия белка p53 является независимым фактором неблагоприятного исхода, и пациенты с карциномами этого типа относятся к группе высокого риска. Согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP, тактикой лечения в данном случае является дистанционная лучевая терапия и/или системная химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел).

ОПУХОЛИ С НЕСПЕЦИФИЧНЫМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ПРОФИЛЕМ, NSMP, CN-LOW

В данную группу определяются карциномы, которые не имеют обсуждаемых выше мутаций. Несмотря на кажущуюся простоту определения, эта группа карцином не однородна по гистологическим проявлениям и клиническому прогнозу. Обычно это карциномы, которые относятся к первому типу по классификации Я.В. Бохмана, т.е. эндометриоидные карциномы эндометрия с относительно благоприятным клиническим течением. Однако, к обсуждаемой группе могут относиться и агрессивные

карциномы с high-grade морфологией. Из-за такой разности в исходах внутри одной группы возникает необходимость выделения среди карцином эндометрия NSMP более агрессивных подгрупп. Молекулярными маркерами, служащими для этой цели, являются экспрессия L1CAM и мутация в гене CTNNB1.



Молекула клеточной адгезии L1 (L1 cell adhesion molecule, L1CAM, CD171) представляет собой трансмембранный гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов. Он имеет значение для нейrogenеза, регулирует клеточную адгезию и миграцию. Кроме того, усиление экспрессии L1CAM повышает подвижность клеток и играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [30, 31]. На данный момент считается, что экспрессия L1CAM является независимым фактором риска для местного распространения опухоли и метастазирования [32, 33].

Исследование экспрессии L1CAM может проводиться иммуногистохимическим методом. Если 10% и более опухолевых клеток экспрессируют L1CAM, реакция считается положительной, т. е. определяется сверхэкспрессия L1CAM [34].

Экспрессия L1CAM в карциномах эндометрия в группе NSMP может указывать на необходимость проведения более агрессивного хирургического лечения, так как постоперационная выживаемость пациентов с L1CAM-позитивными/p53-wildtype карциномами сопоставима с таковой у группы с p53abn [34, 35].

Другим значимым молекулярным событием для карцином группы NSMP является мутация в гене CTNNB1, который кодирует молекулу β -катенина. Эта мутация может запускать каноничный (β -катенин-зависимый) сигнальный путь Wnt, который в нормальных условиях регулирует клеточную пролиферацию и выживание.

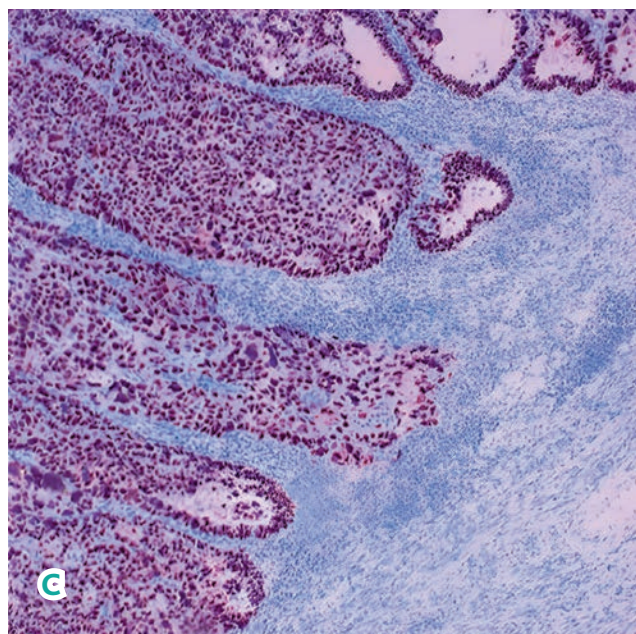


Рисунок 2. Типы экспрессии белка p53.

- А. Дикий тип экспрессии, который характеризуется различной интенсивностью окрашивания ядер опухолевых клеток.
- В. Null-type экспрессия белка p53, характеризуется отсутствием ядерной реакции в опухолевых клетках. В левой половине изображения представлены неопухолевые структуры в качестве внутреннего контроля.
- С. Block-type экспрессия белка p53, которая характеризуется ярким диффузным ядерным окрашиванием. В левой половине изображения представлены клетки стромы в качестве внутреннего контроля.

Собственные данные.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Современная молекулярная классификация карцином эндометрия

	POLE-ультрамутантный РЭ	MMR-дефицитный РЭ	p53-мутантный РЭ	РЭ без специфического молекулярного профиля, NSMP
Молекулярные особенности	> 100 мутаций/Мб, SCNA низкий, MSS	10–100 мутаций/Мб, SCNA низкий, MSI	< 10 мутаций/Мб SCNA высокий, MSS	< 10 мутаций/Мб, SCNA низкий, MSS; мутация в <i>CTNNB1</i> в 30–40%
Гистологические черты	Обычно high-grade карциномы, со смешанной морфологией и наличием гигантских клеток, заметные TIL	Обычно high-grade карциномы, заметные TIL, муцинозная дифференцировка	Обычно high-grade карциномы, с заметной клеточной атипией	Часто low-grade, с плоскоклеточной дифференцировкой или морулами, TIL отсутствуют
Методы диагностики	NGS, ПЦР	ИГХ, NGS	ИГХ, NGS	ИГХ, NGS
Клинические особенности	Ранний возраст проявления	Могут быть ассоциированы с синдромом Линча	Агрессивное течение, выявление на поздних стадиях	Высокий ИМТ
Прогноз	Хороший	Промежуточный	Плохой	Промежуточный или хороший

ИГХ — иммуногистохимия;

ИМТ — индекс массы тела;

ПЦР — полимеразная цепная реакция;

РЭ — рак эндометрия;

MMR — система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов;

MSI — микросателлитная нестабильность;

MSS — микросателлитная

стабильность;

NGS — секвенирование генома нового поколения;

NSMP — неспецифицированный молекулярный профиль;

SCNA — изменение числа копий [участков ДНК]

соматических клеток;

TIL — лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

Классификация WHO опухолей женской репродуктивной системы, 5th ed., 2020.

Когда Wnt-путь неактивен, β -катенин фосфорилируется комплексом деструкции, а именно, фосфорилированию подвергаются серин-тирозиновые остатки, которые кодируются в 3 экзоне гена *CTNNB1*. В таком виде β -катенин распознается убиквитином и подвергается протеасомной деградации [36]. При мутации в 3 экзоне гена *CTNNB1* серин-тирозиновые остатки не могут быть фосфорилированы. Как следствие, убиквитин не распознает β -катенин, и он не расщепляется в протеасомах, что приводит к аномальной активации онкогенов, экспрессия которых контролируется сигнальным путем Wnt [37].

Обнаружение мутации *CTNNB1* в группе NSMP предсказывает неблагоприятное клиническое течение карцином и высокий риск местного рецидива [38–40].

Наиболее информативным методом детекции мутации *CTNNB1* является NGS. В качестве суррогатного маркера применяется иммуногистохимическое определение экспрессии β -катенина. Однако, валидность этого маркера как полноценного суррогата обсуждается [38].

При иммуногистохимической реакции оценивается процент опухолевых клеток, которые имеют позитивную ядерную реакцию. В качестве позитивного внутреннего контроля используется нормальные эндометриальные железы, клеточная мембрана которых должна быть ярко окрашена [29].

Тем не менее, для карцином группы NSMP определяющее прогностическое значение, на данный момент, имеет гистологический вариант и степень гистологической злокачественности, которые определяются при рутинной

окраске гематоксилином и эозином. Обсуждаемые выше молекулярные маркеры не являются обязательными для определения, однако, могут помочь в выборе хирургической тактики и адъювантного лечения.

С клинической точки зрения, у пациентов с карциномой эндометрия NSMP можно ожидать благоприятное течение заболевания, например, микросателлитно стабильные эндометриодные карциномы с p53-wildtype экспрессией, минимальной инвазией в миометрий и отсутствием лимфоваскулярной инвазии, так и неблагоприятное, например, микросателлитно стабильные эндометриодные карциномы с p53-wildtype экспрессией и сверхэкспрессией L1CAM при наличии фокусов лимфоваскулярной инвазии.

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КАРЦИНОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Новая молекулярная классификация была создана для того, чтобы повысить уровень согласия между экспертами при помощи надежных молекулярных факторов, которые бы не зависели от субъективного взгляда наблюдателя и, соответственно, служили бы обоснованием для специфического для каждой группы лечения. Однако, ее применение связано с определёнными сложностями.

Во-первых, молекулярные сигнатуры опухолей могут пересекаться. Например, мутация TP53, которая считается специфичной для группы CN-high, встречается в ней в 91% случаев, а также она обнаруживается в POLEmut

(35%), в dMMR (8%) и, редко, в CN-low карциномах эндометрия (1%) [41]. Однако, в группе POLEmut эта мутация, видимо, является вторичной по отношению к мутации POLE и не имеет такого клинического значения, как в группе CN-high. Также в группе POLEmut могут встречаться опухоли с признаками dMMR/MSI [42]. При этом мутация POLE может или копировать фенотип опухоли с MSI, т. е. иметь мутации в микросателлитах при функционирующей системе репарации, или привести к дефекту в генах белков MMR и вызвать тем самым MSI. В таком случае, дефицит системы репарации будет также вторичен по отношению к мутации POLE [43].

Во-вторых, применятся молекулярная классификация может только с использованием всех тестов: определения мутации в экзонуклеазном домене гена POLE, определения статуса системы MMR и определения экспрессии p53. Как становится понятно из предыдущего абзаца, упущение хотя бы одного из тестов может привести к неверной интерпретации результатов. Особенно значимо в этом отношении определение мутации POLE. Поэтому Всемирной организацией здравоохранения предлагается иерархическая схема проведения молекулярных тестов.

В-третьих, выполнить весь спектр диагностических тестов зачастую невозможно по экономическим причинам. К примеру, экзомное секвенирование, которое на данный момент является наилучшим способом обнаружения мутации в экзонуклеазном домене POLE, представляет собой дорогостоящий процесс, оборудование для которого имеется далеко не в каждой лаборатории. Выходом может стать изучение «горячих точек» — 5 наиболее часто встречаемых мутаций: pPro286Arg, p. Val411Leu, pSer297Phe, p. Ala456Pro, p. Ser459Phe. Данные мутации возможно определять при помощи секвенирования по Сэнгеру и / или мультиплексной ПЦР.

ЛИТЕРАТУРА

1. ASTEC / EN. 5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 ; 373 (9658) : 137–146. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5. [PubMed].
2. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma : multicentre randomised trial. *PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000 Apr 22 ; 355 (9213) : 1404–11. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5. [PubMed].
3. Kunkel TA. DNA replication fidelity. *J Biol Chem*. 2004 Apr 23 ; 279 (17) : 16895–8. doi: 10.1074/jbc.R400006200. [PubMed].
4. Pursell ZF, Isoz I, Lundström EB, Johansson E, Kunkel TA. Yeast DNA polymerase epsilon participates in leading-strand DNA replication. *Science*. 2007 ; 317 (5834) : 127–130. doi: 10.1126/science.1144067. [PubMed].
5. Nick McElhinny SA, Gordenin DA, Stith CM, Burgers PM, Kunkel TA. Division of labor at the eukaryotic replication fork. *Mol Cell*. 2008 ; 30 (2) : 137–144. doi: 10.1016/j.molcel.2008.02.022. [PubMed].
6. David N. Church, Sarah E. W. Briggs, Claire Palles, Enric Domingo, Stephen J. Kearsey, Jonathon M. Grimes, Maggie Gorman, Lynn Martin, Kimberley M. Howarth, Shirley V. Hodgson, The NSECG Collaborators, Kulvinder Kaur, Jenny Taylor, Ian P. M. Tomlinson, DNA polymerase ϵ and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer, *Human Molecular Genetics*, Volume 22, Issue 14, 15 July 2013, Pages 2820–2828, doi.org/10.1093/hmg/ddt131. [PubMed].
7. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Claire M, Briggs S, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP, Boot A, Morreau H, van Wezel T, Liefers CJ, Lothe RA, Danielsen SA, Sveen A, Nesbakken A, Zlobec I, Lugli A, Koelzer VH, Berger MD, Castellvi-Bel S, Muñoz J, Epicolon consortium, de Bruyn M, Nijman HW, Novelli M, Lawson K, Oukrif D, Frangou E, Dutton P, Tejar S, Delorenzi M, Kerr R, Kerr D, Tomlinson I, Church DN. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer : a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov ; 1 (3) : 207–216. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30014-0. [PubMed].
8. Temko D, Van Gool IC, Rayner E, et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations are early events in sporadic endometrial and colorectal carcinogenesis, determining driver mutational landscape, clonal neoantigen burden and immune response. *J Pathol*. 2018 ; 245 (3) : 283–296. doi: 10.1002/path.5081. [PubMed].
9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22 ; 12 (4) : 252–64. doi: 10.1038/nrc3239. [PubMed].
10. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, Leung S, Bellone S, Wong A, Brucker SY, Lee CH, Clarke BA, Huntsman DG, Bernardini MQ, Ngeow J, Santin AD, Goodfellow P, Levine DA, Köbel M, Kommoss S, Bosse T, Gilks CB, Talhouk A. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations : An individual patient data meta-analysis. *Cancer*. 2021 Jul 15 ; 127 (14) : 2409–2422. doi: 10.1002/cncr.33516. [PubMed].
11. Cao, W., Ma, X., Fischer, J. V. et al. Immunotherapy in endometrial cancer : rationale, practice and perspectives. *Biomark Res* 9, 49 (2021). doi.org/10.1186/s40364-021-00301-z. [PubMed].
12. Pečina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, Bukovac A. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Front Mol Biosci*. 2020 ; 7 : 122. Published 2020 Jun 26. doi: 10.3389/fmolb.2020.00122. [PubMed].
13. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, Middha S, Hechtman J, Zehir A, Dubard-Gault M, Tran C, Stewart C, Sheehan M, Penson A, DeLair D, Yaeger R, Vijai J, Mukherjee S, Galle J, Dickson MA, Janjigian Y, O'Reilly EM, Segal N, Saltz LB, Reidy-Lagunes D, Varghese AM, Bajorin

- D, Carlo MI, Cadoo K, Walsh MF, Weiser M, Aguilar JG, Klimstra DS, Diaz LA Jr, Baselga J, Zhang L, Ladanyi M, Hyman DM, Solit DB, Robson ME, Taylor BS, Offit K, Berger MF, Stadler ZK. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1 ; 37 (4) : 286–295. doi: 10.1200/JCO.18.00283. [PubMed].
14. Pai RK, Plessec TP, Abdul-Karim FW, Yang B, Marquard J, Shadrach B, Roma AR. Abrupt loss of MLH1 and PMS2 expression in endometrial carcinoma : molecular and morphologic analysis of 6 cases. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jul ; 39 (7) : 993–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000415. [PubMed].
 15. Watkins JC, Nucci MR, Ritterhouse LL, Howitt BE, Sholl LM. Unusual Mismatch Repair Immunohistochemical Patterns in Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jul ; 40 (7) : 909–16. doi: 10.1097/PAS.0000000000000663. [PubMed].
 16. Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, Abu Bakar SM, Faridi N. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Sep 1 ; 20 (9) : 2601–2606. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2601. [PubMed].
 17. Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One*. 2010 Feb 24 ; 5 (2) : e9393. doi: 10.1371/journal.pone.0009393. Erratum in : *PLoS One*. 2010 ; 5 (3). doi: 10.1371/annotation/572bb6d3-0315-40b1-a6d7-ce-818809b5ea. [PubMed].
 18. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015 May ; 137 (2) : 306–10. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541. [PubMed].
 19. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, Bankhead P, Maxwell P, McGready C, Bingham V, Humphries MP, Craig SG, McQuaid S, Salto-Tellez M, James JA. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer : near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology*. 2021 Feb ; 78 (3) : 401–413. doi: 10.1111/his.14233. [PubMed].
 20. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, Zhang Q, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Leiserson MDM, Miller CA, Welch JS, Walter MJ, Wendl MC, Ley TJ, Wilson RK, Raphael BJ, Ding L. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013 Oct 17 ; 502 (7471) : 333–339. doi: 10.1038/nature12634. [PubMed].
 21. Goh AM, Coffill CR, Lane DP. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol*. 2011 Jan ; 223 (2) : 116–26. doi: 10.1002/path.2784. [PubMed].
 22. Shaikh MF, Morano WF, Lee J, Gleeson E, Babcock BD, Michl J, Sarafraz-Yazdi E, Pincus MR, Bowne WB. Emerging Role of MDM2 as Target for Anti-Cancer Therapy : A Review. *Ann Clin Lab Sci*. 2016 Dec ; 46 (6) : 627–634. PMID: 27993876. [PubMed].
 23. Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene : Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer*. 2011 Apr ; 2 (4) : 466–74. doi: 10.1177/1947601911408889. [PubMed].
 24. Tuna M, Ju Z, Yoshihara K, Amos CI, Tanyi JL, Mills GB. Clinical relevance of TP53 hotspot mutations in high-grade serous ovarian cancers. *Br J Cancer*. 2020 Feb ; 122 (3) : 405–412. doi: 10.1038/s41416-019-0654-8. [PubMed].
 25. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuglio S, Ng CK, Hussein YR, Reis-Filho JS, Soslow RA, Weigelt B. TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jul ; 35 (4) : 289–300. doi: 10.1097/PGP.0000000000000243. [PubMed].
 26. Soussi T, Leroy B, Taschner PE. Recommendations for analyzing and reporting TP53 gene variants in the high-throughput sequencing era. *Hum Mutat*. 2014 Jun ; 35 (6) : 766–78. doi: 10.1002/humu.22561. [PubMed].
 27. Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Terakawa J, Daikoku T, Fujiwara H. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor β and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. *PLoS One*. 2017 Nov 30 ; 12 (11) : e0188641. doi: 10.1371/journal.pone.0188641. [PubMed].
 28. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas : Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan ; 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1) : S123–S131. doi: 10.1097/PGP.0000000000000488. [PubMed].
 29. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuglio S, Ng CK, Hussein YR, Reis-Filho JS, Soslow RA, Weigelt B. TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jul ; 35 (4) : 289–300. doi: 10.1097/PGP.0000000000000243. [PubMed].
 30. Kiefel H, Bondong S, Hazin J, Ridinger J, Schirmer U, Riedle S, Altevogt P. L1CAM : a major driver for tumor cell invasion and motility. *Cell Adh Migr*. 2012 Jul-Aug ; 6 (4) : 374–84. doi: 10.4161/cam.20832. [PubMed].
 31. Chen J, Gao F, Liu N. L1CAM promotes epithelial to mesenchymal transition and formation of cancer initiating cells in human endometrial cancer. *Exp Ther Med*. 2018 Mar ; 15 (3) : 2792–2797. doi: 10.3892/etm.2018.5747. [PubMed].
 32. Kommos FK, Karnezis AN, Kommos F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, Gilks CB, Huntsman DG, Krämer B, Brucker SY, McAlpine JN, Kommos S. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018 Aug ; 119 (4) : 480–486. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6. [PubMed].
 33. Altevogt P, Doberstein K, Fogel M. L1CAM in human cancer. *Int J Cancer*. 2016 Apr 1 ; 138 (7) : 1565–76. doi: 10.1002/ijc.29658. [PubMed].
 34. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, Müller-Holzner E, Ben-Arie A, van Kempen LC, Petru E, Jahn S, Geels YP, Massuger LF, Amant F, Polterauer S, Lappi-Blanco E, Bulten J, Meuter A, Tanouye S, Oppelt P, Stroh-Weigert M, Reinthaller A, Mariani A, Hackl W, Netzer M, Schirmer U, Vergote I, Altevogt P, Marth C, Fogel M. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer : results of a large multicenter eval-

- uation. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug 7; 105 (15) : 1142–50. doi: 10.1093/jnci/djt144. [PubMed].
35. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, MacKay HJ, Leary A, Powell ME, Mileskin L, Creutzberg CL, Smit VT, Bosse T. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol.* 2016 Feb; 29 (2) : 174–81. doi: 10.1038/modpathol.2015.147. [PubMed].
 36. Jung YS, Park JI. Wnt signaling in cancer : therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex. *Exp Mol Med.* 2020 Feb; 52 (2) : 183–191. doi: 10.1038/s12276-020-0380-6. [PubMed].
 37. Yang K, Wang X, Zhang H, Wang Z, Nan G, Li Y, Zhang F, Mohammed MK, Haydon RC, Lu HH, Bi Y, He TC. The evolving roles of canonical WNT signaling in stem cells and tumorigenesis : implications in targeted cancer therapies. [PubMed].
 38. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, Urbauer DL, Mills GB, Zhang W, Broaddus RR. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol.* 2017 Jul; 30 (7) : 1032–1041. doi: 10.1038/modpathol.2017.15. [PubMed].
 39. Liu Y, Patel L, Mills GB, Lu KH, Sood AK, Ding L, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA, Shmulevich I, Broaddus RR, Zhang W. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep 10; 106 (9) : dju245. doi: 10.1093/jnci/dju245. [PubMed].
 40. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Nijman HW, Putter H, Bosse T, Creutzberg CL, Smit VT. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016 Aug 15; 22 (16) : 4215–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878. [PubMed].
 41. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, Liles G, Karlan B, Köbel M, Lee CH, Soslow RA. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.* 2015 Apr; 28 (4) : 505–14. doi: 10.1038/modpathol.2014.143. [PubMed].
 42. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, Stephens JA, Suarez AA, Goodfellow PJ. Polymerase ϵ (POLE) mutations in endometrial cancer : clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer.* 2015 Feb 1; 121 (3) : 386–94. doi: 10.1002/cncr.29046. [PubMed].
 43. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers : the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2016 Dec 13; 3 : 14. doi: 10.1186/s40661-016-0035-4. [PubMed].
 44. Han J, Kim HS. Abdominopelvic Metastasis of Endometrial Serous Carcinoma Initially Misdiagnosed as Early-Stage Low-Grade Endometrioid Carcinoma : The Importance of Recognizing Minimal Uterine Serous Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2020 Dec 23; 13 (3) : 1537–1544. doi: 10.1159/000511701. [PubMed].
 45. Carvalho JP, Del Giglio A, Achatz MI, Carvalho FM. Complete Clinical Response in Stage IVB Endometrioid Endometrial Carcinoma after First-Line Pembrolizumab Therapy : Report of a Case with Isolated Loss of PMS2 Protein. *Case Rep Oncol.* 2020 Sep 7; 13 (3) : 1067–1074. doi: 10.1159/000510000. [PubMed].

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-49-52

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Алькина А. К. Карцинома меркеля. Современные возможности лекарственной терапии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 49–52.

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина

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

Для корреспонденции: rnioi@list.ru

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая и агрессивная немеланомная опухоль кожи. Пациенты с данной патологией имеют крайне неблагоприятный прогноз и низкие показатели 5-летней выживаемости. На сегодняшний день основными методами лечения являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия и лекарственная терапия. Развитие новых опций иммунотерапии и значительно увеличивает показатели ОВ и ВБП. На данном этапе активно применяется использование пембролизумаба, авелумаба, ниволумаба в лечении распространенной и метастатической КМ. Также, ведутся исследования ниволумаба в неоадъювантном и адъювантном режимах у пациентов с КМ, которые уже демонстрируют положительные результаты. Важно отметить, что исследователи не ограничиваются на изучении иммунотерапии в монорежиме, но и рассматривают ее сочетание, например, с иммуномодулирующими препаратами, онколитическими вирусами и адаптивной клеточной терапией.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, иммунотерапия, МСРyV, пембролизумаб, авелумаб, ниволумаб.

ВВЕДЕНИЕ

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая и очень агрессивная нейроэндокринная опухоль кожи. У одной трети пациентов при выставлении первичного диагноза наблюдаются локально-регионарные метастазы (например, транзитные метастазы) или метастазы в лимфатические узлы [1]. Как правило, с КМ превалируют пациенты старше 70 лет [2]. Основными факторами риска являются: иммуносупрессия, воздействие ультрафиолетового излучения (УФ), лица с опухолями кожи в анамнезе, а также выявление в крови антител к полиомавирусу клеток Меркеля (МСРyV). Пациенты с метастатической карциномой Меркеля (мКМ) имеют неблагоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость этой группы больных составляет примерно 14%.

В ходе канцерогенеза происходят изменения в геноме из-за воздействия УФ излучения, или интеграции генома МСРyV, или экспрессии большого и малого Т-антигенов, которые приводят к нарушениям в различных сигнальных путях. КМ с МСРyV(–) почти всегда содержит мутации в гене RB1, который регулирует клеточный цикл, в то время как большинство КМ с МСРyV(+) содержит интактный RB1 [3,4]. Существует предположение, что инактивация RB1 путем возникновения мутации в нем или связывания с ним большого Т-антигена необходимы для канцерогенеза КМ [5]. Помимо мутации в гене RB1, при КМ с МСРyV(–) имеются инактивирующие мутации или делеции гена

TP53, при КМ с МСРyV(+) обычно встречается TP53 дикий тип [6,7]. В нескольких исследованиях было отмечено, что как при КМ с МСРyV(+), так и МСРyV(–) могут быть мутации, активирующие рецепторные тирозинкиназы и нисходящий сигнальный путь роста PI3K-AKT-mTOR [8].

На сегодняшний день, хирургическое вмешательство остается стандартным методом лечения пациентов с резектабельной первичной КМ. При невозможности выполнения оперативного лечения или как этап комбинированного лечения применяется лучевая терапия (ЛТ). Ранее до появления иммунотерапии, применялась химиотерапия, что при мКМ с крайне неблагоприятным прогнозом позволяло достигнуть медианы до прогрессирования приблизительно в 3–8 месяцев. Однако в настоящее время в арсенале врача-онколога есть три иммунотерапевтических препарата для лечения КМ: авелумаб, пембролизумаб и ретифанлимаб, который был одобрен FDA совсем недавно [9–11].

JAVELIN Merkel 200: Авелумаб при метастатической карциноме Меркеля

В исследовании JAVELIN Merkel 200 II фазы проводилась оценка эффекта авелумаба (анти-PD-L1 антитело) у пациентов с мКМ [12–14]. В этом исследовании участвовали 2 когорты больных. В часть А были включены пациенты (n = 88), получавшие авелумаб во второй линии лекарственного

лечения, в части В, оценивался авелумаб в режиме первой линии ($n = 116$). В ходе исследования авелумаб в дозе 10 мг/кг вводили каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Основными конечными точками были общий ответ (ОО) в части А и продолжительность ОО в части В.

Частота ответа на лечение авелумабом в части А составила 33%, а частота полного ответа — 10% [12]. Медиана длительности ответа была довольно продолжительной и составила 40 месяцев. В части В, не связанной с лечением, частота ответа составила 40%, а полный ответ — 19%, медиана длительности ответа была значительно короче и составила приблизительно 18 месяцев [13]. Необходимо отметить, что большинство ответов на лечение были отмечены довольно рано, как правило, в течение первых двух месяцев (медиана 6,1 недели).

В части А при применении авелумаба во второй линии трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 21%, а ОВ составила 32% [12,14]. При дальнейшем наблюдении пятилетняя ОВ составила 26%, при медиане ОВ 12,6 мес [14]. В части В лечение авелумабом первой линии привело к тому, что однолетняя ВБП составила 31%, а ОВ составила 60% [13]. Медиана ВБП составила 4 мес., а медиана ОВ — 20,3 мес. На основании результатов исследования JAVELIN Merkel 200, авелумаб был одобрен для взрослых и детей в возрасте старше 12 лет с мКМ [10].

НЯ, возникающие на фоне терапии авелумабом при КМ, были аналогичными тем, которые обычно ожидаются при использовании иммунотерапевтических препаратов, при этом у большинства пациентов наблюдали управляемые НЯ [12]. Примерно у 11% пациентов были НЯ ≥ 3 степени. Наиболее распространенными из них были: усталость (25%), диарея (12,5%), тошнота (12,5%) и сыпь (9%).

CITN-09/KEYNOTE-017: Пембролизумаб в первой линии терапии распространенной карциномы Меркеля

Пембролизумаб — это анти-PD-1 антитело, одобренное FDA в 2018 году для лечения пациентов с рецидивирующей, местно-распространенной или метастатической КМ [9]. Основанием послужили результаты исследования II фазы KEYNOTE-017, в котором участвовали пациенты ($n = 50$) с рецидивирующей, местно-распространенной или метастатической КМ [15]. В данное исследование включались пациенты, которым выполнение хирургического вмешательства и ЛТ было невозможно. Больные получали пембролизумаб в течение 2 лет с момента достижения первичной конечной точкой. ОО составил 58%, а полный ответ — 15%.

Был проведен анализ взаимосвязи между экспрессией PD-L1, статусом МСРyV и ответом на пембролизумаб, однако клинически значимой корреляции не обнаружено. В зависимости от вирусного статуса при КМ преимуществ на фоне применения иммунотерапии также не выявлено. Результаты терапии пембролизумабом были схожими

как для КМ с МСРyV(+), так и для КМ с МСРyV(-), несмотря на то, что оба подтипа имеют различные геномные профили. Поэтому в настоящее время тестирование на экспрессию PD-L1 или другие биомаркеры не влияет на принятие решения о назначении пациентам с КМ иммунотерапии.

Показатель ВБП в течение 3 лет составил 39%, в то время как медиана ВБП составила 16,8 месяцев. Показатель ОВ за 3 года был близок к 60%, однако медиана ОВ еще не достигнута. Очевидно, что использование иммунотерапии для лечения КМ дает гораздо лучшие результаты по сравнению с химиотерапией, при которой, как мы уже отмечали ранее, медиана ВБП составила 3–8 месяцев.

В этом исследовании не было отмечено новых НЯ, все НЯ были характерными для иммунотерапии. У 30% пациентов были НЯ 3 степени и выше. 16% пациентов прекратили участие в исследовании из-за НЯ, произошел 1 эпизод смерти, связанный с лечением.

Ретифанлимаб в лечении карциномы Меркеля

По результатам исследования PODIUM-201 II фазы (NCT03599713) в марте 2023 года FDA был одобрен новый анти-PD-1 ингибитор ретифанлимаб для лечения пациентов с метастатической, рецидивирующей или местно-распространенной КМ. В исследовании приняли участие 65 пациентов, не получавших химиотерапию. Больным назначали ретифанлимаб внутривенно по 500 мг каждые 4 недели в течение 24 месяцев. ОО составил 52%, но окончательные результаты исследования еще не опубликованы [11, 16].

Какова же оптимальная продолжительность лечения при КМ? Хотя окончательные результаты еще не опубликованы, в подобных исследованиях пациенты проходят лечение, как правило, в течение 2 лет. Иногда, если был достигнут полный ответ, возможно рассмотреть прекращение лечения раньше. После прекращения иммунотерапии в связи с агрессивным течением КМ и высокого риска рецидива рекомендовано тщательное наблюдение с проведением контрольного обследования каждые 3–6 месяцев. Кроме регулярного визуального осмотра кожи, необходимо обследование лимфатических узлов, при необходимости дополнительные методы исследования.

Роль Ниволумаба + Ипилиумаба $\pm$ стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) при КМ: рефрактерность и ответ опухоли

Одной из ключевых проблем при КМ являются ограниченные опции, доступные пациентам с прогрессированием на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии. При рефрактерности к PD-1 может быть использована химиотерапия, но, как правило, это не приводит к впечатляющим результатам. Переключение с одного анти-PD-1/PD-L1 препарата на другой обычно так же не дает преимуществ в лечении данной группы больных. Таким пациентам лучше предлагать участие в новых клинических исследованиях.

В одном из последних исследований при распространенной форме КМ изучалась комбинация ниволумаба и ипилимумаба в сочетании со СЛТ или без нее [17]. Ипилимумаб вводили по 1 мг/кг каждые 6 недель, а ниволумаб — по 240 мг каждые 2 недели. Применение обоих препаратов продолжалось в течение 2 лет на протяжении всего исследования.

В этом исследовании приняли участие две когорты, в которые было включено 50 пациентов. В одну группу вошли пациенты ($n = 24$), ранее не получавшие иммунотерапию, где был продемонстрирован ОО (100%). Вторая группа состояла из пациентов ($n = 26$), резистентных к предшествующей терапии анти-PD-1/PD-L1 ингибиторами, где ОО составил примерно 30%. В ходе исследования также изучалось, добавляет ли СЛТ какую-либо пользу к иммунотерапии, однако это не показало достоверных отличий.

Медиана ВБП в исследуемых группах, не получавших иммунотерапию, в этом анализе достигнута не была. У пациентов с предшествующей иммунотерапией, которые получали ниволумаб + ипилимумаб ± СЛТ медиана ВБП составила приблизительно 3–4 месяца. Таким образом, комбинация ниволумаба и ипилимумаба является возможным эффективным вариантом терапии у пациентов с КМ, особенно у тех, кто изначально рефрактерен к терапии анти-PD-1 ингибиторами.

Продолжающиеся исследования в терапии карциномы Меркеля

Продолжающиеся на сегодняшний день исследования изучают применение различных иммуномодулирующих агентов, таких как IL-12, IL-15 и IL-17, отдельно или в комбинации с иммунотерапевтическими препаратами, а также использование онколитических вирусов при КМ. Текущие испытания также направлены на исследование роли ЛТ, агонистов toll-подобных рецепторов и использование адаптивной клеточной терапии.

CheckMate 358: Применение Ниволумаба в неоадъювантной терапии при резектабельной карциноме Меркеля

Иммунотерапия также стала рассматриваться и в рамках неоадъювантной терапии при КМ. В исследовании CheckMate 358 пациентам с резектабельной КМ ($n = 39$) неоадъювантно вводили до 2 доз ниволумаба [18]. При медиане наблюдения 20 месяцев частота pCR составила 47%, а медиана ВБП и показатели ОВ на момент публикации данных еще не были достигнуты. Трое пациентов не смогли перенести запланированную операцию. У одного из них до операции наблюдалось прогрессирование заболевания, а у двоих развились НЯ. С учетом полученных результатов для таких пациентов крайне важно использовать мультидисциплинарный подход с участием хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов, на предмет применения неоадъювантной терапии КМ.

ADMEC-O: применение адъювантной терапии Ниволумабом при карциноме Меркеля

ADMEC-O — это исследование II фазы, в котором сравнивался год применения ниволумаба в адъювантном режиме. Было включено 179 пациентов, прооперированных по поводу КМ [19]. Через 2 года у 87% пациентов, получавших ниволумаб, не выявлено признаков заболевания, по сравнению с 74% с группой контроля, однако полученные данные статистически незначимы, и показатели ОВ на сегодня еще неизвестны.

Другие клинические исследования адъювантной иммунотерапии при распространенной карциноме Меркеля

Два продолжающихся исследования посвящены использованию адъювантной иммунотерапии при КМ. В исследовании STAMP (NCT03712605) у пациентов с полнотью резецированной КМ ± ЛТ проводилась оценка эффективности пембролизумаба в сравнении с контрольной группой. В исследовании ADAM (NCT03271372) изучалась эффективность адъювантного авелумаба по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство или ЛТ. Основной конечной точкой для обоих этих исследований была ВБП. Изучение роли иммунотерапии в адъювантном лечении КМ в этих исследованиях продолжается.

ВЫВОДЫ

Таким образом, иммунотерапия с применением анти-PD-1/PD-L1-терапии является предпочтительным вариантом системной терапии при распространенной КМ. Для пациентов с КМ в ходе проведенных и продолжающихся исследований было зарегистрировано уже несколько опций иммунотерапии, например, FDA одобрены авелумаб, пембролизумаб и ретифанлимаб. В ходе продолжающегося исследования комбинация ниволумаба и ипилимумаба привела к повышению ОО на 31% у пациентов с предшествующим лечением ИКТ и на 100% у пациентов, не получавших ИКТ. При этом определенные перспективы имеют исследования с неоадъювантным и адъювантным подходами. Неоадъювантное лечение ниволумабом с последующим хирургическим вмешательством привело к увеличению частоты pCR на 47%. Кроме того, новые текущие исследования при КМ направлены на изучение эффективности иммунотерапии в сочетании, например, с иммуномодулирующими препаратами, онколитическими вирусами и адаптивной клеточной терапией, участие в которых пациентов с КМ является важным для поиска новых опций системной терапии такого редкого, но в тоже время агрессивного онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becker JC, Schrama D, zur Hausen A. In: Rook's Textbook of Dermatology. 9. Ch. 145. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Vol. 12. John Wiley & Sons, Inc.; 2016.
2. Lewis DJ, Sobanko JF, Etzkorn JR, et al. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Clin.* 2023;41:101-115.
3. Starrett CJ, et al. Merkel cell polyomavirus exhibits dominant control of the tumor genome and transcriptome in virus-associated merkel cell carcinoma. *mBio.* 2017;8:e02079-16.
4. Cimino PJ, et al. Retinoblastoma gene mutations detected by whole exome sequencing of Merkel cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2014;27:1073-1087.
5. Borchert S, et al. High-affinity Rb binding, p53 inhibition, sub-cellular localization, and transformation by wild-type or tumor-derived shortened Merkel cell polyomavirus large T antigens. *J. Virol.* 2014;88:3144-3160.
6. Wong SQ, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res.* 2015;75:5228-5234.
7. Rodig SJ, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J. Clin. Invest.* 2012;122:4645-4653.
8. Goh G, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016;7:3403-3415.
9. Pembrolizumab [prescribing information]. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme; 2023.
10. Avelumab [prescribing information]. Rockland, MA: EMD Serono; 2022.
11. Retifanlimab [prescribing information]. Wilmington, DE. Incyte Corporation; 2023.
12. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e000674.
13. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002646.
14. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open.* 2021;6:100290.
15. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002478.
16. Oncology Nursing News. FDA grants accelerated approval to retifanlimab for locally advanced Merkel cell carcinoma. oncnursingnews.com/view/fda-grants-accelerated-approval-to-retifanlimab-for-locally-advanced-merkel-cell-carcinoma. Accessed April 4, 2023.
17. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400:1008-1019.
18. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the Check-Mate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:2476-2487.
19. Becker JC, Ugurel S, Leiter-Stoppke U, et al. Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. Presented at: ESMO Congress; September 9-13, 2022. Abstract 787O.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-53-63

Цитирование: Кретьова К. А., Маркина В. А., Новиков С. С., Сергеева И. Г., Филипенко М. Л., Сидоров С. В. Влияние микробиоты кожи на дерматологические реакции при проведении химиотерапии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 53–63.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ НА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

К.А. Кретьова¹, В.А. Маркина¹, С.С. Новиков¹, И.Г. Сергеева¹, М.Л. Филипенко³, С.В. Сидоров^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

² ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Для корреспонденции: kamilla.armanovna@bk.ru

В настоящее время микробиому уделяется все больше внимания. Проводились и проводятся до сих пор множество исследований по влиянию микробиома человека на возникновение, течение различных заболеваний. В настоящее время существует теория, о влиянии микробиоты кожи на возникновение кожной токсичности у онкологических больных.

При проведении лекарственной терапии онкологических больных существуют различные нежелательные реакции, которые могут влиять на частоту и длительность проведения лечения. К наименее изученным можно отнести дерматологические реакции.

Индукцированной химиотерапией повреждение клеток изменяет микробную среду. Но до сих пор в этой области существует пробел в знаниях о механизме дисбиоза микробиоты кожи, приводящей к кожной токсичности.

Понимание микробиоты кожи и его связи с кожной токсичностью, связанной с химиотерапией, может помочь в развитии стратегического планирования и терапевтического вмешательства, повышающие качество жизни пациентов.

Ключевые слова: микробиом, рак молочной железы, кожная токсичность, химиотерапия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном мире рак молочной железы является наиболее часто встречающимся раком у женщин, и его заболеваемость значительно увеличивается с возрастом [105, 48, 26, 73]. Согласно последнему отчету Международного агентства по исследованию рака при Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы является пятой по значимости причиной смертности от злокачественных новообразований [91]. В России рак молочной железы является ведущей онкологической патологией (на его долю приходится 22,1% всех случаев рака) и занимает наибольший удельный вес (15,8%) в структуре смертности у женского населения [10]. Прогнозируется, что число случаев рака молочной железы будет продолжать расти, учитывая старение населения [28]. При этом за последние годы ведение пациентов с раком молочной железы существенно продвинулось вперед, в частности за счет повышения эффективности системной лекарственной терапии.

Хорошо известно, что современные противораковые препараты улучшают результаты лечения пациентов, однако эти лекарства связаны с различными видами неже-

лательных реакций. Так, химиотерапия влияет не только на раковые клетки, но и на все остальные клетки организма [8, 18]. В частности, наиболее подвержены цитотоксическому эффекту химиотерапии клетки с высокой скоростью деления, такие как: клетки волосяных фолликулов, костного мозга, клетки пищеварительного тракта, репродуктивной системы [87, 32, 71, 23]. Таким образом, системная лекарственная терапия оказывает ряд серьезных нежелательных явлений на организм.

Недооценка побочных реакций приводит к отсутствию корректировки дозы, когда это необходимо, что может воспроизвести или усилить осложнения, возникшие в предыдущем цикле терапии [75, 65]. Более того, побочные реакции, сохраняющиеся во время курсов химиотерапии, могут серьезно повлиять на качество жизни онкологического больного за счет изменения метаболического баланса, снижения умственной работоспособности, ухудшения самообслуживания и функциональных возможностей и увеличить риск отмены химиотерапевтического лечения [77, 31].

В стандартной клинической практике нежелательные явления при проведении системной лекарственной тера-

пии больным раком молочной железы часто игнорируются как пациентами, так и медицинским персоналом. В частности, по данным ряда авторов [102, 72, 42, 76] медицинские работники недооценивают частоту токсичности, связанной с химиотерапией. Кроме того, предположение пациента о том, что токсичность неизбежна и является неотъемлемой частью лечения, представляет сбор данных о нежелательных реакциях необъективным.

Таким образом, важно знать, протоколировать и прогнозировать нежелательные реакции, связанные с каждым химиотерапевтическим препаратом. В связи с этим актуальным является выявление маркеров нежелательных явлений при проведении системной лекарственной терапии больным раком молочной железы. Одним из таких маркеров может стать микробиота кожи.

На сегодняшний день известно, что при проведении системной лекарственной терапии больным раком молочной железы отмечаются изменения в разнообразии и численности микробиома кожи, включая снижение разнообразия микробиоты, увеличение соотношения протеобактерий/фирмикутов и более высокую численность патогенного золотистого стафилококка [90]. Более того, благодаря связям между процессами воспаления и кожными микробами, современные теории предполагают роль дисбиоза микробиоты кожи в развитии кожной токсичности при проведении химиотерапии.

Таким образом, актуальным становится поиск взаимосвязи между побочными реакциями, связанными с химиотерапией, и микробиоты кожи пациента.

ВИДЫ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение рака молочной железы включает три основных метода: хирургическое вмешательство, лучевую терапию и медикаментозную терапию [85]. В разных учреждениях и странах используется различные протоколы. Однако, согласно сравнению 17 руководств по клинической практике, используемых в США, Канаде, Австралии, Великобритании и Германии, между этими протоколами имеются лишь незначительные различия [22]. Органосохраняющая операция является стандартной рекомендацией. Лучевая терапия после органосохраняющей операции рекомендуется во всех руководствах, в то время как определение случаев высокого риска, требующих лучевой терапии после мастэктомии, противоречиво [108].

Лекарственная терапия, используемая при раке молочной железы, классически подразделяется на следующие категории: 1) гормональная терапия, 2) таргетная терапия, 3) иммунотерапия, и 4) химиотерапия [33, 107, 59, 67]. Различные комбинации этих классов препаратов назначаются в виде адъювантных или неоадъювантных схем. Адъювантная терапия следует за первичным хирургическим лечением и лучевой терапией или без нее, чтобы снизить риск отдаленного рецидива, и этот подход,

как было доказано, улучшает результаты и показатели выживаемости [36, 97, 57]. Напротив, неоадъювантные схемы применяются перед операцией, чтобы уменьшить размер или понизить стадию опухоли в случаях местнораспространенной или большой опухоли [64, 95, 89], а также чтобы перевести в операбельное состояние отечно-инфильтративные формы рака молочной железы [20].

После установления диагноза рака молочной железы оценивается стадия заболевания, которая определяет показания к предоперационной (неоадъювантной) системной терапии. Подтвержденный рак молочной железы IV стадии лечат только системной терапией, если нет показаний к паллиативной резекции первичной опухоли. Полихимиотерапия показана при метастатическом раке молочной железы пациентам с отечно-инфильтративной формой заболевания, при фиксации опухоли к грудной стенке, обширном поражении кожи с изъязвлением или сателлитными кожными узелками, подмышечной лимфаденопатии, лимфедеме ипсилатеральной верхней конечности. В этих случаях системная терапия назначается в качестве первоначального лечения для уменьшения объема опухоли и переводит около 80% пациентов в операбельное состояние [74].

Предоперационная системная терапия показана для уменьшения объема опухоли в молочной железе, что позволяет выполнить органосохраняющую операцию.

ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

К нежелательным реакциям при проведении лекарственной терапии относят: дозозависимые, аллергические, идиосинкразические.

Аллергические реакции на цитостатики или гормоны не зависят от дозы и развиваются, когда иммунная система организма отвечает неадекватной реакцией на лекарственный препарат.

Идиосинкразические побочные реакции на лекарства возникают редко и непредсказуемо. Подобные реакции часто появляются при приеме новых препаратов, поскольку те не были полностью исследованы. Примеры таких побочных реакций на лекарства включают сыпь, желтуху, анемию. Эти реакции, как правило, более серьезные, но обычно возникают у очень небольшого числа людей.

Нежелательные реакции химиотерапевтических препаратов имеют различную частоту и интенсивность в зависимости от используемых препаратов и могут быть разделены на негематологические, которые включают желудочно-кишечную, легочную, сердечную, печеночную, неврологическую, почечную и дерматологическую токсичность, репродуктивные нарушения, метаболические нарушения, аллергические реакции; и гематологические, которые включают лейкопению, анемию, тромбоцитопению и фебрильную нейтропению [54, 29, 82, 106].

ТИПЫ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Лечение рака может привести к широкому спектру кожной токсичности, поражающей кожу, слизистые оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, волосы и ногти [3, 2, 15]. Некоторые из наиболее широко используемых химиотерапевтических препаратов, например: капецитабин [12, 19, 5], таксаны [17, 13] и доксорубицин липосомальный [4, 6, 14], вызывают значительные кожные реакции. Частота и тяжесть этих проявлений токсичности являются основными причинами использования более низких начальных доз, например, капецитабина, что снижает эффективность лечения.

Наиболее распространенная дерматологическая токсичность у пациентов раком молочной железы, отмеченная в исследовании Аноор Т.М. et al. [24], касалась волос в форме алопеции, вызванной химиотерапией (анагенной алопеции) в 93,6%, за ней следовала токсичность для кожи с генерализованным ксерозом в 92%, токсичность для ногтей в 34%, токсичность для слизистой оболочки в 26% случаях. Наиболее распространенным химиотерапевтическим агентом, который часто вызывал кожную токсичность у пациентов, был доцетаксел, за которым следовали паклитаксел, капецитабин, доксорубицин, эпирубицин, циклофосфамид, 5-фторурацил и таргетные препараты, такие как лапатиниб, эверолимус и тамоксифен.

Ксероз (сухость кожи, вызванная нарушениями гидролипидного баланса) и зуд также являются широко распространенными побочными эффектами системной терапии. Причина этих симптомов не всегда связана с приемом лекарств, ксеротизация кожи распространена и у здоровых людей, особенно у пожилых. Зуд может возникать с видимыми изменениями кожи или без них; в большинстве случаев видимых повреждений кожи, кроме ксероза, нет [25]. Ксероз и зуд наиболее распространены при терапии ингибиторами EGFR, что может быть связано с ингибированием EGFR в кератиоцитах и себостазом (уменьшенная продукция кожного сала) [80]. Возможные изменения кожи включают ссадины от расчесов или пруриго (папулезные, папуловезикулезные, узловые высыпания, сопровождающиеся сильным зудом). Ксероз может сопровождаться шелушением кожи или появлением трещин. В клинически сложных случаях следует провести дерматологическое обследование, чтобы исключить другие основные причины, например, буллезный пемфигоид.

При применении ингибиторов EGFR и MEK угревидная папулопустулезная экзантема является частым и ожидаемым побочным эффектом. Акнеформные высыпания (высыпания, сходные с высыпаниями при угревой болезни, но имеющие в основе другие этиопатогенетические механизмы) обычно распространяются по себорейным участкам кожи, включая лицо, шею и верхнюю часть туловища. Они могут усугубляться при воздействии солнечного света. В целом это нежелательное явление развивается у 40–90% пациентов, причем чаще у пациентов в возрасте до 50 лет [27]; чаще всего встречается у пациентов, получавших

цетуксимаб и панитумумаб (70–90%), лапатиниб (28–45%) и афатиниб (16%) [86, 109]. У 57% пациентов, получающих ингибиторы MEK, развивается угревая сыпь [56]. Напротив, экзантемы, вызванные ингибиторами BRAF (вемурафениб, дабрафениб), в основном макулопапулезные и встречаются у 14–40% пациентов, если лечение сочетается с ингибиторами MEK (траметиниб, селуметиниб) [51]. Они зависят от дозы и могут усугубляться ультрафиолетовым светом.

Ладонно-подошвенный синдром определяется болезненными эритематозными ладонно-подошвенными поражениями. Считается, что это совокупность заболеваний различного патогенеза, приводящих к гетерогенным клиническим проявлениям. В настоящее время этот синдром разделяют на 2 типа: тип 1-часто встречается при химиотерапии и может возникать рано (на 1–21 день) при терапии высокими дозами препаратов или более поздний период (через несколько месяцев) при терапии низкими дозами. Патогенетически симптомы объясняют выделением препарата с потом. Чаще всего ладонно-подошвенный синдром встречается при применении аналогов пиримидина (например, 5-фторурацила (5-ФУ), капецитабина, цитарабина), таксанов (например, доцетаксела) и антрациклинов (например, доксорубицина). Степень выраженности нежелательных явлений коррелирует с дозой и комбинацией препаратов [60]. Ладонно-подошвенный синдром 1-го типа обычно проявляется болезненной буллезной эритемой, отеком и шелушением.

Ладонно-подошвенный синдром 2-го типа часто встречается при таргетной терапии, в основном при применении мультикиназных ингибиторов, а также ингибиторов BRAF, с наибольшей частотой при применении сорафениба (до 48%) и сунитиниба (до 36%) [68]. Поражения обычно представляют собой мозолеподобные гиперкератозы или буллы, которые могут сопровождаться эритематозным ореолом. Поражения более локализованы, особенно в областях, подвергающихся механическому давлению.

Токсичное воздействие на ногтевые пластины, связанное с системной терапией и может проявляться в различных формах как при химиотерапии, так и при таргетной терапии. Чаще всего поражения ногтей возникают при применении таксанов и терапии, направленной на EGFR [92]. Разные схемы лечения вызывают разнообразные типы токсичности для ногтей: от меланонихии (накопление пигмента меланина в ногтевой пластине) до лейконихии (белые пятна на ногтях) и онихолизиса (отслоение дистальной части ногтевой пластинки от подлежащего ложа). Циклофосфамид, например, вызывает типичное диффузное черное проксимальное и продольное обесцвечивание, доксорубицин вызывает чередующиеся полосы коричневых и белых линий, а таксаны могут привести к оранжевому обесцвечиванию, вызванному кровоизлияниями. Типичные белые линии вызваны доксорубицином, циклофосфамидом и винкристином и представляют каждый цикл химиотерапии. Особенно при применении таксанов часто встречается онихолизис.

Различные виды химиотерапии, а также антагонисты EGFR вызывают околоногтевые поражения, в основном

паронихию. Онихолизис, околоногтевые поражения, онихорексис, гематомы, абсцессы или подногтевые гранулемы могут сопровождаться болью, особенно при механическом давлении. После прекращения лечения ожидается возобновление роста ногтя, однако это может сопровождаться сохраняющимися деформациями или дизестезией.

В проспективном исследовании Hong J. et al. [62] при применении доцетаксела частота токсичности для ногтей составила 26%.

Алопеция является наиболее распространенным побочным эффектом химиотерапии (и некоторых таргетных препаратов). Высокая частота алопеции наблюдается при применении паклитаксела (более 80%), доксорубина (60–100%) и циклофосфида (более 60%). Наиболее часто выпадение волос наблюдается при полихимиотерапии [104]. Мета-анализ таргетной терапии показал, что алопеция встречается 15% случаев, при этом самая высокая частота встречаемости наблюдается при терапии висмодегибом (57%), который часто приводит к полной потере волос. Однако риск алопеции при таргетной терапии ниже, чем при химиотерапии [30].

Мукозит полости рта также является частым побочным эффектом химиотерапии. Патогенез мукозита представляет собой сложный механизм повреждения ДНК, активацию провоспалительных цитокинов и ферментов, апоптоз, изъязвление, а также вторичную инфекцию [21]. При химиотерапии частота возникновения мукозита увеличивается при сочетании различных цитостатических препаратов. Самые высокие показатели зарегистрированы для антрациклинов + доцетаксела + 5-ФУ (66%), доцетаксела + 5-ФУ (46%) и доцетаксела + 5-ФУ + препаратов платины (43%). Для большинства других комбинаций, а также большинства монотерапий частота составляет 10–20% [100]. Известно, что отсутствие ухода за полостью рта, ксеростомия (сухость в ротовой полости, вызванная сниженным выделением слюны), генетические факторы, почечная/печеночная недостаточность и предшествующая противоопухолевая терапия области головы и шеи повышают риск развития мукозита [21]. Симптомы могут проявляться от безболезненной эритемы до изъязвлений, кровотечений и болей. Мукозит чаще всего поражает внутреннюю поверхность губ и щек, боковую и вентральную часть языка и мягкое небо. Серьезной проблемой может быть грибковая суперинфекция, а также более высокая частота фебрильной нейтропении, которая может возникать одновременно [93].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На сегодняшний день выделено большое количество видов нежелательных реакций при проведении лекарственной терапии рака молочной железы. Одно из наиболее подробных описаний нежелательных реакций представлено в работе

Assi S. et al. (2021 год) [25], в которой авторы проанализировали 110 исследований по лечению рака молочной железы на девяти дискуссионных онлайн-форумах с применением контент-анализа.

Результаты исследования Assi S. et al. [25] показали, что у пациентов при системном лечении рака молочной железы возникают многочисленные нежелательные реакции, связанные с нарушением различных систем организма. Среди нежелательных реакций со стороны нервной системы авторы выделили: невропатию, утомляемость, изменение или потерю вкуса, головокружение, потерю памяти, бессонницу, головную боль, потерю аппетита, беспокойство, сухость в ротовой полости, боль в животе и кишечнике, гипотермию, лихорадку, слабость и перепады настроения. Наиболее распространенными категориями являются нейропатия, утомляемость, изменение вкуса, головокружение и потеря памяти.

Нейропатия в основном связана с применением адриамицина/циклофосфида (АС) или паклитаксела, однако встречалась и при использовании других схем, включая фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид (FEC), доцетаксел и доцетаксел/циклофосфамид (ТС). Проявляются нежелательные явления онемением кончиков пальцев, онемением или покалыванием в ступнях, ногах ниже колена, пальцах ног, лице. Нейропатия уменьшается или прекращается сразу после завершения лечения, либо через четыре-пять недель после завершения.

Усталость была связана с применением схем АС, FEC, паклитаксела, доцетаксела и ТС, рассматривается как кумулятивная на протяжении всего лечения, а интенсивность утомления варьировала в зависимости от режима лечения.

Изменение вкуса и потеря вкуса были связаны с применением схем АС, эпирубицина/циклофосфида (ЕС), FEC, паклитаксела, доцетаксела и ТС. Изменение вкуса наблюдалось на 3–5 день каждого цикла, а вкусовые рецепторы возвращались в нормальное состояние через 24 часа после окончания каждой инфузии. В некоторых случаях изменение вкуса сохранялось до трех дней.

Головокружение отмечено на препараты, входящие в схемы ЕС, FEC, либо на паклитаксел и доцетаксел. Головокружение возникало в горизонтальном положении и при ходьбе. Кроме того, некоторые пациенты сообщают о потере памяти, связанной с применением АС, ЕС, FEC, паклитаксела, доцетаксела и ТС.

Бессонница, головная боль и потеря аппетита возникали при приеме адриамицина (А), АС, FEC, паклитаксела и доцетаксела. Более выраженная бессонница отмечена при приеме паклитаксела, чем при применении других препаратов. Головные боли были связаны с недостатком сна и продолжались до 4 часов.

Тревога, сухость во рту и боль в животе были связаны с применением FEC, АС и паклитаксела. Пациенты также сообщали о сухости во рту, которая сохранялась до 8 месяцев после химиотерапии.

Гипотермия, лихорадка, слабость и перепады настроения были менее частыми нежелательными эффектами, с которыми сталкивались пациенты, принимавшие АС, FEC и паклитаксел.

При анализе иммунной токсичности Assi S. et al. [25] выделили три категории, включая алопецию, истончение волос и аллергические реакции. Алопеция была самой распространенной нежелательной реакцией. Она включала выпадение волос на голове, выпадение бровей и ресниц. Выпадение волос наблюдалось в различные промежутки времени во время лечения: в течение 14, 16 или 21 дня. Наиболее часто алопеция отмечена с введением препаратов, входящих в схемы FEC, AC, A, EC, TC, паклитаксел, доцетаксел.

У некоторых пациентов наблюдается истончение волос вместо алопеции (FEC, паклитаксел и доцетаксел).

Аллергические реакции были связаны с AC, паклитакселем или доцетакселем. Во время инфузии возникали аллергические реакции на лице на паклитаксел.

Среди нежелательных реакций со стороны скелетно-мышечной системы можно выделить: миалгию, боль в суставах, боль в костях. Однако боль облегчалась приемом ибупрофена, парацетамола или лоратадина и прекращалась в течение нескольких месяцев после завершения лечения.

Также наблюдаются некоторые инфекционные нежелательные реакции: язвы во рту, гриппоподобные симптомы, молочница. Гриппоподобные симптомы включали высокую температуру, боли в теле, слабость, выделения из носа, кашель.

Сердечно-сосудистая токсичность включала: задержку жидкости, низкое количество эритроцитов, боль в груди, кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность и гипертонию.

Эндокринная токсичность включает три категории: слезотечение, увеличение и потеря веса. Слезотечение, связанное с применением доцетаксела, продолжалось в течение семи лет после завершения химиотерапии. Пациенты набирали вес до 9 кг на паклитакселе [25].

Некоторые пациенты также столкнулись с потерей слуха, изменением обоняния и кровотечением из носа. Респираторная токсичность проявлялась проблемами с дыханием, связанными с применением схем химиотерапии: AC и паклитакселем. При глубоком вдохе возникает постоянный кашель. Кашель контролировался антигистаминными препаратами и исчезал к концу химиотерапии.

Кожная токсичность, как правило, представлена сухостью кожи, сыпью, ладонно-подошвенным синдромом. Также наблюдаются кожный зуд и покраснение кожи. Кожная сыпь встречается на лице (красный цвет), тыльной стороне кистей и пальцах. Помимо этого, пациенты сталкиваются с потерей ногтей на руках и ногах. При этом ногти отрастают через шесть месяцев после химиотерапии.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

Кожа является крупнейшим органом человеческого тела и населена весьма разнообразными микробными сообществами, называемыми микробиотой [103, 98, 52]. Взаимодействуя посредством мутуалистических (взаи-

мополезное сожительство) или комменсальных (один из партнеров системы возлагает на другого регуляцию своих отношений с внешней средой, но не вступает с ним в тесные взаимоотношения) взаимодействий с клетками-хозяевами, микробиота кожи способствует защитным и иммунным реакциям, ингибирует колонизацию и инфекцию условно-патогенными или патогенными организмами, а также способствует восстановлению тканей и барьерным функциям [37, 88, 111]. Кроме того, микробы, обитающие в коже, способствуют установлению кожного гомеостаза и могут модулировать воспалительные реакции или запускать патогенность в зависимости от состояния хозяина [38, 49, 44]. Взаимоотношения между микробными сообществами и хозяином необходимы для установления хорошо контролируемого и тонкого баланса, необходимого для здоровой кожи [39].

В микроскопическом масштабе кожа обеспечивает микроаэрофильную среду для облигатных и факультативных анаэробов. Кожное сало, выделяемое сальными железами, является источником липидов, которые микроорганизмы используют в качестве источника питательных веществ. Например, *Cutibacterium acnes* (была реклассифицирована из *P. acnes*) вырабатывает липазы, которые расщепляют липиды кожного сала, что позволяет ей использовать полученные жирные кислоты в качестве питательных веществ [47, 43]. Эти жирные кислоты также подкисляют поверхность кожи, тем самым создавая среду, препятствующую колонизации экзогенными микроорганизмами. Другие питательные вещества, доступные на коже, включают соли, выделяемые потовыми (экринными и апокринными) железами, а также клеточный мусор, богатый белками и липидами, образующийся в результате шелушения или отслаивания ороговевшего слоя эпидермиса в результате процесса терминальной дифференцировки. Хотя поверхность кожи, за некоторыми заметными исключениями, в основном высушена, липиды, соли и клеточный мусор обеспечивают достаточное количество питательных веществ для выживания микроорганизмов [94, 63, 81, 53].

Исследование 20 различных анатомических участков кожи выявило уникальные различия в микробном составе, возникающие на разных участках тела [55]. Сальные участки кожи обогащены *Cutibacterium*, в то время как *Corynebacterium* локализовались во влажных участках [52]. Кроме того, *Corynebacterium* и различные штаммы *Streptococcus* были обнаружены в сухих областях (например, ягодицах, предплечье) [34, 52]. В целом, виды стафилококков преобладали повсюду, что соответствует культуральным оценкам микробиоты кожи.

Секвенирование ампликонов генов рибосомальной РНК грибов показало, что *Malassezia* является основным представителем грибковой микробиоты на большинстве участков тела [50]. Единственным исключением были ступни, на которых обитало большее разнообразие видов грибов.

Среди вирусов в здоровой коже доминируют бактериофаги [58]. Эукариотические вирусы, особенно вирусы

папилломы человека (ВПЧ), по-видимому, в некоторой степени контролируются с помощью иммунного надзора, поскольку ВПЧ распространяются и доминируют в вирусе кожи у пациентов с первичными иммунодефицитами [101, 84].

Необходимо отметить, что микробиота остается динамичной на протяжении всей жизни человека. Так, сразу после рождения кожа плода заселяется окружающими микроорганизмами [16, 7, 83, 35].

Хотя было обнаружено, что микробный состав кожи здоровых людей остается в значительной степени стабильным с течением времени в зрелом возрасте [79], возрастные физиологические изменения, в частности изменения секреции кожного сала и иммунной функции, а также снижение потоотделения, могут влиять на микробиом кожи пожилых людей [96]. Кожные микробные сообщества также могут различаться в зависимости от расовой и этнической принадлежности [69, 78]. Тем не менее, было обнаружено, что наиболее разительные различия в составе бактерий по-прежнему зависят от места тела, на что влияют их различные физиологические характеристики [69].

Ying S. et al. [110] сообщили о половых различиях среди пожилых людей: было обнаружено, что видовое богатство у пожилых мужчин ниже, чем у пожилых женщин, а также было показано, что женщины демонстрируют большую внутригрупповую изменчивость, чем мужчины. В частности, было обнаружено, что численность *Cutibacterium* выше у пожилых мужчин, чем у женщин, особенно на переносице и тыльной стороне рук, вероятно, из-за наличия у мужчин относительно большего количества терминальных волосных фолликулов, включая сальные железы. Было высказано предположение, что эти половые различия в основном связаны с физиологическими различиями между микроокружением кожи мужчин и женщин, такими как гормоны, обмен веществ, скорость потоотделения, содержание липидов и pH, но также могут быть связаны с использованием косметики или воздействием солнца.

Сравнение микробиомов кожи на четырех участках кожи у молодых (до 40 лет) и пожилых (от 60 лет) здоровых японских женщин показало, что видовое богатство бактерий было выше в последней группе для всех протестированных участков кожи [96]. Действительно, у пожилых людей наблюдалось общее более низкое содержание актинобактерий (преобладающий род *Cutibacterium*) с одновременным увеличением других типов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*) в различных пропорциях в зависимости от участка кожи. Уменьшение количества *Cutibacterium* может быть связано с уменьшением секреции кожного сала, наблюдаемым при старении кожи, поскольку этот вид более липофилен. Напротив, *Corynebacterium* (*Actinobacteria*), *Acinetobacter* (*Proteobacteria*), *Streptococcus* (*Firmicutes*) и *Prevotella* (*Bacteroidetes*) были более распространены у пожилых женщин, чем у их более молодых сверстниц. Наиболее яркие изменения в бактериальной структуре между возрастными группами наблюдались в микробиомах предплечий и кожи головы.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Согласно данным Richardson B.N. et al. [90] при проведении химиотерапии отмечаются изменения в разнообразии и численности микробиоты кожи, включая снижение ее разнообразия, увеличение соотношения протеобактерий/фирмикутов и более высокую численность патогенного золотистого стафилококка.

Схожие данные можно обнаружить и в работе Алоян С.А. [1]. Так, у женщин с раком молочной железы до начала лечения на коже предплечья высевались ассоциации стафилококков 2–3 видов, а на коже молочных желез определялись не более 3 видов стафилококка и 2–3 видов микрококка. Гемолитические штаммы составляли 20–40% от общего количества выделяемых микроорганизмов. После первого курса химиотерапии у больных раком молочной железы разнообразие видов сократилось за счет грибов, а множественность ассоциаций выделяемых микроорганизмов существенно не изменилась. Регистрировалось увеличение доли гемолитических штаммов до 50%. После второго курса химиотерапии доминирующее положение в кожном микробиоценозе занимали стафилококки. При этом доля гемолитических штаммов достигла 50–61%.

Жданова О.С. и соавт. [9] отмечают, что после первого и второго курсов химиотерапии у женщин с раком молочной железы наблюдается снижение общего микробного числа кожи и мнимое увеличение бактерицидной активности кожи. Подобные изменения авторы связывают с высокой чувствительностью представителей дермальной микрофлоры к адриабластину.

Кетова М.Н. и соавт. [11] обнаружили, что в процессе химиотерапии микробный состав кожи больных раком молочной железы значительно изменяется в сторону преобладания условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, возрастал процент бактерий, имеющих признаки вирулентности.

ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Благодаря связям между процессами воспаления и кожными микробами, а также вирусным связям с онкологическими заболеваниями, современные теории предполагают роль дисбиоза микробиоты кожи в развитии рака и кожной токсичности при проведении химиотерапии [90]. Однако до сих пор существует пробел в знаниях относительно биологического механизма, приводящего к кожной токсичности, вызванной химиотерапией, такой как алопеция и ладонно-подошвенный синдром. Тем не менее, можно провести некоторую экстраполяцию на основе химико-микробного взаимодействия. Так, было показано, что биотрансформация многих соединений зависит от микробных

ферментов, что может привести к различным последствиям для здоровья хозяина в результате изменений в микробиоме. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что такой метаболизм химических веществ ферментами микробиоты может влиять на токсичность этого химического вещества для хозяина.

Как отмечают Koontz J.M. et al., химико-микробные взаимодействия можно разделить на два типа: модуляция токсичности веществ микробиомом (МТМ) и токсическая модуляция самого микробиома (ТММ) [66]. МТМ означает трансформацию химического вещества микробными ферментами с целью модификации химического вещества таким образом, чтобы сделать его более или менее токсичным.

Первый механизм, с помощью которого можно повлиять на токсичность, — это ферментативная модификация соединения до более или менее токсичной формы. Изменение биодоступности соединения является вторым механизмом, с помощью которого микробиом может влиять на токсичность, делая токсин более или менее доступным для организма хозяина. Третий механизм, с помощью которого микробиом может влиять на токсичность, — это вмешательство в механизмы детоксикации хозяина [40].

Большинство опубликованных работ по модуляции ксенобиотиков микробиомом человека, посвящено метаболизму фармацевтических препаратов в кишечнике. К примеру, ацетаминофен [41], хлорамфеникол [61], индометацин [99] превращаются микробами в метаболиты с повышенной токсичностью.

ТММ — это изменение микробиоты, возникающее в результате химического воздействия. Эти изменения охватывают широкий спектр эффектов и могут воздействовать на регуляцию микробных генов, ингибирование определенного фермента и гибель микробов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На коже человека обитают миллионы бактерий, грибов и вирусов. Эти микробы играют решающую роль в иммунологических и физиологических функциях кожи, а также в развитии кожных заболеваний, в том числе кожной токсичности, когда нарушается баланс между комменсалами и патогенами. Поэтому понимание влияния микробиоты кожи на возникновение дерматологических реакций при проведении химиотерапии может помочь в разработке терапевтических препаратов, которые улучшат качество лечения и жизни пациентов, без нарушения сроков лечения цитостатиками рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алоян С. А. Влияние противоопухолевой терапии на микрофлору человека. *Молодежь, наука, медицина*. 2022. С. 76–79.
2. Артамонова Е. В. Панитумумаб в терапии метастатического колоректального рака: данные клинических исследований, проблема кожной токсичности. *Современная онкология*. 2010. Т. 12. №. 3. С. 65.
3. Артамонова Е. В. Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы. *Тазовая хирургия и онкология*. 2011. №. 3. С. 21–28.
4. Багдасарян АА, Ших ЕВ. Ассоциация полиморфизма C3435T и риска развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациентов с раком молочной железы. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics [Internet]*. 2023 Apr 3; (2) : 7–8. <http://dx.doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-7-8>.
5. Багирова А. А. и др. Современные аспекты дерматологии, связанные с побочными действиями таргетных препаратов у больных с онкопатологией. *Проблемы современной медицины: актуальные вопросы*. 2015. С. 74–78.
6. Базиков И. А. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубицина и его ниосомальной формы. *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2015. Т. 10. №. 4 (38). С. 403–406.
7. Гончар Н. В. Человек и его микробиота: причины и следствия изменений взаимоотношений (взгляд на проблему). *Вопросы детской диетологии*. 2015. Т. 13. №. 5. С. 45–54.
8. Гуляева С. В. Побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии. *Международный студенческий научный вестник*. 2018. №. 4–1. С. 32–34.
9. Жданова О. С. Микрофлора кожи у больных раком молочной железы в условиях противоопухолевой химиотерапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2005. №. 1. С. 28–31.
10. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – илл. – 252 с.
11. Кетова М. Н. Колонизационная резистентность кожи у больных раком молочной железы на фоне применения кропамола. *Сибирский онкологический журнал*. 2007. №. 2. С. 46–48.
12. Когония Л. М. Ладонно-подошвенная эритродизестезия серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт). *Альманах клинической медицины*. 2013. №. 28. С. 37–40.
13. Королева ИА, Болотина ЛВ, Гладков ОА, Горбунова ВА, Круглова ЛС, Манзюк ЛВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Malignant tumours [Internet]*. 2021 Nov 10; 11 (3s2–2): 99–113. <http://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-42>.
14. Кукош М. Ю. Профилактика поздних лучевых повреждений при проведении химиолучевой терапии. *Альманах мировой науки*. 2016. №. 3–1. С. 69–72.

15. Лукьянов А. М. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого: кожная токсичность. *Дерматовенерология. Косметология Учредители : УП» Профессиональные издания». 2022. Т. 8. №. 3. С. 183–202..* <http://dx.doi.org/10.34883/pi.2022.8.3.016>.
16. Пахомовская Н. Л., Венедиктова М. М. Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие. *Медицинский совет. 2018. №. 2. С. 195–200.*
17. Петербургская С. Лечение и профилактика осложненных химиотерапии препаратами платины и таксанами. *Практическая онкология. 2000. Т. 39.*
18. Трещалин И. Д. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований. *Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4. №. 3. С. 87–94.*
19. Федянин М. Ю., Трякин А. А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка : анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека. 2011. Т. 17. С. 20–6.*
20. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer : learning from the past to build the future. *Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. 2022 Oct 17 ; 19 (12) : 763–74.* <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-022-00687-1>.
21. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer [Internet]. 2013 Jul 11 ; 21 (11) : 3233–41.* <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1900-x>.
22. Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, Ali BR. Toxicity and Pharmacogenomic Biomarkers in Breast Cancer Chemotherapy. *Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2020 Apr 15 ; 11.* <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00445>.
23. Amjad M. T., Chidharla A., Kasi A. Cancer chemotherapy. 2020.
24. Anoop TM, Joseph PR, PN M, KPP, Gopan G, Chacko S. Cutaneous Toxicities in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy and Targeted Agents—An Observational Clinical Study. *Clinical Breast Cancer [Internet]. 2021 Aug ; 21 (4) : e434–47.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.01.009>.
25. Assi S, Torrington E, Cheema E, Hamid AA. Adverse drug reactions associated with chemotherapeutic agents used in breast cancer : Analysis of patients' online forums. *Journal of Oncology Pharmacy Practice [Internet]. 2020 Apr 7 ; 27 (1) : 108–18.* <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220915767>.
26. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate : A 25-Year Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2019 Jul 1 ; 20 (7) : 2015–20.* <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.7.2015>.
27. Azim HA, Agbor-tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, et al. Pattern of Rash, Diarrhea, and Hepatic Toxicities Secondary to Lapatinib and Their Association With Age and Response to Neoadjuvant Therapy : Analysis From the NeoALTO Trial. *Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2013 Dec 20 ; 31 (36) : 4504–11.* <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.50.9448>.
28. Balkhi B, Alqahtani S, Altayyar W, Ghawaa Y, Alqahtani Z, Alsaleh K, et al. Drug utilization and expenditure of anticancer drugs for breast cancer. *Saudi Pharmaceutical Journal [Internet]. 2020 Jun ; 28 (6) : 669–74.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2020.04.007>.
29. Basak D, Arrighi S, Darwiche Y, Deb S. Comparison of Anticancer Drug Toxicities : Paradigm Shift in Adverse Effect Profile. *Life [Internet]. 2021 Dec 29 ; 12 (1) : 48.* <http://dx.doi.org/10.3390/life12010048>.
30. Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorcery L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Annals of Oncology [Internet]. 2015 Dec ; 26 (12) : 2496–502.* <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv390>.
31. Beusterien K, Grinspan J, Kuchuk I, Mazzarello S, Dent S, Gertler S, et al. Use of Conjoint Analysis to Assess Breast Cancer Patient Preferences for Chemotherapy Side Effects. *The Oncologist [Internet]. 2014 Jan 28 ; 19 (2) : 127–34.* <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0359>.
32. Bilal I, Xie S, Elburki M, Aziziaram Z, Ahmed S, Jalal Balaky ST. Cytotoxic effect of diferuloylmethane, a derivative of turmeric on different human glioblastoma cell lines. *Cellular, Molecular and Biomedical Reports [Internet]. 2021 Jun 1 ; 1 (1) : 14–22.* <http://dx.doi.org/10.55705/cmb.2021.138815.1004>.
33. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century : From early detection to new therapies. *Radiología (English Edition) [Internet]. 2017 Sep ; 59 (5) : 368–79.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx-eng.2017.08.001>.
34. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology [Internet]. 2018 Jan 15 ; 16 (3) : 143–55.* <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
35. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 2011 Oct ; 131 (10) : 2026–32.* <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.168>.
36. Carels N, Spinassé LB, Tilli TM, Tuszyński JA. Toward precision medicine of breast cancer. *Theoretical Biology and Medical Modelling [Internet]. 2016 Feb 29 ; 13 (1).* <http://dx.doi.org/10.1186/s12976-016-0035-4>.
37. Chen P, He G, Qian J, Zhan Y, Xiao R. Potential role of the skin microbiota in inflammatory skin diseases. *Journal of Cosmetic Dermatology [Internet]. 2020 Jun 20 ; 20 (2) : 400–9.* <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13538>.
38. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota–host interactions. *Nature [Internet]. 2018 Jan 25 ; 553 (7689) : 427–36.* <http://dx.doi.org/10.1038/nature25177>.
39. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine [Internet]. 2017 Jan 23 ; 23 (3) : 314–26.* <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4272>.
40. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. The gut microbiota : a major player in the toxicity of environmental pollutants? *npj Biofilms and Microbiomes [Internet]. 2016 May 4 ; 2 (1).* <http://dx.doi.org/10.1038/npjbiofilms.2016.3>.

41. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]*. 2009 Aug 25 ; 106 (34) : 14728–33. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904489106>.
42. Cremante M, Pastorino A, Ponzano M, Grassi M, Martelli V, Puccini A, et al. Reliability of patient-reported toxicities during adjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer [Internet]*. 2023 Mar ; 182 : 115–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.005>.
43. Dagnelie M, Corvec S, Timon-David E, Khammari A, Dréno B. Cutibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis : the unmissable modulators of skin inflammatory response. *Experimental Dermatology [Internet]*. 2021 Nov 5 ; 31 (3) : 406–12. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14467>.
44. Dagnelie M, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dréno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Experimental Dermatology [Internet]*. 2019 Jul 3 ; 28 (8) : 961–7. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13988>.
45. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]*. 2010 Jun 21 ; 107 (26) : 11971–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
46. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris : a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]*. 2018 Jun ; 32 : 5–14. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15043>.
47. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome : A New Actor in Inflammatory Acne. *American Journal of Clinical Dermatology [Internet]*. 2020 Sep ; 21 (S1) : 18–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
48. Fahad Ullah M. Breast Cancer : Current Perspectives on the Disease Status. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance [Internet]*. 2019 ; 51–64. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4.
49. Ferčec I, Lugović-Mihić L, Tambić-Andrašević A, Česić D, Grginić AG, Bešlić I, et al. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life [Internet]*. 2021 Sep 14 ; 11 (9) : 962. <http://dx.doi.org/10.3390/life11090962>.
50. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature [Internet]*. 2013 May 22 ; 498 (7454) : 367–70. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12171>.
51. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2012 Nov ; 367 (18) : 1694–703. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1210093>.
52. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota : Balancing Risk and Reward. *Cell Host & Microbe [Internet]*. 2020 Aug ; 28 (2) : 190–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.017>.
53. Gaitanis G, Tsiouri G, Spyridonos P, Stefos T, Stamatas GN, Velegriaki A, et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum. *Pediatric Dermatology [Internet]*. 2019 Apr 25 ; <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13829>.
54. Gozzo T de O, Panobianco MS, Clapis MJ, Almeida AM de. Dermatological Toxicity in Women With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy Treatment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem [Internet]*. 2010 Aug ; 18 (4) : 681–7. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692010000400004>.
55. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science [Internet]*. 2009 May 29 ; 324 (5931) : 1190–2. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1171700>.
56. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierito PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *American Journal of Clinical Dermatology [Internet]*. 2017 May 23 ; 18 (6) : 745–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0292-y>.
57. Haidinger R, Bauerfeind I. Long-Term Side Effects of Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer Patients : Results of a Web-Based Survey. *Breast Care [Internet]*. 2019 ; 14 (2) : 111–6. <http://dx.doi.org/10.1159/000497233>.
58. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodgkinson BP, SanMiguel AJ, et al. The Human Skin Double-Stranded DNA Virome : Topographical and Temporal Diversity, Genetic Enrichment, and Dynamic Associations with the Host Microbiome. Heitman J, editor. *mBio [Internet]*. 2015 Oct 30 ; 6 (5). <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01578-15>.
59. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy : current evidence and future challenges. *Annals of Oncology [Internet]*. 2020 Jan ; 31 (1) : 61–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.012>.
60. Heo YS, Chang HM, Kim TW, Ryu M-H, Ahn J-H, Kim SB, et al. Hand-Foot Syndrome in Patients Treated With Capecitabine-Containing Combination Chemotherapy. *The Journal of Clinical Pharmacology [Internet]*. 2004 Oct ; 44 (10) : 1166–72. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270004268321>.
61. HOLTR. THE BACTERIAL DEGRADATION OF CHLORAMPHENICOL. *The Lancet [Internet]*. 1967 Jun ; 289 (7502) : 1259–60. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)92720-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(67)92720-1).
62. Hong J, Park SH, Choi SJ, Lee SH, Lee KC, Lee J-I, et al. Nail Toxicity after Treatment with Docetaxel : A Prospective Analysis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2007 Jun 1 ; 37 (6) : 424–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hym042>.
63. Ito Y, Amagai M. Dissecting skin microbiota and microenvironment for the development of therapeutic strategies. *Current Opinion in Microbiology [Internet]*. 2023 Aug ; 74 : 102311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2023.102311>.
64. Joseph K, Vrouwe S, Kamruzzaman A, Balbaid A, Fenton D, Berendt R, et al. Outcome analysis of breast cancer patients who declined evidence-based treatment. *World Journal of*

- Surgical Oncology* [Internet]. 2012 Jun 26 ; 10 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-10-118>.
65. Kolesnik OP, Kadzhoian AV, Kabakov AO. State of care in patients with cervical cancer in Zaporozhzhia region since 2008 to 2015 year. *Pathologia* [Internet]. 2016 Oct 27 ; 0 (2). <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2016.2.80893>.
 66. Koontz JM, Dancy BCR, Horton CL, Stallings JD, DiVi-to VT, Lewis JA. The Role of the Human Microbiome in Chemical Toxicity. *International Journal of Toxicology* [Internet]. 2019 Jun 20 ; 38 (4) : 251–64. <http://dx.doi.org/10.1177/1091581819849833>.
 67. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer : ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 1 ; 39 (13) : 1485–505. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03399>.
 68. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2009 Nov ; 161 (5) : 1045–51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09290.x>.
 69. Leung MHY, Wilkins D, Lee PKH. Insights into the pan-microbiome : skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups. *Scientific Reports* [Internet]. 2015 Jul 16 ; 5 (1). <http://dx.doi.org/10.1038/srep11845>.
 70. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *American Journal of Clinical Dermatology* [Internet]. 2020 Sep ; 21 (S1) : 44–50. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00538-8>.
 71. Liu Y-Q, Wang X-L, He D-H, Cheng Y-X. Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects : A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine* [Internet]. 2021 Jan ; 80 : 153402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153402>.
 72. Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Pérez J, Manges MA, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2010 Nov 18 ; 19 (12) : 1983–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-010-1042-3>.
 73. Momenimovahed Z, Salehiniya H. < ; p> Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world < ; / p> ; Breast Cancer : Targets and Therapy [Internet]. 2019 Apr ; Volume 11 : 151–64. <http://dx.doi.org/10.2147/bcct.s176070>.
 74. Moo T-A, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clinics* [Internet]. 2018 Jul ; 13 (3) : 339–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>.
 75. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults : comparing the predictive value of the CARG Toxicity Score with oncologists' estimates of toxicity based on clinical judgement. *J Geriatr Oncol* 2019 ; 10 : 202–9.
 76. Nakamura ZM, Deal AM, Nyrop KA, Chen YT, Quillen LJ, Brenizer T, et al. Serial Assessment of Depression and Anxiety by Patients and Providers in Women Receiving Chemotherapy for Early Breast Cancer. *The Oncologist* [Internet]. 2020 Oct 2 ; 26 (2) : 147–56. <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13528>.
 77. Niu H-Y, Niu C-Y, Wang J-H, Zhang Y, He P. Health-related Quality of Life in Women with Breast Cancer : a Literature-based Review of Psychometric Properties of Breast Cancer-specific Measures. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2014 Apr 30 ; 15 (8) : 3533–6. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.8.3533>.
 78. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Medicine* [Internet]. 2012 ; 4 (10) : 77. <http://dx.doi.org/10.1186/gm378>.
 79. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* [Internet]. 2016 May ; 165 (4) : 854–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>.
 80. Osio A, Mateus C, Soria J-C, Massard C, Malka D, Boige V, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2009 Sep ; 161 (3) : 515–21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x>.
 81. O'Sullivan JN, Rea MC, O'Connor PM, Hill C, Ross RP. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiology Ecology* [Internet]. 2018 Dec 24 ; 95 (2). <http://dx.doi.org/10.1093/femsec/fiy241>.
 82. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy : an EAACI Position Paper. *Allergy* [Internet]. 2021 Oct 26 ; 77 (2) : 388–403. <http://dx.doi.org/10.1111/all.15113>.
 83. Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, Wong MC, Versalovic J, Petrosino JF. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant : A prospective longitudinal study. *Wilson BA, editor. PLOS ONE* [Internet]. 2017 Apr 27 ; 12 (4) : e0176669. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176669>.
 84. Pastrana DV, Peretti A, Welch NL, Borgogna C, Olivero C, Badolato R, et al. Metagenomic Discovery of 83 New Human Papillomavirus Types in Patients with Immunodeficiency. *Imperiale MJ, editor. mSphere* [Internet]. 2018 Dec 26 ; 3 (6). <http://dx.doi.org/10.1128/mspheredirect.00645-18>.
 85. Polyak K. Breast cancer : origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2007 Nov 1 ; 117 (11) : 3155–63. <http://dx.doi.org/10.1172/jci33295>.
 86. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions : a German expert opinion. *Annals of Oncology* [Internet]. 2011 Mar ; 22 (3) : 524–35. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq387>.
 87. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine* [Internet]. 2020 Aug 14 ; 99 (33) : e21695. <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000021695>.

88. Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2019 Jul 24; 181 (4) : 691–9. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18230>.
89. Rey-Vargas L, Mejía-Henao JC, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gomez SJ. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Jul 18; 20 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07179-4>.
90. Richardson BN, Lin J, Buchwald ZS, Bai J. Skin Microbiome and Treatment-Related Skin Toxicities in Patients With Cancer: A Mini-Review. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2022 Jul 15; 12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.924849>.
91. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* [Internet]. 2018 Dec; 31 (12) : 1770–86. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>.
92. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Apr; 16 (4) : e181–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71133-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71133-7).
93. Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast Care* [Internet]. 2019; 14 (2) : 72–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000497232>.
94. Schneider AM, Nelson AM. Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2019 Oct 6; 36 (6) : 815–22. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13955>.
95. Selli C, Sims AH. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer as a Model for Translational Research. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* [Internet]. 2019 Jan; 13 : 117822341982907. <http://dx.doi.org/10.1177/1178223419829072>.
96. Shibagaki N, Suda W, Clavaud C, Bastien P, Takayasu L, Iioka E, et al. Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Sep 5; 7 (1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10834-9>.
97. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Jan 28; 50 (3) : 225–9. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyz213>.
98. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, et al. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms* [Internet]. 2021 Mar 5; 9 (3) : 543. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9030543>.
99. Smith RV. Metabolism of Drugs and Other Foreign Compounds by Intestinal Microorganisms. *World Review of Nutrition and Dietetics* [Internet]. : 60–76. <http://dx.doi.org/10.1159/000400751>.
100. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* [Internet]. 2004; 100 (S9) : 1995–2025. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20162>.
101. Tirosh O, Conlan S, Deming C, Lee-Lin S-Q, Huang X, et al. Expanded skin virome in DOCK8-deficient patients. *Nature Medicine* [Internet]. 2018 Nov 5; 24 (12) : 1815–21. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0211-7>.
102. Tolotti A, Bonetti L, Bordoni A, Prieto-Casais N, Moser L, Sari D, et al. Nursing management of fatigue in cancer patients: Mixed methods study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019 Oct; 30 : v844. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz276.031>.
103. Tomic-Canic M, Burgess JL, O'Neill KE, Strbo N, Pastar I. Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. *American Journal of Clinical Dermatology* [Internet]. 2020 Sep; 21 (S1) : 36–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00536-w>.
104. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care* [Internet]. 2010 Dec; 4 (4) : 281–4. <http://dx.doi.org/10.1097/spc.0b013e3283409280>.
105. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA* [Internet]. 2019 Jan 22; 321 (3) : 288. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
106. Wang Y, Zhang R, Shen Y, Su L, Dong B, Hao Q. < p> Prediction of chemotherapy adverse reactions and mortality in older patients with primary lung cancer through frailty index based on routine laboratory data< / p> ; Clinical Interventions in Aging [Internet]. 2019 Jul; Volume 14 : 1187–97. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s201873>.
107. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA* [Internet]. 2019 Oct; 32 (10) : 13–7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.jaa.0000580524.95733.3d>.
108. Wolters R, Regierer AC, Schwentner L, Geyer V, Possinger K, Kreienberg R, et al. A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *European Journal of Cancer* [Internet]. 2012 Jan; 48 (1) : 1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.020>.
109. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Feb; 16 (2) : 141–51. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71173-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71173-8).
110. Ying S, Zeng D-N, Chi L, Tan Y, Galzote C, Cardona C, et al. The Influence of Age and Gender on Skin-Associated Microbial Communities in Urban and Rural Human Populations. *Badger JH, editor. PLOS ONE* [Internet]. 2015 Oct 28; 10 (10) : e0141842. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141842>.
111. Zhou H, Shi L, Ren Y, Tan X, Liu W, Liu Z. Applications of Human Skin Microbiota in the Cutaneous Disorders for Ecology-Based Therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 Oct 22; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.570261>.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-64-71

Цитирование: Ковалева О. В., Подлесная П. А., Грачев А. Н. Роль микробиоты в канцерогенезе. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 64–71.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

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

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: ovkovaleva@gmail.com

Последнее десятилетие может по праву называться десятилетием микробиома. Развитие технологий позволило изучить микробиом различных органов и тканей организма человека и выявить взаимосвязь микробиома и широкого спектра заболеваний, в том числе онкологических. Так каким же образом микробиом может влиять на развитие и прогрессию опухолей? Бактерии могут взаимодействовать с клетками как непосредственно, так и с помощью секретируемых факторов. Также они могут вызывать локальное неспецифичное воспаление, что при переходе его в хроническую форму способно привести к злокачественной трансформации. Помимо влияния непосредственно на эпителиальные клетки, бактерии взаимодействуют с резидентными клетками иммунной системы, а именно макрофагами, и влияют на их свойства. Таксономическая идентификация микроорганизмов в опухоли позволяет находить новые прогностические маркеры, выбирать стратегию терапии или изучать взаимодействие данных микроорганизмов с организмом хозяином. На сегодняшний день показано, что качественный и количественный состав микробиома имеет клиническое и прогностическое значения для опухолей различных типов. Для внедрения этих результатов фундаментальных исследований необходима разработка комплексных диагностических подходов, включающих анализ особенностей опухолевых клеток, иммунофенотип стромальных клеток и состав опухолевого микробиома.

Ключевые слова: микробиом, строма, опухоль, прогноз

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека содержит огромное количество микроорганизмов, видовое разнообразие которых чрезвычайно велико. Микроорганизмы присутствуют на всех слизистых оболочках организма и участвуют в многочисленных физиологических процессах. Совокупность микроорганизмов, населяющих организм человека (микробиом), оказывает значительное влияние на его здоровье. Современные исследования показывают корреляцию между особенностями состава микробиома и различными заболеваниями, включая аутоиммунные заболевания, ожирение и даже расстройства психики [1].

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, участии бактерий в индукции онкологических процессов и их клиническом значении. На сегодняшний день взаимодействие микробиома человека с развитием онкологических заболеваний получило новое название — онкобиом. За последнее десятилетие множество научных работ было посвящено изучению роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии злокачественных опухолей желудка, и такую связь можно считать доказанной. Также множество работ посвящено

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 [2]. 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. В данном обзоре систематизированы литературные данные, посвященные вкладу микроорганизмов в развитие опухолей, а также возможным механизмам, его опосредующих.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ

Известно, что развитие опухоли часто сопровождается воспалительными процессами. С того момента, как стерильность легких был опровергнута, появилось большое

количество исследований, посвященных резидентному микробиому данного органа и его участию в функционировании легкого, как в норме, так и при патологии [3–5]. Причем микроорганизмы могут принимать как непосредственное участие в опухолевой трансформации, так и создавать негативный неспецифический воспалительный фон. Постоянное присутствие низкого количества определенных бактерий может подавлять острый воспалительный ответ, тем самым способствуя развитию макрофагальной толерантности. Проведены немногочисленные исследования, в которых показано, что толерантные макрофаги характеризуются повышенной фагоцитарной активностью. Однако в опухоли этого может не происходить под воздействием различных молекул, секретируемых опухолевыми клетками. Таким образом формируются опухоль-специфические макрофаги, характеризующиеся с одной стороны иммунологической толерантностью, а с другой стороны отсутствием способности к цитотоксической активности.

ПРЯМОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ

Механизмы возможного влияния бактерий на развитие и прогрессию рака известны достаточно давно. Безусловно, наиболее известным примером является бактерия *Helicobacter pylori*, наличие которой приводит к гастриту, язве желудка и онкологическим заболеваниям [6]. Ключевую роль в этом процессе играет токсин *H. pylori*, кодируемый геном *cagA*. Этот токсин (наиболее известный как *CagA*) действует на клетки эпителия желудка и облегчает проникновение бактериальных клеток в стенки желудка. Примечательно, что не все штаммы *H. pylori* производят *CagA*. Штаммы, способные к синтезу этого токсина, принято называть положительными. Исследования показывают, что у людей, инфицированных *CagA*-положительными штаммами, риск развития некардиального рака желудка вдвое превышает риск у людей, инфицированных *CagA*-отрицательными штаммами [7]. Интересно отметить специфичность и направленность канцерогенеза, вызванного *H. pylori*. Исследователи из Швеции продемонстрировали, что у людей, инфицированных положительными штаммами (группа повышенного риска развития рака желудка), наблюдается пониженный риск развития аденокарциномы пищевода, по сравнению с людьми, зараженными негативными по *CagA* штаммами [8]. Для колоректального рака показано, что адгезин *FadA* *Fusobacterium nucleatum* связывается с E-кадгерином и активирует Wnt/ β -катенин сигнальный путь, способствующий канцерогенезу [9]. Также *Fusobacterium nucleatum* способна ингибировать апоптоз в опухолевых клетках посредством различных механизмов (Toll-подобные рецепторы, микроРНК) тем самым способствуя развитию опухолей [10].

Онкогенная роль *H. pylori* не ограничивается раком желудка. В последнее время накапливается все больше свидетельств того, что данный микроорганизм может индуци-

ровать развитие онкологических процессов в легких [11]. Потенциально *H. pylori* может воздействовать на легкие несколькими способами. Важную роль отводят липосахаридам, которые являются основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Иммунная система человека реагирует на липосахариды выработкой таких провоспалительных факторов, как IL-1, IL-6, TNF. В результате, воспалительные процессы, вызванные *H. pylori*, могут иметь системный характер. Следствием таких ситуаций может стать хронический бронхит — состояние, нередко сопровождающее развитие рака легкого [12]. Кроме того, легкие и желудочно-кишечный тракт содержат клетки, продуцирующие такие гормоны, как гастрин. Поэтому, повышенная концентрация гастрина в плазме крови, опосредованная активностью *H. pylori* в желудке, потенциально может привести к развитию рака легкого [11].

Комменсальный микробиом легких играет чрезвычайно важную роль в поддержании иммунного гомеостаза слизистой оболочки легких. Нарушения в микроокружении легких могут существенно сказываться на восприимчивости к заболеваниям, включая развитие онкологии. Группой Cheng et. al. на мышинной модели показано, что у группы животных, получавших пероральные антибиотики, нарушалась работа $\gamma\delta$ T17 Т-клеток (Th17), ответственных за выработку интерлейкина-17 (IL17). В результате нарушения нормальной работы $\gamma\delta$ T17 животные были более восприимчивы к искусственно-индуцированной B16/F10 меланоме и легочной карциноме Льюиса (LLC) и имели более короткую продолжительность жизни. При этом обнаружено, что при введении антибиотиков в легких не появлялось резистентных штаммов, а общее число микроорганизмов существенным образом снижалось. Таким образом, авторы показывают, что комменсальная микробиота легких является ключевым фактором для поддержания нормальной работы клеток иммунной системы (в частности, $\gamma\delta$ T17 клеток) [13]. Индуктором воспалительных процессов у пациентов с ХОБЛ также может являться патогенный микроорганизм *H. influenza*. Данные авторов указывают на то, что эпителиальный IL-17C стимулирует инфильтрацию нейтрофилов и воспаление в микроокружении опухоли. Они предполагают, что данный механизм может быть обусловлен патологическим микробиомом, присутствующим у пациентов с ХОБЛ, и связан с усиленным ростом опухолей [14].

Немалую роль в патологических процессах играют бактериальные токсины. Известно, что такие токсины как цитолептический дистилляционный токсин (CDT), цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF), токсин *Bactaroides fragilis*, вызывают нарушения в работе системы репарации ДНК, что также может индуцировать канцерогенез [15–17]. В другом исследовании *in silico* показано, что токсин микроцистин *Cyanobacteria* коррелировал со снижением CD36 и повышением уровня *PARP1*. Эти данные были подтверждены на модели клеточной линии HMPЛ (A427) и бактерия-положительных образцах опухолей легкого [18]. Другие исследователи показали, что активация TLR4 с помощью,

инактивированной нагреванием *E. coli*, усиливает адгезию и миграцию клеток НМРЛ *in vitro* и метастазирование *in vivo*. Эти эффекты частично опосредуются p38 MAPK и ERK1/2 -зависимыми сигнальными путями [19].

Помимо бактериальных токсинов и непосредственно биомассы бактерий, описаны и другие более общие механизмы, потенциально опосредующие их влияние на канцерогенез. Так, негативное влияние активных форм кислорода (АФК) на ДНК широко известно и достаточно изучено. Недавние исследования показали, что при изменении состава микробиома и дисбиозе в ряде случаев может возрасти концентрация АФК. Это может привести к нарушениям в структуре ДНК хозяина и способствовать канцерогенезу. Примечательно, что опухоли, содержащие мутации в гене *TP53*, обладают уникальным микробным консорциумом. Последние исследования показывают, что мутации в гене *TP53* коррелируют с присутствием в микроокружении представителей рода *Acidovorax*. Также, повышенный уровень *Acidovorax* наблюдается у курящих людей. Вероятно, курение приводит к формированию благоприятных условий для роста и развития *Acidovorax*, что, что является дополнительным фактором, индуцирующим мутагенез [20].

Одним из возможных и недавно описанных механизмов влияния микробиома на развитие и прогрессию опухолей является межклеточное взаимодействие посредством экстраклеточных везикул. Так, бактериальные экстраклеточные везикулы грамотрицательной бактерии *E. coli* содержат большое количество различных молекул, включая LPS, белки, способствующие адгезии и инвазии, а также нуклеиновые кислоты [21]. Показано, что экстраклеточные бактериальные везикулы могут участвовать в процессе развития ХОБЛ [22]. Таким образом, экстраклеточные везикулы, продуцируемые бактериями, могут способствовать активации эпителиальных и иммунных клеток легких. В случае нормального состава микробиома они могут принести пользу хозяину, способствуя толерантности слизистой оболочки к патогенам и защите от заболеваний [23]. Однако в случае дисбиоза легких, экстраклеточные бактериальные везикулы могут индуцировать воспалительные заболевания легких, потенциально ассоциированные с онкологией.

ОПОСРЕДОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ

Влияние микробиома на строму опухоли значительно более многогранно. Каким же образом может происходить взаимодействие микробиологического и иммунологического компонентов опухолевой стромы? В зависимости от количества бактерии могут вносить свой вклад в развитие уже сформировавшихся опухолей как путем непосредственного влияния на опухолевые клетки, так и посредством влияния на опухолевое микроокружение.

Цитотоксическая активность макрофагов

Одним из основных типов клеток, реагирующих на патоген, являются макрофаги. Макрофаги обладают цитотоксической активностью и могут уничтожать опухолевые клетки как прямым, так и косвенным способом, путем привлечения других клеток (например, некоторых Т-лимфоцитов). Прямая цитотоксичность требует активации макрофагов по Th-1 пути за счет продуктов бактериального происхождения или цитокинов. Основными механизмами прямой цитотоксической активности макрофагов являются синтез монооксида азота, активных форм кислорода, фагоцитоз [24]. Hibbs и соавторы впервые показали, что окись азота вырабатывается клетками иммунной системы [25]. Окись азота образуется в результате ферментативных реакций с использованием НАДФН, L-аргинина и молекулярного кислорода. Центральным ферментом данного процесса является NO синтаза (NOS). Помимо монооксида азота, макрофаги способны синтезировать широкий спектр АФК, включая супероксидный анион радикал, перекись водорода [26]. Основными источниками АФК являются НАДФН-оксидазы (NOX, NOX1-NOX-5), двойные оксидазы 1 и 2 (DUOX-1, DUOX2). Генерация АФК в фагосомах (NOX-2 является наиболее активным продуцентом) — процесс врожденного иммунитета, нацеленный на уничтожение патогенных микроорганизмов. Активация NOX2 осуществляется посредством контакта иммуногенов с Fc-рецепторами макрофагов [27]. Ферменты NOX4 и DUOX обеспечивают продукцию супероксид аниона [28]. Стоит заметить, что несмотря на то, что механизмы прямой цитотоксической активности достаточно вариативны, их эффективность в значительной степени зависит от свойств конкретной опухоли.

Важную роль в устранении опухолевых клеток играет антителозависимая цитотоксическая активность (АЗЦА) макрофагов. Этот процесс включает выработку иммунными клетками (В-лимфоцитами) антител к опухолевым клеткам, после чего макрофаги идентифицируют и элиминируют опухолевые клетки, покрытые такими антителами. В этот процесс вовлечены высокоаффинные Fcγ-рецепторы моноцитов и макрофагов, которые связываются антителами человека к клеткам опухоли. Опосредованная IgE цитотоксическая активность проявляется в повышении уровня TNF и CD80, а также MCP-1 (CCL2). В настоящее время разрабатываются новые методики терапии, базирующиеся на применении антител типа IgE [29]. Все классы Fcγ-рецепторов экспрессируются макрофагами, что обуславливает их высокую способность к антителозависимому фагоцитозу. Этот механизм лежит в основе терапии онкологических заболеваний посредством моноклональных антител [30].

Другой механизм цитотоксической активности опосредуется лигандом TRAIL (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10), вызывающим апоптоз. TRAIL и его рецепторы экспрессируются во многих типах нормальных клеток, включая иммунные клетки. TRAIL влияет на актив-

ность NF-κB и экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и ETA-α в макрофагах. В совокупности, механизмы, индуцированные TRAIL, стимулируют противоопухолевую активность макрофагов [31]. TRAIL является перспективной противоопухолевой мишенью, поскольку эта молекула специфически индуцирует апоптоз в различных опухолевых клетках. С TRAIL также связана повышенная экспрессия микро-РНК 146, которая индуцирует противоопухолевую активность [32, 33].

Определенный вклад в супрессию опухолей вносит перекрестное взаимодействие макрофагов с натуральными киллерами. Zhou и соавторы показали, что стимуляция макрофагов Poly I: С индуцирует активацию NKG2D-лигандов и секрецию IL-15, IL-12, IFN-β макрофагами. Взаимодействие NKG2D со специфичными рецепторами способствует активации NK-клеток, которые распознают опухолевые клетки с последующим усилением секреции цитотоксических соединений и IFN-γ. Сами макрофаги защищаются от цитолиза NK-клетками посредством экспрессии лиганда Qa-1 [34].

Однако несмотря на то, что цитотоксическая активность макрофагов является мощным фактором, сдерживающим инициацию и прогрессию опухоли, однако, в ряде случаев ее недостаточно для контроля опухолевого процесса. Более того, цитотоксическая активность макрофагов может способствовать инициации и прогрессии опухоли. Это обусловлено как отбором опухолевых клеток, устойчивых к цитотоксической активности макрофагов, так и снижением или потерей цитотоксической активности последних.

Способность опухолевых клеток к выработке устойчивости к цитотоксической активности макрофагов обусловлена генетической нестабильностью и гетерогенностью опухоли. Показано, что такие провоспалительные цитокины, как IL-6, TNF, IFN-γ, а также протеазы, реактивные формы кислорода и окись азота оказывают мутагенный эффект на опухолевые клетки и их микроокружение [35, 36]. Также известно, что TNF может способствовать дедифференцировке опухолевых клеток с образованием так называемых опухолевых стволовых клеток, характеризующихся потерей поверхностных антигенов, распознаваемых иммунными клетками. Известно, что под действием TNF опухолевые клетки меланомы теряли экспрессию gp100, распознаваемого цитотоксическими Т-клетками, с одновременным повышением уровня экспрессии рецептора фактора нейротрофинов NGFR, способствующего росту и пролиферации опухолевых клеток [37, 38].

Таким образом, цитотоксическая активность макрофагов, направленная на элиминирование опухоли, одновременно может способствовать ее прогрессии.

«Толерантность» макрофагов

О присутствии в опухоли макрофагов, потерявших способность отвечать на провоспалительный стимул, указывают неудачные попытки изменить фенотип МАО

с М2 на М1. Существуют данные, указывающие на способность макрофагов формировать толерантность в ответ на действие провоспалительных факторов [39]. Толерантность иммунного ответа — это феномен, при котором клетки под воздействием микробных компонентов теряют восприимчивость к последующим аналогичным воздействиям. Наиболее изученной является толерантность к липополисахариду, который связывается с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и приводит к эпигенетическим изменениям, которые, в свою очередь, препятствуют экспрессии провоспалительных цитокинов при повторной стимуляции клеток [40, 41]. Предполагается, что толерантность к LPS является результатом эволюции и служит для защиты организма хозяина от повреждения в результате сильного воспаления [39]. Толерантность к LPS может, однако, быть патологической в условиях, когда организм подвержен воздействию патогена в течение продолжительного времени. Потеря восприимчивости клеток к повторному воздействию эндотоксина характеризуется пониженной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF и IL-6 [42, 43]. Толерантность формируется в результате взаимодействия многих факторов, участвующих в передаче сигнала от Toll-подобных рецепторов. Исследования показали, что в толерантных макрофагах наблюдается снижение активности митоген-активируемой протеинкиназы MAPK и транскрипционного фактора NF-κB в результате изменений в структуре TLR-адаптерных белков и, как следствие, происходит обратная регуляция последующих сигнальных молекул, таких как IL-1 рецептор-ассоциированная киназа М (IRAK-M), SH2-содержащая инозитолфосфатаза (SHIP) и MAPK-фосфатаза 1 (MKP-1) [44–47]. Последние работы продемонстрировали, что в макрофагах при индукции толерантности происходит ремоделирование хроматина, которое блокирует доступ факторов транскрипции к ряду генов, чьи продукты участвуют в передаче сигнала от TLR [48]. Однако, не только TLR играют роль в формировании толерантности. Было продемонстрировано, что существует толерантность к TNF, заключающаяся в потере восприимчивости клеток к повторной стимуляции TNF, которая следовала после продолжительной инкубации клеток с этим цитокином [49]. Интересно, что наблюдалась перекрестная толерантность между TNF и LPS, при которой клетки теряли восприимчивость к TNF после стимуляции LPS, и наоборот [50]. Ifrim с соавторами систематически исследовали роль других рецепторов в индукции толерантности. Оказалось, что взаимодействие клеток с лигандами, связывающимися с NOD-подобными рецепторами (NOD1 и NOD2), а также с рецептором дектин 1, индуцируют обратный эффект: повторное взаимодействие моноцитов с патогеном вызывало не пониженную, а повышенную провоспалительную активацию клеток по сравнению с первичным воздействием. Такой феномен был назван «тренировка врожденного иммунитета», что является полной противоположностью толерантности. Интересно также, что в некоторых случаях низкие концентрации лигандов к TLR не только отменяли

толерантность, но и меняли его в сторону тренировки, тем самым заставляя моноциты поддерживать воспалительный статус [39]. Отмена толерантности заключается в одинаковой секреции провоспалительных цитокинов как при первичной, так и при повторной стимуляции клеток. Такой эффект способны оказывать, например, интерфероны альфа и гамма: они не до конца изученным образом блокируют ремоделирование области хроматина, ответственной за формирование толерантности [51, 52]. Таким образом, можно заключить, что существуют разнообразные факторы, способные модулировать толерантность в ту или иную сторону.

ВЛИЯНИЕ СТРОМЫ И МИКРОБИОМА НА ТЕРАПИЮ ОПУХОЛЕЙ

Современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться клинического ответа при широком спектре злокачественных опухолей. Первоначально эффективность их применения была показана у больных метастатической меланомой и НМРЛ, в дальнейшем к этому списку добавился почечно-клеточный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря и др. Опыт применения ингибиторов «контрольных точек иммунитета» демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма. Отсутствие непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности. Результаты применения современных иммунотерапевтических препаратов показывают, что достигнутый клинический ответ может сохраняться в течение длительного времени после завершения курса лечения.

Практически у всех современных иммунотерапевтических препаратов отмечена выраженная в разной степени противоопухолевая активность, а также хорошая переносимость по сравнению с химиотерапией и таргетными препаратами, что связано с отсутствием прямого повреждающего действия на клетки. Несмотря на перечисленные преимущества иммунотерапии, некоторые механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, остаются неизвестными. У ряда пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам и в последующем наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Это стимулирует поиск прогностических и, в первую очередь, предиктивных маркеров для выделения группы больных, иммунотерапевтическое лечение которых будет эффективным [53–56].

В Российской Федерации на сегодняшний день одобрены к использованию несколько препаратов, пять из которых направлены на ингибирование *PD-1/PD-*

L1 взаимодействия: ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб. Первые два препарата представляют собой гуманизированные моноклональные антитела к *PD-1*, в то время как три других препарата — гуманизированные моноклональные антитела к *PD-L1*. В настоящее время в клинических исследованиях продолжается изучение возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии путем применения различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими методами лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию.

Можно ли предсказать успех анти-*PD-1/PD-L1* терапии?

Учитывая, что механизм действия иммунологических препаратов направлен на разрушение системы *PD-1/PD-L1*, прежде всего наиболее важным условием их применения является определение у больных соответствующих мишеней: рецептора *PD-1* или его лиганда *PD-L1*. Следует отметить, что большинство работ как раз и направлено на изучение экспрессии *PD-1* и *PD-L1* в опухоли пациентов.

Помимо экспрессии *PD-1/PD-L1*, предполагаемым маркером ответа опухоли на иммунотерапию может являться нарушение системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) с накоплением большого количества соматических мутаций в опухоли, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой [57]. Интересно отметить, что опухоли с микросателлитной нестабильностью отличаются хорошим ответом на иммунотерапию и, помимо этого, характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Клинические исследования показывают, что наличие инфильтрации опухоли CD8+ Т-клетками может являться одним из необходимых условий для реализации клинического эффекта иммунотерапевтических препаратов.

На сегодняшний день известно, что результаты терапии онкологических пациентов тесно связаны с его микробиомом. Также известно, что изменения состава микробиома (например, вызванное приемом антибиотиков) крайне сильно способны изменить ответ на иммунотерапию и свести к минимуму ее потенциальные возможности. Показано снижение эффективности иммунотерапии ингибиторами «контрольных точек» у больных почечно-клеточным раком (ПКР) и раком легкого, получавших антибактериальную терапию за месяц до начала противоопухолевого лечения. Для стандартных цитотоксических препаратов описаны противоречивые результаты. С одной стороны, описана неэффективность цисплатина и оксалиплатина на «стерильных» мышах, что свидетельствует о необходимости наличия нормального микробиотического окружения для эффективной терапии [58]. С другой стороны, для рака поджелудочной железы описаны механизмы приобретения клетками опухоли лекарственной устойчивости к действию цитостатиков под воздействием микробиологической составляющей [59]. Описанные выше механизмы иллюстрируют различное воздействие микробиологической составляющей опухоли на ее развитие и течение. Также очевидно участие компонентов

иммунной системы во всех вышеописанных процессах. Комплексное понимание положительного и отрицательного вклада микробов в развитие и терапию рака будет способствовать разработке более эффективных подходов к противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение резидентного микробиома представляет собой весьма трудную и интересную задачу. Альтернативой может являться анализ слюны и мокроты, однако, это не исключает возможную контаминацию образцов микроорганизмами, заселяющими ротовую полость и верхние дыхательные пути. На сегодняшний день, очевидно, что микробиом легких непосредственно связан с различными респираторными заболеваниями. 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. Механизмы взаимодействия бактерий и опухолевых клеток частично изучены, однако все полученные данные фрагментарны и узкоспецифичны. Для понимания общих механизмов влияния бактерий не только на возникновение, но и на прогрессирование опухолей и ответа их на терапию, несомненно требуется проведения дальнейших исследований на больших выборках и с применением новых методологических подходов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Yu G, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, Caporaso NE, Goedert JJ, Ravel J, and Landi MT. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features // *Genome Biol.* 2016. Vol. 17, N 1 : P. 163 <http://doi.org/10.1186/s13059-016-1021-1>.
2. Dong Q, Chen ES, Zhao C, and Jin C. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12, N : P. 679829 <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679829>.
3. Beck JM, Young VB, and Huffnagle GB. The microbiome of the lung // *Transl Res.* 2012. Vol. 160, N 4 : P. 258–66 <http://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>.
4. Kovaleva OV, Romashin D, Zborovskaya IB, Davydov MM, Shogenov MS, and Gratchev A. Human Lung Microbiome on the Way to Cancer // *J Immunol Res.* 2019. Vol. 2019, N : P. 1394191 <http://doi.org/10.1155/2019/1394191>.
5. Kovaleva O, Podlesnaya P, Rashidova M, Samoilova D, Petrenko A, Zborovskaya I, Mochalnikova V, Kataev V, Khlopko Y, Plotnikov A, and Gratchev A. Lung Microbiome Differentially Impacts Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Depending on Tumor Stroma Phenotype // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8, N 9 : P. <http://doi.org/10.3390/biomedicines8090349>.
6. Fox JG, and Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // *J Clin Invest.* 2007. Vol. 117, N 1 : P. 60–9 <http://doi.org/10.1172/JCI30111>.
7. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, and Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 125, N 6 : P. 1636–44 <http://doi.org/>.
8. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK, and Nyren O. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96, N 5 : P. 388–96 <http://doi.org/>.
9. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, and Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin / beta-catenin signaling via its FadA adhesin // *Cell Host Microbe.* 2013. Vol. 14, N 2 : P. 195–206 <http://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012>.
10. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, and Fang JY. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy // *Cell.* 2017. Vol. 170, N 3 : P. 548–63 e16 <http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>.
11. Gocyk W, Niklinski T, Olechnowicz H, Duda A, Bielanski W, Konturek PC, and Konturek SJ. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer // *Med Sci Monit.* 2000. Vol. 6, N 6 : P. 1085–92 <http://doi.org/>.
12. Kanbay M, Kanbay A, and Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: a review of the literature // *Respir Med.* 2007. Vol. 101, N 2 : P. 203–9 <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.04.022>.
13. Cheng M, Qian L, Shen G, Bian G, Xu T, Xu W, Shen G, and Hu S. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a gamma delta T17 immune cell-dependent mechanism // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74, N 15 : P. 4030–41 <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2462>.
14. Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, Wolf L, Wolf A, Ritzmann F, Kamyschnikow A, Herr C, Menger MD, Spieker T, Wiewrodt R, Bals R, and Beisswenger C. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth // *Oncogene.* 2017. Vol. 36, N 29 : P. 4182–90 <http://doi.org/10.1038/ncr.2017.28>.
15. Travaglione S, Fabbri A, and Fiorentini C. The Rho-activating CNF1 toxin from pathogenic *E. coli*: a risk factor for human cancer development? // *Infect Agent Cancer.* 2008. Vol. 3, N : P. 4 <http://doi.org/10.1186/1750-9378-3-4>.
16. Nesic D, Hsu Y, and Stebbins CE. Assembly and function of a bacterial genotoxin // *Nature.* 2004. Vol. 429, N 6990 : P. 429–33 <http://doi.org/10.1038/nature02532>.
17. Yaghoobi H, Bandehpour M, and Kazemi B. Apoptotic Effects of the B Subunit of Bacterial Cytolethal Distending Toxin on the A549 Lung Cancer Cell Line // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016. Vol. 17, N S3 : P. 299–304 <http://doi.org/>.

18. Apopa PL, Alley L, Penney RB, Arnaoutakis K, Steliga MA, Jeffus S, Bircan E, Gopalan B, Jin J, Patumcharoenpol P, Jenjaroenpun P, Wongsurawat T, Shah N, Boysen G, Ussery D, Nookaew I, Fagan P, Bebek G, and Orloff MS. PARP1 Is Up-Regulated in Non-small Cell Lung Cancer Tissues in the Presence of the Cyanobacterial Toxin Microcystin // *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9, N : P. 1757 <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01757>.
19. Chow SC, Gowing SD, Cools-Lartigue JJ, Chen CB, Berube J, Yoon HW, Chan CH, Rousseau MC, Bourdeau F, Giannias B, Roussel L, Qureshi ST, Rousseau S, and Ferri LE. Gram negative bacteria increase non-small cell lung cancer metastasis via Toll-like receptor 4 activation and mitogen-activated protein kinase phosphorylation // *Int J Cancer*. 2015. Vol. 136, N 6 : P. 1341–50 <http://doi.org/10.1002/ijc.29111>.
20. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky VV, Beck JA, von Muhlinen N, Polley EC, Bowman ED, Khan MA, Robles AI, Cooks T, Ryan BM, Padgett N, Dzutsev AH, Trinchieri G, Pineda MA, Bilke S, Meltzer PS, Hokenstad AN, Stickrod TM, Walther-Antonio MR, Earl JP, Mell JC, Krol JE, Balashov SV, Bhat AS, Ehrlich GD, Valm A, Deming C, Conlan S, Oh J, Segre JA, and Harris CC. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // *Genome Biol*. 2018. Vol. 19, N 1 : P. 123 <http://doi.org/10.1186/s13059-018-1501-6>.
21. Lee EY, Bang JY, Park GW, Choi DS, Kang JS, Kim HJ, Park KS, Lee JO, Kim YK, Kwon KH, Kim KP, and Gho YS. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli* // *Proteomics*. 2007. Vol. 7, N 17 : P. 3143–53 <http://doi.org/10.1002/pmic.200700196>.
22. Kim JH, Lee J, Park J, and Gho YS. Gram-negative and Gram-positive bacterial extracellular vesicles // *Semin Cell Dev Biol*. 2015. Vol. 40, N : P. 97–104 <http://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.006>.
23. Choi Y, Park H, Park HS, and Kim YK. Extracellular Vesicles, a Key Mediator to Link Environmental Microbiota to Airway Immunity // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017. Vol. 9, N 2 : P. 101–6 <http://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.2.101>.
24. Brune B, Dehne N, Grossmann N, Jung M, Namgaladze D, Schmid T, von Knethen A, and Weigert A. Redox control of inflammation in macrophages // *Antioxid Redox Signal*. 2013. Vol. 19, N 6 : P. 595–637 <http://doi.org/10.1089/ars.2012.4785>.
25. Hibbs JB, Jr., Taintor RR, and Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity : role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite // *Science*. 1987. Vol. 235, N 4787 : P. 473–6 <http://doi.org/10.1126/science.2432665>.
26. Lambeth JD, Kawahara T, and Diebold B. Regulation of Nox and Duox enzymatic activity and expression // *Free Radic Biol Med*. 2007. Vol. 43, N 3 : P. 319–31 <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.028>.
27. Leto TL, Morand S, Hurt D, and Ueyama T. Targeting and regulation of reactive oxygen species generation by Nox family NADPH oxidases // *Antioxid Redox Signal*. 2009. Vol. 11, N 10 : P. 2607–19 <http://doi.org/10.1089/ARS.2009.2637>.
28. Li B, Bedard K, Sorce S, Hinz B, Dubois-Dauphin M, and Krause KH. NOX4 expression in human microglia leads to constitutive generation of reactive oxygen species and to constitutive IL-6 expression // *J Innate Immun*. 2009. Vol. 1, N 6 : P. 570–81 <http://doi.org/10.1159/000235563>.
29. Josephs DH, Nakamura M, Bax HJ, Dodev TS, Muirhead G, Saul L, Karagiannis P, Ilieva KM, Crescioli S, Gazinska P, Woodman N, Lombardelli C, Kareemaghay S, Selkirk C, Lentfer H, Barton C, Canevari S, Figini M, Downes N, Dombrowicz D, Corrigan CJ, Nestle FO, Jones PS, Gould HJ, Blower PJ, Tsoka S, Spicer JF, and Karagiannis SN. An immunologically relevant rodent model demonstrates safety of therapy using a tumour-specific IgE // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 12 : P. 2328–41 <http://doi.org/10.1111/all.13455>.
30. Weiskopf K, and Weissman IL. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer // *MAbs*. 2015. Vol. 7, N 2 : P. 303–10 <http://doi.org/10.1080/19420862.2015.1011450>.
31. Gao J, Wang D, Liu D, Liu M, Ge Y, Jiang M, Liu Y, and Zheng D. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces the expression of proinflammatory cytokines in macrophages and re-educates tumor-associated macrophages to an antitumor phenotype // *Mol Biol Cell*. 2015. Vol. 26, N 18 : P. 3178–89 <http://doi.org/10.1091/mbc.E15-04-0209>.
32. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, and Baltimore D. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. Vol. 103, N 33 : P. 12481–6 <http://doi.org/10.1073/pnas.0605298103>.
33. Wang D, Liu D, Gao J, Liu M, Liu S, Jiang M, Liu Y, and Zheng D. TRAIL-induced miR-146a expression suppresses CXCR4-mediated human breast cancer migration // *FEBS J*. 2013. Vol. 280, N 14 : P. 3340–53 <http://doi.org/10.1111/febs.12323>.
34. Zhou Z, Zhang C, Zhang J, and Tian Z. Macrophages help NK cells to attack tumor cells by stimulatory NKG2D ligand but protect themselves from NK killing by inhibitory ligand Qa-1 // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 5 : P. e36928 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036928>.
35. Benimetskaya L, Loike JD, Khaled Z, Loike G, Silverstein SC, Cao L, el Khoury J, Cai TQ, and Stein CA. Mac-1 (CD11b / CD18) is an oligodeoxynucleotide-binding protein // *Nat Med*. 1997. Vol. 3, N 4 : P. 414–20 <http://doi.org/10.1038/nm0497-414>.
36. Canli O, Nicolas AM, Gupta J, Finkelmeier F, Goncharova O, Pesic M, Neumann T, Horst D, Lower M, Sahin U, and Greten FR. Myeloid Cell-Derived Reactive Oxygen Species Induce Epithelial Mutagenesis // *Cancer Cell*. 2017. Vol. 32, N 6 : P. 869–83 e5 <http://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.004>.
37. Landsberg J, Kohlmeyer J, Renn M, Bald T, Rogava M, Cron M, Fatho M, Lennerz V, Wolfel T, Holzel M, and Tuting T. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation // *Nature*. 2012. Vol. 490, N 7420 : P. 412–6 <http://doi.org/10.1038/nature11538>.
38. Zhou X, Hao Q, Liao P, Luo S, Zhang M, Hu G, Liu H, Zhang Y, Cao B, Baddoo M, Flemington EK, Zeng SX, and Lu H. Nerve growth factor receptor negates the tumor suppressor p53 as a feedback regulator // *Elife*. 2016. Vol. 5, N : P. <http://doi.org/10.7554/eLife.15099>.
39. Ifrim DC, Quintin J, Joosten LA, Jacobs C, Jansen T, Jacobs L, Gow NA, Williams DL, van der Meer JW, and Netea MG. Trained immunity or tolerance : opposing functional programs induced in human monocytes after engagement of various pattern rec-

- ognition receptors // *Clin Vaccine Immunol.* 2014. Vol. 21, N 4 : P. 534–45 <http://doi.org/10.1128/CI.00688-13>.
40. Dobrovolskaia MA, Medvedev AE, Thomas KE, Cuesta N, Toshchakov V, Ren T, Cody MJ, Michalek SM, Rice NR, and Vogel SN. Induction of in vitro reprogramming by Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 agonists in murine macrophages : effects of TLR "homotolerance" versus "heterotolerance" on NF-kappa B signaling pathway components // *J Immunol.* 2003. Vol. 170, N 1 : P. 508–19 <http://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.508>.
41. Dobrovolskaia MA, and Vogel SN. Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS // *Microbes Infect.* 2002. Vol. 4, N 9 : P. 903–14 [http://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01613-1](http://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01613-1).
42. Medvedev AE, Sabroe I, Hasday JD, and Vogel SN. Tolerance to microbial TLR ligands : molecular mechanisms and relevance to disease // *J Endotoxin Res.* 2006. Vol. 12, N 3 : P. 133–50 <http://doi.org/10.1179/096805106X102255>.
43. Biswas SK, and Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance : new mechanisms, molecules and clinical significance // *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30, N 10 : P. 475–87 <http://doi.org/10.1016/j.it.2009.07.009>.
44. Sly LM, Rauh MJ, Kalesnikoff J, Song CH, and Krystal G. LPS-induced upregulation of SHIP is essential for endotoxin tolerance // *Immunity.* 2004. Vol. 21, N 2 : P. 227–39 <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.010>.
45. Piao W, Song C, Chen H, Diaz MA, Wahl LM, Fitzgerald KA, Li L, and Medvedev AE. Endotoxin tolerance dysregulates MyD88- and Toll / IL-1R domain-containing adapter inducing IFN-beta-dependent pathways and increases expression of negative regulators of TLR signaling // *J Leukoc Biol.* 2009. Vol. 86, N 4 : P. 863–75 <http://doi.org/10.1189/jlb.0309189>.
46. Kobayashi K, Hernandez LD, Galan JE, Janeway CA, Jr., Medzhitov R, and Flavell RA. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling // *Cell.* 2002. Vol. 110, N 2 : P. 191–202 [http://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00827-9](http://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00827-9).
47. Nimah M, Zhao B, Denenberg AG, Bueno O, Molkentin J, Wong HR, and Shanley TP. Contribution of MKP-1 regulation of p38 to endotoxin tolerance // *Shock.* 2005. Vol. 23, N 1 : P. 80–7 <http://doi.org/10.1097/01.shk.0000145206.28812.60>.
48. Foster SL, Hargreaves DC, and Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications // *Nature.* 2007. Vol. 447, N 7147 : P. 972–8 <http://doi.org/10.1038/nature05836>.
49. Zwergal A, Quirling M, Saugel B, Huth KC, Sydlik C, Poli V, Neumeier D, Ziegler-Heitbrock HW, and Brand K. C / EBP beta blocks p65 phosphorylation and thereby NF-kappa B-mediated transcription in TNF-tolerant cells // *J Immunol.* 2006. Vol. 177, N 1 : P. 665–72 <http://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.665>.
50. Park SH, Park-Min KH, Chen J, Hu X, and Ivashkiv LB. Tumor necrosis factor induces GSK3 kinase-mediated cross-tolerance to endotoxin in macrophages // *Nat Immunol.* 2011. Vol. 12, N 7 : P. 607–15 <http://doi.org/10.1038/ni.2043>.
51. Chen J, and Ivashkiv LB. IFN-gamma abrogates endotoxin tolerance by facilitating Toll-like receptor-induced chromatin remodeling // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. Vol. 107, N 45 : P. 19438–43 <http://doi.org/10.1073/pnas.1007816107>.
52. Shi L, Song L, Maurer K, Sharp J, Zhang Z, and Sullivan KE. Endotoxin tolerance in monocytes can be mitigated by alpha2-interferon // *J Leukoc Biol.* 2015. Vol. 98, N 4 : P. 651–9 <http://doi.org/10.1189/jlb.4A0914-450RR>.
53. Shoji S, Nakano M, Sato H, Tang XY, Osamura YR, Terachi T, Uchida T, and Takeya K. The current status of tailor-made medicine with molecular biomarkers for patients with clear cell renal cell carcinoma // *Clin Exp Metastasis.* 2014. Vol. 31, N 1 : P. 111–34 <http://doi.org/10.1007/s10585-013-9612-7>.
54. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, Hunger S, Krishnamurthi SS, Lassman AB, Markham MJ, Mayer E, Neuss M, Pal SK, Richardson LC, Schilsky R, Schwartz GK, Spriggs DR, Villalona-Calero MA, Villani G, and Masters G. *Clinical Cancer Advances 2016 : Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology* // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34, N 9 : P. 987–1011 <http://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>.
55. Barata PC, and Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma : Current status and future directions // *CA Cancer J Clin.* 2017. Vol. 67, N 6 : P. 507–24 <http://doi.org/10.3322/caac.21411>.
56. Liu KG, Gupta S, and Goel S. Immunotherapy : incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, N 10 : P. 17313–27 <http://doi.org/10.18632/oncotarget.14388>.
57. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, and Diaz LA, Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 372, N 26 : P. 2509–20 <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
58. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, and Goldszmid RS. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science.* 2013. Vol. 342, N 6161 : P. 967–70 <http://doi.org/10.1126/science.1240527>.
59. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K, Thaiss CA, Reuben A, Livny J, Avraham R, Frederick DT, Ligorio M, Chatman K, Johnston SE, Mosher CM, Brandis A, Fuks G, Gurbatri C, Gopalakrishnan V, Kim M, Hurd MW, Katz M, Fleming J, Maitra A, Smith DA, Skalak M, Bu J, Michaud M, Trauger SA, Barshack I, Golan T, Sandbank J, Flaherty KT, Mandinova A, Garrett WS, Thayer SP, Ferrone CR, Huttenhower C, Bhatia SN, Gevers D, Wargo JA, Golub TR, and Straussman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // *Science.* 2017. Vol. 357, N 6356 : P. 1156–60 <http://doi.org/10.1126/science.aah5043>.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-72-76

Цитирование: Волконский М. В., Нерсисян Б. Л. Влияние токсичности на объем проведения адъювантной химиотерапии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 72–76.

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НА ОБЪЕМ ПРОВЕДЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

М. В. Волконский, Б. Л. Нерсисян

ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ», Москва, Россия

Для корреспонденции: mux19@yandex.ru

Токсичность химиотерапии (ХТ) раннего колоректального рака (КРР), из-за которой приходится откладывать введение и/или снижать дозировку препаратов, не редкость. За последние годы появились данные, что развитие токсичности после проведения ХТ не является фактором неблагоприятным прогноза.

Множество исследований показывает большую либо меньшую частоту рецидивов в зависимости от токсичности. В данном обзоре авторы изучают, как токсичность влияет на объем проведенной ХТ и варианты оптимизации режимов ХТ с целью достижения максимальной эффективности терапии рака

Ключевые слова: нейтропения, относительная дозоинтенсивность, продольная дозоинтенсивность, токсичность, колоректальный рак, адъювантная химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

В процессе химиотерапии (ХТ) часто возникает нежелательные явления (НЯ) разной степени тяжести, в связи с чем приходится модифицировать схему лечения под каждого конкретного пациента и отходить от общепринятых стандартных дозировок препаратов и цикличности проводимой терапии. Использование стандартных дозировок препаратов приводит либо к недостаточному, либо избыточному объему ХТ, что может влиять на вероятность рецидива у конкретного пациента или вероятность отказа от дальнейшего проведения ХТ, тем самым приводя к повышению вероятности рецидива. В ряде исследований была выявлена корреляция между степенью гематологической токсичности и медианой общей выживаемости, где степень нейтропении выступала в качестве сурrogатного маркера оптимальной дозоинтенсивности [1–4]. В исследованиях нейтропения 2/3 степеней являлась прогностическим маркером большей медианы ОВ, чем нейтропения 0, 1 либо 4 степеней, что намекает о немалой важности относительной дозоинтенсивности для каждого конкретного пациента.

ПОНЯТИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ

Группа исследователей из США провели многоцентровое проспективное исследование с участием 4458 пациентов с целью изучения частоты снижения относительной

дозоинтенсивности (relative dose intensity; RDI) и характера поддерживающей терапии [5]. За дозоинтенсивность определили количество препарата в единицу времени. Относительную дозоинтенсивность определили, как отношение фактической дозы к стандартной, запланированной дозе. За пороговое значение было выбрано 85% от запланированной дозы за 4 курса. В анализ были включены пациенты, страдающие раком молочной железы, легких, колоректальным раком, раком яичников или лимфомой как с ранним раком (1, 2 и 3 стадии), так и метастатическим раком (4 стадия), которым провели 4 цикла ХТ. Авторы выявили тенденцию к снижению нейтропенических событий как в гематологии, так и в раннем и метастатическом солидном раке. Для сравнения, частота явлений фебрильной и/или тяжелой нейтропении снизилась с 20% в 1-м цикле до 14% во 2-м цикле и оставалась примерно стабильной на этом более низком уровне с 13,5% и 14,3% в 3-м и 4-м циклах соответственно. В качестве мер профилактики использовалось следующее: применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) увеличилось более чем вдвое (21,2% в первом цикле против 47,4% в целом), использование антибиотиков (4,8% в первом цикле против 24,8% в целом), снижение RDI < 85% у пациентов с 1–3 стадиями и 4 стадией в 38,9% и 51,7% соответственно.

RDI так же использовали и в других исследованиях. Так в ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном в США с пациентами (n = 431) со 2 и 3 стадиями колоректального рака, в адъювантном режиме был назначен оксалиплатин либо с капецитабином (XELOX) либо с фторурацилом (mFOLFOX6) в течение 6-ти меся-

цев [6]. В качестве порогового было выбрано значение $RDI = 80\%$. У пациентов, получивших $> 80\%$ запланированного ФУ, по сравнению с пациентами $\leq 80\%$, наблюдалось достоверное улучшение ОВ ($OR = 0,56$; $95\% \text{ ДИ} = 0,33-0,94$, $p = 0,029$), получивших капецитабин ($OR = 0,23$; $95\% \text{ ДИ} = 0,08-0,65$, $p = 0,006$), получивших оксалиплатин ($OR = 0,52$; $95\% \text{ ДИ} = 0,33-0,82$, $p = 0,005$).

ПОНЯТИЕ ПРОДОЛЬНОЙ КУМУЛЯТИВНОЙ ДОЗЫ

Другие же исследователи из США предлагают не привязываться только к понятию RDI , а вводят своё понятие — продольная кумулятивная доза (longitudinal cumulative dose; LCD) [7]. Для данной работы была взята база данных из MOSAIC [8], где 2246 пациентам в возрасте от 18 до 75 лет с первичным раком толстой кишки 2 или 3 стадии, которые были распределены в два рукава для проведения адъювантной ХТ, либо в группу FOLFOX, либо в группу ФУ/ЛВ. В отличие от RDI , где важен % дозировки препарата от планируемой, введенной за определенный промежуток времени (в большинстве исследо-

ваний выбран недельный интервал времени), для LCD не так важна дозоинтенсивность за неделю, как важен % введенной дозировки от запланированной за весь курс лечения. В качестве примера авторы приводят график дозирования одного компонента ХТ для трех гипотетических пациентов с течением времени (рис. 1). На данных графиках пациент А получил полную запланированную дозу в каждом запланированном цикле каждые 14 дней. Пациент Б получил полную запланированную дозу в каждом запланированном цикле, но каждые 21 день. Пациент С получил 50% от полной запланированной дозы в каждом запланированном цикле каждые 14 дней.

Для пациентов А и Б $LCD = 100\%$, несмотря на то, что для пациента А $RDI = 100\%$, а для пациента Б $RDI = 66,6\%$. Для пациента С как RDI , так и LCD равен 50% .

В связи с токсичностью 3/4 степени, часть пациентов завершают лечение раньше времени, что снижает LCD и это, несмотря на $RDI > 85\%$, увеличивает 5-тилетнюю смертность. Авторы отметили корреляцию между процентом LCD и смертностью. Так для фторурацила в группе FOLFOX $LCD < 60\%$, $60-85\%$, $> 85\%$ 5-тилетняя смертность составила 29%, 23% и 16% соответственно. Эта тенденция, при применении RDI , была уже не такой явной: для ФУ

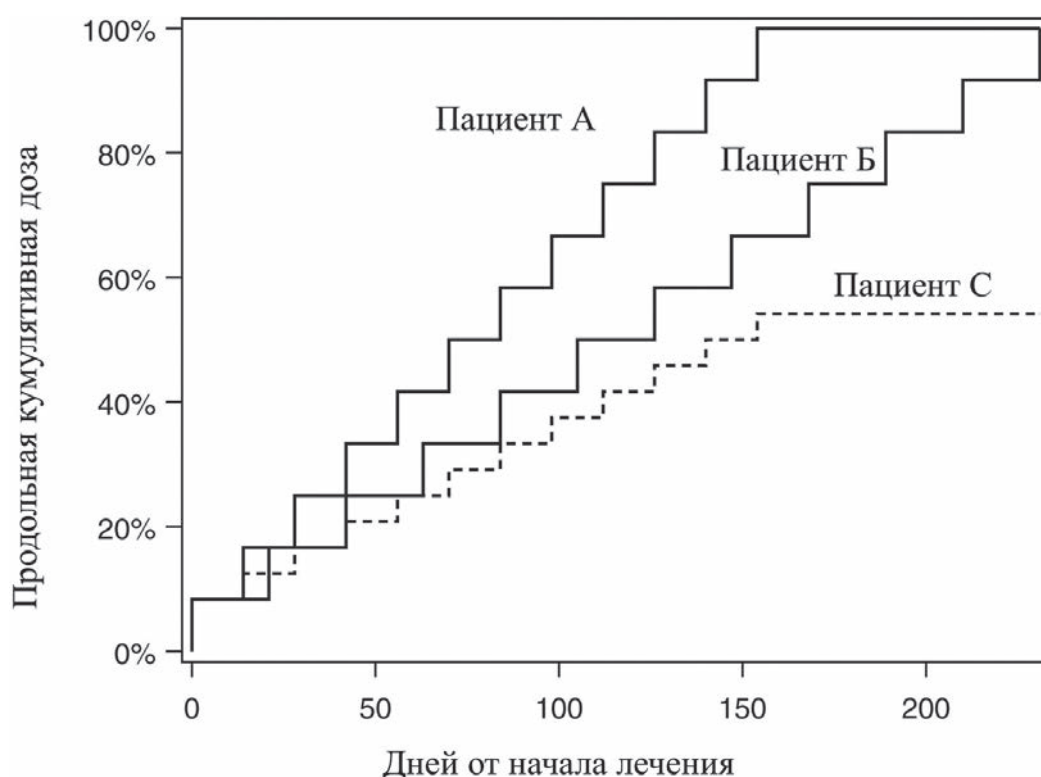


Рисунок 1. Примеры графиков продольной кумулятивной дозы (LCD).

Примеры графиков изменения кумулятивной дозы с течением времени для трех гипотетических пациентов, где каждый «шаг» представляет собой инфузию химиотерапии. Пациент А: $RDI = 100\%$, $LCD = 100\%$. Пациент Б: $RDI = 66,6\%$, $LCD = 100\%$. Пациент С: $RDI = 50\%$, $LCD = 50\%$.

в группе FOLFOX смертность 20%, 19% и 19% для трех категорий. Так в группе RDI > 85% для фторурацила в группе FOLFOX с LCD < 60%, 60–85%, > 85% оказались 7,7%, 2,2% и 38,7% пациентов (таб. 1). Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о важности проведения всего объема ХТ, хоть и в ущерб относительной дозоинтенсивности.

Пациенты, распределенные в группу FOLFOX, с меньшей вероятностью завершали 12 циклов исследования (74% против 85%), с гораздо большей вероятностью откладывалась ХТ на неделю или более хотя бы один раз (70% против 36%), с большей вероятностью снижали дозу ФУ или оксалиплатина в одном или нескольких циклах (46% против 13%) и с большей вероятностью пропускали введение дозы ФУ или оксалиплатина в одном или нескольких циклах (36% против 4%). На рисунке 2 указан процент пациентов, испытывающих трудности в получении запланированных доз в каждом из циклов ХТ на основе выборки пациентов из MOSAIC.

Таблица 1. Сравнение LCD в конце лечения и RDI для фторурацила у пациентов рандомизированы в группу FOLFOX из исследования MOSAIC.

	RDI < 60%	RDI 60–85%	RDI > 85%
Конечный LCD < 60%	21 (1.9%)	57 (5.1%)	86 (7.7%)
Конечный LCD 60–85%	22 (2.0%)	157 (14.1%)	24 (2.2%)
Конечный LCD > 85%	9 (0.8%)	304 (27.4%)	430 (38.7%)

Совокупное влияние различий в снижении дозы, задержках и прекращении лечения можно увидеть на рисунке 3, который включает четыре графика LCD.

Оксалиплатин влияет на LCD фторурацила в группе FOLFOX, в отличие от группы ФУ/ЛВ (81% против 96%) (рис. 3В и рис. 3D). Эта разница приводит к тому, что сред-

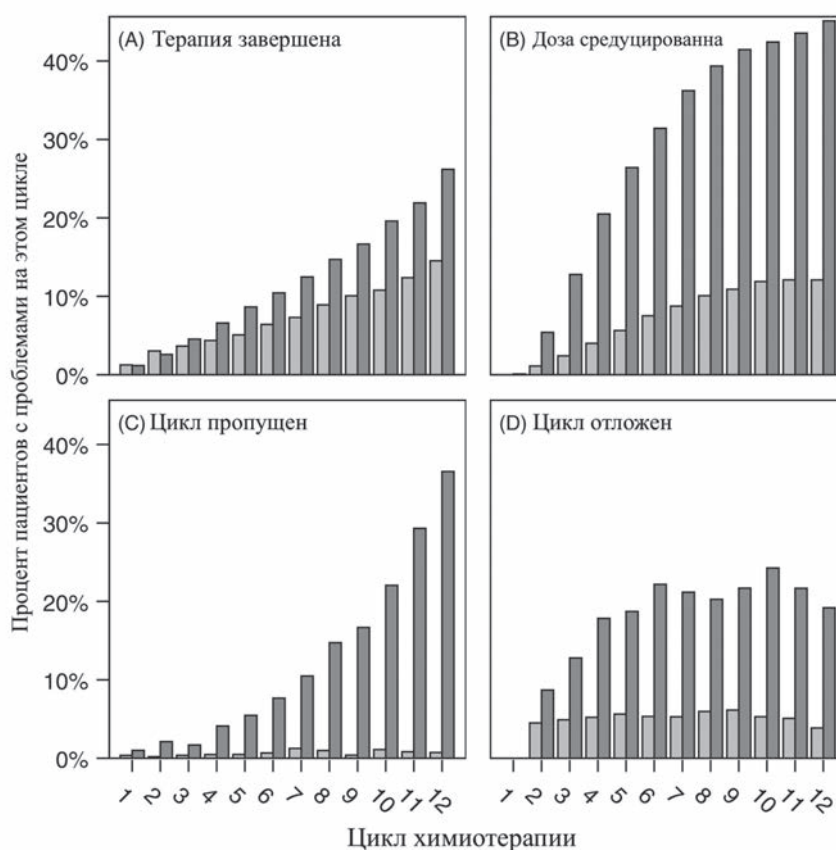


Рисунок 2. Распространенность проблем при проведении химиотерапии с течением времени.

В каждом квадранте показан процент пациентов из группы FOLFOX (темно-серый) и пациентов из группы 5-ФУ/ЛВ (светло-серый). Квадрант А: прекратили лечение на предыдущем цикле. Квадрант В: снизили дозу оксалиплатина или 5-фторурацила до или ниже установленных протоколом значений в этом цикле. Квадрант С: пропустили дозу оксалиплатина или 5-фторурацила в этом цикле. Квадрант D: отложили этот цикл по крайней мере на одну неделю.

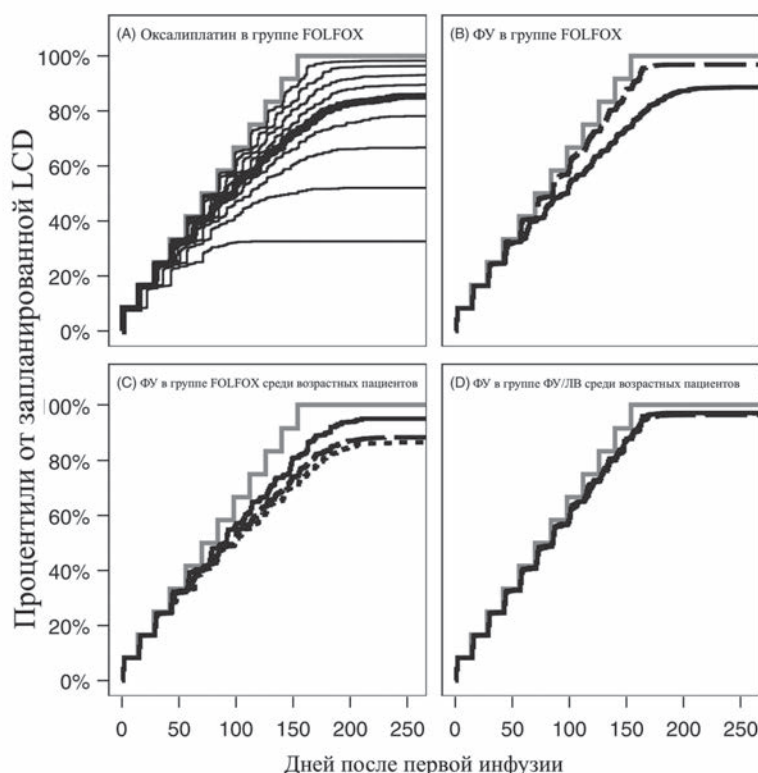


Рисунок 3. Графики продольной кумулятивной дозы (LCD) для анализа MOSAIC.

В каждом квадранте серые линии представляют «идеальную» траекторию лечения. В квадранте А черные линии представляют различные процентиля LCD для оксалиплатина в группе FOLFOX. Самая нижняя линия — это 10-й перцентиль, следующая за ней — 20-й и т. д., а самая толстая линия — это медиана или 50-й перцентиль. В квадранте В показана медиана LCD фторурацила, полученного в группе FOLFOX (сплошная линия), в сравнении с LCD, полученным в группе ФУ/ЛВ (пунктирная линия) в течение 250 дней после рандомизации. В квадранте С медианные значения LCD для 5-фторурацила в различных возрастных группах пациентов, получавших препарат FOLFOX, представлены тремя черными линиями: до 50 лет — сплошная линия; 50–64 года — пунктирная линия; старше 64 лет — точечная линия. В квадранте D представлена медиана LCD для ФУ/ЛВ по возрастным группам в группе ФУ/ЛВ.

ний пациент из группы FOLFOX получает в 1,8 меньше стандартных доз 5-фторурацила через 24 недели.

На рисунке 3А представлены процентиля с 10 по 90 для кумулятивной дозы оксалиплатина в группе FOLFOX (медиана LCD через 24 недели: 77%). Влияние оксалиплатина на кумулятивную дозу фторурацила может различаться в зависимости от возраста (рис. 3С). Разница в введении ФУ между группами FOLFOX и ФУ/ЛВ становится заметной во второй половине 6-месячного курса лечения. Среди пациентов, распределенных в группу ФУ/ЛВ возраст, практически, не вносил различий в LCD фторурацила (рис. 3D).

Исходя из данных выше, становится ясно, что при проведении адъювантной ХТ важно не столько проведение химиотерапии точно в срок и с максимальной дозоинтенсивностью, сколько в целом проведения химиотерапии максимально полными дозировками в объеме двенадцати курсов, даже если приходится откладывать плановое введение препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurihara T, Kogo M, Ishii M, Shimada K, Yoneyama K, Kitamura K, Shimizu S, Yoshida H, Kiuchi Y. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Dec; 76 (6) : 1217–24. doi: 10.1007/s00280-015-2887-4. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26560484.
2. Shitara K, Matsuo K, Takahara T, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H, Muro K. Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Ann Oncol.* 2010 Dec; 21 (12) : 2403–2409. doi: 10.1093/annonc/mdq248. Epub 2010 May 21. PMID: 20494962.
3. Miyagi T, Tsuji D, Kawasakai Y, Ishikawa H, Tanaka R, Nakao M, Nakagaki S, Hayashi T, Ayuhara H, Harada T, Tamaki S, Maeda A, Ohashi Y, Arakawa Y, Fujita Y, Yamamoto K, Miyamoto Y, Yano T, Itoh K. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with extensive-stage small cell lung

- cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Mar ; 79 (3) : 407–414. doi: 10.1007/s00228-023-03451-1. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645467.
4. Chen Y, Wang Y, Shi Y, Dai G. Timing of chemotherapy-induced neutropenia predicts prognosis in metastatic colon cancer patients : a retrospective study in mFOLFOX6 -treated patients. *BMC Cancer*. 2017 Apr 4 ; 17 (1) : 242. doi: 10.1186/s12885-017-3240-6. PMID: 28376763 ; PMCID: PMC5379656.
 5. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice : a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014 Apr ; 3 (2) : 434–44. doi: 10.1002/cam4.200. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24706592 ; PMCID: PMC3987093.
 6. Breadner D, Loree JM, Cheung WY, Gipson M, Lakkunarajah S, Mulder KE, Spartlin JL, Kong S, Ding PQ, Gill S, Welch SA. The influence of adjuvant chemotherapy dose intensity on overall survival in resected colon cancer : a multicentered retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2022 Nov 1 ; 22 (1) : 1119. doi: 10.1186/s12885-022-10198-y. PMID: 36319973 ; PMCID: PMC9628061.
 7. Webster-Clark M, Keil AP, Sanoff HK, Stürmer T, Westreich D, Lund JL. Introducing longitudinal cumulative dose to describe chemotherapy patterns over time : Case study of a colon cancer trial. *Int J Cancer*. 2021 Jul 15 ; 149 (2) : 394–402. doi: 10.1002/ijc.33565. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33729546.
 8. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A ; Multicenter International Study of Oxaliplatin / 5-Fluorouracil / Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3 ; 350 (23) : 2343–51. doi: 10.1056/NEJMoa032709. PMID: 15175436.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-77-79

Цитирование: Измайлов Т. Р. Стандарты лучевого лечения глиобластом. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 77–79.

СТАНДАРТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ

Т. Р. Измайлов

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: izmaylovtr@pirogov-center.ru

В настоящее время с учетом развития молекулярной генетики стала более понятной роль радиотерапии и химиотерапии в лечении пациентов с первичными злокачественными глиомами различной степени злокачественности. Отмечается повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с данной патологией. Благодаря наличию современного аппаратного оснащения отделений радиотерапии РФ проведение специального лечения больных с злокачественными новообразованиями головного мозга не представляется сложным. Однако в ряде случаев остается актуальным вопрос оптимальных методик лучевой терапии. Стандартным методом служит дистанционная фотонная лучевая терапия, при этом, данные молекулярного статуса злокачественной глиомы дает возможность назначить химио-таргетное лечение. В данной работе приводятся некоторые сравнительные характеристики проведения дистанционной лучевой терапии у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности (глиобластомой) (WHO Grade IV). Так, приводятся особенности дозиметрического распределения дозы в тканях и критических структурах, приведены данные исследований, показывающих различия ранней и поздней лучевой токсичности, возникающей при лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиотерапия, опухоли головного мозга, глиобластома

Заболееваемость первичными опухолями ЦНС имеет высокий уровень, а прогноз выживаемости: показатель смертности близок к показателю заболеваемости [1, 2].

Стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости ПОГМ в развитых индустриальных странах, согласно официальной статистике, наиболее высоки [3].

Опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) составляют приблизительно 1% от всех вновь выявленных случаев онкологических заболеваний и 2% от всех случаев смерти от онкологических заболеваний в США [4, 5].

Значимая тенденция к возрастанию уровней заболеваемости опухолями ЦНС (C71–72) отмечена и в Российской Федерации. В период с 2000 по 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 3,2 на 100 тыс. населения до 4,2 на 100 тыс. [2].

Опухоли головного мозга встречаются в любом возрасте. Более того, в структуре заболеваемости детского населения опухоли головного мозга и других отделов нервной системы находятся на втором месте после злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [1].

Опухоли головного мозга у детей и взрослых, при одинаковой локализации и сходстве клинических проявлений, различаются по биологическим свойствам. Выявление цитогенетических aberrаций, таких как амплификации онкогенов EGFR, PDGFR, MYC и MYCN, гомозиготная делеция гена CDKN2A и делеция гена PTEN существенно

отличается в возрастных группах, что говорит о вовлечении различных молекулярных путей в развитие этих опухолей [6, 7, 8, 9].

Глиомы являются первичными (нейроэктодермальными) опухолями ЦНС, исходно возникающими из клеток глии. Глиомы составляют 26,6% от всех опухолей головного мозга. Классифицируются глиомы на астроцитомы (включая глиобластомы), олигодендроглиомы, смешанные глиомы, как правило, глиомы возникают в долях полушарий головного мозга, при этом небольшой процент может появляться в стволе головного мозга, мозжечке и спинном мозге [4].

Глиомы высокой степени злокачественности (Grade III–IV) составляют 80% от всех злокачественных опухолей ЦНС и более 95% от общего количества выявляемых глиальных опухолей [4].

Общая выживаемость в основном зависит степени злокачественности опухоли, а также от молекулярно-генетического статуса. Для глиом WHO Grade I общая 5-летняя выживаемость оценивается показателем более 95%, в то время как медиана выживаемости для опухолей Grade IV измеряется месяцами [10, 11].

Показатели общей выживаемости у пациентов с глиобластомой Grade IV составляют 37,4% за год и 4,9% за 5 лет. Отмечено, что годовичная выживаемость несколько хуже у женщин — 35,8%, в то время как у мужчин этот показатель приближается к 38,6%. Показатели общей 5-летней выживаемости составляют 5% и 4,9% соответственно [12].

Снижение показателей общей выживаемости наблюдается у пациентов, чей возраст превышает 40 лет, и составляют 35,4% за год и 3,8% за 5 лет наблюдения. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются в группе пациентов от 15 до 39 лет и составляют 72,4% за год и 22,1% за 5 лет [12].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое удаление глиом головного мозга является первым этапом комплексного/комбинированного лечения. Стоит отметить, что при тотальном удалении опухоли и гистологическом подтверждении степени злокачественности Grade I–II дальнейшее лечение не проводится. При субтотальном удалении опухоли в качестве дальнейшей тактики в ряде случаев пациент динамически наблюдается или проводят радиотерапию при наличии неврологического дефекта, значительного остатка резидуальной опухоли. При лечении глиом высокой степени злокачественности (Grade III–IV) в обязательном порядке применяют комплексные схемы лечения [13].

В настоящее время пациентов с глиомами ЦНС облучают на высокоэнергетических медицинских линейных ускорителей электронов, при этом применяется режим классического фракционирования с использованием разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр. Суммарная очаговая доза зависит от степени злокачественности глиом. Глиомы с низкой степенью злокачественности Grade I–II облучаются до СОД 50,4–54 Гр, высокозлокачественные (глиобластома) Grade III–IV — до СОД 60 Гр [13].

На втором этапе лечения проводится системная лекарственная терапия, при этом благодаря развитию молекулярной генетики позволило идентифицировать дополнительные прогностические/предиктивные мутации и эпигенетические нарушения, такие как мутация изоцитрат дегидрогеназы (IDH), делеция хромосомы 1p/19q и гиперметилование O-4-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). Эти прогностические биомаркеры помогли лучше понять роль адъювантной лучевой терапии и химиотерапии для глиом WHO Grade II–IV [11, 14, 15, 16, 17].

Применение лекарственной терапии и радиотерапии в два раза увеличивает медиану общей выживаемости, по сравнению с лучевой терапией [18].

Учитывая высокую продолжительность жизни пациентов, в настоящее время необходимо снижать явления поздней токсичности. Стоит отметить, что лучевая терапия может вызвать гипоталамо-гипофизарно аксиальную дисфункцию, нейрокогнитивные изменения и увеличить риск развития вторичных злокачественных новообразований [19].

В сравнении применения фотонного и протонного облучения в исследовании J. Jhaver et al. продемонстрировано, что в целом протонная терапия ассоциирована с увеличением общей 5-летней выживаемости по сравнению с конвенциональной фотонной терапией у пациентов

с глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade I–II) — 46,1% против 35,5% соответственно ($p = 0,009$). В то же время протонная терапия связана с повышением выживаемости при сравнении с такими методами фотонной терапии, как 3D-CRT и IMRT.

Однако, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности выраженных различий в показателях общей выживаемости не выявлено, вероятно, это связано с относительно низкими показателями данных выживаемости у этой группы больных [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимальная нагрузка дозы облучения на здоровые органы и ткани является одним из основных задач радиотерапии. Способность уменьшать дозу радиации на здоровые органы и ткани существенно улучшилась в настоящее время: от лечения целых долей или гемисфер головного мозга до освоения компьютерной и магнитно-резонансной томографий (КТ и МРТ) для точного оконтуривания таргетных объемов и применение стандартных методов IMRT и VMAT, где распределение потока фотонов позволяет создавать оптимальное конформное распределение доз в объеме мишени и минимизировать дозу, подводимую к здоровым, прилежащим тканям. Дозиметрическое превосходство высокотехнологической радиотерапии при лечении глиом головного мозга являлось объектом многих исследований и неоднократно обсуждалось прежде, данные дозиметрии ассоциированы с клинически значимым уменьшением токсичности, и соответственно, потенциальная выгода в увеличении показателей общей выживаемости и снижение токсичности в настоящее время является несомненным преимуществом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2011. 260 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2021. 250 с.
3. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р., Красильников А.В., Вальков М.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы). Вестник российского научного центра рентгенодиагностики. 2013; 13 (1) : 1–37. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.R., Krasilnikov A.V., Valkov M.Y. Epidemiology of primary brain tumors: (overview). Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2013; 13 (1) : 1–37. (in Russian).
4. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report : Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro Oncol. 2017 Nov 6; 19 (suppl_5) : v1v88. doi: 10.1093/neuonc/nox158.

5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan; 67 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
6. Sun-ju Byeon, Jae Kyung Myung, Se Hoon KimSeung-Ki Kim., et al. *Distinct genetic alterations in pediatric glioblastomas. Child's Nervous System, July 2012, Volume 28, Issue 7, pp 1025–1032, DOI: 10.1007/s00381-012-1773-1.*
7. Macy M.E., 2012; Macy M.E., Birks D.K., Barton V.N. et al. *Clinical and molecular characteristics of congenital glioblastoma. Neuro Oncol* 2012; 14 : 7 : 931–941. DOI: 10.1093/neuonc/nos125,
8. Ohgaki H., Kleihues P. *Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. Am J Pathol* 2007; 170 : 5 : 1445–1453. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070011,
9. Rickert C.H., Strater R., Kaatsch P. et al. *Pediatric high-grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases. Am J Pathol* 2001; 158 : 4 : 1525–1532.
10. Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R., Iturria N.L., Brown C.A., O'Neill B.P., Scheithauer B.W., Dinapoli R.P., Arusell R.M., Abrams R.A., Curran W.J., Shaw E.G.; North Central Cancer Treatment Group; Mayo Clinic. *Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15; 58 (4): 1153–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.020.
11. Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J.J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honnorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E., Ram Z. *Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA*. 2015 Dec 15; 314 (23): 2535–43. doi: 10.1001/jama.2015.16669.
12. Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Cote D. *Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin*. 2018 Aug; 36 (3): 395–419. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.001.
13. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology ((NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers. J Natl Compr Cancer Netw*. 2020; Version 3. doi: 10.6004/jnccn.2008.0037.
14. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., Chakravarti A., Gilbert M.R., Barger G.R., Coons S., Riccio P., Bullard D., Brown P.D., Stelzer K., Brachman D., Suh J.H., Schultz C.J., Bahary J.P., Fisher B.J., Kim H., Murtha A.D., Bell E.H., Won M., Mehta M.P., Curran W.J.Jr. *Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374 (14): 1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925.;
15. Cairncross G., Wang M., Shaw E., Jenkins R., Brachman D., Buckner J., Fink K., Souhami L., Laperriere N., Curran W., Mehta M. *Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol*. 2013; 31 (3): 337–43. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2674.
16. Измайлов Т.Р., Снугирева Г.П., Шишкина Л.В., Солодкий В.А., Паньшин Г.А. Голанов А.В., Сотников В.М. Генетические нарушения при первичных глиобластомах головного мозга // Вопросы онкологии. – 2016. – № 4. – Т62. – С. 471–478,
17. Обнаружен биомаркер резистентности метастазов к облучению всего головного мозга 15 июня 2022 Фонд «Вместе против рака» <https://protiv-raka.ru/obnaryzhen-biomarker-rezistentnosti-metastazov-k-oblucheniuyu-vsego-golovnogo-mozga/> [Ссылка на цитирование: <https://protiv-raka.ru/upominaniya-v-statyah/?id=8205>].
18. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения опухолей ствола головного мозга у взрослых // Солодкий В.А., Вайнская Н.С., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66. № 2. С. 173–180.
19. Greenberger B.A., Pulsifer M.B., Ebb D.H., MacDonald S.M., Jones R.M., Butler W.E., Huang M.S., Marcus K.J., Oberg J.A., Tarbell N.J., Yock T.I. *Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1; 89 (5): 1060–1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.
20. Jhaveri J., Cheng E., Tian S., Buchwald Z., Chowdhary M., Liu Y., Gillespie T.W., Olson J.J., Diaz A.Z., Voloschin A., Eaton B.R., Crocker I.R., McDonald M.W., Curran W.J., Patel K.R. *Proton vs. Photon Radiation Therapy for Primary Gliomas: An Analysis of the National Cancer Data Base. Front Oncol*. 2018 Nov 28; 8 : 440. doi:10.3389/fonc.2018.00440.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-80-84

Цитирование: Киселева А. Э., Анцупова М. А., Фатьянова А. С., Быков И. И., Мошуров И. П., Мануковская О. В. и соавт. Инновационное образование будущих онкологов РФ. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 80–84.

ИННОВАЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ БУДУЩИХ ОНКОЛОГОВ РФ

А.Э. Киселева¹, М.А. Анцупова¹, А.С. Фатьянова^{1, 2}, И.И. Быков², И.П. Мошуров³, О.В. Мануковская³, А.Ю. Арджа^{4, 5}, А.И. Судаков⁶, С.И. Самодуров⁷, В.О. Тараканова^{12, 14}, М.В. Завгородняя⁸, А.К. Оконешникова⁹, Е.П. Куликов⁶, А.А. Захаренко⁸, О.И. Каганов¹⁰, В.В. Хвостовой¹¹, Р.Ш. Хасанов¹³, О.И. Кит^{4, 5}, А.В. Важенин⁷, Е.Л. Чойнзонов^{12, 14}, И.В. Решетов^{1, 2}

¹ ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия

² Академия постдипломного образования «ФГБУ ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁵ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Россия

¹¹ ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, Курск, Россия

¹² ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России, Томск, Россия

¹³ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Казань, Россия

¹⁴ Научно-исследовательский институт онкологии, Томск, Россия

Для корреспонденции: kis-alevtina@yandex.ru

В данной статье рассматриваются инновационные методы обучения студентов и молодых онкологов, которые внедряются в ВУЗах РФ. Целью является обобщение текущих изменений в дидактике в России для использования инновационных методов обучения молодых врачей. В статье раскрыты актуальные проблемы внедрения, развития и использования в учебном процессе инновационных методов обучения.

Ключевые слова: инновации, образование, технологии, цифровизация, обучение студентов

ВВЕДЕНИЕ

Повышение качества образования врачей, воспитание в них онкологической настороженности является одной из важнейших задач. От уровня образования студентов медиков зависит жизнь пациента. [1–4] Для того чтобы подготовить врача, компетентного во всех значимых сферах профессионального образования, необходимо использовать инновационные методы обучения, стимулирующие развитие познавательной, коммуникативной и личностной активности обучаемых. [5] Образование в наше время невозможно представить без использования инновационных технологий. В общем смысле «инновация» (от латинского “innovation”) — нововведение, изменение, обновление связывается с деятельностью по созданию, освоению, использованию и распространению нового. В настоящее время существует множество способов инновационного обучения, например такие,

как, блочно — модульное обучение, электронно-интерактивное обучение, проблемное обучение, дистанционное обучение, исследовательское методическое обучение, метод проектов, погружение в некомфортную среду и т. д. [6,10,11] Ведется интенсивный поиск новых форм и методов преподавания, что позволяет говорить о переходе обучения от директивной модели к интерактивной, более продуктивной и ориентированной на личность обучаемого. [7, 12, 13] На наш взгляд, до сих пор ещё не сформировалось единого мнения о применении инновационных методик в сфере медицинского образования, хотя несомненно эффективность учебного процесса благодаря их использованию понятна всем. Существуют проблемы финансирования, технического оснащения для использования данных методов обучения. В университетах необходимо пересмотреть теоретические и практические подходы к содержанию учебных программ в изучении онкологии, провести профессиональную переподготовку преподава-

телей на кафедре, чтобы все могли использовать новые методы обучения. [1–3]

Цель — изучить инновационные методы обучения студентов по дисциплине «Онкология» в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы учебные планы и факультативные мероприятия по дисциплине «Онкология» разных медицинских университетов РФ. Можно сказать, что произошел переход от объяснительного (традиционного) обучения к инновационно-действенному. Он характеризуется использованием в образовательном процессе современных информационных и интерактивных технологий, электронных учебных пособий, видео и аудио средств и т. д., обеспечивающих индивидуализацию обучения. Проанализировав доступную информацию о факультативных мероприятиях по изучению онкологии можно сказать, что наиболее актуальные инновационные методы обучения следующие: игровая технологии, технологии коллективной деятельности, имитационные методы активного обучения, методы анализа кейсовых ситуаций, метод проектов, креативное обучение, интерактивное обучение, интегрированные уроки, лекция-пресс-конференция, лекция-диспут, симуляционное обучение, погружение в некомфортную среду, организация олимпиад и форумов и т. д. Проанализировав количество поданных заявлений для обучения в ординатуре по направлению «Онкология» в каждом ВУЗе и научном центре, где предусмотрено обучение по данной специальности, можно отметить увеличение количества желающих стать онкологами. Во многом это благодаря большому количеству факультативных занятий со студентами, новым методам подачи информации.

С 2021 года проводится масштабный образовательный проект — Всероссийская студенческая олимпиада по онкологии и лучевой диагностике. Это индивидуальное соревнование, ориентированное на студентов старших курсов медицинских вузов. Организатором олимпиады является Министерство здравоохранения Российской Федерации, Администраторами Олимпиады являются Ассоциация «Совет ректоров медицинских и фармацевтических высших учебных заведений», Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБУ «Российская академия образования», ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, соорганизаторами являются ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова Минздрава России, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ФГАОУ

ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ Минздрава России.

Цель олимпиады — выявление талантливых обучающихся имеющих глубокие знания, умения, навыки в сфере онкологии и предоставление им дополнительных возможностей для профессионального роста. Олимпиада проводится в несколько этапов. Первый этап состоит из теоретического тестирования, включающего вопросы по основам онкологии и лучевой диагностики. Следующие этапы ориентированы на практическое применение полученных знаний, включая анализ клинических случаев и выполнение задач по интерпретации результатов диагностических исследований, третий этап проходит в симуляционном центре, где финалисты должны показать свои навыки.

Организаторы олимпиады придерживаются принципа, что образовательный процесс должен быть доступен как студентам из крупных городов, так и из регионов. Поэтому для участников из удаленных районов предусмотрены возможности дистанционного участия.

Участие в олимпиаде позволяет не только оценить свой уровень знаний и навыков, но и получить признание от опытных экспертов в области онкологии и лучевой диагностики. Также лучшие участники могут получить возможность принять участие в стажировках в ведущих медицинских центрах и лабораториях.

Всероссийская студенческая олимпиада по онкологии и лучевой диагностике способствует развитию медицинской науки и позволяет молодым специалистам продвигаться в своей карьере в этой области.

С 2020 года проводится Всероссийская онкологическая олимпиада с международным участием "Sechenov CancerQuest", организаторами которой является ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), а также ВУЗы соорганизаторы отборочных туров федеральных округов: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ФГАОУ ВО «СВФУ им. М. К. Аммосова» Минздрава России, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.

За три года в ней приняли участие более 3000 студентов и молодых специалистов со всей России и других стран. "Sechenov CancerQuest" — это командное соревнование, участниками которой могут быть студенты разных курсов. Целью этой олимпиады является повышение уровня знаний и профессиональных навыков в области онкологии, а также стимулирование научно-исследовательской активности среди молодых специалистов. Такая командная игра способствует развитию навыков коллективной работы, коммуникации и сотрудничества между участниками.

В рамках олимпиады проводятся отборочные туры во всех Федеральных Округах РФ и странах СНГ, где участники могут продемонстрировать свои знания и умения в области онкологии. Участие в олимпиаде позволяет студентам, будущим онкологам помериться своими силами с коллегами из других ВУзов и стран, обменяться опытом и знаниями, а также получить признание и возможность быть замеченными в медицинской общине. Она является важным событием для всех интересующихся онкологией и стремящихся к профессиональному развитию в этой области. Все участники олимпиады, которые закончили 6 курс, связали свою профессию в большей части с онкологией или со смежной специальностью. Многие из студентов, успешно прошедших отборочные туры и желающих стать онкологами, остаются учиться и работать в своих регионах, где имеется острая нехватка квалифицированных кадров в этой области. Таким образом, привлечение внимания будущих онкологов с помощью данной олимпиады становится важным шагом в развитии медицинской отрасли в регионах, где проводятся отборочные туры, особенно в условиях нехватки кадров в онкологии.

Еще одним новым мероприятием, которое организовано для студентов, является международный онкологический форум «ГОНКа», организатором которого является ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. Форум проводится с целью обмена знаниями, опытом и последними научными разработками в области онкологии. На форуме студенты имеют возможность принять участие в лекциях, симпозиумах, мастер-классах и других научных сессиях, которые помогут им расширить свои знания и понимание онкологических заболеваний. Форум также предоставляет уникальную возможность встретиться и пообщаться с ведущими специалистами в области онкологии, получить советы и рекомендации от экспертов.

Международный онкологический форум «ГОНКа» также может быть платформой для представления студенческих исследовательских проектов и постерных докладов. Это дает студентам возможность продемонстрировать свои научные исследования и делиться своими результатами с другими участниками форума. Изюминка форума — квест в формате сдачи нормативов ГТО (Готов к Труд и Обороне). Формат квеста, в котором студенты вовлечены в спортивную активность и параллельно решают задачи по онкологии, привлекает всех студентов. Такой подход позволяет не только популяризировать здоровый образ жизни, но и обращать внимание на проблематику онкологии, сознательность и профессионализм в данной области.

Сибирская олимпиада по онкологии, которая прошла в 2023 году, является значимым событием в области инновационных мероприятий для студентов. Она собрала команды из 12 разных городов России, представляющих различные регионы страны. Организатором Сибирской олимпиады по онкологии является ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Олимпиада способствует развитию онкологии и привлечению талантливых студентов и молодых специалистов в эту область. В рамках Сибирской

олимпиады по онкологии участники имели возможность продемонстрировать свои знания и навыки в области онкологии через разнообразные задания. Организаторы олимпиады особое внимание обратили на инновационные подходы в онкологии. В рамках олимпиады ведущие специалисты-онкологи Томской области прочитали открытые лекции, посвященные транскриптомике единичных клеток, разработке и возможностям применения отечественных радиофармпрепаратов, реконструктивно-пластическим операциям при опухолях головы и шеи. Олимпиада — это стартовая площадка для будущей карьеры студентов.

В ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России была введена интересная технология обучения студентов, называемая «Ментальные карты». Это методика, которая помогает студентам визуализировать и систематизировать изучаемый материал по онкологии. Суть этой технологии заключается в том, что студентам предлагается представить материал в виде схем или осветить ключевую информацию на нескольких карточках. Таким образом, они создают «ментальные карты», которые помогают им организовать и запомнить информацию более эффективным способом.

В ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России внедрили революционную инновацию, которая изменяет подход к формированию клинических вопросов и интегрируется в образовательную среду. Одним из ключевых компонентов этой технологии является использование структурированного метода PICO, который основывается на четырех основных элементах: пациенте или популяции, вмешательстве, сравнении и исходах. Этот интеллектуальный метод позволяет студентам получать навыки и навигацию в море клинической информации. Важное преимущество этого подхода заключается в том, что он помогает студентам эффективно находить, анализировать и применять актуальные клинические данные. Этот структурированный метод дает будущим онкологам возможность более осмысленно и систематически подходить к своим исследованиям и клинической практике.

На базе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России разработана и внедрена инновационная модель 3D-образования. В основу данной модели входит формирование 3D-архитектуры представления материала. Основная идея проекта — многомерная связанность контента. В основе лежит многомерное пространство представления медицинского знания для целей исследования и познания человеческого организма и сложных этиопатогенетических взаимосвязей, протекающих в нем процессов. Образовательные курсы собраны в цепочки узлов многомерного пространства, динамические модели индивидуального обучения, в т. ч. обеспеченные цифровой дидактикой. Данное направление высоко оценено в профессиональной среде. На международном Форуме онкологии и радиотерапии в 2022 году проект стал победителем в конкурсе на премию академика А.И. Савицкого в номинации «Лучший образовательный проект».

При этом, безусловно, важнейшим этапом подготовки специалистов на любом уровне образования является их вовлечение непосредственно в практическую работу

с пациентами. В ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России интересной формой обучения онкологов являются выезды ординаторов в районные ЦАОПы, где они имеют возможность познакомиться с работой районных онкологов и получить непосредственный опыт в первичном звене онкологической службы. Важным является то, что ординаторам предоставляется жилье и питание, что позволяет полностью погрузиться в процесс обучения. Некоторым выпускникам кафедры предоставляется возможность остаться работать в отдаленных районах, где проходило обучение, что способствует улучшению доступности онкологической помощи для населения.

На кафедре онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко подход к подготовке онкологов основан на внедрении цифровых технологий в образовательный процесс, обучении специалистов на рабочем месте современным методам диагностики и лечения, что связано с открытием нового хирургического корпуса, радиотерапевтического корпуса Воронежского научно-клинического онкологического центра. Благодаря международному сотрудничеству и с федеральными центрами кафедра онкологии участвует в организации школ онкологии для студентов с полным погружением в специальность.

Инновационные методы обучения в медицинском образовании имеют ряд преимуществ. Они способствуют активизации познавательной деятельности студентов, формированию критического мышления, развитию навыков самостоятельного поиска информации и применения её на практике. Кроме того, инновационные методы обучения позволяют студентам развивать коммуникативные навыки, обучаться в коллективе, вырабатывать навыки работы в команде, учиться принимать решения в сложных ситуациях.

Одним из инновационных методов обучения является блочно-модульное обучение. Этот метод предусматривает разделение образовательного процесса на блоки или модули, которые охватывают определенную тему или компетенцию. Студенты проходят обучение по модульной системе, что позволяет им глубже погружаться в изучаемую тему и углублять свои знания. Благодаря такому подходу обучение становится более структурированным и систематизированным, что способствует лучшему усвоению материала.

Электронно-интерактивное обучение является еще одним эффективным инновационным методом. Оно предполагает использование компьютерных и интерактивных технологий в процессе обучения. Студенты могут изучать материалы, выполнять задания и тесты, а также взаимодействовать с преподавателями и другими студентами через онлайн-платформы. Электронно-интерактивное обучение позволяет студентам получать обратную связь в режиме реального времени, а также самостоятельно контролировать свой прогресс и учебный процесс.

Проблемное обучение предлагает студентам решать реальные проблемы и задачи, возникающие в медицинской практике. Этот метод стимулирует их активность и кри-

тическое мышление, развивает навыки анализа, принятия решений и поиска путей решения проблем.

Дистанционное обучение становится все более популярным в медицинском образовании. Оно предполагает обучение виртуальной среде, где студенты могут изучать материалы, прослушивать лекции, проходить практику, выполнять тесты и задания в удобное для них время. Дистанционное обучение позволяет студентам гибко планировать свое время и учебный процесс, а также учиться на расстоянии, не выходя из дома или рабочего места.

Исследовательское методическое обучение предполагает активное участие студентов в исследовательской деятельности. Они знакомятся с научными методами, проводят собственные исследования, анализируют данные и делают выводы. Исследовательское обучение способствует развитию научного мышления, навыков критического анализа и самостоятельной работы.

Метод проектов является еще одной инновационной методикой обучения. Студенты в рамках проекта решают реальные задачи, создают свои проектные работы, проводят исследования и анализируют результаты. Проведение проектов способствует развитию творческого мышления, навыков организации работы и командной работы.

Погружение в некомфортную среду предлагает студентам активное участие в реальных клинических ситуациях, в том числе в экстренных. Этот метод позволяет студентам понять и оценить сложности и особенности медицинской практики, развить эмпатию и чувство ответственности перед пациентами.

В систему образования продолжают внедрять новые технологии, такие как виртуальная реальность (VR) и дополненная реальность (AR). Одной из областей, которую сильно затронули эти новые методы, стало обучение будущих онкологов-хирургов. Использование VR в обучении позволило более точно воссоздать операционную и хирургическое отделение. После пандемии коронавирусной инфекции эти методы остались актуальными и продолжают развиваться, появляются новые технологии, которые расширяют возможности этих методик и применяются в обучении студентов разных специальностей. В России такие методики уже представлены на форумах по инновационным технологиям в образовании, и некоторые специалисты начали использовать их в своих учебных заведениях. Студенты медицинских вузов изучают анатомию с помощью виртуальной реальности, что позволяет им детально изучить строение человеческого тела, включая скелет, нервную систему, мышцы и другие аспекты. Такой подход к обучению предоставляет уникальные возможности и повышает качество знаний будущих врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно сказать, что применение инновационных методов обучения в медицинском образовании позволяет повысить качество подготовки студентов

и обеспечить им необходимые знания и навыки. Эти методы стимулируют активность и самостоятельность студентов, развивают критическое мышление, коммуникативные навыки и способствуют формированию профессиональных компетенций. Внедрение инновационных методов обучения требует соответствующего финансирования и технического оснащения, а также подготовки преподавателей и пересмотра учебных программ. Однако, эти усилия окупятся в будущем за счет повышения качества образования врачей и улучшения результатов медицинской практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркова В. В. Инновационные технологии профессионального образования в глобализирующемся социуме // *Инновационное развитие профессионального образования*. – 2022. – №. 1 (33). – С. 42–49.
2. Дреготень Н. М. Инновационные технологии в образовании // *ОБРАЗОВАНИЕ 2022 : АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ*. – 2022. – С. 36–38.
3. Каюмова Н., Эшмаматов И. Инновационные технологии обучения в медицине // *in Library*. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 1–2.
4. Зверева Л. Г., Темирова Э. Э. Инновационные методы и передовые технологии в современном преподавании // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. – 2022. – №. 1–1. – С. 143–145.
5. Бакмаев А. Ш., Бакмаев Ш. А., Пайзулаева Р. К. Инновационные методы обучения в образовательном процессе вуза // *МНКО*. 2017. №6 (67). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnye-metody-obucheniya-v-obrazovatelnom-protssesse-vuza>.
6. Зеленский М. М., Рева С. А., Шадеркина А. И. Виртуальная реальность (VR) в клинической медицине : международный и российский опыт // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. – 2021. – Т. 7. – №. 3. – С. 7–20.
7. Николаев В. А. Использование технологий виртуальной реальности в рамках развития системы образования и общественного здравоохранения при переходе к модели персонализированной медицины // *Уральский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 12. – №. 195. – С. 149.
8. Iwanaga J. et al. A review of anatomy education during and after the COVID-19 pandemic : Revisiting traditional and modern methods to achieve future innovation // *Clinical anatomy*. – 2021. – Т. 34. – №. 1. – С. 108–114.
9. Dhar P. et al. Augmented reality in medical education : students' experiences and learning outcomes // *Medical education online*. – 2021. – Т. 26. – №. 1. – С. 1953953.
10. Xu M. et al. Game-based learning in medical education // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Т. 11. – С. 1113682.
11. Albers M. et al. Learning and innovation network in nursing : A concept analysis // *Nurse Education Today*. – 2021. – Т. 104. – С. 104988.
12. Veneziano D. et al. VR and machine learning : novel pathways in surgical hands-on training // *Current Opinion in Urology*. – 2020. – Т. 30. – №. 6. – С. 817–822.
13. Winkler-Schwartz A. et al. Artificial intelligence in medical education : best practices using machine learning to assess surgical expertise in virtual reality simulation // *Journal of surgical education*. – 2019. – Т. 76. – №. 6. – С. 1681–1690.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-85-96

Цитирование: Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование). Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 85–96.

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (ОДНОЛЕТНЯЯ И ПЯТИЛЕТНЯЯ) ПО ВСЕМ ЛОКАЛИЗАЦИЯМ ОПУХОЛЕЙ. ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.М. Мерабишвили

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

Для корреспонденции: mvm@niioncologii.ru

Эпидемиологические исследования динамики заболеваемости и смертности населения от ЗНО в нашей стране и в мире активно проводятся с 60-х годов XX столетия, параллельно шло формирование методологии учета, накопления и анализа данных, создание комплекса классификаторов. Построение динамических рядов распространенности ЗНО в России и за рубежом возможно только с 70-х годов XX века, до этого шла отработка методологии.

На оценку риска возникновения ЗНО оказывают огромное влияние различие возрастного состава сравниваемых групп населения, неблагоприятные условия окружающей, производственной и экологической среды и другие факторы.

Созданный в феврале 2019 года ПРР СЗФО РФ объемом более 1,5 млн. наблюдений, охвативший 13,9 млн. населения (больше чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых), позволил нам изучить распространенность ЗНО и эффективность лечения больных не только по основным, но и по редким локализациям ЗНО (таким как сердце, вилочковая железа, глаз, молочная железа у мужчин, рак тонкой кишки и др.).

Вспышка пандемии в декабре 2019 года, вызванная седьмым, вновь обнаруженным вирусом SARS-CoV-2-бетакоронавирус очень быстро охватила все континенты. На первом этапе пандемии наблюдалась паника, закрывались амбулаторно-поликлинические учреждения и даже специализированные стационары.

Особое внимание нами обращено на изучение закономерностей локализационной структуры заболеваемости ЗНО мужского и женского населения России, включая расчеты повозрастных показателей наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО на основе созданной базы данных популяционного ракового регистра на уровне федерального округа.

Ключевые слова: ЗНО, заболеваемость, достоверность учета, возрастные особенности, выживаемость больных, база данных популяционного ракового регистра, Россия, СЗФО РФ

ВВЕДЕНИЕ

Научные возможности проведения эпидемиологических исследований появились в отдельных странах ещё до Второй мировой войны. В этот период возможности оценки состояния онкологической помощи населению осуществлялись, в основном, на статистике смертности населения, там, где существовала такая возможность.

В пятидесятые годы XX столетия появилась необходимость создать на международном уровне систему сбора, накопления и анализа данных о заболеваемости населения ЗНО. Большая работа в этом направлении была проведена Международным союзом по борьбе с раком (UICC — Union for International Cancer Control). Итогом этой работы явилось издание первого и второго тома монографий «Рак на пяти континентах» [1, 2]. С третьего тома (1976), выпуск

осуществляется уже под эгидой отделения ВОЗ — Международного агентства по исследованию рака (МАИР) [3–11]. Если первый том включал 29 стран и охватывал 32 раковых регистра с численностью населения 38 млн. человек, то в 11 том было 65 стран, 343 регистра с охватом практически полмиллиарда населения Земли (465 млн.).

В СССР обязательная и повсеместная регистрация рака была введена в 1953 году, а в 1962 был издан первый справочник о заболеваемости и смертности населения от ЗНО с данными за 1953–1960 гг. [12]. Важно отметить, что ни первый, ни второй том монографии UICC, ни издания СССР этого периода не рекомендуют использовать для создания динамических рядов динамики заболеваемости, т. к. в это время шло формирования методологии сбора данных. Материалы более-менее качественного уровня стали доступны только с начала 70-х годов XX века.

С 50-х и до середины 80-х годов прошлого века методология развития информационных систем онкологической службы СССР осуществлялась сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова совместно с Минздравом СССР. В 1982 году сотрудниками института, Минздрава и МАИРА издан 48 том МАИР "Cancer incidence in USSR" — приложение к III тому монографии МАИР «Рак на пяти континентах» [13]. Затем с VI тома Россия (Ленинград) и 4 другие союзные республики участвовали в изданиях МАИР, представляя данные по стандартам МАИР. В XII том монографии «Рак на пяти континентах» принято 8 административных территорий России, семь из них относятся к СЗФО РФ.

Состоянию онкологической помощи в России посвящено огромное число публикаций [14–23]. Главным справочным материалом для онкологов и научных сотрудников являются издания МНИОИ им. П.А. Герцена, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и сведения базы данных

популяционного ракового регистра СЗФО РФ — единственной в России представляющей данные однолетней и пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных.

В настоящей работе мы планируем обобщить итоги исследования распространенности ЗНО, качество первичного учета, специфические особенности динамики локализационной структуры в России, анализ однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ, на основе 1,5-миллионной базы данных популяционного ракового регистра.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

По данным ВОЗ в мире ежегодно выявляется более 10 млн. новых случаев рака. От заболевания страдают 14 млн. пациентов, из них 8,2 млн. погибают. Через 20 лет статистика заболеваемости значительно ухудшится, число новых случаев возрастет до 20 млн., число умерших от ЗНО — до 12 млн. [24].

В структуре смертности населения экономически развитых стран на ЗНО приходится около 20% всех умерших. В ближайшие 10–20 лет в структуре смертности населения этих стран рак может выйти на первое место.

Данные последней публикации МАИР «Рак на пяти континентах. Том XI» [11] свидетельствуют, что среди мужского населения уровень стандартизованного показателя заболеваемости ЗНО в Бразилии составил более 600‰ (616,6‰), более 400‰ первичных случаев рака зарегистрировано в Ирландии, Дании, Литве, Словакии и Италии, более 300‰ в США, Австрии, Австралии, Франции, Норвегии, России и во многих других странах. Минимальные уровни

Таблица 1. Динамика заболеваемости ЗНО населения России. С00-96. [14–20].

Показатель	2000	2010	2019	2020	2021	Прирост/ Убыль, % 2000–2021	Прирост/ Убыль, % 2019–2020
Оба пола							
Абсолютное число	448602	516874	640391	556036	580415	29,38	–13,17
«Грубый»	308,98	364,22	436,34	379,65	397,91	28,78	–12,99
Стандартизованный	210,75	231,06	249,54	216,58	224,87	6,70	–13,21
Мужчины							
Абсолютное число	215911	237982	291497	256069	265039	22,75	–12,15
«Грубый»	317,56	362,56	427,98	376,65	391,2	23,19	–11,99
Стандартизованный	264,7	279,62	286,79	249,05	255,54	–3,46	–13,16
Женщины							
Абсолютное число	232691	278892	348894	299967	315376	35,53	–14,02
«Грубый»	301,42	365,64	443,58	382,25	403,74	33,95	–13,83
Стандартизованный	183,83	208,98	234,51	203,45	213,58	16,18	–13,24

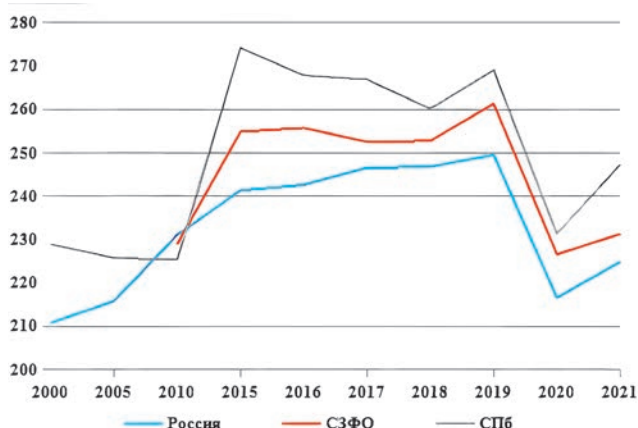


Рисунок 1. Динамика заболеваемости населения ЗНО. Оба пола. С00-96. [14-20].

(< 100‰) зафиксированы в Индии [11]. Среди женского населения эти показатели наивысшие также в Бразилии (502,9‰), более 300‰ — в Дании, Ирландии, более 200‰ — во многих странах. Минимальные — также в Индии (54,7‰) [11].

В России ежегодно выявляется более 580 тысяч первичных случаев ЗНО, в том числе более 265 тысяч случаев среди мужского населения и более 315 тысяч женского. Грубые и стандартизованные показатели на 2021 год достигли среди мужского населения — соответственно 391,2 и 255,5‰, среди женского населения 403,74 и 213,58‰ [11]. На протяжении последних десятилетий мы наблюдаем в России постоянный рост заболеваемости ЗНО.

За 21 год число учтенных первичных больных в России возросло более чем на 130 тыс. человек (на 29,38%), в том числе около 50 тысяч среди мужского населения и более чем на 80 тыс. среди женского (табл. 1).

Важно обратить внимание на то, что стандартизованные показатели заболеваемости (устраняющие возрастные различия структуры населения сравниваемых территорий) ЗНО в России существенно ниже величин «грубых» показателей.

В период с 2019 по 2020 год четко прослеживается влияние пандемии COVID-19: до лечебно-профилактических учреждений не дошло около 85 тыс. больных ЗНО (–13,17%), учитывая ежегодный прирост больных в среднем на 0,6–0,7%, это ещё около 5 тыс. больных. В последующий год положение стало выправляться. В Москве медицинские организации недополучили в этот период 25% обычно регистрируемых первичных случаев ЗНО (–12000 человек). В Санкт-Петербурге число учтенных больных снизилось более чем на 3500 человек, в СЗФО РФ более чем на 8400.

На рисунке 1 представлена динамика заболеваемости населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга. Четко наблюдается характер падения уровня заболеваемости

в ковидный период и последующее её постепенное восстановление в обычный режим.

В таблицах 2 и 3 представлена динамика структуры заболеваемости населения России по основным локализациям ЗНО за период с 2000 по 2021 гг. отдельно для мужчин и женщин.

Среди мужского населения произошли следующие изменения в структуре заболеваемости ЗНО за последние 21 год (табл. 2). Рак желудка переместился с первого на четвертое место, а рак предстательной железы — с четвертого на второе. Рак легкого сохранил лидирующее положение, но с уменьшением величины удельного веса с 24,53 до 16,43%, возрос удельный вес рака кожи (C44), но он сохранил третье место. Рак прямой и ободочной кишки сохранили свое ранговое место, но увеличилась их доля в структуре онкопатологии, снизилась доля рака гортани и пищевода, возросла доля рака почки и мочевого пузыря. В прилагаемой таблице 2 показано ранговое распределение опухолей среди мужского населения по всем учтенным в 2021 году локализациям ЗНО. Рак предстательной железы среди мужского населения возрос с 17,03 до 59,24‰ или на 247,86%, более чем в два раза увеличился рак щитовидной железы и множественная миелома, более чем по 10 локализациям опухолей заболеваемость снизилась.

В таблице 3 представлено ранговое распределение всех ЗНО, учтенных в России среди женского населения в 2021 году.

Среди женского населения России рак молочной железы сохранил первое место и увеличил удельный вес в структуре онкопатологии с 19,3 до 22,1%. Второе место за собой сохранил рак кожи (C44), на третье место вышел рак тела матки.

Среди женского населения в 3 раза возросла заболеваемость ЗНО гортаноглотки и других частей полости рта, значительно — языка, лимфом, головного мозга, почки, щитовидной железы и других опухолей. Более чем по 10 локализациям заболеваемость снизилась, особенно по раку желудка, губы, костей и суставных хрящей. Важно отметить, что рак желудка, занимавший третье место в структуре заболеваемости в 2000 году, перешел на восьмое, пропустив вперед даже рак прямой кишки. Перемещение со второго на восьмое место рака желудка можно связать с улучшением социально-экономических условий жизни в России, более разнообразным питанием населения. Существенную долю сохраняют опухоли женской половой системы.

Основные причины роста онкологической заболеваемости связаны с продолжающимся процессом старения населения (удельный вес пенсионеров с 1959 по 2020 год возрос с 11,8 до 26%), внедрением новых методов диагностики (пример — предстательная железа), массовой пропагандой, проведение мероприятий «против рака» и в определенной мере проведение скрининга и диспансеризации населения.

Таблица 2. Ранговое распределение локализационной структуры заболеваемости мужского населения России ЗНО среди всех локализаций опухолей в 2021 году [20].

№	Злокачественное новообразование	Код МКБ-10	Абсолютное число	%
	Всего	C00-96	265039	100
1	Трахеи, бронхов, легкого	C33,34	43555	16,43
2	Предстательной железы	C61	40137	15,14
3	Кожи (кроме меланомы)	C44	26051	9,83
4	Желудка	C16	18672	7,05
5	Ободочной кишки	C18	18452	6,96
6	Прямой кишки	C19-21	15341	5,79
7	Лимфатической и кроветворной ткани	C81-96	12768	4,82
8	Почки	C64	12333	4,65
9	Мочевого пузыря	C67	12092	4,56
10	Поджелудочной железы	C25	9379	3,54
11	Пищевода	C15	5974	2,25
12	Гортани	C32	5740	2,17
13	Печени и внутривен. желчн. протоков	C22	5576	2,10
14	Меланома кожи	C43	4588	1,73
15	Неходжкинская лимфома	C82-86, 96	4479	1,69
16	Головного мозга	C70-72	3979	1,50
17	Полости рта	C03-06,09	3450	1,30
18	Ротоглотки	C10	2313	0,87
19	Языка	C01,02	2248	0,85
20	Щитовидной железы	C73	2186	0,82
21	Другие лимфолейкозы	C91.1 - 9	2061	0,78
22	Гортаноглотки	C12,13	2003	0,76
23	Множ. Миелома	C88, 90	1722	0,65
24	Соединительной и др. мягких тканей	C47,49	1587	0,60
25	Яичка	C62	1433	0,54
26	Губы	C00	1422	0,54
27	Лимфогранулематоз	C81	1374	0,52
28	Желчного пузыря	C23,24	1303	0,49
29	Острый миелолейкоз	C92.0	879	0,33
30	Другие миелолейкозы	C92.1 - 9	871	0,33
31	Острый лимфолейкоз	C91.0	835	0,32
32	Тонкого кишечника	C17	811	0,31
33	Костей и суставных хрящей	C40,41	702	0,26
34	Полового члена	C60	646	0,24
35	Полости носа, среднего уха	C30,31	592	0,22
36	Больших слюнных желез	C07,08	585	0,22
37	Молочной железы	C50	495	0,19
38	Глаза и его придаточного аппарата	C69	491	0,19
39	Носоглотки	C11	359	0,14
40	Другие лейкозы	C93.1-9, 94.1, 3, 7, 95.1-9	339	0,13
41	Другие острые лейкозы	C93.0, 94.0, 2, 4, 5, 95.0	208	0,08

Таблица 3. Ранговое распределение локализационной структуры заболеваемости женского населения России ЗНО среди всех локализаций опухолей в 2021 году [20].

№	Злокачественное новообразование	Код МКБ-10	Абсолютное число	%
	Всего	C00-96	315376	100
1	Молочной железы	C50	69714	22,11
2	Кожи (кроме меланомы)	C44	42408	13,45
3	Тела матки	C54	25482	8,08
4	Ободочной кишки	C18	22702	7,20
5	Шейка матки	C53	15364	4,87
6	Прямой кишки	C19-21	14506	4,60
7	Лимфатической и кроветворной ткани	C81-96	13806	4,38
8	Желудка	C16	13359	4,24
9	Яичника	C56	13315	4,22
10	Трахеи, бронхов, легкого	C33,34	12773	4,05
11	Щитовидной железы	C73	10360	3,28
12	Почки	C64	9918	3,14
13	Поджелудочной железы	C25	9727	3,08
14	Меланома кожи	C43	6824	2,16
15	Неходжкинская лимфома	C82-86, 96	5098	1,62
16	Головного мозга	C70-72	4251	1,35
17	Печени и внутривен. желчн. протоков	C22	3782	1,20
18	Мочевого пузыря	C67	3517	1,12
19	Множ. Миелома	C88, 90	2109	0,67
20	Вульвы	C51	2011	0,64
21	Желчного пузыря	C23,24	1975	0,63
22	Пищевода	C15	1805	0,57
23	Другие лимфолейкозы	C91.1 - 9	1793	0,57
24	Соединительной и др. мягких тканей	C47,49	1719	0,55
25	Других и неуточненных частей полости рта	C03-06,09	1505	0,48
26	Лимфогранулематоз	C81	1419	0,45
27	Языка	C01,02	1087	0,34
28	Другие миелолейкозы	C92.1 - 9	1025	0,33
29	Острый миелолейкоз	C92.0	955	0,30
30	Тонкого кишечника	C17	889	0,28
31	Острый лимфолейкоз	C91.0	755	0,24
32	Глаза и его придаточного аппарата	C69	695	0,22
33	Больших слюнных желез	C07,08	628	0,20
34	Костей и суставных хрящей	C40,41	604	0,19
35	Влагалища	C52	549	0,17
36	Ротоглотки	C10	520	0,16
37	Гортани	C32	504	0,16
38	Губы	C00	480	0,15
39	Другие лейкозы	C93.1-9, 94.1, 3, 7, 95.1-9	408	0,13
40	Полости носа, среднего уха	C30,31	322	0,10
41	Другие острые лейкозы	C93.0, 94.0, 2, 4, 5, 95.0	244	0,08
42	Гортаноглотки	C12,13	231	0,07
43	Носоглотки	C11	178	0,06
44	Плаценты	C58	99	0,03

СМЕРТНОСТЬ

По данным ВОЗ в мире ежегодно погибает более 4,5 млн. мужчин и 3,5 млн. женщин, преимущественно погибают лица старшего возраста (60–69 лет). Максимальные показатели смертности среди мужского населения зарегистрированы в странах Европы, среди женщин — в Восточной Африке [24].

В России ежегодно погибает более 278 тыс. больных ЗНО (278992 в 2021 г.) (табл. 4) [14–20]. С 2000 по 2021 год абсолютное число умерших и величина «грубого» показателя уменьшились более чем на 5%. Стандартизованный показатель, учитывающий изменения возрастной структуры населения, уменьшился на 26,35%, ещё больше снизилась смертность в этих показателях среди мужского населения (–29,22%). Стандартизованный показатель смертности от ЗНО для женского населения практически в 2 раза меньше, чем для мужского, за счет специфики локализационной структуры, в значительной мере располагающей существенной долей ЗНО с низким уровнем летальности. Кроме того, необходимо отметить большой вклад проводимых онкологами противораковых профилактических мероприятий и современных методов диагностики и лечения. По сравнению с 2000 годом в 2021 году онкологической службе России удалось сохранить жизнь более чем 16 тыс. больных ЗНО (16333). Из таблицы 4 мы можем вынести представление о возможном влиянии пандемии коронавирусной инфекции. При общей тенденции снижения в России смертности от ЗНО, его влияние оказалось невелико [25].

На рисунке 2 представлены динамика смертности населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга от ЗНО (оба пола). Везде четко прослеживается её положительная динамика.

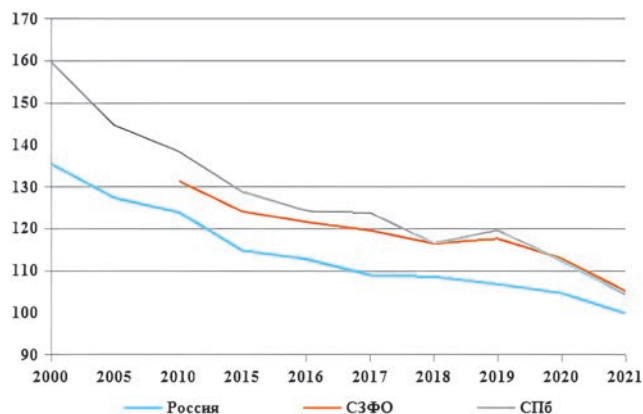


Рисунок 2. Динамика смертности населения от ЗНО. Оба пола. C00-96. [14-20] NG.

ДОСТОВЕРНОСТЬ УЧЕТА

Достоверность учета исчисляется индексом достоверности учета (ИДУ), который исчисляется простым отношением числа умерших к числу первично учтенных больных. Его величина не должна превышать 1,0, то есть число умерших не может быть больше числа первично учтенных больных. Для локализаций с высоким уровнем летальности, при благоприятном варианте сбора данных о заболевших, её величина не должна превышать 0,7 [26–27].

В России в 2021 году величина ИДУ на оба пола составляла 0,48, для мужского населения — 0,56, для женского, имеющего более благоприятную локализационную структуру заболеваемости ЗНО — 0,41.

На рисунке 3 представлена динамика величин ИДУ для России в целом по всем ЗНО с учетом пола заболевших

Таблица 4. Динамика смертности от ЗНО населения России. C00-96. [14-20].

Показатель	2000	2010	2019	2020	2021	Прирост/ убыль, 2019- 2020	Прирост/ убыль, % 2019-2020
Оба пола							
Абсолютное число	295 325	290 136	294 400	291 461	278 992	–2939,00	–1,00
«Грубый»	203,41	204,44	200,59	199	191,27	–	–0,79
Стандартизованный	135,5	123,95	106,79	104,65	99,8	–	–2,00
Мужчины							
Абсолютное число	162 853	155 006	157 859	156 430	149 535	–1429,00	–0,91
«Грубый»	239,52	236,15	231,77	230,09	220,71	–	–0,72
Стандартизованный	199,61	180,23	152,42	148,7	141,28	–	–2,44
Женщины							
Абсолютное число	132 472	135 130	136 541	135 031	129 457	–1510,00	–1,11
«Грубый»	171,6	177,16	173,6	172,07	165,73	–	–0,88
Стандартизованный	96,64	91,43	79,47	78,26	74,71	–	–1,52

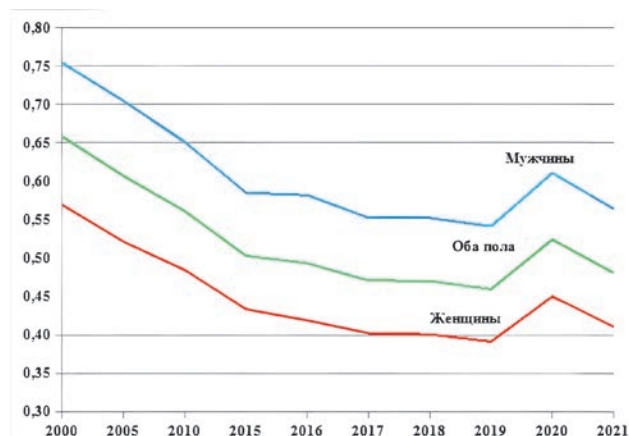


Рисунок 3. Динамика достоверности учета больных ЗНО в России (С00-96) [14-20].

ЗНО. С 2000 по 2019 год постоянно повышалось качество первичного учета больных ЗНО. С 2019 по 2020 год, в связи с пандемией коронавирусной инфекции, качество учета было отброшено назад на 4-5 лет. С 2021 года положение стало выравниваться.

ДРУГИЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Анализ базы данных популяционного ракового регистра 11 административных территорий СЗФО РФ и пяти других сотрудничающих с нами административных территорий России показал, что необходимо изменить порядок формирования государственной отчетности по форме № 7. Это касается, прежде всего, сроков предоставления данных к 20 января за прошедший год.

Для обобщения всех накопленных данных от районного звена до областного необходимо не менее 2-3 месяцев, не считая тщательную проверку сведений по всем полученным первичным документам. Следовательно, отчет фактически начинает составляться на 1 октября и ранее, в зависимости от численности населения территории. Таким образом, данные об умерших за последние 2-3 месяца в форму № 7 не попадают, что искажает реальную величину такого показателя, как одногодичная летальность. В этот период продолжается формирование базы данных ПРР и через 12-18 месяцев, исчислив этот показатель, мы отмечаем существенную разницу их уровней: 20% одногодичная летальность по форме № 7 и 30% и более по БД ПРР.

Необходимо отметить, что по данным, обобщенным на основе БД ПРР, практически все рассчитанные параметры характеризуют благоприятное состояние развития онкологической службы. Нигде в мире не осуществляется сбор данных на скорую руку. Даже в Белоруссии изменены

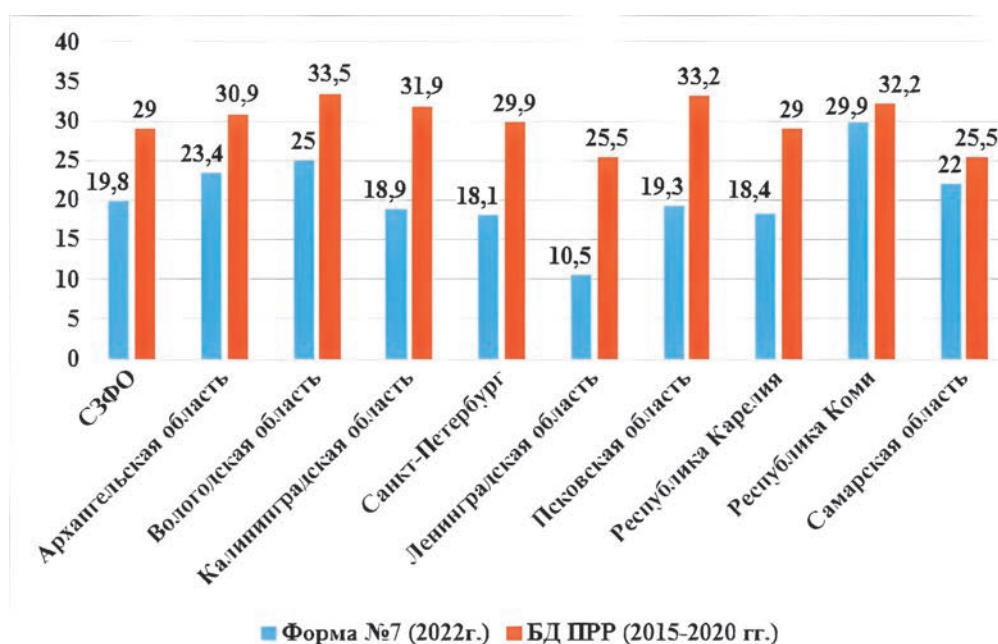


Рисунок 4. Сравнительная характеристика уровней одногодичной летальности по форме №7 и БД ПРР.

сроки предоставления отчетов для более качественного их формирования.

Вероятно, для многих онкологов, в том числе для руководителей онкологической службы, будет открытием, что при наличии в стране популяционных раковых регистров на всех административных территориях отчет о деятельности онкологической службы составляется в основном не на основе БД ПРР, а путем наложения таблиц формы № 7 от районного звена к областному.

Представляя для примера реальные величины одногодичной летальности, исчисленные на основе БД ПРР некоторых территорий СЗФО РФ и Самарской области в сравнении с данными государственной отчетности по форме № 7 (рис. 4). Везде уровень одногодичной летальности по форме № 7 существенно занижен. В Самарской области эти показатели ближе к реальным [23].

Последние данные справочника «Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году» [21] показывают, что максимальный уровень одногодичной летальности от ЗНО исчислен для населения Республики Коми с максимальным использованием БД ПРР. Близкие к реальным данные по Брянской, Вологодской, Кировской и Амурской областям. Минимальные уровни этого показателя (10–13%) зафиксированы в Ленинградской, Московской областях, Москве и Чеченской Республике. «Достижения» этих и ряда других территорий с низким уровнем одногодичной летальности приводят к искажению реального состояния онкологической помощи в стране.

Для успешной работы раковых регистров необходимо их штатное расписание, утвержденное Минздравом, формировать на местах в полном объеме.

Численность контингентов онкологических больных, особенно, состоящие 5 и более лет под наблюдением, существенно завышены в связи со сложностями, возникшими в 2011 году — ограничение доступа врачей раковых регистров к базам данных умерших, что привело к колоссальному росту числа накопленных контингентов за счет «мертвых душ» [21].

Главная на сегодняшний день задача — перейти на составление государственной отчетности по форме № 7 на основе БД ПРР не ранее, чем через год после завер-

шения календарного года, как это принято в большинстве стран мира, тем более, что динамика заболеваемости ЗНО населения и основных параметров оценки деятельности онкологической службы меняется крайне медленно, и динамика положительная.

Наконец самое главное: необходимо всем административным территориям опираться на оценки показателей однолетней и пятилетней выживаемости, осуществляемой на базе данных популяционных раковых регистров, что, естественно, потребует новых усилий, квалифицированных кадров и изменения отношения к сотрудникам ПРР, осуществляющих эту работу.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Выживаемость — наиболее значимый критерий оценки эффективности деятельности онкологической службы. Раковые регистры мира оценивают эффективность лечения больных ЗНО на основе расчета 5, 10, 15 и более лет, прожитых пациентами после лечения. Данные ВОЗ свидетельствуют, что пятилетняя выживаемость больных ЗНО в России составляет около 50%, во Франции — 60%, в США — 65% [24]. При сравнении данных по странам, необходимо учитывать особенности локализационной структуры ЗНО.

Первый популяционный раковый регистр России, созданный нами в 1993 году в Санкт-Петербурге, работающий по международным стандартам, с первых дней планировал работу с возможностью исчислять показатели выживаемости больных ЗНО, дающие оценку деятельности онкологической службы лучше всех остальных параметров [28].

Разработанные сотрудниками НИИ онкологии и лаборатории медицинской кибернетики ООО «Новел СПб» (руководитель кандидат технических наук Т.Л. Цветкова) программное обеспечение и комплекс методических разработок был распространён более чем на 30 административных территорий, в первую очередь на СЗФО РФ. В основу программного обеспечения расчета выживаемости больных ЗНО положена программа ВОЗ Eurocare [31–35]. Расчеты показателей однолетней и пятилетней

Таблица 5. Наблюдаемая выживаемость больных ЗНО в СЗФО РФ без учета выбывших больных. Оба пола. С00-96. БД ПРР СЗФО.

Год установления диагноза		1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Абсолютное число заболевших		154132	202424	230235	252855	311092
Медиана		2,6 года	1,9 года	2,6 года	3,6 года	-
Период наблюдения	1	63,8	59,7	64,1	68,7	71,0
	2	54,1	49,7	54,4	59,4	
	3	49,1	44,4	49,0	54,0	
	4	45,6	40,9	45,4	50,1	
	5	42,9	38,2	42,7	47,1	

Таблица 6. Ранговое распределение однолетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ).

№ п/п	Код по МКБ-10	Локализация	2015-2019	
			Абсолютное число	Однолетняя выживаемость
1	C44	Кожа (кроме меланомы)	33571	96,4
2	C73	Щитовидная железа	8687	96,2
3	C58	Плацента	32	93,8
4	C50	Молочная железа	37397	90,6
5	C69	Глаз и его придаточный аппарат	656	90,4
6	C62	Яичко	929	90,1
...	...	...	...	...
28	C00-96	Все злокачественные новообразования	311092	71,0
...	...	...	...	...
66	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1914	31,9
67	C15	Пищевод	4914	31,2
68	C95	Лейкоз неутонченного клеточного типа	245	30,2
69	C23	Желчный пузырь	877	25,3
70	C22	Печень и внутрипеченочные желчные протоки	3685	23,5
71	C25	Поджелудочная железа	9684	21,1

выживаемости в СПб и СЗФО РФ обобщены в ряде монографий [22–23, 29–30]. В настоящее время БД ПРР СЗФО РФ включает более 1,5 млн. случаев ЗНО. На основе этих сведений нами систематически осуществлялся контроль онкологической ситуации и расчет аналитических показателей, включая выживаемость [29–30].

С 2000 года однолетняя наблюдаемая выживаемость больных ЗНО в СЗФО РФ возросла с 59,7 до 71,0% или на 18,9%, пятилетняя — с 38,2% до 47,1% в 2014 году или на 23,3% (табл. 5).

В 2023 году нами в № 1 и № 2 журнала «Вопросы онкологии» опубликованы 2 статьи, посвященные расчетам однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО СЗФО РФ по всем локализациям опухолей [36, 37].

Мы располагаем возможностью представить таблицы выживаемости, отдельно на каждый год наблюдения.

Средний обобщенный показатель однолетней и пятилетней выживаемости нужен для общей оценки эффективности проводимых противораковых мероприятий, но, вероятно, онкологам важнее иметь представление об эффективности лечения по каждой локализации, что мы и представили в этих двух статьях журнала «Вопросы онкологии» 2023 г. № 1 и № 2 [36, 37].

В указанных работах показано ранговое распределение однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ, имеющего близкие к средней по России уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения от ЗНО.

В таблицах представлен и прирост показателя однолетней выживаемости больных с 1995 по 2019 год по всем 70 локализациям опухолей и прирост пятилетней выживаемости по ним с 1995 до 2014 года. Учитывая ограниченные возможности журнала, представляем фрагмент таблицы по однолетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ (табл. 6). Это и есть показатели, на которые ориентируется ВОЗ. К сожалению, по другим федеральным округам такие работы не ведутся.

Расчеты выживаемости по БД ПРР могут проводиться с учетом пола, возраста, стадии заболевания, детальной локализационной и гистологической структуры и других параметров, входящих в регистрационную карту.

ЛОЖНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАКЕ

Особенно не вникая в существенную возможность оценить состояние закономерностей развития состояния онкологической службы, наши коллеги нередко свои представления формируют на основе слухов, а не на реальном её состоянии и развитии.

Чаше всего можно слышать фразу: «рак молодеет», что неверно, на это должны быть веские причины. Если рак молодеет, то в структуре онкологической заболеваемости удельный вес больных в возрасте от 0 до 35 лет должен возрастать. Реально в России удельный вес молодых

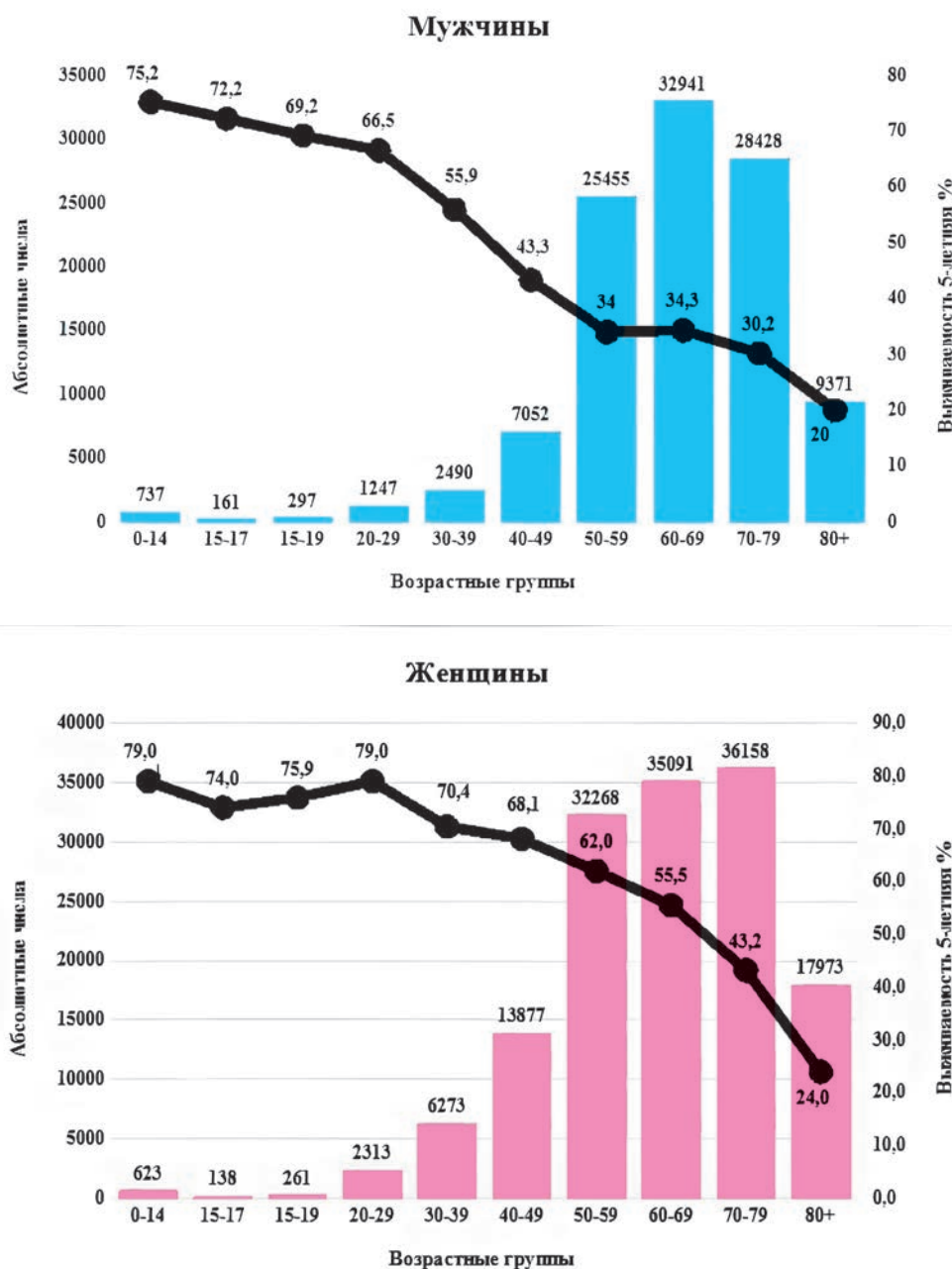


Рисунок 5. Возрастные особенности пятилетней выживаемости больных и повозрастная численность заболевших в СЗФО РФ. 2010-2014 гг. БД ПРР СЗФО РФ.

с 2000 по 2021 г. Снизился с 3,4 до 2,85%, а доля больных ЗНО средних и старческих возрастов увеличилась с 66 до 70%. Единственная локализация — рак шейки матки помолодел в связи с изменением в 90-е годы социального строя страны, когда сотни тысяч молодых женщин были вынуждены выйти на панель. Совершенно необоснованное мнение, что рак «злее» у молодых. Рисунок 5 свидетельствует об обратном. Среди молодого мужского населения уровень пятилетней выживаемости 72–75%, а среди пожилых 20–30%. Среди женского населения та же закономерность: у молодых показатель выживаемости ещё выше — 74–79%, у пожилых — 20–40% (рис. 5).

Совершенно недопустимо накопление контингентов больных ЗНО, состоящих под наблюдением 5 лет и более (форма № 7), характеризовать как пятилетнюю выживаемость. Такие расчеты проводятся только на основе БД ПРР по международным стандартам, по программе Eurocare и другим [31–35, 38, 39].

Таким образом, проведенное исследование подтвердило важность тщательного анализа, характеризующего состояние онкологической помощи. Отмечен продолжающийся рост онкологической заболеваемости, снижение уровня смертности населения от ЗНО, улучшение качества первичного учета и благоприятную динамику показателей

выживаемости больных. Детально по каждой локализации опухолей проведена оценка её уровней и закономерностей динамики.

Обращено внимание на необходимость изменения порядка формирования государственной отчетности по форме № 7 и формировать её только на основе баз данных популяционных раковых регистров административных территорий, расширения использования надежной информации для проведения эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cancer Incidence in Five Continents. UICC. Edited by Doll R., Payne P., Waterhouse J. Geneva, 1966.*
2. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume II. UICC. Edited by Doll R., Muir C., Waterhouse J. Geneva, 1970.*
3. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume III. IARC Scientific Publication No. 15. Edited by Waterhouse J., Muir C., Correa P., Powell J. Lyon, 1976.*
4. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume IV. IARC Scientific Publication No. 42. Edited by Waterhouse J., Muir C., Shanmugaratnam K., Powell J. Lyon, 1982.*
5. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume V. IARC Scientific Publication No. 88. Edited by Muir C., Waterhouse J., Mack T., Powell J., Wheal S. Lyon, 1987.*
6. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VI. IARC Scientific Publication No. 120. Edited by Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y-T, Ferlay J, Powell J. Lyon, 1992.*
7. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VII. IARC Scientific Publication No. 143. Edited by Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J, Raymond L, Young J. Lyon, 1997.*
8. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Edited by Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J, Teppo L, Thomas D.B. Lyon, 2002.*
9. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX. IARC Scientific Publication No. 160. Edited by Curado M.P., Edwards B, Shin H.R., Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Lyon, 2007.*
10. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Edited by Forman D, Bray F, Brewster D.H., Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J. Lyon, 2014.*
11. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC Cancer-Base No. 166. Edited by Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Lyon, 2021.*
12. Организация противораковой борьбы в СССР. Ред. А.М. Мерков, Г.Ф. Церковский, Б.Д. Кауфман. Л., 1962, 124 с.
13. *Cancer incidence in the USSR. Supplement to Cancer Incidence in Five Continents, Vol.3. Edited in the USSR by Napalkov N.P., Tserkovny G.F., Merabishvili V.M. Edited in Lyon by Parkin D.M., Smans M., Muir C.S. IARC Scientific Publications №48. Second Revised Edition. Lyon. IACR, 1983.*
14. *Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 264 с.*
15. *Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007. 252 с.*
16. *Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с.*
17. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с.*
18. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с.*
19. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.*
20. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.*
21. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.*
22. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 5-й. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб. : «Издательские технологии», 2020. 236 с.
23. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 6-й. Под ред. чл.- корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб. : «ИПП Ладога», 2023. 498 с.
24. Статистика рака: заболеваемость, смертность, выживаемость. URL: <https://www.no-onco.ru/onkologiya/statistika-raka-zabolevaemost-smernost-vyzhivaemost.html>.
25. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России. Вопросы онкологии. 2022 ; 68 (4) : 381–392. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392.
26. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учета. Вопросы онкологии. 2018; 64 (3) : 445–452. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-3.
27. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от

- уровня летальности больных. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (4) : 510–515. doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-4.
28. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб. 2007, 422 с.
 29. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. Под редакцией проф. Ю.А. Щербука. СПб. : ООО «Издательско-полиграфическая компания КОСТА», 2011. 332 с.
 30. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 2. Под редакцией проф. Ю.А. Щербука. СПб. : ООО «Издательско-полиграфическая компания КОСТА», 2011. 408 с.
 31. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Estéve J., eds. *Survival of cancer patients in Europe : the EURO-CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132)*. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1995.
 32. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. *Survival of cancer patients in Europe : the EURO-CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151)*. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1999.
 33. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. *EURO-CARE-3 : the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94*. *Ann Oncol* 2003 ; 14 (Suppl. 5) : pp1–155.
 34. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., Lutz J.M., Sant M. (eds.) *Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO-CARE-4 study*. *Eur J Cancer* 2009 ; 45.
 35. De Angelis R., Sant M., Coleman M., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanaz E., Bielska-Lasota M., Engholm G., Nennecke A., Siesling S., Berrino F., Capocaccia R., and the EURO-CARE-5 Working Group. *Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age : results of EURO-CARE-5—a population-based study*. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 23–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
 36. Мерабишвили В. М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: одностепенная выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии*. 2023 ; 69 (1) : 55–66. DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66.
 37. Мерабишвили В. М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа). *Вопросы онкологии*. 2023 ; 69 (2) : 227–237. DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237.
 38. GLOBOCAN 2018 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 03.11.2018]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>.
 39. GLOBOCAN 2012 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 15.04.2017]. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-97-99

Цитирование: Султанбаев А. В., Измайллов А. А., Аюпов Р. Т., Рахимов Р. Р., Меньшиков К. В., Мусин Ш. И. и соавт. Опыт централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 97–99.

ОПЫТ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО РАЗВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГАУЗ РКОД МИНЗДРАВА РБ

А.В. Султанбаев^{1,2}, А.А. Измайллов¹, Р.Т. Аюпов¹, Р.Р. Рахимов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, О.Н. Липатов², В.М. Забелин³, А.А. Измайллов⁴

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: art@rkodrb.ru

Ранее выявление злокачественных новообразований на I–II стадии привело к увеличению показателя общей заболеваемости. В тоже время отмечается уменьшение онкологических пациентов с III стадией. В последние 5 лет поменялась парадигма лечения онкологических больных в сторону комбинированного лечения. Химиотерапевтическое лечение активно используется на всех этапах терапии онкобольных: неoadъюватная, адъюватная терапия, лечение пациентов с генерализованной формой злокачественных новообразований. Это привело к увеличению количества пациентов, состоящих на учете 5 и более лет. Данная ситуация схожа с «лавиной», которая обрушилась на систему онкологической помощи населению. Химиотерапевтическое лечение относится к самому дорогостоящему лечению пациентов со злокачественными новообразованиями. Многие тарифы КСГ являются дефицитными. Работа кабинета централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов приводит к экономии денежных средств ЛПУ, которые могут быть направлены на обеспечение большого количества онкологических пациентов. Открытие кабинета централизованного разведения химиотерапевтических препаратов повышает безопасность выполнения противоопухолевой лекарственной терапии.

Ключевые слова: централизованное разведение, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, экономия денежных средств.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно появляются несколько противоопухолевых препаратов, которые выпускает фармацевтическая промышленность. Стоимость каждой последующей молекулы увеличивается в течение последнего десятилетия. В большинстве схем лекарственной противоопухолевой терапии в клинических рекомендациях МЗ РФ не имеют фиксированной дозы [1,2]. Это приводит к вариативности количества препарата необходимого для лечения онкологического больного. Следовательно, появляется утилизация химиотерапевтического, таргетного и иммуноонкологического препаратов [3,4]. Расходы на утилизацию лекарственного противоопухолевого препарата колеблются от нескольких десятков до двух сотен тысяч рублей за один курс лечения. Например, расходы на утилизацию трастузумаба эмтанзин за один месяц могут составлять 4 млн рублей в областном онкологическом диспансере. Если выполнить

расчет, что больше 50 МНН подвергаются утилизации каждый день, то онкологические учреждения РФ несут значительный материальный ущерб. Ежегодно профицитных режимов КСГ становится меньше, поэтому убытки лечебного учреждения увеличиваются [5]. Согласно расчетам экономистов, кабинет централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов помогает экономить до 130 млн рублей ежегодно. Эти денежные средства могут быть направлены на лечение большого количества онкологических больных, тем самым увеличивая доступность самых современных препаратов для наших пациентов [6].

Цель: Оценить эффективность работы кабинета централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ.

Материалы и методы: Официальное открытие кабинета централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ

было 8 августа 2022 г. на основании локального приказа. Данный кабинет входит в отдел противоопухолевой лекарственной терапии. В штате кабинета централизованного разведения входят врач — онколог, старшая медицинская сестра, и 4 процедурные медсестры. Врач-онколог контролирует работу ранее упомянутого кабинета. Тринадцать отделений отправляют заявки для лечения онкологических больных: 2 химиотерапевтических отделения, 3 радиологических отделения, 8 хирургических отделений. Все врачи и процедурные медицинские сестры клинических отделений прошли обучение в кабинете централизованного разведения (КЦР). В эру децентрализованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ 15 медицинских сестер контактировали с противоопухолевыми препаратами. После открытия КЦР только 4 процедурные медсестры разводят до 55 МНН каждый рабочий день. В итоге отмечено снижение риска контакта медицинского персонала с цитостатиками [7,8,9].

Работа КЦР строится на работе программного продукта, который состоит из двух частей. Первая часть программы установлена на рабочие места врачей. В ней врачи заполняют идентификационные, антропометрические данные пациентов, выбирают диагноз и режим лекарственной противоопухолевой терапии. Программа самостоятельно производит расчет площади поверхности тела и доз лекарственных противоопухолевых препаратов. Врачи распечатывают и подписывают заявку. Схема из рубриката КСГ также отображена в заявке. Заведующий отделение осуществляет контроль 2 уровня. Он ставит подпись в заявке.

Электронный вариант заявок поступает непрерывно во вторую часть программы, которая установлена в КЦР. Заявки на бумажном носителе приносят в КЦР в рабочее время. Старшая медицинская сестра отмечает в программе поступившие заявки. Она сверяет дозы препаратов в электронном и бумажном вариантах. Врач КЦР является контролем третьего уровня безопасности лекарственной противоопухолевой терапии. Он проверяет идентификационные, антропометрические данные пациентов, правильность назначения схем лекарственной противоопухолевой терапии, контролирует дозы препаратов.

В рабочие дни происходит выгрузка агрегированных заявок в 09:00, 11:00, 13:00. Заявку подписывают старшая медсестра КЦР и процедурная медицинская сестра отделения. [10,11].

Из программы распечатываются этикетки на каждый флакон с препаратом. На ней расположена информация о данных пациента, отделения, доза и название требуемого препарата. Каждой процедурной медсестре КЦР выдается таблица на каждое МНН с информацией о пациенте, отделении, дозе препарата. Старшая медсестра КЦР выдает со склада необходимое количество флаконов лекарственных противоопухолевых препаратов. Ежедневно проводится фотофиксация выданных флаконов. Процедурная медицинская сестра переносит флаконы

в рабочую зону вытяжного шкафа, где производится видеозапись всех действий медсестры. В каждом шкафу установлена управляемая система вентиляции для минимизации контакта медицинского персонала с химиотерапевтическими препаратами. Готовые флаконы с наклейками средний медицинский персонал переносит в комнату выдачи, где сортируют их по отделениям. Препараты вкладывают в индивидуальные пакеты с бумажной заявкой КЦР. В журнале отпуска готовых флаконов отмечаются ФИО, лица выдавших и лица, получивших препараты из КЦР с указанием занимаемой должности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 8 августа 2022 г. по 31 сентября 2023 г. было пролечено 7196 пациентов. КЦР принял 21064 заявки на разведение химиотерапевтических, таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунитета. Было произведено 41127 флаконов. Минимальное количество разведений было 59 в день, максимальное — 244. Медиана составила 125. Среднее значение выборки было 121,9. Было 4,7% отклоненных заявок. В данный интервал времени были совершены следующие ошибки: 1,07% — ошибки ввода актуального роста и веса пациента; 0,29% — неправильное назначение схемы лечения; 0,96% — неверные дозировки лекарственных средств; 2,01% — неправильно были заполнены идентификационные данные пациентов; 0,35% — ошибки при расчете площади поверхности тела. Среднее значение переходного периода было 3,4 рабочих дня, максимальное — 6 рабочих дней, минимальное — 1 рабочий день. После открытия КЦР наблюдается значительная экономия финансовых средств. Уменьшили утилизацию препарата трастузумаб эмтанзин с 981 мг до 20 мг за месяц. Утилизация бевацизумаба уменьшилась с 37112 мг до 281 мг за месяц. Аналогичная ситуация сложилась со всеми остальными лекарственными препаратами.

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%.

Расходы на ремонт отделения составили 1800 тыс. рублей. Медицинское оборудование было закуплено на 951 тыс. рублей. Расходные материалы на один месяц работы КЦР стоят 319 тыс. рублей. Жилищно-коммунальные услуги составляют 17 тыс. рублей в месяц.

Финансовые средства, затраченные на создание КЦР, были возвращены в течение первого месяца работы. Экономленные средства были направлены на приобретение лекарственных препаратов.

Оказывается организационная методическая помощь в создании КЦР онкологическим диспансерам различных городов России.

ОБСУЖДЕНИЕ

Организация работы кабинета централизованного разведения лекарственных противоопухолевых препаратов полностью совпадает с временными методическими рекомендациями по системе учёта противоопухолевых и иных лекарственных препаратов, подлежащих персонифицированному учету и применяемых при оказании медицинской помощи по профилю «онкология», «гематология», «детская онкология», «детская онкология и гематология» в медицинских организациях. Благодаря работе КЦР уменьшилось количество ошибок в расчете доз противоопухолевых препаратов, это привело к уменьшению штрафов страховых компаний. Также повысился уровень лекарственной безопасности при проведении лекарственной терапии онкологическим больным. Сохранение бюджетных ассигнований может быть осуществлено с помощью КЦР.

ВЫВОДЫ

Работа КЦР привела к уменьшению количества ошибок при проведении лекарственной противоопухолевой терапии. Повысилась безопасность проведения химиотерапии в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Централизованное разведение противоопухолевых препаратов помогло сохранить значительное количество финансовых средств за первый год работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова Ю.А., Федяев Д.В., Снеговой А.В., Омеляновский В.В. Организация лекарственного обеспечения пациентов с онкологическими заболеваниями // *Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022»*. С.291–292.
2. 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. – № 3. – С. 11–20. Doi: 10.25742/NRIPH.2021.02.009.
3. 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.
4. Чернобровкина А.Е. Особенности и преимущества организации кабинета централизованного разведения цитостатиков в многопрофильном стационаре // *medline.ru* – 2018 - Т.19 - С. 1245–1253.
5. Сагындыков Г.А. Особенности и преимущества централизованного разведения цитостатиков // *Онкология и радиология Казахстана* – 2013–30 (4) - С. 44–45.
6. Каримова А.А., Чусовитина А.О., Петкау В.В. Возможности оптимизации затрат на лекарственное обеспечение пациентов за счет централизованного разведения противоопухолевых лекарственных препаратов // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2023. Т. 25. № 7. С. 26–32. Doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-7.
7. Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова. Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов // *Российский журнал детской гематологии и онкологии* -2019 - Т.3. – Vol.6 - С.83–84. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-83-84>.
8. Федеральный закон от 10.01.2002 N 7-ФЗ (ред. от 26.03.2022) "Об охране окружающей среды" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2022).
9. СанПиН 2.1.3684–21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий".
10. Cost variation and savings opportunities in the Oncology Care Model. – J.Baumgardner, A.Shahabi, C.Zacker et al. // *Am J Manag Care*. – 2018. – Vol.24. – P.618–623.
11. Poppe LB, Savage SW, Eckel SF : Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy // *J Oncol Pharm Pract* – 2016- Vol.22. – P.3–9. doi: 10.1177/1078155214549489.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-100-103

Цитирование: Заботина Т. Н., Черткова А. И., Борунова А. А., Шоуа И. Б., Кадагидзе З. Г. Может ли организм излечить себя от рака? Основные звенья иммунной системы и их роль в противоопухолевой защите. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 100–103.

МОЖЕТ ЛИ ОРГАНИЗМ ИЗЛЕЧИТЬ СЕБЯ ОТ РАКА? ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ РОЛЬ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЕ

Т. Н. Заботина, А. И. Черткова, А. А. Борунова, И. Б. Шоуа, З. Г. Кадагидзе

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: TNZ@ronc.ru

Иммунная система является одной из основных систем гомеостаза. Только иммунная система способна отличать «свое» от «чужого», и обеспечивать защиту организма от чужеродных агентов, включая патогенные микроорганизмы и клетки злокачественных опухолей. На существование эндогенного контроля роста опухолей указывают и случаи спонтанной регрессии опухолей. Спонтанная регрессия рака определяется как полное или частичное исчезновение злокачественной опухоли при отсутствии терапии, способной вызвать противоопухолевый эффект, однако современные подходы к лечению сократили частоту спонтанных регрессий. Иммунное микроокружение опухоли представлено как клетками миелоидного ряда, так и клетками лимфоидного происхождения. Важно отметить фенотипическую и функциональную гетерогенность каждой из этих групп клеток, опосредующих реализацию как эффекторных, так и регуляторных функций. Среди других критических факторов, влияющих на способность различных звеньев клеток осуществлять иммунные реакции, следует отметить их степень и характер инфильтрации в опухоли. Тем не менее, основными иммунокомпетентными клетками являются лимфоциты, способные для решения конкретных задач рекрутировать любые лейкоциты крови. Именно лимфоциты обладают способностью распознавать и запоминать информацию, т. е. обладают иммунологической памятью.

Иммунная система подавляет развитие злокачественных опухолей, используя различные механизмы: ликвидацию или подавление вирусной инфекции, что защищает организм от вирус-индуцированных опухолей; своевременную элиминацию патогенов и предотвращение образования воспалительного очага, способствующего развитию опухоли; специфическое распознавание опухолевых (ОСА, ОАА, ОФА) антигенов и элиминация опухолевых клеток.

Заключение: Так может ли организм излечить себя от рака? На наш взгляд, может. Об этом свидетельствуют многочисленные факты, описанные в научной медицинской литературе. Однако механизмы данного феномена окончательно не ясны. Очевидным является тот факт, что иммунная система причастна, как к возникновению рака, так и его уничтожению.

Ключевые слова: иммунная система, микроокружение опухоли, субпопуляции лимфоцитов

Иммунная система является одной из основных систем гомеостаза. Только иммунная система способна отличать «свое» от «чужого», и обеспечивать защиту организма от чужеродных агентов, включая патогенные микроорганизмы и клетки злокачественных опухолей. Существование иммунного ответа на опухоль (гипотеза иммунологического надзора за опухолевым ростом, выдвинутая Burnet 1957 and Thomas 1982) не вызывает сомнения. В настоящее время взаимоотношение иммунной системы и опухоли рассматривается как процесс иммуноредактирования, состоящий из трех фаз: элиминации (возникающие опухолевые клетки уничтожаются), равновесия (некоторые опухолевые клетки не разрушаются, но иммунная система сдерживает дальнейшее развитие опухоли) и ускользания

(опухоль прогрессирует и становится клинически очевидной) [1;2]. Значительное повышение частоты злокачественных опухолей у больных с первичными иммунодефицитами, а также у пациентов, получавших иммунодепрессивную терапию в связи с трансплантацией различных органов, подтверждает эту гипотезу [3]. На существование эндогенного контроля роста опухолей указывают и случаи спонтанной регрессии опухолей. Спонтанная регрессия рака определяется как полное или частичное исчезновение злокачественной опухоли при отсутствии терапии, способной вызвать противоопухолевый эффект. В 1966 году Эверсон и Коул опубликовали классическую монографию по этой теме, в которую были включены 176 хорошо задокументированных случаев спонтанной регрессии

рака, зафиксированных с 1900 по 1964 год, и перечислены критерии диагноза [4]. Это явление, наблюдается уже сотни, если не тысячи лет. Хотя термин «спонтанная» подразумевает «без видимой причины», обзор отчетов о случаях за последние несколько сотен лет показывает, что регрессия обычно совпадает с острыми инфекциями. Уже в те годы предполагалось, что основной механизм этого явления связан с вовлечением в процесс иммунной системы хозяина [5]. Наблюдения этого неспецифического явления привели к появлению активных методов иммунотерапии рака в 1700-х годах. К 1890-м годам Уильям Коули усовершенствовал этот подход с помощью бактериальной вакцины, которая при правильном введении могла вызвать полную регрессию обширного метастатического заболевания. К сожалению, после смерти Коули его вакцина и методика оказались в безвестности. Современные подходы к лечению сократили частоту спонтанных регрессий [6]. Shuttleworth PW и др. в работе 2023 года [7] представили отчет о двух случаях спонтанной регрессии гистологически подтвержденного рака проксимального отдела толстой кишки. Авторы ссылаются на данные о том, что спонтанная регрессия чаще встречается при колоректальном раке с микросателлитной нестабильностью, и что эти опухоли по своей природе более иммуногенны. Авторы полагают также, что в некоторых случаях опухоли никогда не проявляют себя клинически и поэтому развиваются и регрессируют полностью без ведома пациента [7]. В последнее десятилетие успех ингибиторов контрольных точек иммунитета и недавние одобрения FDA аутологичных клеточных методов лечения вывели иммунотерапию на центральное место в качестве одной из наиболее перспективных стратегий лечения рака, что значительно уменьшило проявлявшийся скептицизм по отношению к иммунотерапии рака [8]. В условиях продолжающихся усилий по разработке методов лечения рака, которые ограничивают нежелательные исходы и побочные эффекты, редкие случаи спонтанных регрессий, несомненно требуют тщательного изучения что может помочь в разработке новых методов лечения [9].

Иммунная система подавляет развитие злокачественных опухолей, используя различные механизмы:

- ликвидацию или подавление вирусной инфекции, что защищает организм от вирус-индуцированных опухолей;
- своевременную элиминацию патогенов и предотвращение образования воспалительного очага, способствующего развитию опухоли;
- специфическое распознавание опухолевых (ОСА, ОАА, ОФА) антигенов и элиминация опухолевых клеток [62–73–10].

Иммунная система обладает множеством факторов, как клеточных, так и гуморальных, способных влиять на опухолевый рост и ограничивать его. [11].

Клетками иммунной системы являются все белые клетки крови (лейкоциты), которые в качестве языка общения используют специфические белки — цитокины

(ИФН, ИЛ, ФНО и др.). Различают систему врожденного и адаптивного, системного и локального, клеточного и гуморального иммунитета. Основное микроокружение опухоли представлено как клетками миелоидного ряда — опухоль-ассоциированными макрофагами (ТАМС), миелоидными супрессорными клетками (МДСК), опухоль-ассоциированными тучными клетками (ТАМСs), ассоциированными дендритными клетками (ТАДСs), так и клетками лимфоидного происхождения — Т-, В-, NK-клетки. Важно отметить фенотипическую и функциональную гетерогенность каждой из этих групп клеток, опосредующих реализацию как эффекторных, так и регуляторных функций. Среди других критических факторов, влияющих на способность различных звеньев клеток осуществлять иммунные реакции, следует отметить их степень и характер инфильтрации в опухоли. Тем не менее, сегодня не вызывает сомнения, что основными иммунокомпетентными клетками являются лимфоциты, способные для решения конкретных задач рекрутировать любые лейкоциты крови. Именно лимфоциты обладают способностью распознавать и запоминать информацию, т. е. обладают иммунологической памятью.

Наиболее значительную роль в противоопухолевом иммунном ответе играют клетки адаптивного иммунитета: Т-лимфоциты.

Т-КЛЕТКИ

Важную роль, как в организации общего иммунного ответа, так и в непосредственном уничтожении поврежденных клеток, играют Т-клетки. Обычно эти функции опосредуются CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитами, соответственно. Существует представление, что эффекторные

CD8 + Т-клетки (CD8 + Тэ) представляют собой гомогенную группу цитотоксических клеток, секретирующих большие количества IFN-γ и протеазы гранзима В, которые действуют синергически, убивая инфицированные или онкогенные клетки. Недавние открытия поставили под сомнение это положение, поскольку помимо регуляторных [12] и фолликулярных популяций CD8 + Т-клеток [13] было описано множество субпопуляций CD8 + Тэ — клеток, каждая из которых обладает различными эффекторными функциями и цитотоксическим потенциалом и играет различную роль во время противоопухолевых иммунных ответов. Эти подмножества, называемые подмножествами Тэ, также были обнаружены в микроокружении опухоли (ТМЕ), где они потенциально влияют на противоопухолевый ответ и результаты лечения пациентов [11].

Хотя CD8 + Т-клетки считаются основными эффекторами противоопухолевого иммунитета, CD4 + Т-клетки также играют важную роль в контроле опухоли, либо стимулируя, либо подавляя противоопухолевые ответы. В дополнение к хорошо известной хелперной функции необходимой для обеспечения эффективного иммунного ответа, CD4 + Т-клетки могут выполнять цитотоксические функции, которые приводят к уничтожению опухолевых

клеток, экспрессирующих человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) класса II, или ингибируют рост опухоли за счет секреции интерферона- γ (IFN γ) и фактора некроза опухоли. С другой стороны регуляторные CD4 + Т-клетки (Treg) противодействуют опухолеспецифическим иммунным ответам путем подавления пролиферативной и противоопухолевой активности, среди других клеток, CD8 + Т-клеток и макрофагов [14;15].

В-КЛЕТКИ

В-клетки признаны основными эффекторными клетками гуморального иммунитета, которые подавляют прогрессирование опухоли, путем секреции иммуноглобулинов, стимулируя Т-клеточный ответ и непосредственно убивая раковые клетки. Учитывая эти свойства, их противоопухолевый иммунный ответ в микроокружении опухоли (TME) представляет большой интерес. Хотя иммунные реакции, связанные с Т-клетками, стали терапевтической мишенью с введением в терапию ингибиторов контрольных точек иммунитета, не все пациенты получают пользу от этого лечения. В-клеточные и связанные с В-клетками пути (ось CCL19, — 21/CCR7 и ось CXCL13/CXCR5) играют ключевую роль в активации иммунного ответа через гуморальный иммунитет и локальную иммунную активацию путем формирования третичной лимфоидной структуры (TLS). Однако В-клетки могут проявлять и некоторую протуморогенную активность в TME. Таким образом, лучшее понимание В-клеточных и связанных с В-клетками путей необходимо для разработки методов эффективного контроля рака [16].

НК-КЛЕТКИ

Не менее важную роль в контроле опухолевого роста играют клетки врожденного иммунитета, в первую очередь естественные киллеры. ЕК-клетки были открыты в 1970 годы как крупные гранулярные лимфоциты, способные уничтожать клетки опухоли без первичной сенсибилизации к мишеням. Естественные киллеры экспрессируют ингибиторные и активационные рецепторы через которые они взаимодействуют с опухолевыми клетками [17]. Выраженная антиген-независимая цитолитическая активность НК-клеток делает их привлекательными для использования в адоптивном клеточном переносе.

МИЕЛОИДНЫЕ КЛЕТКИ

В то же время опухоль обладает множественными механизмами, способными блокировать иммунную систему. Как было указано выше, определенные популяции и Т- и В-клеток могут проявлять не только эффекторную, но и супрессорную, т. е. проопухолевую активность. Мощными супрессорами являются миелоидные супрессорные клетки, определяемые в опухолевой ткани, которым посвящено значительное число исследований. Миелоид-

ные супрессорные клетки (MDSC) представляют собой гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток с иммуносупрессивным действием, которая подвергается массовому размножению во время прогрессирования опухоли. Эти клетки не только напрямую поддерживают иммунное ускользание, но и способствуют инвазии опухоли посредством различных не иммунологических механизмов. Кроме того, доказано, что эта группа клеток снижает эффективность современных противоопухолевых методов лечения, таких как химиотерапия, лучевая терапия и иммунотерапия. Таким образом, MDSCs рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени для лечения рака. Стратегии лечения, нацеленные на MDSC, показали многообещающие результаты, как в доклинических исследованиях, так и в клинических испытаниях при их применении отдельно или в сочетании с другими противораковыми методами лечения [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так может ли организм излечить себя от рака? На наш взгляд, может. Об этом свидетельствуют многочисленные факты, описанные в научной медицинской литературе. Однако механизмы данного феномена окончательно не ясны. Очевидным является тот факт, что иммунная система причастна, как к возникновению рака, так и его уничтожению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):137–48. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
2. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329–60. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
3. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol*. 2014 May 12;5:197. doi: 10.3389/fimmu.2014.00197. eCollection 2014.
4. Everson, T. C. & Cole, W. H. (1966) *Spontaneous Regression of Cancer: Philadelphia, PA: Saunders W. B.*
5. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996 Nov;22(6):395–423. doi: 10.1016/s0305-7372(96)90023-7.
6. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C, Glover DW. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. *Med Hypotheses*. 2002 Feb;58(2):115–9. doi: 10.1054/mehy.2001.1469.
7. Shuttleworth PW, Ullah S, Scott M, Sabri S, Solkar M. Complete Spontaneous Regression of Colorectal Cancer: A Report of Two Cases. *Cureus*. 2023 May 17;15(5):e39128. doi: 10.7759/cureus.39128. eCollection 2023 May.
8. Carlson RD, Flickinger JC Jr, Snook AE. Talkin' Toxins: From Coley's to Modern Cancer Immunotherapy. *Toxins (Basel)*. 2020 Apr 9;12(4):241. doi: 10.3390/toxins1204024

9. Minacapelli CD, Leuszkiewicz P, Patel A, Catalano C, Abdel-sayed G, Lalos A et al. The Spontaneous Regression of Primary Gastrointestinal Malignancies: An Observational Review. *Cureus*. 2022 Dec 26;14(12):e32970. doi: 10.7759/cureus.32970. eCollection 2022 Dec.
10. Кадагидзе З.Г., Черткова Иммунная А. И. система и рак. *Практическая онкология*. 2016; 17(2):62–73.
11. St Paul M, Ohashi PS. The Roles of CD8+ T Cell Subsets in Antitumor Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020 Sep;30(9):695–704. doi: 10.1016/j.tcb.2020.06.003. Epub 2020 Jul 2.
12. Yu Y, Ma X, Gong R, Zhu J, Wei L, Yao J. Recent advances in CD8+ regulatory T cell research. *Oncol Lett*. 2018 Jun;15(6):8187–8194. doi: 10.3892/ol.2018.8378. Epub 2018 Mar 29.
13. Yu D, Ye L. A Portrait of CXCR5+ Follicular Cytotoxic CD8+ T cells. *Trends Immunol*. 2018 Dec;39(12):965–979. doi: 10.1016/j.it.2018.10.002. Epub 2018 Oct 28.
14. Tokunaga R, Naseem M, Lo JH, Battaglin F, Soni S, Puccini A, B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments. *Cancer Treat Rev*. 2019 Feb;73:10–19. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.12.001. Epub 2018 Dec 3.
15. Zander R, Schauder D, Xin G, Nguyen C, Wu X, Zajac A, Cui W. CD4+ T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8+ T Cell Subset that Protects against Chronic Infection and Cancer. *Immunity*. 2019 Dec 17;51(6):1028–1042.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2019.10.009. Epub 2019 Dec 3.
16. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res*. 2017 Jan;27(1):109–118. doi: 10.1038/cr.2016.151. Epub 2016 Dec 20.
17. Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Nov;18(11):671–688. doi: 10.1038/s41577-018-0061-z.
18. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Oct 7;6(1):362. doi: 10.1038/s41392-021-00670-9.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-104-108

Цитирование: Введенская Е. С. Современные достижения и проблемы в лечении хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков в онкологии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 104–108.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ОНКОЛОГИИ

Е. С. Введенская

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

Для корреспонденции: elenavveden@mail.ru

В статье анализируются некоторые современные достижения и проблемы в лечении хронического болевого синдрома (ХБС) с применением опиоидных анальгетиков (ОА) в онкологии. Указывается на важность применения ОА только как дополнения к рациональной патогенетически обоснованной терапии боли — в составе мультимодальной анальгезии. Говорится о возможности применения при умеренной боли наркотических анальгетиков в минимальных дозировках. Автор обращает внимание на ошибки врачей при использовании ТТС с фентанилом, подчеркивая, что значимые побочные эффекты могут появляться неожиданно даже при успешном его применении. Дается информация о появлении новых инновационных лекарственных средствах для купирования ХБС.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, опиоидные анальгетики, проблемы применения опиоидов.

ВВЕДЕНИЕ

По данным зарубежных авторов распространенность хронического болевого синдрома (ХБС) у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями (ЗНО) при генерализации процесса составляет не менее 66,4%, причем сильная боль беспокоит более трети (38,0%) пациентов. От хронической боли страдают не только пациенты с диссеминированным злокачественным процессом, на этапе генерализации, в терминальной стадии, но также в процессе противоопухолевого лечения (55,0%) и после его проведения (39,3%) [1].

Аналогичные выводы были получены в результате проведенного в России в 2018 г. первого эпидемиологического исследования, которое выявило, что ХБС по оценке врачей и по самооценке пациентов встречается соответственно у 71,0% и 74,5% онкологических больных 2 и 4 клинических групп. При этом не менее 32,0% опрошенных страдают от боли средней и сильной интенсивности [2].

В последние годы с развитием нового вида медицинской помощи — паллиативной медицинской помощи — большое внимание уделяется проблемам избавления пациентов онкологического профиля от боли, значительно упростились правила назначения и выписывания ОА, появились новые препараты. Кроме того, несмотря на наличие сегодня в арсенале врача разных анальгетиков (ненаркотических и наркотических), многие пациенты не получают эффек-

тивной обезболивающей терапии. Необходимость обезболивания порой возникает при первом обращении к врачу, в процессе обследования и установления диагноза. Пациент обращается к терапевту, онкологу, химиотерапевту, радиотерапевту. И на каждом этапе избавление от боли является одной из первостепенных задач врача. Лечащим же врачом пациента с диагнозом ЗНО, ответственным за весь процесс диагностики и лечения, является онколог. Онколог должен владеть искусством обезболивания, в том числе тонкостями использования опиоидных препаратов.

Интересно, что среднее время диагностического поиска при различных формах ЗНО может занимать до 5 месяцев. Так, данные ретроспективного анализ 458818 пациентов в США с онкологическим диагнозом показали, что минимальное время диагностического поиска составило 1,1 месяца, а максимальное — более 7 месяцев. Наибольшие сроки были отмечены при диагностике рака почки, желчного пузыря, лимфом, множественной миеломы [3].

Хорошо известны специалистам принципы назначения и использования ОА в клинической практике. Но основным, пожалуй, правилом лечения хронической боли в онкологии является следующее. ОА — не главные и не единственные лекарственные средства, которые помогают нам справиться с болью. Прежде чем начать терапию ХБС, необходимо определить характер боли (ноцицептивная, нейропатическая, смешанная, психогенная/дисфункциональная) и ее интенсивность, постараться найти причину и понять

механизмы ее развития. Для этого необходимо провести тщательное изучение клинического случая (опрос, осмотр пациента, сбор анамнеза, тщательно проанализировать результаты дополнительных методов исследования, лично посмотреть результаты визуализации, провести анализ состояния органов и систем), оценить эффективность предшествующей терапии ХБС и определить интенсивность боли с использованием шкал. Это непростой и трудоемкий процесс, но только это даст нам возможность правильно оценить имеющийся болевой синдром и подобрать ключ к эффективному обезболиванию [4].

Необходимо отметить, что в распоряжении врача имеется немалый арсенал ОА, как в инвазивных, так и в неинвазивных формах, который он должен использовать, исходя из клинических показаний и характеристик лекарственных средств. К сожалению, остается привычная практика, когда онкологи в своих рекомендациях назначают только ТТС с фентанилом и трамадол в инъекциях. Это неправильно [5].

Важно подчеркнуть, что выбор ОА, конечно в сочетании с патогенетически обоснованным лечением боли, определяется прогнозом в отношении жизни онкологического пациента, или длительностью применения данного ОА. Это значит, что при необходимости использования ОА терапию ХБС необходимо начинать с лекарственных средств с меньшим наркогенным потенциалом, с более слабых к более сильным ОА (следуя принципу ВОЗ «по восходящей»), повышая дозу постепенно и используя всегда наименьшую эффективную дозу препарата.

Почему это важно? Необходимо помнить о вероятности развития опиоидной толерантности и риске развития психологической зависимости у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, что неизбежно развивается при длительном применении ОА, прежде всего морфина. Необходимо учитывать, что при вынужденном повышении дозы возрастает риск развития побочных эффектов/токсическое влияние на ЦНС, что приведет к отмене препарата, и лишит нас возможности адекватного обезбоживания. Кроме того, мы должны помнить, что различные ОА обладают разным действием на психику, и не всегда удастся перейти с одного ОА на другой при возникновении побочных явлений (с морфина на фентанил и другие).

Сегодня при ХБС умеренной интенсивности можно назначать ОА препараты третьей ступени лестницы обезбоживания ВОЗ/наркотические анальгетики в минимальных дозировках.

С учетом зарегистрированных в России ОА на второй ступени лестницы обезбоживания (купирование умеренной боли) можно использовать сильные ОА:

1. Тапентадол в таблетках пролонгированного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 50 мг 2 раза в сутки (максимально на второй ступени до 200 мг в сутки). Доза препарата 50 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат

следует принимать дважды в сутки через каждые 12 часов, независимо от приема пищи.

2. Оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5 мг/2,5 мг 1–2 раза в сутки (при умеренной боли максимально до 20 мг/сут). Доза препарата 5 мг/2,5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента.
3. Фентанил (трансдермальная система). Для терапии умеренной боли рекомендуется использовать пластырь в дозе 12,5 мкг/ч. Пластырь действует в течение 72 часов и является предпочтительным для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной и печеночной недостаточности. Практика показывает, что имеющаяся сегодня ТТС действует преимущественно в течение 2 суток, поэтому можно производить замену пластыря каждые 48 часов, что не противоречит инструкции к применению препарата.
4. Морфин в таблетках или в капсулах продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 10 мг 1–2 раза в сутки (при умеренной боли доза не должна превышать 30 мг/сут). Доза препарата 10 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат следует принимать по одной капсуле каждые 12 часов в одно и то же время до или после еды, не разжевывая, а проглатывая целиком с небольшим количеством жидкости (см. табл.).

Важным достижением в деле обезбоживания является сегодня появление и доступность для онкологических больных (как по федеральной, так и по региональной квоте в ряде регионов) Тапентадола — анальгетика центрального действия, представителя нового фармакологического класса препаратов с двойным механизмом действия — является агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина [6–9]. Он оказывает анальгетическое действие непосредственно, без участия фармакологически активных метаболитов. Опиоидный механизм прерывает пре- и постсинаптическую передачу восходящих болевых сигналов в спинном мозге и активирует нисходящие тормозные пути. Второй механизм увеличивает концентрацию норадреналина в синаптической щели и, таким образом, усиливает подавление болевых импульсов в нисходящих путях. Препараты, обладающие данным механизмом действия, эффективны при состояниях хронической нейропатической боли.

В клинических исследованиях установлена не только высокая анальгетическая активность тапентадола у пациентов с умеренными и тяжелыми болевыми синдромами различной этиологии, но и низкая, по сравнению с чистыми опиоидами, частота развития нежелательных побочных эффектов, физической зависимости и толерантности [9]. Препарат назначается пациентам с различными формами хронического болевого синдрома при ЗНО, в т. ч. поджелудочной железы, желудка

и кишечника, вовлечением в патологический процесс плевры и мягких тканей, с костными болями. Стартовая доза обычно составляет 50 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем часто повышается при нарастании боли до 300–500 мг в сутки. Препарат используется при неэффективности трамадола в суточной дозе 200–300 мг или при его плохой переносимости пациентом. При нежелательности назначения трамадола (тошнота, рвота, головокружение при приеме препарата, судорожный синдром в анамнезе, наличие запоров) или при наличии показаний (ХБС с нейропатическим компонентом) лечение начинается при умеренной боли сразу с минимальной дозы тапентадола.

Сегодня необходимо новое более осмысленное и осторожное отношение к ТТС с фентанилом — с вниманием к деталям. Почему нам сегодня необходимо поговорить о ТТС с фентанилом? Потому что, как показывает ежедневная практика, ТТС назначается часто без учета патогенеза болевого синдрома и особенностей клинической ситуации. Кроме того, совершаются часто опасные для жизни пациентов ошибки, приводящие к серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода. Какие? ТТС назначается сразу в высоких дозах — с 75 и 100 мкг/час.

Нужно помнить, что фентанил — сильный наркотический анальгетик. В дозе 100 мкг/час выделяет достаточно большое количество препарата за сутки, а именно — 100 мкг × 24 часа = 2400 мкг в сут, или 2,4 мг, что равно = 12 ампулам фентанила (который используется для наркоза), и чего хватит на 2 небольшие операции [10]. Прямыми показаниями для назначения ТТС являются — ХБС у пациентов с расстройством функции глотания. Эффективность фентанила аналогична другим опиоидным анальгетикам, при его применении меньше риск развития запоров, тошноты. Это препарат выбора при почечной недостаточности. Но необходимо помнить, что ТТС — это неуправляемая анальгезия, так как при его применении поддерживается постоянная концентрация в крови!

Имеющиеся руководства часто рекомендуют с целью определения необходимой дозы ТТС вначале назначать сильные ОА короткого действия, но ряд исследований демонстрирует, что в таком сложном графике титрования и преобразования нет необходимости, лечение можно начинать непосредственно с препаратов длительного действия, таких как фентанил ТТС, если предшествующая обезболивающая терапия не дает должного облегчения.

Малоизвестным, но важным фактом является то, что при использовании ТТС клинически значимые побочные эффекты могут появляться неожиданно даже при успешном его применении. [10]. Поэтому терапию ТТС с фентанилом следует начинать только с минимальных доз (25 или 50 мкг/час), как правило после применения пероральных форм ОА с учетом индивидуальной чувствительности и возможности развития серотонинового синдрома, изменений температуры тела и окружающей среды. И конечно, необходим постоянный мониторинг за состоянием пациента, контакт с пациентом и его родственниками.

За последние годы претерпели изменения требования нормативных правовых актов федерального уровня в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ в сторону упрощения и, соответственно, облегчения работы с контролируруемыми препаратами.

Так, согласование назначения НС и ПВ с заведующим отделением или врачебной комиссией (ВК) в стационарных условиях, согласно приказу Минздрава России № 1094, требуется лишь в случаях назначения НС и ПВ, не входящих в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, по жизненным показаниям или при индивидуальной непереносимости. Согласование каждого случая назначения, в том числе первичного или при изменении дозировки препарата, не регламентировано федеральными нормативными актами [11]. Согласование назначения НС и ПВ с ВК в ам-

Таблица. Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли при оказании паллиативной медицинской помощи в России (2-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ).

N	Препарат	Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза
1	Трамадол	Капсулы, таблетки, раствор	50 или 100 мг	< = 400 мг
2	Трамадол + парацетамол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	37,5 мг/325 мг	< = 300 мг трамадола и 2600 мг парацетамола (8 таблеток)
3	Пропионилфенилэтокси этилпиперидин	Таблетки зашечные	10 или 20 мг	< = 120 мг
4	Морфин	Таблетки продленного действия	10 мг	< = 30 мг
5	Морфин	Капсулы продленного действия	10 мг	< = 30 мг
6	Оксикодон + налоксон	Таблетки продленного действия	5 мг/2,5 мг; 10 мг/20 мг	< = 20 мг
7	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система	12,5 мкг/ч — 1 пластырь на 3 суток	12,5 мкг/ч
8	Бупренорфин	Трансдермальная терапевтическая система	35 мкг/ч — 1 пластырь на 3–4 суток	35 мкг/ч
9	Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	50 мг, 100 мг	< = 200 мг

булаторных условиях требуется только при первичном назначении.

Давно отменено правило присутствия врача при введении/выдаче/аппликации НС и ПВ медицинской сестрой. Требование о необходимости присутствия врача при введении медицинской сестрой НС и ПВ ранее существовало в п. 7 приложения 5 приказа Минздрава России № 3302. Изменения, внесенные приказом Минздрава России № 1008н от 17.11.2010, признало приложение 5 данного приказа, а вместе с ним и это требование утратившим силу.

Сдача в конце рабочего дня и уничтожение использованных в стационаре ампул из-под НС заместителю руководителя по лечебной части или руководителю лечебно-профилактического учреждения отменено в связи с тем, что с 01.01.2021 приказ МЗ РФ № 330, единственный нормативный акт, которым была регламентирована сдача неиспользованных ампул, утратил силу в связи с изданием Постановления Правительства РФ № 8553 от 13.06.2020). В федеральной нормативной базе не существует требования сдачи в конце рабочего дня и уничтожения использованных в стационаре ТТС, содержащих НС и ПВ. Кроме того, существует положение о возможности назначения НС и ПВ с оформлением рецепта либо выдачи одновременно с выпиской из истории болезни в стационаре НС и ПВ на срок приема пациентом до 5 дней при наличии ХБС [11].

Министерство здравоохранения Российской Федерации в целях исполнения пункта 19 плана мероприятий («дорожной карты») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 июля 2016 г. N 1403-р, разработало методические рекомендации по организации оборота наркотических и психотропных лекарственных препаратов для медицинского применения в медицинских и аптечных организациях. В документе рассматриваются вопросы, связанные с назначением и выписыванием НС, оформлением рецептурных бланков и др. [12].

Использование ОА связано с риском развития целого ряда осложнений, среди которых тошнота, сонливость, угнетение высшей нервной деятельности, запоры, угнетение иммунитета [13]. Опиоидные препараты ассоциированы с высоким риском лекарственной зависимости, отмечаемым у пациентов с хронической болью [13]. Немаловажным направлением в совершенствовании качества обезболивания в онкологии является внедрение в практику новых препаратов, обладающих высокой эффективностью и меньшими побочными эффектами.

Так совсем недавно зарегистрирован Минздравом и стал применяться отечественный инновационный тетрапептидный препарат, высокоспецифичный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид. Тафалгин является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными. Высокая специфичность тафалгина к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большин-

ства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов. Данные, полученные в ходе первого в нашей стране клинического исследования нового селективного препарата тафалгин, тропного к опиоидным $\mu 1$ -рецепторам, демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении [13].

ВЫВОДЫ

Благодаря целенаправленной поддержке Правительства в последние годы в России внесены существенные изменения в нормативно-правовую базу по назначению и выписыванию, учету, хранению, перевозке НС. Сегодня врач-онколог имеет возможность назначить ОА в различных формах и достаточных дозировках, которые применяются у пациентов не только с ХБС сильной интенсивности, но и в минимальных дозах при умеренной боли. Появляются новые инновационные препараты, которые лишены побочных действий ОА, но обладают не меньшим обезболивающим действием. Эффективность терапии ХБС зависит от знаний и опыта врача, его желания повышать свои знания и совершенствовать навыки, а также от наличия препаратов в стационарах и аптечных организациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. van den Beuken-van Everdingen, Marieke H.J. et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer : Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, Volume 51, Issue 6, 1070–1090.
2. Новиков Г. А., Введенская Е. С., Зеленова О. В. и др. Результаты первого в России эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи и оценка эффективности и безопасности методов диагностики патологических симптомов // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2018 ; 4 : 24–29.
3. Jim Kling. Time to cancer diagnoses in U.S. averages 5 months. *MDedge Hematology and Oncology*. <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/257891/breast-cancer/time-cancer-diagnoses-us-averages-5-months>.
4. Введенская Е.С. Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков. *Лечащий Врач*. 2022 ; (1) : 46–52. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.009>.
5. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (утв. Минздравом России). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_440320/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/.
6. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014 ; 17 : 329–343.

7. Mercadante, S. *The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management : a systematic and critical review.* Curr Med Res Opin. 2017 Nov ; 33 (11) : 1965–1969.
8. Mugabure Bujedo, Borja. (2015). *Tapentadol for the Management of Neuropathic Pain from Oxaliplatin Chemotherapy : A Case Report.* American Journal of Internal Medicine. 2. 1–4. 10.11648 / j.ajim.s.2014020601.11.
9. Пчелинцев М.В. Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики. Реальная клиническая практика : данные и доказательства. 2023 ; 3 (1) : 30–40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-29>.
10. Tawfik MO, Bryuzgin V, Kourteva G ; FEN-INT-20 Study Group. *Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain.* Curr Med Res Opin. 2004 Mar ; 20 (3) : 259–67.
11. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 N 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». <https://base.garant.ru/403137145/>.
12. Информационно-методические материалы «НАЗНАЧЕНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПОДЛЕЖАЩИХ ПРЕДМЕТНО-КОЛИЧЕСТВЕННОМУ УЧЕТУ (с изменениями и дополнениями, внесенными в нормативные правовые акты, на 01.07.2022 г.)» https://medicin.cap.ru/doc/laws/2020/11/02/methodic-25-4-10-1-1221#sub_1000.
13. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю., Сарманова Р.Р., Бражникова Ю.В. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022 ; 11 (5) : 38–48.

ТЕЗИСЫ

постерных докладов и принятые к публикации

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

■ МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

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

Г.Г. Рахманкулова

Место работы: ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия**Эл. почта:** magvai_29@mail.ru

Цель доклада: Представить собственный опыт наблюдения осложнений иммунотерапии (ИТ) при лечении метастатической меланомы кожи. Привлечь к участию ревматологов для формирования алгоритма терапии таких пациентов.

Материалы и методы: Пациентка, 49 лет, с 2015 г. меланома, эпителиоидно-клеточная, без выявленного первичного очага T₁N₁M₁ IV ст., с МТС в мягкие ткани, левую молочную железу (ЛМЖ), легкие, печень, поджелудочную железу (ПЖ), надпочечники. PD-L120%.

Результаты проведенной терапии: Проведена ИТ пембролизумабом, 13 мес. с полным метаболическим ответом в течении 4 мес. и развитием артрита 3 ст. В апреле 2017 г. 1 прогрессия в легкие, лучевая терапия на аппарате Кибернож. В мае 2017 г. 2 прогрессия — новые МТС в мягких тканях правого плеча, ПЖ, ЛМЖ. Вакциотерапия в рамках протокола, выполнено удаление МТС в ЛМЖ и мягких тканях правого плеча. В октябре 2017 г. 3 прогрессия с увеличением всех МТС очагов. Ипилимумаб 4 введения по 6 мг/кг, с диспепсией 2 ст., болевым синдромом 2 ст. в области МТС, колитом 2 ст. В феврале 2018 г. 4 прогрессия в печень. Ниволумаб 240 мг, после 1 введения рецидив артрита плюсневых, плюснефаланговых, голеностопных суставов до 2 ст.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Показания ФДТ при раке кожи:

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: gresskaya98@mail.ru

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

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

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

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

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

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

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

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

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

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

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

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

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

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

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

Эл. почта: cytolakod@rambler.ru

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

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

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

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

гистологические с иммуногистохимическими исследованиями в среднем на месяц.

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: grechukhinairina@mail.ru

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

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

Рак молочной железы

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

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

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

■ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОГО
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Овчинникова

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

Эл. почта: darya_ovchinnikova_1995@mail.ru

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

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

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

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

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

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

А.В. Фатеева¹, Р.А. Зуков¹, А.В. Зюсюкина², Ю.В. Батухтина², Д.М. Пономаренко³, Е.И. Россоха⁴, Л.М. Рябова⁵, В.А. Комиссарова²

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

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

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

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

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

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

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

Рак молочной железы

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

Е.В. Артамонова¹, М.Б. Стенина¹, Т.А. Титова¹, В.В. Карасева^{2,3}, Д.А. Аввакумова⁴, Т.М. Куко⁵, А.Ю. Горяинова⁶, С.С. Сидорова⁷, С.А. Тюляндин¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

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

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

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

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

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

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

ПУТИ РАЗВИТИЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIEAP-ЛОСКУТОМ

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

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

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

МНОГОЛИКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПАЦИЕНТ ПРОТИВ БОЛЕЗНИ

Ю.Ю. Стефанова

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

Эл. почта: stefanovajulia676@rambler.ru

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

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

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

Рак молочной железы

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

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

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

Н.Д. Глушанкова

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

Эл. почта: nataly_miss@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рак молочной железы

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

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

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

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

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

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

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

ной терапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение: Основным преимуществом неоадъювантной системной терапии является возможность хирур-

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

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

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

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

Эл. почта: alberdovna@mail.ru

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

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

Рак молочной железы

56 пациентов — стандартный режим НАХТ с интервалом 21 день.

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

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

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

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

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

Эл. почта: amirovn17@gmail.com

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

(БСЛУ) и которым не проводилось стандартное хирургическое вмешательство.

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

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

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

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

Д. А. Максимов¹, М. Ю. Рыков²

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рак молочной железы

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

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

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

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

Эл. почта: aminatjolova@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: evgenia_kalinina@list.ru

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

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

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

Рак молочной железы

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

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

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

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

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

Эл. почта: jolie86@bk.ru

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

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

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

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

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

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИБОЦИКЛИБА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

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

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

Рак молочной железы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: doc_mvs@rambler.ru

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

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

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

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

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

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

Рак легкого

■ РАК ЛЕГКОГО

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рак легкого

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

ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ III СТАДИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА НА ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ СПОСОБНОСТЬ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ПО ВЫДЫХАЕМОМУ ВОЗДУХУ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: obux.lana@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

Из 274 пациентов, направленных на дообследование:

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

По результатам КТ:

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

Из 127 пациентов с очаговой патологией:

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

Рак легкого

После консультации онколога установлено, что из 24 человек:

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: Kazakovich873@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

И. В. Мосин, С. М. Нуралиев

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

Эл. почта: ivmosin@mail.ru

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

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

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

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

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

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ТИМУСА

И. Я. Мамедов, И. Ю. Фейдоров

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

Эл. почта: mamedov.ilgar@bk.ru

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

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

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

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

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

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

**ДИАГНОСТИКА ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИЙ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ
РАКЕ ЛЕГКОГО**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: asagak@rambler.ru

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

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

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

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

Рак легкого

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

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

Эл. почта: yulk.smirnova@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

М.С. Бобков

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

Эл. почта: mikhail-bobkov@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: sm_nechaev@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рак легкого

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

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

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

Т.Д. Барболина, С.Г. Багрова

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

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

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

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

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

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

О.Г. Григорук, И.В. Вихлянов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Т.А. Санникова¹, О.А. Орлов²

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

Эл. почта: doctoron@mail.ru

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

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

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

■ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

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

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

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

Эл. почта: kulushev@gmail.com

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

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

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

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

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

Д. Н. Костромицкий

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.А. Суворов

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРОДУКЦИЯ ЭНДОГЕННОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

В.Н. Блиндарь

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

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: dr.dykun@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: dr.alexpr@gmail.com

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

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

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

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: b.pomortsev@gmail.com

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

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

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

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

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

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

HELICOBACTER PYLORI АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ПИЩЕВОДА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

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

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

Эл. почта: khojji96@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: 8628926@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследование продолжается, набор пациентов будет проводиться до 2025 года.

ОЦЕНКА МЕЖОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

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

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

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

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Я.В. Бельнская, С.С. Гордеев

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

Эл. почта: yana-belenkaya@bk.ru

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: uvarovivan@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОНКОЙ КИШКИ

И.Я. Мамедов, И.Ю. Фейдоров

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

Эл. почта: mamedov.ilgar@bk.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: leyla.gaynullina202@gmail.com

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

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: leyla.gaynullina202@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: dr.atroshchenko@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ

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

Место работы: Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент,
Республика Узбекистан

Эл. почта: adham_yusupov96@mail.ru

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: artashes83@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А. В. Тряпицын, А. Ю. Барановский

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

Эл. почта: tryapitsin@gmail.com

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

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

Опухоли желудочно-кишечного тракта

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

ПРОБЛЕМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

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

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

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

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

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

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

Онкогинекология

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

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

■ ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ НЕАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА СТЕПЕНЬ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ И ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВА. Ю. Шаманова^{1,2}, В. В. Саевец^{1,2}, Л. В. Ярина^{1,2}

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

Эл. почта: anna-sha@bk.ru

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

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

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

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

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ВУЛЬВЫВ. В. Саевец^{1,2}, А. Ю. Шаманова^{1,2}, А. А. Мухин¹, А. В. Таратонов¹, Н. К. Кузьмин¹

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

Эл. почта: anna-sha@bk.ru

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

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

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

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

ОТ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ К МАЛОИНВАЗИВНЫМ ТРАНСКРИПТОМНЫМ МАРКЕРАМ РАКА ЯИЧНИКА

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

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

Эл. почта: k.denees@yandex.ru

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

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

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

Онкогинекология

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

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

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

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

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

Эл. почта: pkovchur@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

тегий комбинированной терапии преинвазивного и микроинвазивного РШМ.

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

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

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

Эл. почта: k.denees@yandex.ru

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

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

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

Онкогинекология

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

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

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ВЛАГАЛИЩА

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

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

Эл. почта: vera_nikitina_00@bk.ru

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

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

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

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

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ IА СТАДИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

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

Эл. почта: s.shelkovich@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: ellina_ue@bk.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: uljanova_elena@lenta.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: mukhamediarova.gk@mail.ru

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

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

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

Онкогинекология

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

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

КОНЦЕНТРАЦИЯ ОНКОМАРКЕРОВ В СЛЮНЕ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ В БЕЛАРУСИ

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

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

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

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

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

Онкогинекология

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МЕСТО ДЛЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ В РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ IIIC СТАДИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Онкогинекология

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

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

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

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

Эл. почта: gavrish_ulia@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эл. почта: zlobinae@mail.ru

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

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

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

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

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

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

■ ОНКОУРОЛОГИЯ

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

В.Ю. Старцев¹, Н.И. Тяпкин²

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

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

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

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

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

Онкоурология

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

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

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

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

Эл. почта: inessau1984@gmail.com

Цель: Оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии 1 линии у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком в Сахалинской области.

Материалы и методы: Исследование носило ретроспективный характер. В анализ были включены данные 28 пациентов, проживающих в Сахалинской области, которым был установлен и подтвержден диагноз метастатического почечноклеточного рака. Сбор данных осуществлялся с января 2021 года по июль 2023 года. В качестве терапии 1 линии пациенты получили одну из комбинации ингибитора контрольных точек и ингибитора тирозинкиназ: авелумаб + акситиниб — 29%, пембролизумаб + акситиниб — 25%, пембролизумаб + ленватиниб — 18%, ниволумаб + кабозантиниб — 25%, 3% получили лечение комбинацией ниволумаб + ипилилумаб. Данная терапия была назначена в соответствии с российскими практически рекомендациями. Средний возраст больных составил 60 (44–79) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 78% и 22% соответственно. На момент начала терапии соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group у 47% пациентов соответствовал ECOG 0, ECOG 1–39%, ECOG 2–14%. В подавляющем большинстве случаев (97%) был выявлен светлоклеточный вариант по-

чечноклеточного рака, в 3% случаев — папиллярный вариант. Произведен анализ популяции пациентов по локализации метастатического поражения. Метастатический процесс был зарегистрирован преимущественно в легких у 71% пациентов, в лимфатических узлах — у 42%. Поражение костей наблюдалось в 29%, надпочечников — в 22%, печени — в 11%, головного мозга — в 14%. У 78% больных зафиксированы множественные метастазы. Предшествующая нефрэктомия была выполнена в 64% случаев. Прогноз определялся по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). К группе благоприятного прогноза отнесены 36% пациентов, промежуточного — 36% и неблагоприятного — 28%. Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (2–29) месяца.

Результаты: В ходе анализа была проведена оценка эффективности проводимой терапии по критериям RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Средняя длительность достигнутого объективного ответа составила 9,2 (1,5–29) месяцев, время до достижения объективного ответа — 3 (1,5–7) месяца. Проанализирована глубина достигнутых ответов: в группе авелумаб + акситиниб у 38% зафиксирована стабилизация заболевания, у 62% — прогрессирование. Группа акситиниб + пембролизумаб: подтвержден частичный объективный ответ у 57%, стабилизация — в 43% наблюдений. Группа ленватиниб + пембролизумаб: частичный объективный ответ — 60%, стабилизация и прогрессирование заболевания у 20% и 20% соответственно. Группа кабозантиниб + ниволумаб: у 71% и 14% — частичный объективный ответ и стабилизация заболевания, соответственно, у 15% результат лечения не оценен. Пациент, получавший терапию ниволумаб + ипилилумаб, имел частичный объективный ответ. Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у большинства (75%) больных на комбинированных режимах 1 линии таргетной терапии. Нежелательные явления различной степени тяжести на фоне применения комбинированной терапии наблюдались у 89% пациентов, среди которых на долю III–IV ст. пришлось 25% случаев. 21% пациентов потребовалась редукция дозы ингибитора тирозинкиназ. У 11% пациентов наблюдалось развитие иммуноопосредованного гепатита, потребовавшего отмену ингибитора контрольных точек.

Заключение: Применение комбинированной терапии в качестве терапии 1 линии у пациентов с метастатическим раком почки помогает достичь оптимальных результатов терапии. У большей части больных достигнут объективный ответ (частичный или стабилизация заболевания). В общем и целом, комбинированная терапия имеет доказанную эффективность, преимущество по ВБП и ОВ в сравнении с монорежимами, контролируемый профиль безопасности.

ВОЗМОЖНОСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ Ra^{223} У ПАЦИЕНТОВ С МКРРПЖ. ОПЫТ ГАУЗ СО «СООД», Г. ЕКАТЕРИНБУРГ

А. С. Кулакова, Д. Л. Бенцион, В. А. Ветров, И. В. Борзунов

Место работы: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

Эл. почта: askulakova92@mail.ru

Актуальность: Пациенты с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МКРРПЖ) представляют собой гетерогенную группу, внутри которой имеются пациенты с прогрессирующим опухолевым процессом в предстательной железе. Локальное облучение на фоне системной терапии Ra^{223} привело бы к улучшению онкологических результатов данной когорты пациентов. **Цель исследования:** оценить безопасность локального облучения предстательной железы у пациентов с МКРРПЖ, получающих терапию Ra^{223} .

Материалы и методы: С августа 2019 г. по декабрь 2022 г. в ГАУЗ СО «СООД» пролечено 240 пациентов с МКРРПЖ, проведено 1039 введений. В данный анализ включены 173 пациента, получивших от 1 до 6 инъекций Ra^{223} . Пациенты были разделены на две группы. Группа 1 — пациенты, которым проводилось локальное облучение предстательной железы на фоне терапии Ra^{223} — 20 пациентов (11,6%) и группа 2 — пациенты, которым проводилась только системная терапия — 153 пациента (88,4%). Локальное облучение проводилось в режиме гиподифракционирования согласно внутреннему протоколу медицинской организации: 6 Гр, 6 фракций 1 раз в неделю в период между первым и третьим введением Ra^{223} . Оценка показателя контроля заболевания (ПКЗ) осуществлялась по данным радиологических исследований (остеосцинтиграфии, ПЭТ-КТ с GA-PSMA68).

Результаты: Все пациенты завершили курс лечения Ra^{223} и локального облучения предстательной железы в полном объеме. Оценка нежелательных явлений проводилась по шкале CTC AE 5.0. При оценке гематологической токсичности в группе 1 — анемия 1–2 степени выявлена в 12 случаях (60%), 3–4 степени — не выявлена; нейтропения 1–2 степени — 4 (20%), 3–4 степени — не выявлена; тромбоцитопения 1–2 степени — 4 (20%), 3–4 степени — не выявлена. При оценке гематологической токсичности в группе 2 — анемия 1–2 степени выявлена в 94 случаях (61,4%), 3–4 степени — 6 (3,9%); нейтропения 1–2 степени — 47 (30,7%), 3–4 степени — 5 (3,3%); тромбоцитопения 1–2 степени — 79 (51,6%), 3–4 степени — 2 (1,3%). Так же в группе 1 проводилось изучение частоты нежелательных явлений со стороны органов малого таза. У 3 пациентов (15%) наблюдались лучевой цистит 1 степени, лучевой ректит 1 степени, у 1 пациента — лучевой ректит 2 степени. ПКЗ в группе 1 составил 63,2% (31,6% — стабилизация, 31,6% — положительная динамика, 36,8% — отрицатель-

ная динамика). В группе 2 ПКЗ составил 57% (26% — стабилизация, 31% — положительная динамика, 43% — отрицательная динамика).

Выводы: Локальное облучение предстательной железы не оказало негативного влияния на переносимость Ra^{223} . В группе пациентов, которым проводилось локальное облучение, частота нежелательных явлений не отличалась от контрольной группы. Ra^{223} показал эффективность в отношении ПКЗ у пациентов с МКРРПЖ. В дальнейшем мы планируем оценить динамику уровня ПСА и показатели локального контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ I СТАДИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Ж. Е. Сабельникова¹, М. М. Сарычева^{1,2}, Е. Я. Мозерова^{1,2},
А. В. Важенин², А. А. Ложков¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: jbourakova@mail.ru

Цель: Сравнить результаты хирургического и лучевого лечения T1N0M0 почечно-клеточного рака (ПКР) в аспекте показателей общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), локального контроля и изменения почечной функции.

Материалы и методы: Проведена ретроспективная оценка сравнения эффективности хирургического и лучевого лечения I стадии рака почки. С 2011 г. по 2022 г. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины 115 пациентам было проведено хирургическое лечение: нефрэктомия проведена 30 пациентам, резекция почки — 85 пациентам. СТЛТ была проведена 55 пациентам с верифицированным T1N0M0 ПКР до 30–45 Гр за 3 фракции. Средний возраст больных в группе операции составил 73 года, в группе СТЛТ — 69,9 лет. Средний диаметр опухоли в группе операции — 4,3 см, в группе СТЛТ — 3,5 см. **Результаты:** Медиана ОВ в группе операции составила 121 месяц, в группе СТЛТ не была достигнута, так как большинство пациентов на момент исследования живы. 1-летняя ОВ остается высокой в обеих группах, 5-летняя ОВ в группе операции значимо выше — 90,2% против 70% в группе СТЛТ ($p < 0,05$). 1-летняя ВБП в группе операции составила 96,9%, в группе лучевой терапии — 93,4%. В группе операции у 4 пациентов из 115 (3,5%) возник рецидив в ложе удаленной опухоли, во всех случаях после резекции почки, в среднем через 28 месяцев. В группе СТЛТ у 42 пациентов (75%) по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после СТЛТ зафиксирована стабилизация процесса, в 5% — прогрессирование процесса. Однолетняя онкоспецифическая выживаемость в обеих группах

Онкоурология

составила 100%. В среднем скорость клубочковой фильтрации снижалась на 25% в группе операции и на 18% в группе лучевой терапии. Ни в одном случае не требовалось проведения диализа. Нами не отмечено ни одного случая выраженного снижения СКФ, которое бы потребовало проведение диализа.

Заключение: Наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический, но при наличии противопоказаний к операции СТЛТ может быть оптимальной опцией у неоперабельных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАБОЗАНТИНИБА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ. ОПЫТ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова

Место работы: КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Эл. почта: zukov_rus@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и безопасности применения кабозантиниба в 2 и последующих линиях терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

Материалы и методы: Исследование имело наблюдательный ретроспективный характер. В анализ включены данные историй болезни за период с 1 января 2021 года по 1 августа 2023 года. Критерий включения — пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), которым был назначен кабозантиниб в одной из линий терапии. Пациентам получали лечение кабозантинибом 60 мг/сут, в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкцией по применению. В анализ включены 18 пациентов.

В качестве 2 линии и 3 линии получили препарат 8 (44%) и 10 (56%) пациентов соответственно. Клиническая характеристика: средний возраст больных составил 57 (39–72) лет. В группе преобладали мужчины — 16 (89%). Удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0–1) был у 61%, ECOG 2 — у 39% больных. Прогноз определялся по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium): по одному (5,5%) пациенту было в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза, у 16 (89%) больных — промежуточный прогноз. Все больные имели гистологически подтвержденный светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, у 2 (11%) с саркоматоидным компонентом. Нефрэктомия в анамнезе проведена у 17 (94%) больных. Метастазирование было множественным у 16 (89%) пациентов. Метастазы чаще выявлялись в легких — 15 (83%), лимфатических узлах средостения,

забрюшинного пространства — 8 (44%) и костях — 7 (39%). У части больных сайтами метастазирования были здоровая почка/послеоперационное ложе — 5 (27%), надпочечник — 4 (22%), печень, поджелудочная железа, мягкие ткани — 3 (17%), у 2 (11%) больных метастазы выявлены в головном мозге. В анамнезе у 6 (33%) пациентов проведено хирургическое удаление метастазов. Опыт предшествующей лекарственной терапии мПКР был следующим: 8 (44%) комбинации пембролизумаб акситиниб, авелумаб акситиниб, ипилилумаб ниволумаб, 10 (56%) — ингибиторы тирозинкиназ — сунитиниб, пазопаниб, лenvатиниб эверолимус, акситиниб, 5 (28%) получили ниволумаб в одной из линий терапии. Опыт применения ингибиторов mTOR был у 7 (39%) больных.

Результаты: Средняя длительность терапии кабозантинибом составила 7,2 (1–24) месяца. К настоящему времени продолжают терапию 11 (61%), лечение прекращено — у 7 (39%) больных, связано с прогрессированием заболевания или смертью. Проведена оценка эффективности проводимой терапии по критериям RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). В 2 линии терапии кабозантинибом, которую получили 8 пациентов, анализ глубины ответов показал у 2 (25%) — частичный ответ, у 5 (63%) — стабилизацию, у 1 (12%) пациента — прогрессирование опухолевого процесса. В 3 и последующих линиях терапии из 10 пациентов у 7 (70%) зафиксирована стабилизация, у 3 (30%) — прогрессирование заболевания. Таким образом, контроль над заболеванием достигнут у 14 (78%) пациентов. На фоне проводимой терапии кабозантинибом нежелательные явления наблюдались у 15 (83%) пациентов. У 4 (22%) пациентов потребовалась редукция дозы до 40 и 20 мг. Спектр нежелательных явлений был типичный: астенический синдром, диарея, кожная токсичность, гипотиреоз, анемия.

Заключение: Пациенты, получающие кабозантиниб в условиях Красноярского краевого клинического онкологического диспансера представляют тяжелую предлеченную группу с промежуточным или неблагоприятным прогнозом по IMDC. В реальной клинической практике кабозантиниб назначается в 2 или 3 линии терапии после прогрессирования на комбинации ингибитора контрольных точек ингибитора тирозинкиназ, монотерапии ингибитором контрольных точек, ингибиторами тирозинкиназ, mTOR-ингибиторами. По результатам проведенного анализа, у большей части пациентов (78%) достигнут контроль над заболеванием. Спектр нежелательных явлений типичный. В 22% случаев потребовалась редукция дозы препарата.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАСТАЗЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

Д. В. Семенов, Р. В. Орлова, В. И. Широкопад, С. В. Кострицкий, М. И. Глузман

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб №62», Истра, Красногорск, Россия
Эл. почта: sema.69@mail.ru

Цель: Определить влияние метастазэктомии на показатели выживаемости у пациентов с мПР.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ базы данных 226 пациентов, которым была проведена метастазэктомия на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 гг. Всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное, патоморфологическое исследование. В зависимости от объема циторедуктивной операции 106 (46,9%) больным выполнены полные метастазэктомии, частичные — у 120 (53,1%) пациентов. До начала системной терапии метастазэктомия выполнена 98 (43,3%) больных, после — у 128 (56,7%) пациентов. Все больные помимо метастазэктомии получали различные варианты системной терапии. Проведен анализ показателей выживаемости в общей группе, в зависимости от прогноза по IMDC, дифференцировки опухоли по Fuhrman, лабораторных показателей, от локализации, типа и количества метастазов, в зависимости от полной и неполной метастазэктомии и выполнения операции до и или после начала системной терапии, циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и проведения лучевой терапии.

Результаты: Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип и количество метастазов, прогноз по IMDC, наличие метастазов в кости, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии статистически значимо влияли на показатели ОБ больных мПР ($p < 0,001$).

Заключение: Проведенное нами исследование установило, что выполнение метастазэктомии у пациентов с мПР значимо улучшало показатели выживаемости в общей когорте пациентов ($p < 0,01$) и у пациентов благоприятного прогноза по IMDC ($p < 0,001$). В однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, прогноз по IMDC, наличие метастазов в кости, а также уровень щелочной фосфатазы и СОЭ, наличие ЦНЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОБ. При многофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, прогноз по IMDC, проведение ЦНЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведе-

ние метастазэктомии до начала системной терапии были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОБ у больных, подвергшихся метастазэктомии.

ОЦЕНКА ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ НЕФРЭКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Д. В. Семенов, Р. В. Орлова, В. И. Широкопад, С. В. Кострицкий, М. И. Глузман

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб №62», Истра, Красногорск, Россия
Эл. почта: sema.69@mail.ru

Цель: Определить влияние прогностических факторов на показатели выживаемости при выполнении/отсутствии циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) у пациентов с мПР.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ базы данных 403 больных с мПР, находившихся на лечении в Городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 гг. Из них 330 была выполнена ЦНЭ, 73 пациентам ЦНЭ не проводилась. Всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное, патоморфологическое исследование. Пациенты были разделены на группы прогноза по шкале IMDC, изучены показатели ОБ при выполнении/отсутствии ЦНЭ. Все больные получали различные варианты системной терапии. Проведен анализ показателей ОБ в группах с и без ЦНЭ в зависимости от гистологического варианта опухоли, степени градации по Fuhrman, группы прогноза IMDC, количества и локализации метастазов, лабораторных отклонений, а также сравнительный анализ ОБ пациентов в сопоставимых по характеристикам подгруппах больных, которым удалялась и не удалялась первичная опухоль.

Результаты: В ходе исследования установлено, что выполнение ЦНЭ улучшало показатели ОБ ($p < 0,01$), по сравнению с группой, невыполненной ЦНЭ, медиана ОБ составила 36 и 11 месяцев соответственно. В изучаемых группах кроме прогноза по IMDC важными прогностическими факторами стали гистологический тип, степень дифференцировки опухоли и количество метастазов ($p < 0,001$).

Заключение: ЦНЭ обеспечивала статистически достоверное и клинически значимое преимущество ОБ по сравнению с отсутствием удаления первичной опухоли. Как показывают наши данные, несмотря на появление новых эффективных режимов системной противоопухолевой терапии, в широкой клинической практике ЦНЭ приносит клиническую пользу отобранному больным со светлокле-

Онкоурология

точными мПЖ, низкодифференцированными опухолями по Fuhrman, относящимся к группе неблагоприятного прогноза, с множественными метастазами.

АПРОБАЦИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЦЕЛЕВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ) ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Ф. Лазарев, Д. И. Ганов, С. А. Лазарев, В. Д. Петрова

Место работы: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Эл. почта: valent_04@mail.ru

Цель: Провести апробацию и оценить эффективность метода целевой профилактики (с использованием цифровых технологий) для индивидуальной ранней диагностики и профилактики рака предстательной железы.

Материалы и методы: Были использованы запатентованные методы целевой профилактики (метод ранней диагностики, автоматизированная программа) для ранней диагностики и профилактики РПЖ. При введении значимых факторов риска РПЖ метод целевой профилактики позволяет получить значение автоматически рассчитанного индивидуального онкологического риска. Значение онкориска включает интервал от нулевого (0 степень — риск отсутствует) до абсолютного риска развития ЗНО (VI степень). По результатам исследования все пациенты получают индивидуальные рекомендации, направленные на снижение онкориска: ослабление или устранение влияния факторов развития РПЖ. Пациенты группы предрака высокого онкориска — IV–VI степени (IV-ая — риск повышен, V-ая — высокий и VI-ой — онкориск абсолютен) получают рекомендации по углублённой инструментальной диагностике предстательной железы (МРТ, КТ, ПЭТ-КТ и далее, пунктирование выявленных новообразований с гистологическим исследованием).

Результаты: В июне–августе 2023 года был выполнен 2 этап апробации метода целевой профилактики РПЖ. Были протестированы на риск возникновения РПЖ 480 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет. Из 116 (24,1%) пациентов с IV–VI степенью была сформирована группа предрака высокого онкориска РПЖ. У 80,2% пациентов регистра выявлены предраковые заболевания. У 7 пациентов (6,03%) в возрастном промежутке 50–82 лет регистра выявлен РПЖ в I и II стадии процесса. Пациенты с впервые установленным диагнозом рака предстательной железы были радикально пролечены согласно существующим стандартам. Все пациенты, прошедшие тестирование, получили рекомендации по целевой персонализированной профилактике РПЖ, направленные на устранение либо ослабление факторов риска развития данной патологии. Следует кон-

статировать, что на некоторые факторы (например: возраст, характер темперамента, группа и резус фактор крови, другие) невозможно оказать влияние и, напротив, ряд факторов можно либо устранить, либо ослабить (например, наличие хронических заболеваний предстательной железы, повышенная масса тела, несбалансированный рацион, продолжительность ночного сна, профессиональные вредности, другие).

Выводы: Использование метода целевой профилактики и ранней диагностики (с использованием цифровых технологий) рака предстательной железы показало высокую эффективность выявления ранних стадий рака (6,03%), удельный вес которых значительно превысил показатели выявляемости РПЖ при существующих методиках профилактических осмотров (от 0,001 до 0,01%). В рамках проекта (2 этапа) в сфере медицинской профилактики, реабилитации и здоровьесбережения населения — гранта губернатора Алтайского края.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРВУЮ ЛИНИЮ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р. В. Орлова, М. И. Глузман, В. В. Пичугина

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: lok2008@list.ru

Цель: Изучить прогностическое влияние различных клинико-морфологических и биохимических параметров у пациентов, получающих первую линию лечения по поводу мКРРПЖ.

Материалы и методы: В ретроспективный анализ включено 376 пациентов, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2018 по 2023 гг. Пациенты в качестве первой линии лечения мКРРПЖ получали химиотерапию (доцетаксел/кабацитаксел) или ингибиторы андрогенного сигнала нового поколения (ИАС — энзалутамид, абиратерон). На этапе мГЧРПЖ ни один пациент ИАС не получал. Эффективность лечения оценивалась по показателю медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП). В качестве факторов стратификации изучались: возраст (< 60, 60–74, ≥ 75 лет), первичная стадия (I–III, IV), сумма Глисона (СГ — < 8, ≥ 8 баллов), лечение первичной опухоли (простатэктомия, лучевая терапия), время до развития кастрационной рефрактерности (< 12 мес., ≥ 12 мес.), локализация метастазов (кости, лимфоузлы +/- кости, висцеральные органы/-лимфоузлы, кости), время до удвоения ПСА (ВУ-

ПСА) на момент начала 1 линии (< 6 мес., ≥ 6 мес.), объем опухолевого поражения по критериям CHAARTED (большой, малый).

Результаты: Средний возраст пациентов составил 74,7 ± 0,8 лет (52–96). Химиотерапия в качестве 1 линии лечения мКРРПЖ была назначена 111 пациентам (29,5%) — 105 доцетаксел и 6 кабазитаксел. ИАС были использованы у 265 пациентов (70,5%) — 82 абиратерон и 183 энзалутамид. В 1 группе мВБП составила 10 мес., в 2ой — 22 мес. ($p < 0,0001$). При однофакторном анализе не выявлено достоверного влияния на мВБП следующих параметров: возраст ($p = 0,24$), первичная стадия ($p = 0,9$), лечение первичной опухоли ($p = 0,96$), локализация метастазов ($p = 0,64$) и объем поражения ($p = 0,093$). При этом достоверное негативное влияние на прогноз оказывали $СГ \geq 8$ (мВБП 14 мес. vs 19 мес., $p = 0,027$), время до развития кастрационной рефрактерности < 12 мес. (мВБП 11 мес. vs 17 мес., $p = 0,018$), ВУПСА < 6 мес. (мВБП 14 мес. vs не достигнута, $p = 0,0026$). При проведении многофакторного анализа по методу регрессии Кокса наибольший негативный вклад в прогноз заболевания вносят возраст < 60 лет ($HR = 1,23$), первичная I–III стадия ($HR = 1,26$), простатэктомия в анамнезе ($HR = 1,37$), время до развития кастрационной рефрактерности < 12 мес. ($HR = 1,48$), химиотерапия в качестве первой линии ($HR = 3,86$).

Заключение: Полученные результаты позволяют лучше выстроить прогностическую модель для пациентов с мКРРПЖ на основе множественного факторного анализа. Время до развития кастрационной резистентности и выбор лекарственной опции являются наиболее важными параметрами, определяющими эффективность первой линии лечения мКРРПЖ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА В 1-Й ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И НАЛИЧИЕМ ХБП IV СТАДИИ (СКФ 15–30 МЛ/МИН)

Д. Н. Греков, Н. Ю. Соколов, В. В. Ертахова, Е. С. Шутова

Место работы: ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» ДЗМ,
Москва, Россия

Эл. почта: v.ertahova@yandex.ru

Актуальность: среди всех злокачественных новообразований на долю рака мочевого пузыря в России приходится 2,8%. В основном — больные местнораспространенным и метастатическим раком мочевого пузыря старше 60 лет. Средний возраст заболевших мужчин в России составил 65,7 лет, а женщин 69,2 года. Рак мочевого пузыря напрямую или косвенно способствует развитию нефропатии. В 40–50% случаев у пациентов с данным заболеванием встречается ХБП разной степени выраженности, что является противопоказанием для назначения препара-

тов платины. Согласно результатам исследования 3 фазы KEYNOTE-361, показатель общей выживаемости больных, получивших препарат пембролизумаб в монорежиме с $CPS > 10\%$, составил 16,1 мес., что сопоставимо с аналогичным показателем у больных, получивших 4 курса химиотерапии на основе препаратов платины.

Цели: Оценить эффективность и переносимость иммунотерапии препаратом пембролизумаб в монорежиме у больных с метастатическим раком мочевого пузыря и наличием ХБП IV стадии (СКФ 15–30 мл/мин).

Материалы и методы: В отделении противоопухолевой лекарственной терапии ГКБ им. С. П. Боткина с ноября 2022 проводилось лечение 10 пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря IV ст. (с $CPS > 10$) с наличием билатеральных нефрозов. У 4 (40%) пациентов в анамнезе имелся сахарный диабет 2 типа, осложненный ХБП IV ст. (СКФ 15–30 мл/мин), у 2 (20%) пациентов — гипертоническая болезнь III стадии с ХБП IV ст. (СКФ 15–30 мл/мин), у 4 (40%) пациентов развитие нефропатии со снижением показателей (СКФ 15–30 мл/мин) отмечено на фоне онкологического заболевания. Оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 2–3. Все пациенты получали иммунотерапию препаратом пембролизумаб в монорежиме 200 мг 1 введение в 21 день.

Результаты: По результатам промежуточного обследования (ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ) через 3 месяца от начала лечения прогрессирование (PD) — не зафиксировано, стабилизация (SD) была отмечена — у 5 пациентов (50%), частичный ответ (PR) был отмечен — у 3 пациентов 30% (30%), полный ответ (CR) был отмечен — у 2 пациентов (20%). По результатам промежуточного обследования (ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ) через 6 месяцев от начала лечения, стабилизация (SD) была отмечена — у 3 пациентов (30%), 6 пациентов (60%) находятся в процессе лечения, 1 пациент (10%) выбыл из исследования в связи с проведением хирургического этапа лечения (перекладывание уретерорезервуарного анастомоза слева).

Гематологическая токсичность (анемия 1–2 степени) зафиксирована у 6 пациентов (60%), гастроинтестинальная токсичность 1–2 степени — у 4 пациента (40%), эндокринные нарушения (изменения показателей гормонов щитовидной железы) — у 2 пациентов (20%). Подъем температуры тела до фебрильных значений отмечался у 6 пациентов (60%) случаев, и был связан с диагностированной мочевой инфекцией. Нормализация температура наблюдалась после санации мочевых путей и замены нефростомических дренажей.

Заключение: Учитывая полученные данные, можно говорить о том, что применение пембролизумаба в монорежиме у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря и наличием ХБП IV стадии (СКФ 15–30 мл/мин), ECOG 2–3 имеет высокую эффективность и безопасный профиль токсичности, что является предпочтительной опцией лечения в данной группе.

АВТОМАТИЧЕСКАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПОМОЩЬЮ СВЕРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А. Д. Гуркина, Е. С. Сирота, П. В. Глыбочко, Д. В. Бутнару,
Ю. Г. Аляев, М. М. Черненький, И. М. Черненький, Д. Н. Фиев,
А. В. Проскура, В. В. Козлов, А. Р. Аджиев, А. А. Измайлова,
И. П. Саркисян, М. Ю. Алексеева

Место работы: ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Эл. почта: taniaandnastia@mail.ru

Цель: Оценить различия в автоматической сегментации опухоли с помощью модели искусственного интеллекта обученной на публичном датасете KiTS21 в наблюдениях различных морфологических видов новообразований паренхимы почки по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Материалы и методы: Ретроспективно использовали DICOM данные 4 фаз МСКТ с контрастированием 52 пациента от 22 до 86 лет находившихся на хирургическом лечении в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека за период с 2011 по 2021 год. Все пациенты разделены на 4 группы в зависимости от морфологической принадлежности: светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР) — 13; папиллярный ПКР — 17; хромофобный ПКР — 3, онкоцитомы — 19. Для каждой группы рассчитывались чувствительность, специфичность, положительный (PPV), метрика Дайса и доверительные интервалы (ДИ).

Результаты: Нами составлена статистика доступной нейросетевой модели на сегодняшний день на предмет локализации почки. Проанализировав данные мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием 52 пациентов с возрастным диапазоном от 22 до 86 лет было обнаружено что, наивысшие усредненные результаты по специфичности и PPV были получены для светлоклеточного почечно-клеточного рака ($86,37\% \pm 2,63\%$ и $87,31\% \pm 2,63\%$ соответственно). Наиболее высокие усредненные значения чувствительности были у хромофобного рака ($79,03 \pm 1,41\%$). Максимальное усредненное значение индекса Дайса было достигнуто среди случаев с хромофобным раком ($82,67\% \pm 0,53\%$). Наиболее низкие показатели мы наблюдали в случаях с папиллярным раком, где были наименьшие значения метрики Дайса и чувствительности ($64,53\% \pm 7,92\%$ и $65,85\% \pm 8,65\%$ соответственно). В случае хромофобного рака наблюдались наиболее низкие значения PPV = $73,67\% \pm 5,48\%$. Среди случаев онкоцитомы минимальное значение чувствительности было $9,14\%$, а максимальное — 100% . Максимальное значение специфичности — $96,44\%$, минимальное — $52,17\%$. Максимальное значение метрики

Дайса — $0,94$, а минимальное — $0,16$. Наибольшее значение PPV = $0,99$, а минимальное — $0,44$.

Среди случаев хромофобного рака минимальное значение чувствительности было $83,06\%$, максимальное — $93,23\%$. Максимальное значение специфичности — $89,59\%$, минимальное $75,60\%$. Максимальное значение метрики Дайса — $0,84$, а минимальное — $0,80$. Максимальное значение PPV = $0,98$, а минимальное — $0,5$. Среди случаев светлоклеточного рака минимальное значение чувствительности — $82,45\%$, максимальное — $99,95\%$. Максимальное значение специфичности — $96,21\%$, минимальное — $69,72\%$. Максимальное значение метрики Дайса — $0,93$, а минимальное — $0,81$. Наибольшее значение PPV = $0,97$, а минимальное — $0,81$. Среди случаев папиллярного рака минимальное значение чувствительности было $26,77\%$, максимальное — $98,18\%$. Максимальное значение специфичности — 1 , минимальное — $57,26\%$. Максимальное значение метрики Дайса — $0,94$, а минимальное — $0,16$. Максимальное значение PPV = $0,99$, а минимальное — $0,51$.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА BIRC5 (СУРВИВИНА) КАК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРЕДИКТОР ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НМИРМП

Д. В. Черняев^{1,2}, Р. А. Зуков^{1,2}, Е. В. Слепов², Л. А. Франк³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; 2. КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; 3. Институт биофизики СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия
Эл. почта: denisonco@mail.ru

Цель: Разработка новых подходов к ранней диагностике, а также прогнозированию безрецидивной выживаемости у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря на основе данных молекулярно-генетического анализа полиморфизма гена BIRC5 (сурвивина).

Материалы и методы: Были исследованы 298 образцов венозной крови пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря. Из них 214 (72%) пациентов мужского пола и 84 (28%) — женского, средний возраст составил $64 \pm 10,8$ лет (Ме: 65 лет; C25–C75: 58–71,5), при этом 217 больных имели немышечно-инвазивную форму РМП (Tis, Ta, T1), а 81 — мышечно-инвазивный РМП (T2–T3). Гистологические типы опухолей распределились в следующем количественном порядке: классический переходо-клеточный рак был выявлен в 277 случаях, рак с плоскоклеточной метаплазией — 15 случаев, с железистой метаплазией — 4 случая, смешанная форма плоскоклеточной с железистой метаплазией — 2 случая. По степени дифференцировки клеток разделение произошло следующим образом: 30 опухолей отнесены к высокодифференцированным (G1), 210 — к уме-

ленно дифференцированным (G2), 49 — к низко дифференцированным, у 9 опухолей дифференцировка не определена (Gx). Сопоставимую по полу и возрасту контрольную группу составили 183 здоровых донора, 143 (78%) мужчины и 40 (12%) женщин, средний возраст $63,2 \pm 6,4$ лет (Me: 63 года; C25–C75: 59–68).

Выделение ДНК и генотипирование образцов проводили с помощью ПЦР на основе реакции удлинения специфичных праймеров с последующим твердофазным биолюминесцентным анализом продуктов. Образец ДНК с генотипом GC, дополнительно подтвержденным секвенированием по Сэнгеру (ЦКП «Геномика» СО РАН, Новосибирск, Россия) использовали как внутренний контроль. Обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel для Windows 10, статистического программного обеспечения STATISTICA 12 (Statsoft, Россия). U-тест Манна–Уитни применяли для сравнения количественных данных. Исследуемая выборка для случаев и контролей находилась в равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения частот вариантов гена среди случаев с РМП и контрольных образцов. Ассоциация между вариантами rs9904341 и РМП оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), значения $p < 0,05$ считали значимыми.

Результаты: Результаты анализа вариаций генотипа промоторного участка ДНК сурвивина (rs9904341 (G/C)) показали, что у пациентов при наличии генотипа GC и CC рецидив заболевания чаще имеет множественный характер образований в мочевом пузыре, в то время как у пациентов с генотипом GG рецидив носит единичный характер опухоли, однако данное утверждение имеет характер стойкой тенденции ($p = 0,088$). Также было установлено, что у больных НМИРМП с генотипом GC или CC рецидив опухоли в 3,4 раза чаще носит характер мультицентричного роста ($p = 0,049$), а рецидив наблюдается преимущественно в течение первых 12 мес., в то время как у больных с генотипом GG чаще регистрируются отдаленные рецидивы на втором/третьем году и после пятилетнего периода наблюдения от радикального лечения ($p = 0,035$). Кроме того, был выявлен условно «защитный эффект» генотипа CC, который преобладал в группе здоровых людей (контрольная группа) ($p = 0,000$).

Заключение: В ходе исследования показано, что определение полиморфизма –31G > C (rs9904341), находящегося в промоторной области гена BIRC5 может быть использовано для прогнозирования времени возникновения рецидива НМИРМП (ранний или поздний), а также характера роста рецидивирующей опухоли. Представляет интерес определение носительства генотипа CC у пациентов с подозрением на РМП, как предиктора отсутствия злокачественного новообразования.

ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ ГЕНОВ TP53, АКТ1, PTEN КАК ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

В.Н. Павлов¹, М.В. Логинова¹, И.Р. Гилязова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан; 2. Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Республика Башкортостан

Эл. почта: mariialoginova25@gmail.com

Цель: Поиск и исследование роли полиморфных локусов rs17878362 гена TP53, rs2994750 гена АКТ1, rs2735343 гена PTEN среди пациентов с раком простаты в качестве возможных молекулярно-генетических предикторов развития заболевания.

Материалы и методы: Нами сформированы контрольная и основная группа пациентов. В основную группу набраны 457 пациентов с РП, проходящих лечение на базе Клиники БГМУ г. Уфы. Контрольная группа включала здоровых индивидов из Республики Башкортостан, которая по возрасту, территории проживания и численности соответствовала группе больных. Выделение ДНК пациентов выполнялось методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование коррелировало с клиническими характеристиками пациентов и гистопатологическими параметрами опухоли простаты. При анализе распределения частот генотипов и аллелей нами учитывалась стадия заболевания согласно классификации TNM, уровень ПСА, гистологическая градация по шкале Глисона, группы риска и гистопатологические характеристики. Определение генотипов исследуемых полиморфных локусов генов проводилось при помощи метода аллельной дискриминации и технологии TaqMan.

Результаты: Сравнительный анализ основной и контрольной групп показал, что у пациентов с раком простаты III и IV стадии, проходящих лечение в Клинике БГМУ, статистически значимо чаще встречался генотип rs2735343*CG гена PTEN по сравнению с контрольной выборкой, и этот генотип может расцениваться как рискованный в отношении развития рака простаты тяжелого течения ($p = 0,003$, OR = 2,06, 52% CI = 1,31–3,24), в то же время генотип rs2735343*GG будет считаться протективным в отношении развития заболевания тяжелого течения ($p = 0,004$, OR = 0,51, 53% CI = 0,32–0,86). Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных локусов rs2494750 гена АКТ1 и rs17878362 гена TP53 в выборках больных с раком простаты и индивидов контрольной группы не выявил статистически значимых различий.

Заключение: Исследование проводилось для изучения роли полиморфных вариантов генов TP53, АКТ1, PTEN в качестве молекулярно-генетических предикторов риска раз-

Онкоурология

вития рака простаты у мужчин, проживающих в Республике Башкортостан. Идентификация и внедрение новых молекулярно-генетических предикторов риска развития рака простаты позволит своевременно начать лечение и индивидуализировать его, основываясь на генетических характеристиках опухоли, а также в дальнейшем использовать однонуклеотидные полиморфизмы в прогностических панелях для рака простаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ УЛЬТРАГИПОФРАКЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРОСТАТЫ И ОЦЕНКИ ЛУЧЕВОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А. В. Смолин¹, Е. А. Петухов¹, А. А. Вологдин^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; 2. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Москва, Россия

Эл. почта: andrey-vologdin@yandex.ru

Цель: Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения рака простаты, применяется как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания. Внедрение в рутинную клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования, применение конформных методик планирования ЛТ позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие органы и ткани. В конце 2021 года в клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению рака простаты были внесены изменения в раздел ЛТ, разрешающие использование режима экстремального гипофракционирования (ультрагипофракционирования) (РОД > 6,5 Гр) наряду с классическим и умеренным фракционированием дозы для центров, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии.

Провести сравнительную оценку результатов лечения больных раком простаты методикой ультрагипофракционирования и методикой умеренного гипофракционирования.

Материалы и методы: В радиологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России за период с декабря 2021 года по июнь 2023 года, проанализированы профили частоты возникновения острой лучевой токсичности у пациентов раком простаты, которым проводилась ЛТ в режиме ультрагипофракционирования в сравнении с ретроспективной группой пациентов, получавших лечение в режиме умеренного гипофракционирования. В исследование включались группы пациентов раком простаты очень низкого ($n = 14$), низкого риска ($n = 18$) и промежуточного риска ($n = 30$) с благоприятным прогнозом, для которых по данным современных клинических исследований и рекомендаций нет необходимости

в облучении зон региональных лимфоузлов. В объем облучения включается только простата и проксимальная треть семенных пузырьков, с объемом предстательной железы до 80 куб. см и с удовлетворительными показателями уродинамики. В исследуемую группу включено 62 пациента, средний возраст составил $68,7 \pm 5,3$ (46–89) лет. В контрольную группу, которым проводилась ЛТ с умеренным гипофракционированием дозы, включено 36 пациентов, средний возраст составил $64,6 \pm 5,9$ (44–87) лет. Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, стадии (у всех пациентов была I стадия: T1N0M0–T2cN0M0), инициальному уровню ПСА (до 20 нг/мл), а также по оцененным на основании прогностических факторов группам риска. У всех пациентов диагноз рака простаты морфологически верифицирован, выполнена множественная биопсия опухоли с последующим морфологическим исследованием и обязательной оценкой в баллах по Глиссону и прогностической группы (I–III).

В данном исследовании гипотеза Non-inferiority (не меньшей эффективности) сформулирована для основного исследуемого показателя — токсичности лечения. Топометрическая подготовка включала КТ и МРТ исследование на фиксирующем устройстве с предварительной обязательной подготовкой прямой кишки и с наполненным мочевым пузырем. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов с использованием технологии VMAT (объемно-модулированная дуговая ЛТ) фотонами энергией 6 МэВ, фиксирующее устройство для таза с индивидуальной термопластической маской, контроль укладки пациента во время сеансов ЛТ проводился с использованием технологии СВСТ (компьютерная томография в коническом пучке) в режиме экстремального гипофракционирования РОД = 7,25 Гр за 5 фракций через день до СОД = 36,25 Гр.

Результаты: Общая частота развития острой лучевой токсичности в исследуемой группе ($n = 62$) составила 46%, в контрольной группе ($n = 32$) — 51%. Частота возникновения острой гастроинтестинальной токсичности в исследуемой группе составила 26%, в контрольной группе — 31%. Частота возникновения острой урогенитальной токсичности в исследуемой группе составила 35,5%, в контрольной группе — 39,8%. Достоверных статистических различий ($p < 0,05$) в частоте возникновения острой токсичности выявлено не было. Не было зафиксировано случаев развития острой лучевой токсичности выше 2 степени как в группе экстремального гипофракционирования, так и в группе контроля.

Заключение: Сопоставимая частота развития острой лучевой токсичности в группе ультрагипофракционирования в сравнении с группой умеренного гипофракционирования позволяет утверждать, что новая методика ЛТ не уступает методике умеренного гипофракционирования по профилю острой токсичности.

**МУТАЦИИ ГЕНОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ
КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ МЫШЕЧНО-
ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Л.Н. Суслов¹, М.П. Смаль², А.А. Яцкив², А.И. Ролевич¹,
С.А. Красный¹, Р.И. Гончарова²

Место работы: 1. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь; 2. ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь
Эл. почта: leonid.n.suslov@gmail.com

Введение: Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) на молекулярном уровне, согласно современным представлениям, является чрезвычайно гетерогенным и может быть разделен на два основных типа: базальный и люминальный, которые различаются клиническим течением и ответом опухоли на терапию. Молекулярные профили этих подтипов были охарактеризованы, прежде всего, разными паттернами мРНК экспрессии, а также, в меньшей степени, разными кластерами генетических изменений (мутации и делеции/дупликации). Однако результаты полногеномного профилирования подтипов на основе транскриптомных данных далеко не всегда согласуются между собой. В 2019 г. международной группой исследователей была предпринята попытка объединения всех имеющихся данных о молекулярном типировании МИРМП с целью применения классификации в клинической практике (Kamoun et al., 2019). Несмотря на значительные достижения в понимании молекулярной природы МИРМП, профилирование опухолей, основанное на транскриптомном анализе, все еще не применяется в рутинной практике по ряду причин. В то же время большое внимание привлекает молекулярное типирование МИРМП, основанное на мутационной изменчивости ключевых генов, а также их связи с прогнозом заболевания и ответом на терапию (Choi et al., 2017; Seiler et al., 2017; McConkey, Choi, 2018; Abbosh, Plimack, 2018). Необходимы дальнейшие исследования мутационных профилей подтипов МИРМП в различных когортах, их связи с определенным молекулярным подтипом и ответом на лечение для использования в клинической практике.

Цель: Выявление мутаций генов сигнальных путей канцерогенеза у пациентов с МИРМП с использованием таргетной панели для анализа их ассоциации с клиническими параметрами и отдаленными результатами лечения и определения молекулярных подтипов МИРМП и маркеров ответа на терапию.

Материалы и методы: В проспективное когортное исследование, соответствующее II фазе клинического исследования, включено 119 белорусских пациентов с подтвержденным диагнозом МИРМП, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) с 2019 по 2023 гг. Для поиска соматических и герминальных мутаций сфор-

мирована панель из 99 генов на основании данных литературы об их вовлеченности в различные сигнальные пути канцерогенеза и их ассоциации с подтипами МИРМП. В данном сообщении представлены результаты таргетного секвенирования для 29 пациентов на основе анализа 20 ключевых генов, а именно EGFR, ERBB2, ERBB3, FGFR3, HRAS, KRAS, PIK3CA, PTEN, CDKN2A, CHEK2, RB1, TP53, ATM, BRCA1, BRCA2, ERCC2, XRCC1, KDM6A, KMT2C, KMT2D. Все карциномы были высокой степени злокачественности, 83% опухолей были T2N0M0. Высокопроизводительное секвенирование (NGS) проведено на приборе MiSeq (Illumina). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc.). Статистическую значимость различий между исследуемыми группами анализировали с помощью точного критерия Фишера. Выживаемость до прогрессирования и общую выживаемость определяли по методу Каплана–Мейера, значимость различий между показателями выживаемости оценивали при помощи log-rank теста. Влияние потенциальных факторов риска на отдаленные результаты лечения оценивали с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: Анализ данных секвенирования опухолевой ДНК и ДНК крови 29 пациентов с МИРМП показал высокую частоту мутаций в гене онкосупрессоре TP53 (62,1% опухолей) и в гене KMT2D (41,4% опухолей). Не выявлено соматических мутаций в 4 генах, в частности CDKN2A, EGFR, KRAS, XRCC1. Известно, что МИРМП характеризуется большой частотой мутаций гена TP53. Ранее в нашем проспективном исследовании когорты белорусских пациентов было показано, что при МИРМП молекулярные изменения гена TP53 составляли 42%, а при РМП без мышечной инвазии — 7,8% (Смаль и др., 2014, 2015). Это согласуется с данными о высокой частоте распространённости соматических мутаций гена TP53 (48%) при МИРМП, полученными на TCGA-когорте (Robertson et al., 2017). Нами также выявлена высокая частота мутаций для группы генов модификаторов хроматина — KMT2D (41,4% опухолей), KMT2C (20,7%), KDM6A (17,2%). Высокая частота мутирования этих генов является характерной особенностью МИРМП (Robertson et al., 2017). Кроме того, мутации KDM6A (38%), наряду с гомозиготными делециями гена CDKN2A (33%) и мутациями гена FGFR3 (55%) распространены при люминальном подтипе опухолей (Kamoun et al., 2019). Соматические мутации гена PIK3CA — важного компонента PI3K/Akt сигнального пути — в нашей выборке были обнаружены в 20,7% опухолей. По данным TCGA при РМП частота мутаций гена PIK3CA составляет около 22%. Молекулярные изменения этого гена, как и другие нарушения PI3K/Akt сигнального пути, являются характеристикой люминального типа МИРМП (Choi et al., 2014), и в частности люминально-папиллярного подтипа согласно согласованной классификации (Kamoun et al., 2019). Нам также удалось показать, что наличие мутаций в гене FGFR3 или хотя бы в одном из генов FGFR3,

Онкоурология

HRAS, PIK3CA ассоциировано с папиллярным характером роста опухоли ($p = 0,018$ и $p = 0,014$). Частоты мутационных изменений, выявленные нами в группе генов репарации и ответа на повреждение ATM (17,2%), ERCC2 (10,3%), CHEK2 (10,3%), BRCA1 (3,4%), BRCA2 (3,4%) согласуются с опубликованными данными для TCGA когорты МИРМП, включающей 412 опухолей (Robertson et al., 2017): 14% для гена ATM и 9% для гена ERCC2. Мутации в гене ATM, согласно результатам исследования TCGA когорты, считаются «драйверными» для РМП (Choi et al., 2014), а мутации ERCC2 ассоциированы с различными мутационными профилями РМП и вносят существенный вклад в возникновение геномной нестабильности (Kim et al., 2016). Нами показано, что наличие мутаций в группе генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERCC2, RB1 связано с более низкими показателями общей выживаемости и повышенным риском более раннего наступления неблагоприятного исхода заболевания (HR 4,31 [1,12–16,59], $p = 0,034$). Медиана выживаемости для пациентов без мутаций составила $12,79 \pm 6,66$ мес., в то время как для пациентов с мутациями — $2,6 \pm 1,56$ мес., $p = 0,021$ (log-rank test).

Заключение: Полученные данные о частотах мутационной изменчивости 20 генов сформированной нами панели генов на выборке из 29 пациентов находятся в хорошем соответствии с опубликованными данными о частотах встречаемости мутаций этих генов в классической TCGA когорте МИРМП, и данными об их вовлеченности в определение молекулярных подтипов МИРМП. Можно полагать, что небольшой объем выборки не позволил нам обнаружить мутации в генах CDKN2A, EGFR, KRAS, XRCC1. Для генов FGFR3, HRAS, PIK3CA показана связь с папиллярным характером роста опухоли, в то время как для мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, ERCC2, RB1 — с неблагоприятным прогнозом выживаемости при МИРМП.

ИММУНОТЕРАПИЯ В 2 И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. С. Калпинский², И. В. Мыслевцев¹, А. Н. Андрианов¹,
О. А. Малянов², Д. С. Бурмистров¹, М. П. Головащенко²

Место работы: 1. АНО ЦКБ Святого Алексея, Москва, Россия;
2. МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: moi2003@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и переносимости иммунотерапии в 2 и последующих линиях метастатического рака почки (мПКР) в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В анализ включили 40 пациентов мПКР, получивших иммунотерапию Ниволумабом в 2 и последующих линиях. Средний возраст 62 (42–82) года. Неблагоприятный прогноз мПКР зарегистрировали у 2 (5%), промежуточный — у 20 (50%) и благоприятный — у 18 (45%);

нефрэктомия выполнена 35 (87,5%) пациентам; метастазы в легких диагностировали у 24 (60%), в л/у — 17 (42,5%), в костях — 13 (32,5%), в печени — 13 (32,5%); метастазы в 3 и более органах диагностировали у 20 (50%); светлоклеточный мПКР диагностировали у 35 (87,5%) пациентов, папиллярный — 4 (10%), хромофобный — 1 (2,5%); саркоматоидный компонент в опухоли определили у 6 (15%). В 1 линии лечения ингибиторы тирозинкиназ получили — 33 (82,5%); ИНФ + бевацизумаб — 6 (15%); комбинацию ингибитора тирозинкиназ + ингибитор mTOR — 1 (2,5%). Иммунотерапию Ниволумабом в 2 линии получили — 25 пациентов; в 3 — 11; в 4 — 4. Статус ECOG > 2 на момент начала иммунотерапии выявили у 15 (37,5%) пациентов.

Результаты: Медиана длительности терапии 1 линии составила 12 мес. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на иммунотерапии 2 линии Ниволумабом составила — медиана 12,5 мес. (2–43); медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17 мес. (2–43). Медианы ВБП и ОВ на иммунотерапии 3 линии Ниволумабом составили 20 мес. и 20 мес. (4–45) соответственно. Медианы ВБП и ОВ на иммунотерапии 4 линии — 2,5 и 2,5 мес. (1–10) соответственно. При оценке частоты объективных ответов в наибольшей группе пациентов, получивших 2 линию полный ответ (ПО) зарегистрирован у 1 (2,5%); частичный ответ (ЧО) — у 4 (10%), стабилизацию (СЗ) — у 20 (50%); прогрессирование (ПЗ) — у 13 (32,5%) больных; нет данных — 2 (5%). Контроль над заболеванием был достигнут у 25 (62,5%) пациентов. Достоверное влияние на риски прогрессирования и смерти оказывало наличие и степень объективного ответа. За медиану времени наблюдения в 16 мес. (1–45) в группе больных с ПО и ЧО не зарегистрировано ни одного больного с прогрессированием. В то время как в группе со СЗ через 3 года живы без прогрессии 38% больных, а в группе с ПЗ все пациенты умерли в течение первых 6 мес. Также выявлено влияние продолжительности ВБП на 2 линии (ВБП2) на ОВ. К 42 мес. лечения ОВ больных с ВБП2 < 12 мес. составила 7,5%, а с ВБП > 12 мес. — 33,6%. Нежелательные явления 3–4 ст. (сахарный диабет) зарегистрировали у 1 (2,5%); отмена терапии. За время наблюдения умерло — 30 (75%) пациентов; от прогрессирования мПКР — 28 (70%); Covid — 2 (5%).

Выводы: Практический опыт иммунотерапии (Ниволумаб) в 2 и 3 линии мПКР демонстрирует сопоставимые результаты по эффективности и переносимости с проведенными клиническими исследованиями. Низкая эффективность иммунотерапии в 4 линии подтверждает необходимость использования данной терапии в более ранней линии. Достижение объективных ответов улучшает показатели выживаемости больных мПКР.

**СТАТУС МУТАЦИЙ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ
ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В ЭФФЕКТИВНОСТИ
БЛОКИРОВАНИЯ СИГНАЛЬНОГО
МЕХАНИЗМА РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНА
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А.И. Стукань^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{3,4},
Е.И. Имянитов^{3,4}, М.М. Григорян¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель: Оценка влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность блокирования сигнального механизма андрогена при раке предстательной железы.

Материал и методы: Исследование выполнено в Клиническом онкологическом диспансере № 1 (Краснодар). Одобрено комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в ноябре 2022 г. На момент среза данных в августе 2023 г. включено 66 больных РПЖ, получивших антиандрогенную терапию энзалутамидом, с известным статусом герминальных и соматических мутаций генов HRR (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, FANCL) и микросателлитной нестабильности (MSI) при иммуногистохимическом определении дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов (dMMR). Статистический анализ выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты: У 28 пациентов выявлены герминальные и соматические мутации генов HRR: 13 мутаций в гене BRCA2, 6 — в CHEK2, 2 — в BRCA1, 3 — в CDK12, 1 — в BRIP1, 4 — в ATM, у 1 — сочетанное выявление ГМ RAD51C. Ни в одном случае не выявлено MSI/dMMR. Возраст манифестации РПЖ не зависел от статуса мутаций HRR. Показано, что в общей группе больных (n = 66) гистологическая градация по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) G2 статистически значимо связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом градация G3 ассоциирована с наличием мутаций генов HRR (p = 0,05). В однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса время до развития мКРРПЖ не зависело от прогностической группы ISUP, первичной распространённости, первичной терапии и статуса мутаций HRR, но зависело от возраста (ОР 1,05195% [1,014–1,080], p = 0,007) и исходного уровня ПСА (ОР 1,001 [95%ДИ 1,000–1,002], p < 0,001). Клинико-морфологические параметры не влияли на ВБП при назначении Энзалутамида.

Предшествующий Доцетаксел и наличие мутации HRR повышали риск ПСА-прогрессирования (ОР 5 [95% ДИ 2,077–12,546], p < 0,001; ОР 2,170 [1,059–4,444], p = 0,034 соответственно), что подтверждено в многофакторном анализе. В ROC — анализе исходный уровень ПСА ≥ 51 нг/мл прогнозировал развитие кастрационной резистентности (КР) (АИС 0,750, p < 0,001), а возраст < 56,5 лет уменьшал вероятность КР (p = 0,007). Прогрессирование при терапии Энзалутамидом прогнозировали предшествующая терапия Доцетакселом (АИС 0,719, p < 0,001) и мутации HRR (АИС 0,726, p = 0,034) (рис. 1). При построении кривых Каплана–Майера ВБП при терапии мКРРПЖ Энзалутамидом статистически значимо меньше в группе с предшествующей терапией Доцетакселом (p = 0,001, Log-rank), за счет группы больных мКРРПЖ с мутацией в генах HRR (log-rank p < 0,002).

Заключение: С учетом худших показателей эффективности энзалутамида после назначения доцетаксела у больных с мутациями генов репарации ДНК путем HRR, целесообразно более раннее генетическое тестирование опухоли и периферической крови пациентов. Это позволит выявить наследственные синдромы и учесть прогностические особенности опухолевого процесса при выборе последовательности методов лечения у этой категории больных.

■ ОНКОХИРУРГИЯ**ВНЕДРЕНИЕ ПРОТОКОЛА FAST-TRACK
В ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОПЫТ
ВЫСОКОПОТОКОВОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО
ЦЕНТРА ММКЦ «КОММУНАРКА»**

К.Д. Далгатов, Б.А. Поморцев, С.Ю. Синякин, М.В. Козодаева, А.О. Курсков, А.О. Лысенко, В.В. Бегиашвили, А.М. Евсеев, Г.Б. Ивахов, И.С. Лебедев, А.В. Сажин

Место работы: ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: b.pomortsev@gmail.com

Введение: Рак желудка остается одним из самых частых онкологических заболеваний с высокой летальностью. Хирургическое лечение по-прежнему является наиболее эффективным методом лечения и единственным потенциально излечивающим. Протокол ускоренного восстановления Fast-track (ERAS — Enhanced Recovery After Surgery) доказал безопасность и эффективность как в общей хирургии, так и онкохирургии колоректального рака, онкоурологии, онкогинекологии. Остается дискуссионным вопрос внедрения этого протокола в лечение больных раком желудка.

Онкоурология

Цель: оценить безопасность и эффективность внедрения протокола Fast-track в лечение больных раком желудка в высокопотоковом онкологическом центре ММКЦ «Коммунарка».

Материалы и методы: Мы проанализировали результаты лечения больных раком желудка до внедрения протокола Fast-track с сентября 2022 по декабрь 2022 и после: с января 2023 по август 2023 года. Протокол Fast-track основан на рекомендациях К. Mortensen 2014 и включал: отказ от рутинной антибактериальной терапии, от перевода в ОРИТ, адекватное мультимодальное обезболивание, широкое внедрение ТАР-блоков и эпидуральной анальгезии, прием жидкости и сипинга с 1–2 дня после операции, ранняя активизация в 1 день, а также отказ от установки ЦВК, удаление мочевого катетера в 1 день, отказ от парэнтерального питания, селективный отказ от дренажей. В период с сентября 2022 по сентябрь 2023 года было прооперировано 189 больных раком желудка, которым были выполнены радикальные операции с лимфодиссекцией. До введения протокола было прооперировано 59 пациентов, после внедрения — 130. Группы пациентов значимо не отличались по возрасту, BMI, предоперационному стадированию, шкалам ASA, Lee, % проведенной неоадьювантной химиотерапии. В первой группе было выполнено 58,6% дистальных резекций и 35,7% гастрэктомий. Во второй группе 71,8% дистальных резекций и 23% гастрэктомий.

Результаты: В первой группе лапароскопические операции были выполнены у 78% пациентов; во второй группе — 79%. Длительность операции в первой группе составила 292 ± 17 мин; в группе Fast-track — 274 ± 12 мин. Средняя кровопотеря — 112 и 92 мл соответственно. Распределение по патоморфологическому стадированию значимо не отличалось. Осложнения возникли у 23,7% в 1 группе и у 20,8% в 2 группе. Осложнения Clavien III–V у 15% в 1 группе и у 10% в 2 группе. Несостоятельность анастомоза 6,8% vs 4,6%. Длительность нахождения в стационаре оказалась достоверно ниже в 2 группе пациентов $9,8 \pm 0,9$ vs $12,6 \pm 1,2$ ($P < 0,001$).

Заключение: Наш ретроспективный анализ показывает безопасность, эффективность и целесообразность внедрения протокола Fast-track в хирургическое лечение больных раком желудка в высокопотоковом онкологическом центре. Внедрение протокола не приводит к увеличению количества осложнений в раннем послеоперационном периоде ($P > 0,005$), при этом позволяет снизить длительность нахождения пациентов в стационаре ($P < 0,005$). Необходимы дальнейшие исследования эффективности внедрения протокола в различных группах пациентов.

ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ЭКЗЕНТЕРАЦИЙ МАЛОГО ТАЗА

В.К. Лядов^{1,2,3}, А.Н. Москаленко¹, М.Р. Гарипов¹,
А.А. Богданов⁴

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия; 2. Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Новокузнецк, Россия; 3. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия; 4. Медицинская клиника Hadassah Medical, Москва, Россия

Эл. почта: vlyadov@gmail.com

Цель: Хирургическое лечение местно-распространенных, рецидивных, осложненных форм опухолей органов малого таза часто сопровождается развитием осложнений и летальных исходов. Одним из путей снижения риска развития осложнения является минимизация оперативного доступа. Нами приводится анализ непосредственных результатов серии лапароскопических экзентераций малого таза.

Материалы и методы: В отделении онкологии № 4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (окт. 2022–июль 2023 гг.), а также в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ Минздрава России» (2015 г.) было выполнено 19 лапароскопических экзентераций малого таза, все — у женщин. Средний возраст составил 63 ± 10 (44–78) года, в т. ч. у троих женщин операция выполнена в возрасте старше 75 лет. У 7 пациенток отмечалось ожирение, в т. ч. морбидное в 2 случаях. Показаниями к операции служили рак прямой кишки — 10 (первичные опухоли — 8, рецидив — 2), рецидивы рака эндометрия — 4, рак шейки матки — 3, влагалища — 1 и анального канала — 1. У 2 женщин отмечено наличие ректовагинального и цисторектовагинального свища соответственно. Среди прочих осложнений опухолевого процесса обращает на себя внимание наличие анемии у 7 пациенток, однако ни в одном случае операции не выполнялись при уровне гемоглобина ниже 100 г/л. Пациентка с латеральным рецидивом рака анального канала страдала от болевого синдрома на фоне поражения седалищного нерва и выраженной интоксикации из-за распада опухоли.

У 10 пациенток выполнена задняя экзентерация (2 — инфралеаторные), тотальные экзентерации выполнены у 5 женщин (3 — инфралеаторные) и передние экзентерации проведены 4 пациенткам. У одной из пациенток задняя экзентерация была дополнена атипичной резекцией 3 и 6 сегментов печени, также у 1 из больных выполнили нефрэктомию справа в связи с наличием вторично сморщенной почки. Пластику промежности выполняли лоскутом прямой мышцы живота — 2, большой ягодичной мышцы — 1. Также у 1 пациентки вход в таз был закрыт перемещенным куполом слепой кишки. Пластика мочевого пузыря по Брикеру выполнена у 7 пациенток, в 1 случае передняя экзентерация была завершена клипированием мочеточников с последующей двусторонней нефростомией. Колоректальный анастомоз был сформирован у 7 из 8 пациенток после задней супралеаторной экзентерации, а также у 2 пациенток после тотальной экзентерации (с формированием превентивной стомы).

Результаты: Госпитальной или 90-дневной послеоперационной летальности не отмечено. Отмечено одно интраоперационное осложнение: повреждение дистальной трети мочеточника — что потребовало формирования цистовезикального анастомоза. Средняя длительность операции составила 411 ± 137 (210–640) мин, средний объем кровопотери 192 ± 133 (50–500) мл. Микроскопически-нерадикальный (R1) край резекции по линии пересечения седалищного нерва отмечен у пациентки с рецидивом рака анального канала, в остальных случаях выполнена R0-резекция.

У одной пациентки развилось осложнение, потребовавшее повторной операции: кровотечение из среза перемещенной в таз прямой мышцы живота, потребовало лапаротомии с последующим прошиванием источника. В дальнейшем у больной возникло нагноение лапаротомной раны, потребовавшее вакуум-ассистированного лечения. Явления послеоперационного пареза кишечника у 3 пациенток были купированы консервативно. У пациенток с абсцессом полости малого таза (2), а также с несостоятельностью колоректального анастомоза (1) проводилось эффективное лечение методом проточно-промывного дренирования. Хирургических осложнений со стороны мочевого резервуара не было, однако у одной пациентки развилась мочевиная инфекция, купированная на фоне антибактериальной терапии. В дальнейшем у данной пациентки была выявлена стриктура правого уретерокондуитоанастомоза, выполнена лапароскопическая реконструкция анастомоза. Медиана послеоперационного койко-дня составила $13,5 \pm 12,5$ (6–53) сут.

Заключение: Применение лапароскопического доступа при выполнении экзентераций малого таза сопряжено со значительными техническими трудностями. Однако, с нашей точки зрения, именно в этой тяжелой группе пациентов преимущества лапароскопии как метода профилактики развития осложнений являются особенно заметными при условии тщательного определения оптимальных показаний для этих вмешательств.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ДИСТАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА — КАК СТАНДАРТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА СРЕДНЕЙ И ДИСТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

К. Д. Далгатова, Б. А. Поморцев, С. Ю. Синякин, М. В. Козодаева, А. О. Курсков, А. О. Лысенко, В. В. Бегиашвили, А. М. Евсеев, Г. Б. Ивахов, И. С. Лебедев, А. В. Сажин

Место работы: ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: b.pomortsev@gmail.com

Рак желудка остается одним из самых частых онкологических заболеваний с высокой летальностью. Хирурги-

ческое лечение остается основным в лечении больных ранним раком и неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных местно-распространенным раком. Лапароскопические технологии доказали свою эффективность и безопасность в лечении больных ранним раком и местно-распространенным в странах Восточной Азии, преимущественно Японии и Южной Кореи, опубликованы результаты многоцентровых исследований Class01, Class02. Однако, в России лапароскопические операции при раке желудка пока не получили широкого внедрения, это связано с большим количеством местно-распространенных форм опухоли, часто проводимой агрессивной химиотерапии на дооперационном этапе, большим количеством пациентов с висцеральным ожирением и сопутствующей патологией.

Цель: оценить безопасность и эффективность лапароскопических дистальных резекций желудка с D2 лимфодиссекцией у больных раком желудка.

Материалы и методы: В период с сентября 2022 по сентябрь 2023 в многопрофильном центре «Коммунарка» было выполнено 105 лапароскопических дистальных резекций у больных раком желудка. Средний возраст составил $68 \pm 1,7$ лет. Мужчин 48% женщин 52%. Средний ИМТ $26 \pm 0,94$ кг/м². Согласно Японской классификации при опухолях дистальной локализации L было выполнено 86% операций 14% при опухолях средней локализации M. Неоадьювантная химиотерапия была выполнена у 56% пациентов. ASA III — 14%, ASA II — 86%. Все операции были выполнены с учетом основополагающих онкологических принципов с D2 лимфодиссекцией.

Результаты: Операции были выполнены лапароскопически у 99% пациентов, конверсия потребовалась у 1% пациентов. Средняя длительность операции 269 ± 12 мин. Средняя кровопотеря 74 ± 9 мл. Все операции выполнены в объеме R0 резекции. Среднее количество посчитанных узлов составило $19 \pm 1,4$. Среднее количество метастатических узлов 0,8. Ответ на химиотерапию (TRG по Mandart) в группе получивших химиотерапию (n — 56) 14% полный патоморфоз (TRG1), 28% практически полный ответ (TRG 2), 25% минимальный ответ (TRG 3) и у 33% ответ практически отсутствовал (TRG 4). Патоморфологическое стадирование: I стадия 70%; II стадия — 14%; III стадия — 13%; IV стадия — 3%. Послеоперационные осложнения возникли у 8,6%, Осложнения Clavien III–V у 4,8% пациентов; летальность 0%. Кровотечения — 1%; панкреатит или фистула Grade B — 3,8%; несостоятельность культи ДПК — 1,9%. Clavien IIIA — 2,9%; Clavien IIIB — 1,9%.

Заключение: Лапароскопические дистальные резекции желудка безопасные и эффективные операции у больных раком желудка в многопрофильных высокопоточных онкологических центрах.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОСНОВЕ МИКРОБИОМА ЖЕЛЧИ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.В. Курсенко, А.А. Трушин, Д.А. Зайцев, И.В. Вервекин,
Т.В. Купенская, О.А. Тен, А.А. Захаренко

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: romakurss@gmail.com

Цель: Частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) после панкреато-дуоденальной резекции (ПДР) остаётся высокой. Несмотря на многофакторность причин, влияющих на развитие ИОХВ после ПДР, бактериобилия, — представляется одним из наиболее значимых факторов. Бактериальная культура итраоперационного посева желчи и микробиом ИОХВ представлены, в большинстве случаев, патогенами, резистентными к стандартной периоперационной антибиотикопрофилактике. С целью снижения частоты ИОХВ после ПДР необходим дальнейший поиск методов воздействия на бактериобилию, в том числе пересмотр подходов в периоперационном назначении антибактериальных средств.

Материалы и методы: Планируется одноцентровое когортное сравнительное клиническое исследование с ретроспективной и проспективной группами. Будут проанализированы пациенты с опухолями периампулярной области, которым выполнялось предоперационное билиарное дренирование с последующей ПДР. В обеих группах будет производиться анализ микробиома желчи из билиарного дренажа. В контрольной ретроспективной группе применялась стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП). В основной проспективной группе будет применяться персонализированная ПАП на основе данных посева желчи из билиарного дренажа, полученных перед ПДР. Первичная конечная точка исследования — частота ИОХВ после ПДР. По результатам исследования будет проанализирована необходимость применения персонализированной ПАП у пациентов с ПБД, которым планируется ПДР по поводу периампулярных опухолей.

Результаты: Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. На данный момент в исследование включено 29 пациентов.

Заключение: Бактериобилия после предоперационного билиарного дренирования у пациентов с опухолями периампулярной области является обоснованной мишенью воздействия с целью профилактики ИОХВ после ПДР. Необходимо продолжение клинических исследований по оценке эффективности персонализированной периоперационной антибиотикопрофилактики при ПДР на основе предоперационного анализа микробиома желчи, полученной из билиарного дренажа.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛИРУЕМОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А. Чиж, В.В. Семиглазов, В.В. Коларькова, А.В. Телишевский, И.А. Виноградов

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: vkolar_kova@mail.ru

Цель: Улучшить результаты лечения осложнений, развившихся после реконструктивных операций на молочной железе, с помощью системы контролируемого отрицательного давления (СКОД).

Материалы и методы: В период с 2019 по 2023 год в исследование включены 24 пациентки, которым по поводу рака молочной железы было проведено комбинированное/комплексное лечение, в том числе реконструктивно-пластические операции с установкой эндопротезов. На различных сроках послеоперационного периода у всех больных возникли различные осложнения: протрузия эндопротеза, ишемия лоскута и/или локальное воспаление. Для лечения возникших осложнений выполнялась установка промывной системы с последующим использованием системы контролируемого отрицательного давления.

Результаты: В большинстве случаев (в течение одной госпитализации) удалось сохранить кожный чехол, добиться полного регресса осложнений и выполнить повторное реконструктивное вмешательство (у 17 из 24 женщин). Средняя длительность терапии с использованием промывной системы и СКОД составила 15 дней. У 7 пациенток не удалось сохранить или установить эндопротезы в связи с недостаточной толщиной кожно-мышечного лоскута, резистентностью микрофлоры к проводимому лечению или рецидивом инфекционного процесса.

Заключение: Использование СКОД при развитии перипротезных осложнений позволяет в большинстве случаев добиться окончательной элиминации микрофлоры инфицированной зоны, а также потенцирует развитие свежей грануляционной ткани, что способствует сохранению целостности кожно-мышечного лоскута для последующих реконструктивных операций.

ЭКСКОХЛЕАЦИЯ И КРИОАБЛЯЦИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ. 25-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ 500 ПАЦИЕНТОВ

И. И. Анисеня

Место работы: НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский
НИМЦ РАН», Томск, Россия
Эл. почта: aii@mail.tsu.ru

Цель: Проанализировать готовность метода эксскохлеации и криоабляции к широкому применению в хирургии и онкологии для лечения опухолей костей.

Материалы и методы: В 1997–2022 гг. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ проходили обследование, лечение, наблюдение 500 пациентов с различными внутрикостными опухолями костей, которым в процессе лечения применялись ЭК и КРАБЛ. Возраст пациентов 18–82 лет. Встречались различные кости скелета: трубчатые, плоские, губчатые. Это были доброкачественные опухоли: гигантоклеточные опухоли, энхондромы, фибромы, липомы, ангиомы. Опухолоподобные процессы: фиброзные дисплазии, кисты, остеонид-остеоиды. Злокачественные процессы: атипичные хрящевые опухоли, хондросаркомы G1–G2, малигнизированные гигантоклеточные опухоли, хондробластомы, хордомы, метастазы. Размеры очагов 2–15 см. ЭК представляла собой трепанацию кости, максимальное удаление патологической ткани ложкой, долотом, фрезами. В чистом виде ЭК применяли редко. КРАБЛ достигали с помощью жидкого азота открытым способом, криозондами, орошением, криоаппликаторами. Применяли экспозицию 1 минута с оттаиванием, повторами 1–3 раза. В чистом виде КРАБЛ практически не применяли.

Результаты: ЭК при фиброзных дисплазиях, липомах, старых энхондромах показали отличные результаты. Единичные рецидивы были связаны с неполным удалением очага. ЭК + КРАБЛ при доброкачественных опухолях показали 11% рецидивов, особенно при ГКО вероятно из-за неполного криоэффекта. ЭК + КРАБЛ при злокачественных процессах показали 22% рецидивов из-за высокого перифокального и внутриочагового кровотока. Среди осложнений (до 8%) встречались перфорации кости во время кюретажа, патологические переломы после операций, обморожения кожных краев раны, холодовые невриты, синовиты, гематомы в области трепанации.

Заключение: ЭК + КРАБЛ для многих локальных внутрикостных опухолей может быть относительно недорогим методом выбора на первом этапе. Даже при очень активных процессах есть возможность после операции исследовать большое количество материала, уточнить диагноз, временно приостановить рост опухоли, уменьшить болевой синдром. Однако требуется продолжение совершенствования этого метода на всех его этапах, начиная от планирования, определения параметров очага, выбор доступа, создание инструментов для ЭК, контроля

температуры при КРАБЛ, гемостаз, профилактика переломов, раннее выявление рецидивов, стимуляция регенерации и пр.

■ НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ

И. С. Долгополов¹, Г. З. Чкадуа², М. Ю. Рыков³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. Российский государственный социальный университет, Москва, Россия
Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Повышение выживаемости пациентов с глиомами.

Материалы и методы: В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7,6 лет). У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента — мультиформная глиобластома (МГ) (3 рецидива) и еще у одного пациента — диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 месяцев (от 4 до 16 мес.), до развития второго — 5 месяцев (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет. Применялась комбинированная схема иммунотерапии, включающая интратекальные введения аллогенных лимфоцитов от родственного HLA частично-совместимого донора и дендритных вакцин, нагруженных опухолевым лизатом.
Результаты: Общая продолжительность лечения составляла 2 года. Период наблюдения составил от 3 месяцев до 12 лет. У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 месяц. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 месяцев, общая двухлетняя выживаемость составила 58%. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 месяцев от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение: Персонализированная иммунотерапия — вариант лечения пациентов со злокачественными глиомами и заслуживает дальнейшего изучения.

Нейроонкология

ИММУНОТЕРАПИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОММ.Ю. Рыков¹, Г.З. Чкадуа², И.С. Долгополов³

Место работы: 1. Российский государственный социальный университет, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Повышение выживаемости пациентов с глиомами.

Материалы и методы: В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7,6 лет). У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента — мультиформная глиобластома (МГ) (3 рецидива) и еще у одного пациента — диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 месяцев (от 4 до 16 мес.), до развития второго — 5 месяцев (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные/внутрижелудочковые инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет.

Результаты: У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 месяц. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 месяцев, общая двухлетняя выживаемость составила 58%. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 месяцев от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение: Иммунотерапия может быть привлекательным вариантом для лечения пациентов со злокачественными глиомами высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии, и заслуживает дальнейшего изучения.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ
ГОЛОВНОГО МОЗГАА.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев,
Ю.М. Забродская

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Проанализировать возможности иФДТ при лечении глубоко расположенных, не больших по размерам рецидивов злокачественных глиом.

Материалы и методы: В исследование с иФДТ вошли 3 пациента с оценкой по шкале Карновского не менее 70 баллов, у которых был выявлен рецидив одноочаговой ограниченной злокачественной глиомы после стандартной комплексной терапии. Местный рецидив опухоли или прогрессирование опухоли, не превышало максимальное распространение в 3 см, определяемое контрастным усилением опухоли на T1-взвешенной МРТ с гадолинием. Жизнеспособность опухолевой ткани предварительно подтверждалась с помощью минимально инвазивных процедур стереотаксической биопсии с дальнейшим морфологическим исследованием для исключения эффектов, связанных с лечением или псевдопрогрессированием опухоли. Ограничение по размеру было основано на максимальном количестве световых волокон на лазер, так как оптимальное расстояние между светорассеивателями около 7–9 мм, для точного облучения тканей без возникновения критических тепловых эффектов. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотодитазин с действующим веществом хлорин е6, разведенный в 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента. Внутритканевое облучение выполняли с использованием лазера (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт и цилиндрических рассеивающих волокон. Целевой объем определяли после объединения мультимодальных изображений КТ (сканирование с контрастным усилением, аксиальные срезы 0,6 мм) с предоперационной МРТ. Пространственное точное внутритканевое облучение объема опухоли планировалось с использованием программного обеспечения. Длительность облучения не превышала 15–20 мин. Для предотвращения возможности температурного повреждения тканей во время облучения производили непрерывное орошение ложа физиологическим раствором. Световая доза составила в среднем 150 Дж/см².

Результаты: Послеоперационная МРТ, проведенная в течение 24 ч после иФДТ, показала снижение или отсутствие контрастного усиления в области проведенной ФДТ, на расстоянии около 10 мм от центра облучения. Транзиторного увеличения отека вокруг зоны облучения опухоли не наблюдалось. У 1 пациента наблюдалось транзиторное ухудшение неврологического статуса. Катамнез прослежен у всех 3 пациентов. Медиана продолжительности наблюдения после иФДТ составила 13,9 месяца. Причиной смерти явилось прогрессирование опухоли. Медиана общей выживаемости от первого диагноза злокачественной глиомы до смерти составила 25 месяцев. Медиана времени между первым диагнозом и иФДТ составила 11 месяцев.

Заключение: Интерстициальная ФДТ глиом остается сложной процедурой из-за ограниченной глубины проникновения света в ткани головного мозга, сложной процедуры планирования и имплантации облучателя и потенциально

го риска клинического ухудшения, особенно после лечения в функционально значимых областях мозга. Тем не менее, иФДТ может быть многообещающим вариантом лечения в популяции пациентов с высоким риском. Это не мешает, а скорее может дополнять другие варианты лечения рецидивирующего заболевания, такие как повторная лучевая терапия и химиотерапии. иФДТ остается потенциальным вариантом при глубоко расположенных глиомах у пациентов с высоким хирургическим риском и при рецидиве опухоли. Пребывание в стационаре может составлять 3–4 дня, что снижает стоимость госпитализации. Пациенты, получавшие иФДТ, могут получить быстрее адъювантное лечение, чем пациенты со стандартной краниотомией. Эти данные убедительно подтверждают дальнейшие исследования в контролируемых проспективных условиях.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С ХЛОРИНОМ Е6 В ХИРУРГИИ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (LGG)

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, Г. В. Папаян

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Проанализировать возможности флуоресцентной диагностики для глиом низкой степени злокачественности с использованием хлорина Е6.

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с впервые диагностированной LGG, у которых с целью интраоперационного флуоресцентного контроля применен препарат хлорин е6 в дозе 1 мг/кг. В процессе операции анализировалась интенсивность флуоресценции различных участков предполагаемой опухолевой ткани с использованием программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Образцы тканей различной степени интенсивности флуоресценции сопоставлялись с результатами их гистопатологического анализа (диагностика опухоли ВОЗ, индекс Ki67, P53, VEGF).

Результаты: Флуоресценция выявлена в более чем половине случаев, но имела больше очаговый характер и низкую интенсивность флуоресценции. Видимая объективно (глазом) флуоресценция получена у 4 пациентов 1 — ПА, 1 — ФПА, 2 — ОА, 1 — ОДГ из 7. У 2 пациентов флуоресценция имела очаговый характер, у 2 гомогенный. Дальнейшее изучение флуоресценции проходило с использованием программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Из 50 флуоресцентно позитивных биоптатов с различной интенсивностью флуоресценции по данным программного обеспечения, около 26% были ложно по-

ложительными, что подтвердило гистопатологическое исследование. Но несмотря на это, чувствительность методики в обнаружении опухолевых участков была высока ($p = 0,002$).

При изучении распределения интенсивности флуоресценции в участках опухолевой ткани в зависимости от гистопатологической классификации опухоли по данным ВОЗ выявлено, что для олигодендроглиомы (Grade II) было характерно большее количество наиболее интенсивных участков флуоресценции и более развитая сосудистая сеть. Наименьшее количество участков позитивной флуоресценции было характерно для пилоцитарных астроцитом (Grade I), кроме этого, их характеризовало наибольшее количество ложнопозитивных участков флуоресценции при анализе биопсийного материала. Также выраженное развитие сосудистой сети была характерно для фибриллярно-протоплазматических астроцитом. Интенсивность флуоресценции напрямую коррелировала с данными гистопатологического исследования тканей опухоли (индексом Ki67 ($p = 0,002$), экспрессией P53 ($p = 0,0015$) и VEGF ($p = 0,001$)). Чувствительность метода для хирургии LGG составила 72%, специфичность 56,7%.

Заключение: Технология интраоперационной флуоресцентной диагностики с применением хлорина е6 может применяться в хирургии LGG, особенно для визуализации внутриопухолевых участков с более высокой степенью анаплазии.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, А. Ю. Улитин, Г. В. Папаян

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Продемонстрировать возможности фотодинамической терапии злокачественных глиальных опухолей с использованием хлорина е6.

Материалы и методы: Всего 161 пациент с злокачественной глиальной опухолью супратенториальной локализации, находившиеся на лечении в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 2009 по 2016 гг. 80 — основная группа (с фотодинамической терапией), 81 — группа сравнения (без фотодинамической терапии). Методика проведения ФДТ включала в себя следующую последовательность. Обычно за 1,5–2 часа до предполагаемой резекции опухоли пациенту внутривенно, капельно вводился фотосенсибилизатор (хлорин е6-фотодитазин), предварительно разведенный в 200 мл 0,9% натрия хлорида в расчете 1 мг вещества хло-

Нейроонкология

рина еб на 1 кг массы тела пациента. Флакон с растворенным в нем хлорином еб оборачивали в светонепроницаемый материал для предотвращения преждевременного разрушения препарата под воздействием естественного света. После максимально возможного удаления глиомы с учетом физиологической, функциональной дозволенности в ложе удаленной опухоли достигали тщательного гемостаза. Далее образованную полость от удаленной глиомы заполняли физиологическим раствором и погружали в неё дистальный конец оптоволоконной с специальной насадкой, и подключали к источнику лазерного излучения. Параметры задаваемые в источнике лазерного излучения для проведения ФДТ были следующими: длина волны 662 нм, максимальная мощность 2,5 Вт, длительность облучения 15–20 минут (3 сеанса по 5 минут, интервалом между сеансами 5 минут), суммарной средней дозой света 180 Дж/см².

Результаты: Фотодинамическая терапия в структуре комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга достоверно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с Grade III глиомами до $39,1 \pm 5,5$ месяцев (основная группа — $22,8 \pm 3,3$ месяца), Grade IV глиомами до $20,7 \pm 4,7$ месяца (группа сравнения — $13,5 \pm 2,3$ месяцев) ($p = 0,0002$); а также и величину межрецидивного периода для пациентов с Grade III глиомами до — $21,7 \pm 3,4$ месяцев (основная группа — $15,8 \pm 3,1$ месяца) ($p = 0,0002$); с Grade IV глиомами до — $11,1 \pm 2,1$ месяцев (группа сравнения — $8,0 \pm 2,3$ месяцев) ($p = 0,0001$).

Заключение: В целом, данные по результатам нашего исследования и исследования других авторов позволили нам сделать вывод, что использование ФДТ в структуре комплексного лечения больных злокачественными глиомами улучшает отдаленные результаты лечения. Частично это достигается за счет увеличения абластичности проводимой операции, из-за включения патогенетических механизмов ФДТ, воздействующих на оставшиеся опухолевые клетки.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ В СОСТАВЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Н.Е. Воинов, А.Ю. Улитин

Место работы: 1. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: nik_voin@mail.ru

Цель: Изучение роли наследственных опухолевых синдромов в патогенезе развития первично-множествен-

ных церебральных опухолей (ПМЦО) различных гистологических типов.

Материалы и методы: Поиск наследственных синдромов, фенотипически проявляющихся церебральными опухолевыми образованиями осуществлялся с помощью баз данных eLibrary, PubMed, Scopus Database по ключевым запросам. Дальнейший анализ гено-фенотипических соотношений производился с помощью базы данных менделевского наследования генов человека (OMIM).

Результаты: Наиболее обширной группой генетических заболеваний приводящих к развитию церебральных новообразований являются RAS-патии (или факотомозов). В своей основе, заболевания являются следствием нарушения внутриклеточного сигналинга по пути Ras/MAPK, контролирующим клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток. Большинство мутаций генов (KRAS, NRAS и HRAS), кодирующих компоненты данного пути, приводят к его чрезмерной неконтролируемой активности и, как следствие, возникновение онкогенных мутаций. Клинически и фенотипически факотомозы представляют собой разнообразную группу заболеваний, характеризующихся наличием патологических поражений эктодермального происхождения, включая кожу, глаза, центральную и периферическую нервную систему. Редко у пациента могут быть два различных синдрома факотомоза. К ним относят: нейрофиброматоз 1 типа (отличительным признаком является образование доброкачественных опухолей оболочек нервов (нейрофибром), реже — глиом зрительного нерва, пилоцитарных астроцитов, менингиом, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов); синдром Нунан (основные церебральные опухолевые проявления возникают при RPTN11-фенотипе, к ним относятся: нейробластомы, low-grade глиомы, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов); синдром LEOPARD и синдром Костелло, пациенты с данными синдромами, имеют предрасположенность к образованию нейробластом; синдром Легиуса (редко можно встретить шванномы и нейрофибромы).

Помимо факотомозов, опухоли ЦНС могут возникнуть и при других наследственных заболеваниях. Так, при нейрофиброматозе 2 у пациента могут возникнуть вестибулярные шванномы (обычно двусторонние), менингиомы и шванномы корешков спинного мозга, значительно реже — глиомы, эпендимомы и нейрофибромы. Как и при нейрофиброматозе 1 типа, половина мутаций возникает de novo, а к 60 годам, пенетрантность достигает 100%. Причина заболевания в появлении многочисленных зародышевых и соматических мутаций в гене NF2, кодирующим белок мерлин, ответственный за построение и функционирование клеточного скелета. У пациентов со шванноматозом (мутации генов SMARCB1 и LZTR1 рядом с локусом NF2) развиваются множественные шванномы спинно-мозговых и черепных, но не вестибулярных нервов. I тип синдрома Тюрко связан с мутациями в генах репарации ДНК (MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6) и характеризуется сочетанием наследственного неполипозного рака толстой кишки, также

известного как синдром Линча, с глиальными опухолями головного мозга, чаще — с глиобластомой. При II типе синдрома (мутация гена APC) возникают сочетания семейного аденоматозного полипоза с медуллобластомой (иногда его называют синдромом Крайля). Поражения ЦНС встречаются при туберозном склерозе (различные корковые дисплазии (гамартозы), и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы). Причина заболевания — патогенные мутации TSC1. При синдроме Ли–Фраумени (развивается в связи с гетерозиготными мутациями в гене TP53 приводящими к потере функции гена-супрессора опухолевого роста) у пациентов диагностируются саркомы мягких тканей и остеосаркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкемия и аденокарцинома. Пинеобластома, бластома гипофиза, эмбриональная опухоль с многослойными розетками и DICER1-мутантная первичная внутримозговая саркома могут встречаться у больных с синдромом DICER1 (одноименный ген является частью системы репарации). Синдром фон Гиппеля–Линдау представляет собой заболевание, предрасполагающее к развитию различных злокачественных и доброкачественных новообразований — гемангиобластома сетчатки, мозжечка и спинного мозга, почечно-клеточному раку, феохромоцитоме и опухолям поджелудочной железы. Причина заболевания — мутационная инактивация гена-супрессора опухолей VHL. Различные опухоли ЦНС могут возникать и при других, более редких наследственных заболеваниях, таких как: синдром Каудена, синдром Горлина, синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям, синдром семейной параганглиомы, синдром меланомы-астроцитомы, синдром предрасположенности к опухолям VAP1, анемия Фанкони, синдром ELP1-медуллобластомы, комплекс Карни, синдром Луи–Бар, синдром Вискотта–Олдрича, пигментная ксеродерма, синдром Блума.

Заключение: Не остаётся сомнений в том, что в развитии ряда форм ПМЦО различных гистологических типов ключевое значение имеют генетические и эпигенетические нарушения в генах-супрессорах опухолевого роста, что во многом связывает их с генетическими опухолевыми синдромами, где новообразование центральной нервной системы является одним из их фенотипов. Дальнейшее изучение проблемы может пролить свет на механизмы опухолеобразования в ЦНС. Основным барьером на пути к этому остаётся низкая доступность методов геномного секвенирования в клинической практике. Перспективным терапевтическим решением является создание мультидисциплинарных команд из онкологов, нейрохирургов, неврологов и клинических генетиков.

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛИОБЛАСТОМ: ОТ БИОИНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА К АПРОБАЦИИ НА БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

И. Г. Алексеев, А. В. Савросов, Г. Л. Поне

Место работы: ООО «Ген-Ом +», Екатеринбург, Россия
Эл. почта: n4ronsot@rambler.ru

Цель: Глиомы — наиболее распространенные инвазивные опухоли мозга, характеризующиеся высокими уровнями смертности и рецидивирования. Для проведения диагностики обычно необходим гистологический образец, который не всегда охватывает морфологическую и молекулярную гетерогенность опухоли или не доступен из-за локализации. Соответственно, создание малоинвазивной панели для выявления бластоматозного процесса в ЦНС является актуальным. Цель — разработка панели для дифференциальной диагностики глиобластом на основе циркулирующих в крови микроРНК.

Материалы и методы: Исследование состояло из 2 этапов — поискового (1) и валидационного (2). Этап 1 включал биоинформационный анализ данных NGS по микроРНК в плазме крови 36 пациентов с HGG глиомами и 96 здоровых доноров. Для поиска маркеров LGG-глиом проведен обзор. Для получения данных секвенирования микроРНК в формате fasta использовалась база GEO. Разработка классификаторов на основе алгоритмов RF и KNN проводилась в "caret" на R 4.0.4. Этап 2 включал определение методом ПЦР микроРНК в образцах плазмы 60 пациентов с глиальной опухолью и 20 здоровых доноров. Для разработки классификатора на основе данных ПЦР использовался пакет rpart в среде R.

Результаты: С использованием SRA отобраны данные секвенирования микроРНК условно-здоровой группы (n = 96) и пациентов с глиобластомой (n = 35). Профилирование микроРНК выполнено с использованием "sRNAbench", а анализ дифференциальной экспрессии — с использованием "DESeq2". Биоинформационный анализ выделил 945 дифференциально экспрессирующихся микроРНК, из которых 502 демонстрировали статистическую значимость ($p_{adj} < 0,05$), но лишь 101 микроРНК были с относительной экспрессией ($\log^2$) $> |1|$.

Использование алгоритма «ансамбль решающих деревьев» выявило наиболее значимые микроРНК — miR-5010-5p, miR-182-5p, miR-758-3p, miR-96-5p, miR-133a-5p, miR-3180-3p, miR-6782-5p, miR-1304-5p, miR-3937, miR-100-5p, miR-1182-3p, miR-113b, miR-670-3p, miRNA-342-3p, miR-21-5p. Для ПЦР-данных по микроРНК диагностическая панель была создана с привлечением алгоритма машинного обучения «дерево решений». Установлено, что: Ct miR-21-5p $> 1,7$ дифференцируют группу сравнения от контрольной и основной групп; значение miR-342-3p является пограничным для дифференцировки контрольной от основной группы.

Нейроонкология

Для дифференцировки основной группы от контрольной также можно использовать miR-3180-3p.

Заключение: Доказан потенциал miR-21-5p, miR-3180-3p и miR-342-3p для диагностики глиальных опухолей.

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА В ГЛИОБЛАСТОМАХ

А.В. Строкотова^{1,4}, А.М. Волков², Г.М. Казанская¹,
Р.С. Киселев², С.Д. Аладьев¹, Д.К. Соколов¹, Е.Э. Кливер²,
С.В. Айдагулова^{1,3}, Э.В. Григорьева^{1,4}

Место работы: 1. НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России, Новосибирск, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; 4. ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Эл. почта: anastasia-suhovskih@mail.ru

Рост глиобластом часто сопровождается развитием отека головного мозга, для устранения которого используется комплексная терапия, в том числе глюкокортикостероидный препарат дексаметазон (ДЕКС), который является агонистом глюкокортикоидного рецептора (ГР). ГР широко экспрессируется в головном мозге и вовлечен во многие процессы, такие как гомеостаз, адаптация к стрессу, модуляция иммунной системы и функций головного мозга. Экспрессия этого рецептора в глиобластомах изучена недостаточно, однако данные о ее изменениях под действием ДЕКС могут использоваться в клинических целях при назначении дозы препарата у пациентов с глиобластомой.

Цель: Изучение экспрессии ГР в глиобластомах и в нормальной ткани головного мозга, а также связи экспрессии рецептора с приемом ДЕКС.

Материалы и методы: Когортное ретроспективное исследование включало в себя 36 пациентов с диагнозом глиобластома NOS, Grade 4, которым в период с 2019 по 2023 год было проведено лечение на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Средний возраст пациентов составил 56 лет, соотношение мужчин и женщин — 2:3. Для пациентов было проведено иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов с использованием антител к ГР. На основании данных по распространенности и интенсивности экспрессии для каждого образца также был определен интегральный показатель экспрессии ГР. Для изучения влияния ДЕКС на экспрессию ГР интегральный показатель экспрессии ГР был изучен у пациентов получавших и не получавших ДЕКС в ходе лечения глиобластомы. Для изучения влия-

ния ДЕКС на ГР в нормальном мозге использовали мышей линии C57Bl/6 не получавших и получавших однократную инъекцию ДЕКС в дозировке 2,5 мг/кг.

Результаты: Показано, что глиобластомы гетерогенны по экспрессии ГР; пациенты с глиобластомой разделяются на 3 подгруппы с низкой (интегральный показатель 0–100), умеренной (интегральный показатель 100–200) и высокой (интегральный показатель 200–300) экспрессией ГР, между подгруппами имеются статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Прием ДЕКС не влияет на экспрессию ГР в глиобластомах. В группе мышей не получавших ДЕКС присутствуют животные только с умеренной и высокой экспрессией ГР ($p < 0,05$), подгруппы животных с низкой экспрессией не представлен. Животные, получавшие ДЕКС, также обладают только умеренной и высокой экспрессией ГР; ДЕКС не оказывает влияния на экспрессию ГР в нормальной ткани головного мозга мышей.

Заключение: Таким образом, дексаметазон не оказывает влияния на экспрессию ГР как в нормальной, так и в опухолевой ткани головного мозга. Среди экспериментальных животных выделяются две подгруппы — с высокой и умеренной экспрессией ГР. Распределение экспрессии глюкокортикоидного рецептора по подгруппам в глиобластомах характеризуется также присутствием подгруппы и с низкой экспрессией глюкокортикоидного рецептора. Низкая экспрессия ГР может быть ассоциирована со сниженной чувствительностью пациентов к ДЕКС и сниженной эффективностью противоопухолевой терапии. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 21-15-00285).

АПТАМЕРЫ К ПОВЕРХНОСТНЫМ АНТИГЕНАМ EGFR CD133 ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ КУЛЬТУР КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМ ПАЦИЕНТОВ

О.М. Антипова¹, В.Л. Моисеенко¹, Б.М. Иванов¹, Ф.М. Дзариева², Е.А. Савченко³, Н.С. Самойленкова³, И.Н. Пронин³,
Г.В. Павлова^{2,3}, А.М. Копылов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия; 2. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; 3. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: antipovachem@gmail.com

Цель: Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) суперэкспрессирован во многих клетках глиобластом (ГБ). CD133 — это маркер-кандидат стволовых и прогениторных клеток ГБ. Обычно EGFR и CD133 детектируют с помощью антител (Ат). К этим антигенам получены аптамеры (Ап), «химические антитела», — это олигонуклеотиды со специфическим сродством к мишеням. Ап много меньше Ат по размерам, они стабильнее, в них относительно просто направленно вводить флуоресцентные метки и про-

тивоопуховые агенты. Разработка аптагераностики для EGFR и CD133 на культурах клеток ГБ пациентов — актуальная задача.

Материалы и методы. Аптамеры к EGFR: 2'-F-пиримидин-нуклеотид-РНК ME07 и CL4; ДНК U2, U31, оригинальные авторские Gol1 и GR20. Аптамеры к CD133: 2'-F-пиримидин-нуклеотид-РНК A15; ДНК Ap1M и Ap2, Cs1 и Cs5. Проточной цитометрией и флуоресцентной микроскопией исследовали взаимодействие Ап с линейными клетками и перевиваемыми культурами клеток ГБ пациентов. С помощью exCelligence в реальном времени измеряли жизнеспособность клеток после обработки оригинальной аптамерной нековалентной конструкцией с интеркалированным доксорубицином (ДОКСом).

Результаты: Аптамеры к EGFR. Взаимодействуют с линейными клетками EGFR + A431 и U87. Взаимодействуют клетками перевиваемых культур опухоли ГБ пациентов: Sus, G01, 90, 107 Культура клеток Sus необычна и взаимодействует с олигонуклеотидами независимо от рецептора, видимо это новый тип клеток ГБ.

Собрана оригинальная аптамерная нековалентная ДНК-конструкция для доставки ДОКСа в культуру клеток ГБ пациента Sus. ДНК-конструкция изменяет кинетику и, возможно, механизм, доставки ДОКСа. Аптамеры к CD133. Взаимодействуют с линейными клетками CD133 + Saso-2 и НТС116. Взаимодействуют с клетками перевиваемых культур опухоли ГБ пациентов: 1548, 1721, 1793 Культура клеток 1793 необычна и взаимодействует с олигонуклеотидами независимо от рецептора, видимо это новый тип клеток ГБ.

Заключение: Флуоресцентные производные Ап к EGFR и CD133 взаимодействуют с линиями клеток и перевиваемых культур клеток из ГБ пациентов при наличии антигенов. Для аптадиагностики тестируемая культура клеток ГБ должна давать флуоресцентный сигнал с Ап, но при этом сигнал с неаптамерным олигонуклеотидом должен отсутствовать. Из Ап можно собирать нековалентные конструкции для доставки ДОКСа в клетки ГБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМАМИ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМАМИ ЦНС

А. С. Нечаева, М. В. Мацко, А. Ю. Улитин, Е. Н. Имянитов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: nechaeva_as@almazovcentre.ru

Цель: Выявить клинические факторы и молекулярно-генетические маркеры, влияющие на продолжительность жизни взрослых пациентов с нейробластомами (НБ) и ганглионейробластомами (ГНБ) ЦНС.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное исследование, в которое включено 15 пациентов с НБ и 16 пациентов с ГНБ возрасте 18 лет и старше, прооперированных в РНХИ имени проф. А. Л. Поленова с 2008 по 2020 гг. Проанализированы демографические, клинические, радиологические данные, хирургические результаты, проведено молекулярно-генетическое профилирование опухолей методом real-time PCR с анализом частоты уровней экспрессии мРНК генов (TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β III-тубулин) в материалах от первой операции. Определены факторы, влияющие на длительность безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ).

Результаты: Пациенты с диагнозом ГНБ имели выше риск рецидива (HR = 2,67 [1,10; 6,47]) и смерти (HR = 8,88 [1,99; 39,5]) по сравнению с пациентами с НБ. В обеих группах пациентов более благоприятное течение заболевания отмечалось при локализации опухоли в полушариях головного мозга без вовлечения медиобазальных структур ($p < 0,05$). Статистически значимые различия для ОВ в группе больных НБ получены при удалении опухоли в объеме более, чем 50% с медианой ОВ 541 недель ($p = 0,042$) по сравнению с биопсией. При анализе влияния степени циторедукции на длительность БРВ у больных с НБ статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). У пациентов с ГНБ тотальное удаление опухоли статистически значимо увеличивало как БРВ, так и ОВ по сравнению с субтотальной резекцией ($p = 0,014$ и $p = 0,017$ соответственно). Только один пациент из 31 не проходил лучевую терапию в послеоперационном периоде, поэтому оценить статистически значимое влияние наличия или отсутствия ЛТ на БРВ и ОВ не представлялось возможным. При сравнении эффективности разных схем химиотерапии (ХТ), проводимой пациентам с НБ в первой линии терапии, статистически значимого преимущества какой-либо из них не было обнаружено ($p > 0,05$). В группе пациентов с ГНБ терапия 6 циклами темозоломидом увеличивала медиану БРВ по сравнению с другими ХТ режимами ($p = 0,026$). По результатам молекулярно-генетического профилирования опухолей методом real-time PCR НБ высокий уровень экспрессии наблюдался только в гене β III-тубулина (54%, 7/13). В ГНБ высокий уровень экспрессии был обнаружен в трех генах: PDGFR- α (54%, 7/13), VEGF (54%, 7/13) и β III-тубулина (85%, 11/13). Однако только высокий уровень экспрессии VEGF в ГНБ повышал риск смерти (HR = 9,1 [1,2; 19]).

Заключение: Морфологический тип опухоли значимо влиял на продолжительность БРВ и ОВ у взрослых пациентов. В обеих группах на медиану БРВ и ОВ влияла изначальная локализация опухоли, объем резекции опухоли. У больных с ГНБ ХТ темозоломидом статистически достоверно улучшала БРВ и ОВ. Ключевым прогностическим маркером у взрослых пациентов ГНБ является ген VEGF.

Нейроонкология

**СОЧЕТАНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
И ЛУЧЕВОГО КОМПОНЕНТА У ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ
В ГОЛОВНОЙ МОЗГ.
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

Н. Д. Глушанкова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический
центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: nataly_miss@mail.ru

Частота метастатического поражения головного мозга неуклонно растет. На момент выявления первичного очага у 20% больных уже имеются метастазы в головном мозге. Согласно литературным данным, метастазы рака молочной железы встречаются в 10–15% случаев. Основными методами лечения пациентов с метастазами в головной мозг являются: хирургическое лечение, позволяющее удалить опухолевый процесс и уменьшить его масс-эффект, различные разновидности лучевой терапии, применяемые как в самостоятельном варианте, так и в дополнение к хирургическому компоненту, химиотерапия, а также сочетание всех этих методов. Так же остается вариант поддерживающей терапии. Применение лучевой терапии является наиболее доступным методом лечения. Вариантами выбора при метастатическом поражении головного мозга являются: облучение всего головного мозга (ОВГМ) или локальное облучение (стереотаксическая радиотерапия). Ранее стандартом лечения после хирургической резекции метастазов считалось использование ОВГМ, но в настоящее время предпочтения отдается применению стереотаксической радиотерапии, позволяющий не только уменьшить количества местных рецидивов после операции, но и риск развития когнитивных нарушений в сравнении с ОВГМ.

Цель: Оценка эффективности применения комбинации лучевой и таргетной (иммуно-) терапии в лечении пациентов с метастазами рака почки в головной мозг.

Материалы и методы: В исследовании были 15 человек: 10 женщин и 5 мужчин. Средний возраст $57,0 \pm 9,7$ (от 44 до 74 лет). I стадия — 2 человека, II стадия — 3 человека, IV стадия — 10 человек. ОВГМ СОД-30 Гр — 5 человек. СТЛТ СОД-24 Гр — 5 человек. Без лучевой терапии — 5 чел. Лекарственная терапия была представлена в двух видах — химиотерапевтический (таргетный) компонент и иммунотерапия. Химиотерапевтический компонент был представлен следующими препаратами: сунитиниб — 7 человек; эверолимус Левантиноб — 2 человека; пазопаниб — 1 человек; темсирилизимус — 1 человек; иммунотерапия — ниволумаб — 4 человека.

Результаты: В результате проведенного анализа были получены следующие данные медиана общей выживаемости для всех пациентов составила 76 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования — 14 месяцев. Ввиду небольшого количества пациентов, входящих в данное исследование мы не получили статически значимых

результатов, но отметили, что наилучшие показатели метод специфической общей выживаемости были у больных кому проведена стереотаксическая лучевая терапия в сочетании с таргетной или иммунотерапией. Чуть хуже результаты у больных, кому проводилась облучение всего головного мозга, что на наш взгляд объясняется тем, что СТЛТ изначально была показана и проводилась у более сохранных больных с небольшим количеством метастатических очагов. В то время как облучение всего головного мозга проводилась при более массивном метастатическом поражении. Что же касается больных кому назначена только таргетная или иммунотерапия, то хотелось бы сразу уточнить что назначена она сохранным больным с бессимптомными метастазами в головном мозге согласно современным рекомендациям, на данный момент из 5 больных умер только 1 пациент. Остальные находятся в процессе лечения с обязательным динамическим наблюдением и выполнением МРТ контроля не реже чем 1 раз в 3 месяца. И при отрицательной динамике данным больным будет обязательна проведено лучевое лечение. Достигнуто 3 частичных регресса в головном мозге (во всех случаях таргетная терапия сочеталась со стереотаксической лучевой терапией), 6 стабилизаций в головном мозге длительностью более 3 месяцев и у 2 пациентов зафиксирована отрицательная динамика — увеличение размеров исходных и появление новых метастатических очагов. У всех пациентов контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем процесса в головном мозге.

Выводы: Добавление в схему лечения таргетного (иммунотерапевтического) компонента позволяет добиваться контроля опухолевого процесса у больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. У пациентов с небольшими метастатическими очагами в головном мозге без нарушениями неврологического статуса в отношении лучевого компонента возможно применение тактики — наблюдай и жди.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ VMAT
И 3D-КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ГЛИОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

М. М. Сарычева

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический
центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский
университет», Челябинск, Россия.
Эл. почта: Pimenovamm@mail.ru

Цель: Оценка эффективности технологий Volumetric modulated therapy (VMAT) и 3D-конформной лучевой терапии в лечении пациентов с глиобластомами (ГБ).

Материалы и методы: В исследование вошло 65 больных, с подтверждённым по данным гистологического заключения диагнозом глиобластома (согласно классификации ВОЗ 2016 гг.), находившимся на стационарном лечении с 2012 по 2022 гг. в ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» Средний возраст составил $55,5 \pm 10,5$ лет (с размахом от 18 до 70 лет). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (34 женщины и 31 мужчина). Всем пациентам был проведен послеоперационный курс химиолучевой лучевой терапии с дозой 60 Гр за 30 фракций, на фоне радиомодификации темозоломидом в стандартных дозах, с последующим проведением не менее 6 циклов монокимиотерапии в адьювантном режиме. До 2021 гг. 45 пациентов проведена 3D конформная лучевая терапия на ускорительных комплексах, с 2021 гг. у 20 больных использована технология VMAT. В результате динамического наблюдения у всех пациентов было зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса, в связи с чем были проведены следующие этапы лечения.

Результаты: В результате проведенного анализа медиана общей выживаемости составила 24 мес., показатели 1-летней общей выживаемости — 95,2%; 2-летней — 46,6%; 3-летней — 30,4%. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 12 мес. Мы не получили достоверной разницы в показателях ОБ в зависимости от методики лучевой терапии: 20 мес. при 3D-конформной ЛТ и 21 мес. у больных с использованием технологии VMAT ($p > 0,05$). Однако, отметили существенную разницу в показателях длительности безрецидивного периода: в группе с больных VMAT она составила 12 мес., тогда как в группе с проведением 3D-конформной лучевой терапии 9 мес. Анализируя характер прогрессирования первичных ГБ нами отмечено, что в большинстве случаев у больных с проведением 3-D конформной ЛТ зафиксированы центральные рецидивы (95% или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95% изодозы) и лишь у 2 отмечена дистантная прогрессия (менее 20% рецидивного объема находилось внутри 95% изодозы). Тогда, как в группе с использованием VMAT это были только центральные рецидивы.

Заключение: Таким образом, применение технологии VMAT в лечении пациентов с ГБ является, одним из прогностических факторов более длительного без рецидивного периода.

ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНАЯ ТЕРАПИЯ — КАК НОВЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Г.В. Павлова^{1,2,3}, В.А. Колесникова¹, Д.Ю. Усачев²,
А.М. Копылов⁴

Место работы: 1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; 2. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Мин-

здрава России Москва, Россия; 4. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия

Эл. почта: lkorochkin@mail.ru

Цель: Глиома состоит из опухолевых стволовых клеток и их «дочерних опухолевых клеток» — незрелых клеток-предшественников. Цель работы — используя цитостатическое воздействие стимулировать «созревание» опухолевых клеток, что должно привести к потере их пролиферативного потенциала. В конечном итоге — создание коктейля факторов для дифференцировочной терапии глиомы человека.

Материалы и методы: Клеточные культуры глиом пациентов, аптамеры, малые молекулы, RT-PCR, иммуноцитохимия, МТТ, xCelligence S16, масс-спектрометрия, определение аффинности, анализ на апоптоз.

Результаты: Нами предложен принципиально новый подход к лечению глиомы — «дифференцировочная терапия», который основан на цитостатическом воздействии на клетки аптамера biG3T, способного блокировать пролиферацию опухолевых клеток, в комбинации с последующим добавлением молекул-индукторов, управляющих каскадами нейрогенеза — SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF. Аптамер bi (AID-1-T) обладает цитостатическим действием и останавливая деление опухолевых клеток на некоторое время, позволяет опухолевой клетке стать чувствительной к другим воздействиям. При временном снижении пролиферативной активности опухолевых клеток после воздействия аптамера, молекулы-индукторы способны направить дифференцировку опухолевых клеток в зрелое состояние. Дифференцировочная терапия оказывается эффективной и для опухолевых стволовых Nestin, PROM1 (CD133) — позитивных клеток, устойчивых к химиотерапии и лучевой терапии. Исследования на клеточных культурах глиом пациентов высокой степени злокачественности показали эффективность подобного подхода in vitro. Сформировав оптимальную и эффективную комбинацию аптамера и факторов, мы провели исследования in vivo с использованием животной модели (крыса) с имплантированной тканевой глиобластомой 101/8. Нами было обнаружено, что при использовании комбинации факторов дифференцировочной терапии in vivo необходима корректировка введения факторов. Было показано, что после корректировки последовательности катетерного введения факторов дифференцировочной терапии достигается либо полное исчезновение опухоли, либо размер ее оказывался незначителен. Пилотные исследования на животной модели с глиобластомой in vivo показали перспективность данного метода.

Заключение: Разработана технология последовательного воздействия на опухолевые клетки глиомы высокой степени злокачественности для достижения дифференцировки опухолевых клеток и стабильного снижения их пролиферативного потенциала. Результат подтвержден на моделях in vitro и in vivo.

■ Опухоли головы и шеи

ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
РАКА ГОРТАНИ

А. А. Фоменко

Место работы: ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия

Эл. почта: fomenko.anna.dok@mail.ru

Цель: Показать собственное клиническое наблюдение, показывающее возможность применения монотерапии пембролизумабом при метастатическом неоперабельном плоскоклеточном раке гортани, диагностика и лечение редкого иммуноопосредованного нежелательного явления — миокардит III степени выраженности.

Материалы и методы: данные из личного архива. Пациентка 1961 года рождения. Диагноз: рак гортани cT2N0M0, II ст. Состояние после ДЛТ, СОД 70 Гр. (2018), прогрессирование: мтс в лимфатические узлы шеи слева, состояние после хирургического лечения (10.2019), прогрессирование мтс в подкожно-жировую клетчатку слева (10.2020), состояние после иссечения мтс; прогрессирование: мтс в мягкие ткани шеи слева с инвазией кожи (01.2021), состояние после терапии пембролизумабом, полный ответ. Пациентка считает себя больной с октября 2017, когда стала отмечать осиплость голоса. Длительно наблюдалась у ЛОР-врача по месту жительства с хроническим ларингитом. При контрольном плановом осмотре выполнена ларингоскопия, — с подозрением на опухоль гортани была выполнена биопсия. По результатам морфологического исследования верифицирован высокодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак. С февраля по апрель 2018 проведен курс дистанционной лучевой терапии РОД — 2 Гр, СОД за курс лечения составила 70 Гр, при этом на дозе 40 Гр была зарегистрирована полная регрессия опухоли.

Во время контрольного обследования в 10.2019 выявлено прогрессирование — метастазы в лимфатические узлы шейной группы слева. При проведенном комплексном обследовании локального рецидива и других очагов метастатического поражения не выявлено.

29.01.2020 пациентке было выполнено хирургическое лечение — шейная расширенная лимфаденэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом. При морфологическом исследовании операционного материала: 9 лимфатических узлов с синусовым гистиоцитозом, липоматозом, реактивной гиперплазией фолликулов, в 2 из них — метастазы умеренно-дифференцированного плоскоклеточного рака с инвазией за пределы капсулы лимфатического узла. В ходе контрольного обследования в 10.2020 вновь отмечено прогрессирование мтс в лимфатические узлы шейно-надключичной группы слева. 11.12.2020 выполнено повторное хирургическое вмешательство — иссечение мтс

в мягкие ткани шеи слева. При морфологическом исследовании: в подкожно-жировой клетчатке — рост умеренно-дифференцированного плоскоклеточного рака. Отдаленных мтс не выявлено.

В январе 2021 выявлено прогрессирование мтс в мягкие ткани шеи слева с инвазией кожи, клинически — появление болевого синдрома. По результатам СКТ от 29.01.2021: в мягких тканях шеи слева отмечено появление мтс в мягкие ткани шеи слева с инвазией кивательной мышцы, 10 × 14 мм. Коллективно рецидив признан нерезектабельным, т. к. клинически определялась инвазия кивательной мышцы. При комплексном обследовании других опухолевых образований выявлено не было.

С целью определения тактики лечения пациентке выполнено исследование опухолевого материала на экспрессию PD-L1: показатель CPS = 75. В связи с высоким уровнем экспрессии PD-L1, по решению консилиума пациентке была назначена терапия пембролизумабом в дозировке 400 мг внутривенно капельно 1 раз в 6 недель (каждые 42 дня). Первое введение препарата выполнено 26.02.2021. Уже через 2 недели после введения иммуноонкологического препарата пациентка отметила улучшение общего состояния, исчезновение болевого синдрома.

При обследовании после 1 курса по данным контрольной СКТ 09.04.2021 (через 6 недель после введения пембролизумаба) зарегистрирован полный ответ. На фоне продолжения терапии пембролизумабом у пациентки было отмечено нежелательное явление: иммуноопосредованный тиреоидит 1 ст. (после 2 введения препарата). Больная консультирована эндокринологом. Нежелательное явление купировано медикаментозно.

Через 42 дня после 5 введения препарата на фоне продолжающегося полного ответа на терапию клинически значимое ухудшение самочувствия: появление тахикардии, одышки при незначительной физической нагрузке. Пациентка госпитализирована в отделение химиотерапии. По результатам обследования: в анализе крови КФК — 2368,0 Ед/л, КФК-МВ — 26,4 Ед/л, общий билирубин — 26,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,04 мкмоль/л, непрямого билирубин — 23,8 мкмоль/л, АСТ — 75,3 Ед/л, АЛТ — 94,6 Ед/л. На ЭКГ — Синусовый ритм, ЧСС 80 в мин., нормальное положение ЭОС. Диффузные изменения миокарда ЛЖ. ЭХО-КГ выполнить оказалось невозможно, — не было акустического окна. МРТ сердца и биопсию миокарда выполнить в условиях центра было невозможно.

По решению консилиума состояние пациентки расценено как средней степени тяжести, коллективно установлен диагноз — иммуноопосредованный миокардит 3 степени. По жизненным показаниям назначена терапия преднизолоном из расчета 2 мг/кг внутривенно капельно с последующим постепенным снижением дозы и отменой препарата. На фоне проведенного лечения состояние пациентки значительно улучшилось, отмечена нормализация показателей крови. С учетом зарегистрированного нежелательного явления 3 степени на фоне терапии пембролизумабом препарат отменен.

Пациентка переведена в динамическое наблюдение. По данным компьютерной томографии, начиная с декабря 2021 (через 6 месяцев после завершения терапии, и далее каждые 3 месяца) полный ответ сохраняется. На момент написания статьи (октябрь 2023, 2 года после завершения терапии пембролизумабом) признаков прогрессирования заболевания не отмечается.

Результаты: клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность монотерапии пембролизумабом в качестве 1 линии терапии при лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака гортани с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Полный ответ, достигнутый через 6 недель после 1 введения препарата, сохраняется в течение более 2 лет, при этом в течение последних 1,5 лет терапия пембролизумабом не проводится. Редкое нежелательное явление — иммуноопосредованный миокардит 3 ст. — было купировано введением преднизолона в высоких дозах. Заключение: терапия пембролизумабом показывает высокую эффективность в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи при управляемой токсичности, что подтверждается как результатами регистрационного исследования KEYNOTE-048, так и данными реальной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ

В.М. Дальжинов

Место работы: ОГБУЗ «Боханская РБ», Бохан, Россия
Эл. почта: vyacheslav_dalzhinov@mail.ru

Цель: Изучить результаты применения интраоперационной экспресс-биопсии при диагностике рака гортани.

Материалы и методы: За период 2012–2022 гг. проведено диагностическое исследование рака гортани методом экспресс-биопсии у 34 больных мужского пола в возрасте от 45 до 67 лет. Данное исследование проводилось у больных, у которых при наличии клинической картины рака гортани различной локализации двух или трехкратное исследование биопсионного материала с помощью фиброскопа не позволяло выявить злокачественный рост опухоли. Под эндотрахеальным наркозом производилась ларингофиссура и под контролем операционной оптики, с применением зеленого света, из подозрительных на злокачественный рост участков гортани брался биопсионный материал для гистологического исследования. В термконтейнер этот материал через несколько минут доставлялся в патологическую лабораторию, где он обрабатывался экспрессметодом и через 20 минут сообщался результат гистологического исследования. В зависимости от результатов экспресс-биопсии выполнялась операция на гортани.

Результаты: Результаты проведенных исследований показали, что при гистологическом исследовании операци-

онного материала выявление рака в удаленных отделах гортани и ее фрагментах с пораженной злокачественным ростом тканью в 100% случаев совпало с результатом экспресс-биопсии.

Заключение: 1) Применение интраоперационной экспресс-биопсии облегчает выявление рака гортани при его эндифитном росте. 2) Использование этого метода позволяет выявлять виды рака гортани, обнаружить которые рутинными способами крайне трудно.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С НЕМЕДЛЕННОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Г.М. Колчанов

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: ikolchanov@me.com

Актуальность: Хирургическое лечение местнораспространенных злокачественных новообразований полости рта сопряжено с формированием сложных с анатомо-функциональной точки зрения комбинированных дефектов челюстно-лицевой области. Сложность восстановления дефектов челюстно-лицевой области в рамках комплексного лечения онкологических больных требует разработки новых методических подходов.

Цель исследования: Оценка качества жизни пациентов с различными видами восстановления дефектов челюстно-лицевой области после орофарингеальных резекций по поводу местнораспространенных злокачественных новообразований полости рта.

Материалы и методы: Всем пациентам, включенным в исследование выполнены расширенные орофарингеальные резекции с формированием комбинированных дефектов челюстно-лицевой области, не менее 6 месяцев назад. Для оценки клинических исходов использовался опросник EORTC QLQ-H&N35, состоящий из 35 пунктов, включающих в себя оценку интенсивности болевого синдрома, функций глотания, речеобразования, питания, а также степень социальной дезадаптации и сексуальную привлекательность. Работа проведена на основании наблюдений СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

В исследование включены 10 пациента после различных способов реконструкции, утраченных орофарингеальных структур, включая 2 пациентов после пластики свободным реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом с одномоментной дентальной реабилитацией.

клинических проявлений, трудностями дифференциальной клинической и морфологической диагностики, сложностью и опасностью хирургического лечения, которое в современных условиях должно выполняться в специализированных лечебных учреждениях, имеющих опыт и условия для ангиохирургических вмешательств.

Материалы и методы: Исследованы 12 больных с хемодектомами шеи, проходившие обследование и лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логина в период с 2017 по 2022 год. Среди них было 11 женщин и 1 мужчина. Средний возраст пациентов варьировал от 20 до 74 лет, составив в среднем 52 года. Средний период наблюдения составляет 23 месяца (от 20 до 66). У 11 пациентов была односторонняя локализация опухоли (у 6 — слева, у 5 — справа), у 1 пациентки была двусторонняя локализация опухоли. Метастазирование процесса было выявлено в 1 случае.

Результаты: Самая частая жалоба, которую предъявляли пациенты — опухолевидное образование на шее, причиняющее дискомфорт и формирующее косметический дефект (90%), головная боль (70%), дискомфорт в горле при глотании (20%), шум в ушах (10%). Физикальное обследование больных выявляло наличие объемного образования на шее средними размерами $35 \times 40 \pm 24$ мм. Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялось ультразвуковое триплексное сканирование и мультиспиральная компьютерная томоангиография БЦА. Согласно классификации Shamblin W.R. et al. (1971), пациенты с хемодектомами были разделены на группы: 1 тип — 6 пациентов, 2 тип — 4 пациентов, 3 тип — 2 пациента. В 1 случае каротидная хемодектома имела двустороннюю локализацию. Всего было радикально прооперировано 11 пациентов.

Радикальность удаления у пациентов была подтверждена данными МСКТ. В одном случае было выполнено двухэтапное оперативное лечение, интервал между операциями составил 1 месяц. У 10 больных опухоли были удалены без нарушения целостности сосудов шеи. В одном случае пациенту с 3 типом опухоли выполнено протезирование внутренней сонной артерии. Время оперативного вмешательства варьировалось от 60 до 190 минут. Интраоперационная кровопотеря составила от 100 до 500 мл (в среднем 200 мл). При гистологическом исследовании диагноз хемодектомы шеи был верифицирован во всех случаях. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Послеоперационные осложнения отмечены у 2 больных — у 1 пациента, оперированного в другом регионе, получил осложнение в виде ишемического инсульта в ипсилатеральном полушарии, в 1 случае паракатетериальный тромбоз левой бедренной вены. Летальных исходов не было. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии. У 1 пациента отмечено ранее генерализованное диссеминирование опухоли, в связи с этим в настоящее время он получил 4 сеанса пептид-рецепторной радионуклидной терапии (3 сеанса с ^{177}Lu , 1 сеанс с ^{225}Ac).
Заключение: Хемодектомы шеи — редкое заболевание области головы и шеи, составляющие около 0,6% всех опухо-

лей этой зоны. Хемодектомы чаще встречаются у женщин среднего возраста. Тщательное обследование с обязательным выполнением методов послыдного сканирования с болюсным контрастированием позволяет точно оценить распространенность опухоли и спланировать объем хирургического вмешательства. Риск развития осложнений для опухолей 3 типа существенно выше, чем для двух предыдущих типов. Радикальное удаление хемодектом 3 типа возможно лишь в сочетании с резекцией сонных артерий с последующим восстановлением магистрального кровотока. Лечение хемодектомой шеи должно проходить в рамках специализированных высокопоточных отделений.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

А.Я. Разумова, С.И. Кутукова, Е.В. Бородавина, А.И. Яременко, Н.Л. Петров

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: alserova@yandex.ru

Цель: Поиск предрасполагающих факторов развития радиойодного сиаладенита.

Материалы и методы: В ретро-проспективное исследование был включен 61 больной, получивший как минимум один сеанс РИТ по поводу заболеваний щитовидной железы: 28 пациентов (основная группа) с диагнозом: «Хронический сиаладенит/обострение хронического сиаладенита», получавшим обследование и лечение в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ, и 33 пациента без признаков поражения слюнных желез, наблюдающихся в отделении радиохirurgического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Результаты: Значимые результаты были получены при определении предрасполагающих факторов развития поражения слюнных желез на фоне или после проведения радионуклидной терапии: пол пациентов, их возраст и суммарно полученная доза радиойода (Гбк). Площадь под ROC-кривой, свидетельствующая о влиянии пола пациентов на риск развития поражения слюнных желез, составила $0,679 \pm 0,047$ (95% ДИ 0,447–0,637). Данная модель была статистически значима ($p = 0,0001$), хотя качество модели было средним. Женский пол являлся фактором повышенного риска поражения слюнных желез при проведении терапии радиоактивным йодом (чувствительность данного теста составила 96,43%, а специфичность — 39,39%). Анализ влияния возраста пациентов,

Опухоли головы и шеи

получающих терапию радиоактивным йодом, на риск развития поражения слюнных желез, выявил статистическую значимость построенной модели ($p < 0,0001$). Площадь под ROC-кривой, которая соответствует выявленной взаимосвязи между возрастом пациентов и развитием поражения слюнных желез на фоне и после проведения РИТ, составила $0,801 \pm 0,059$ (95% ДИ 0,679–0,892), что свидетельствует об очень хорошем качестве модели. Оптимальное пороговое значение возраста пациентов в точке cut-off составило 61 год, чувствительность данного показателя составила 85,71%, а специфичность — 72,73. При анализе общей суммарной дозы, полученной больными в ходе всех сеансов РИТ, было установлено, что пациенты контрольной группы получили значимо большую дозу, которая варьировала от 37,00 до 100,00 Гбк, медиана полученной дозы составила 51,90 Гбк [42,80–74,00] и у пациентов данной группы поражения слюнных желез в ходе терапии или после нее выявлено не было. Доза, полученная пациентами основной группы, варьировала от 2,56 до 6,77 Гбк, медиана дозы РИТ, после которой у пациентов этой группы развилось поражение слюнных желез, составила 3,86 Гбк [3,50–4,00], что было значимо меньше, чем в контрольной группе — $p < 0,0001$. При анализе влияния суммарной полученной дозы радиоiodа на риск развития поражения слюнных желез, площадь под ROC-кривой, свидетельствующей о наличии данного влияния, составила $1,000 \pm 0,000$ (95% ДИ 0,941–1,000). Данная модель была статистически значима ($p < 0,0001$), а качество модели было отличным. Оптимальное пороговое значение суммарной дозы РИТ, полученной пациентами за время проведения терапии, в точке cut-off составило 6,77 Гбк (чувствительность и специфичность данного показателя составили 100,00%, что свидетельствует о том, что суммарную дозу РИТ можно рассматривать и как скрининговый, и как конфирматорный показатель). На основании выявленных путем проведенного ROC-анализа пороговых значений каждого из рассматриваемых показателей, проведен однофакторный анализ их влияния на риск развития поражения слюнных желез у больных на фоне или после проведения РИТ. С целью определения истинной прогностической ценности рассматриваемых факторов на сроки развития поражения слюнных желез у пациентов, получивших как минимум один сеанс РИТ, все значимые параметры, выявленные в результате проведенного однофакторного анализа, были включены в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса. В модель, оценивающую влияние рассматриваемых факторов на сроки возникновения поражения слюнных желез после как минимум одного сеанса РИТ, были включены следующие показатели: пол, возраст пациентов (пороговое значение: ≤ 61 год), суммарная накопленная доза РИТ (пороговое значение: $\leq 6,77$ Гбк). В целом, построенная модель обладала статистической значимостью: $p < 0,0001$, а качество построенной модели было хорошим: $AUC = 0,793$ (95% ДИ 0,672–0,866). Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что независимыми показателями, имеющими статистиче-

ски значимое негативное влияние на риск развития поражения слюнных желез у пациентов, получивших как минимум один сеанс радиойодтерапии, были женский пол ($p = 0,0219$) и возраст 61 год и менее ($p = 0,0004$).

Заключение: Увеличивающийся риск поражения слюнных желез у отдельных групп пациентов (женщины; пациенты моложе 61 года), а также ранние сроки развития радиойодиндуцированных сиалоаденитов (медиана дозы РИТ, после которой у пациентов этой группы развилось поражение слюнных желез, составила 3,86 Гбк [3,50–4,00]) вызывает необходимость совершенствования профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска поражения слюнных желез при проведении радионуклидной терапии.

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ С ЦЕТУКСИМАБОМ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

А.И. Стукань^{1,2}, С.И. Кутукова^{3,4}, Р.А. Мурашко^{1,2},
Н.А. Цыган¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель: Анализ влияния клинических характеристик, показателей периферической крови и системной воспалительной реакции (СВР) на отдалённые результаты химиотаргетной с последующей поддерживающей таргетной терапией (ХТ + ТТ/ТТ) с Цетуксимабом при раке слизистой органов головы и шеи.

Материал и методы: В подгрупповой анализ проспективного наблюдательного исследования кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ включено 52 больных ПРГШ, получивших ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом за период 2020 по 2023 гг. на базе Клинического онкологического диспансера № 1, г. Краснодар. Исследование одобрено независимым этическим комитетом КубГМУ (протокол №87 от 24 марта 2020 г.). Ретроспективно проанализированы клинические характеристики и данные общего анализа периферической крови, рассчитаны индексы СВР до начала лечения и через 12–16 недель после старта ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом. Статистический анализ выполнен с использованием статистических программ Med Calc ver. 20.218 и пакета IBM SPSS statistics version 22.

Результаты: Проведение ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом привело к статистически значимому увеличению абсолютно-го числа эритроцитов (АЧЭ), повышению лимфоцитарно-моноцитарного индекса (LMR) и снижению индекса СВР SIM (отношение произведения нейтрофилов на моноциты к лимфоцитам) ($p < 0,05$) через 12–16 недель после начала терапии.

Выявлено статистически значимое снижение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при исходном АЧЭ $< 3,9 \times 10^{12}/л$ (АИС 0,780 (95% ДИ 0,616–0,944, $p = 0,0008$) и АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$ через 12–16 недель терапии (АИС 0,748 (95% ДИ 0,554–0,941, $p = 0,0120$). На непосредственную и отдаленную эффективность не влияли клинико-морфологические параметры, локализация, линия назначения терапии ($p > 0,05$).

На снижение ВБП близко к статистической значимости оказывал влияние индекс LMR $> 3,27$ через 12–16 недель терапии (АИС 0,685 (95% ДИ 0,486–0,885), $p = 0,0691$). Медиана продолжительности жизни (ПЖ) пациентов с момента начала ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом составила 28,0 месяцев (95% ДИ 17,0–48,0), а ВБП — 8,0 месяцев (95% ДИ 5,0–36,0). АЧЭ $> 3,8 \times 10^{12}/л$ через 12–16 недель от начала терапии связано со снижением риска прогрессирования на 79% (ОР 0,21, 95% ДИ 0,07–0,62, $p = 0,0047$). Достижение частичного ответа через 12–16 недель на фоне терапии ХТ + ТТ/ТТ снижает риск прогрессирования более, чем в 4 раза ($p < 0,05$). Модель, снижающая ВБП, включает: исходное АЧЭ $\leq 3,9 \times 10^9/л$; АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^9/л$ через 12–16 недель ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом и отсутствие частичного ответа на терапию по критериям RECIST 1.1 (AUC = 0,792 (95% ДИ 0,706–0,877), $p = 0,0079$)).

Заключение: Для прогнозирования эффективности ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом у больных ПРГШ возможно применение исходных показателей периферической крови и индексов СВР. Кроме этого, обнаружены корреляции этих параметров периферической крови через 12–16 недель терапии с эффективностью терапии. Увеличение абсолютного числа эритроцитов как маркера анемии описано в качестве опосредованного механизма блокирования сигнального пути EGFR Цетуксимабом путем снижения концентрации маркера системного воспаления IL-6, а соответственно и фактора анемии хронического заболевания, гепсидина.

Однако для достижения максимального результата при назначении ХТ + ТТ/ТТ с Цетуксимабом необходима не только персонализация терапии, но и коррекция анемии у больных ПРГШ.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Е. Борискова¹, У.В. Фарафонова¹, П.А. Панкова¹, И.Т. Зинкевич², Л.Е. Колоскова², Э.А. Рамазанова¹, Д.В. Зуйкевич¹, Н.С. Фещенко¹

Место работы: 1. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «МедЛаб СПб», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: boriskovam@gmail.com

Цель: Целью нашей работы являлось совершенствование хирургической тактики лечения папиллярного рака щитовидной железы и стратификации риска путем исследования уровня экспрессии натрий-йодного симпортера (НИС) и BRAF-мутации в первичной опухоли и регионарных метастазах.

Материалы и методы: В ходе выполнения нашего исследования обследовано 205 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, прооперированных с 2008 по 2022 гг. У 30 пациентов на дооперационном этапе исследование проводилось в материале ТАБ из первичной опухоли и регионарных метастазов. На дооперационном этапе нами было выполнено молекулярно-генетическое исследование материала пункционной биопсии. Методика определение наличия мутации V600E гена BRAF в материале ТАБ состояла в выделении ДНК из клеток, полученных в результате ТАБ щитовидной железы, выполнялось на сорбенте в присутствии солей гуанидина. Для выявления мутации T1799A (Val 600 Gln) в гене BRAF использовался метод аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Экспрессия НИС определялась методом проточной флюоресценции. Объем операции определялся действующими рекомендациями или при выявлении мутации гена BRAF в материале ТАБ, больным выполнялась тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, по согласованию с пациентом.

Результаты: Среди 205 пациентов с установленным по данным гистологического исследования диагнозом — папиллярный рак ЩЖ BRAF-мутация была выявлена с частотой 48% (99 пациентов из 205). При наличии мутации гена BRAF достоверно чаще можно выявить прорастание капсулы щитовидной железы, наличие мультицентричности и метастазы в локорегионарные лимфатические узлы ($p < 0,001$). Однако частота выявления каждого из этих признаков при BRAF позитивной опухоли составляет 67%, 76,8% и 52% соответственно. При использовании многомерного регрессионного анализа выявлено, что при наличии BRAF мутации хотя бы один из факторов агрессивного течения присутствует в 75,6% ($p < 0,001$). При исследовании экспрессии НИС наименьший уровень наблюдался у пациентов с рецидивом заболевания после радиойодтерапии (РЙТ) ($p = 0,0028$), тогда как у пациентов без рецидива уровень экспрессии НИС был достоверно выше. Таким образом, чем ниже экспрессия НИС, тем выше риск радиойодрезистентности опухоли и развития рецидива даже после РЙТ. В связи с этим, определяя на дооперационном этапе сниженный уровень экспрессии НИС, можно прогнозировать радиойодрезистентность и ставить показания к выполнению профилактической центральной лимфодиссекции.

Опухоли головы и шеи

При анализе уровня экспрессии НИС в первичной опухоли и метастатических регионарных лимфоузлах в группе пациентов, у которых отсутствовала BRAF мутация, значимая корреляция отсутствовала ($p = 0,347$). В группе же BRAF-позитивных пациентов обнаружена сильная высокозначимая корреляция Спирмена $R_s = 0,824$, $p = 0,00029$, то есть при наличии BRAF мутации с высокой долей вероятности мы можем прогнозировать снижение экспрессии НИС в регионарных метастазах по сравнению с первичной опухолью. Таким образом, у пациентов с BRAF-позитивной папиллярной карциномой выше вероятность снижения экспрессии НИС в регионарных метастазах и развитие радиойодрезистентности.

Заключение: Наличие BRAF-позитивного статуса первичной опухоли папиллярной карциномы щитовидной железы позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать снижение экспрессии натрий-йодного симпортера в регионарных метастазах. Снижение экспрессии натрий-йодного симпортера позволяет прогнозировать развитие радиойодрезистентности. Определение BRAF-статуса опухоли и экспрессии НИС на дооперационном этапе позволяют реализовать персонифицированный подход в лечении пациентов с папиллярной карциномой.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА КАК ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ

А.И. Стукань^{1,2}, В.А. Порханов^{2,3}, Р.А. Мурашко^{1,2}, В.Н. Бодня^{2,3}, Н.А. Цыган¹, О.Ю. Чухрай¹, С.Д. Максименко¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; 3. НИИ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель исследования: изучить диагностическую значимость локального иммунного ответа и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (ПК) при плоскоклеточном раке ротоглотки (РРГ).

Материалы и методы: В проспективное наблюдательное исследование кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ с 2020 года проводится набор пациентов с раком ротоглотки (протокол НЭК КубГМУ №87 от 24 марта 2020 г.). На момент среза данных в августе 2023 года включено 198 больных РРГ. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом на иммуногисто-стейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам p16 (INK4 BioGenex clone, 1:25), CD8 (clone, 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50),

CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone10D6 DBS, 1:200), PD-L1 (clone SP263 IHC Detection Kit, Ventana Medical Systems Roch) и системы визуализации HistoFine Universal Immunoperoxidase Polymer anti-Mouse and Rabbit. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (sTILs) оценены при окраске гематоксилином и эозином мононуклеаров и гистиоцитов опухолевой стромы. ВПЧ-позитивность признавалась при ядерном окрашивании p16INK4a более, чем 70% клеток включительно. Субпопуляционный состав лимфоцитов ПК оценен на проточном цитометре по связыванию с МКА. Изучены субпопуляции Т-ЛФ CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD3+CD4+CD25+, CD3+CD19-, NK- CD3-CD56, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, В-ЛФ CD3-CD19+. Статистический анализ выполнен в IBM SPSS Statistics v. 22».

Результаты: Медианы TILs, CD4, CD8, CD68, CD163, CD4/8, CD68/CD163, экспрессия PD-L1 в опухоли не различалась в зависимости от p16-статуса ($p > 0,05$). TILs $\geq 50\%$ связан курением в анамнезе и с высоким уровнем CD4 и CD8 ($p < 0,05$). РРГ у женщин в сравнении с мужчинами характеризуется более высоким уровнем CD4 ($p > 0,05$), иммунорегуляторным индексом (ИРИ) CD4/CD8 ($p = 0,021$), PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) и комбинированным показателем (CPS) ($p > 0,05$). При ВПЧ + статусе высокий уровень TILs и CD4 + Т-ЛФ коррелировали со стажем курения ≥ 10 пачка/лет. У некурящих больных ВПЧ + РРГ выявлены низкий уровень TILs ($p < 0,05$). Первичная консервативная терапия (индукционная полихимиотерапия (иПХТ) и ХЛТ/ДЛТ) проведена назначена 130 (65%) пациентам, результаты известны у 89 пациентов. В случае иПХТ выполнено исследование КТ через 10–12 недель.

При проведении ХЛТ/ЛТ выполнено обследование ПЭТ-КТ спустя 3 месяца от окончания курса. Полный ответ (ПО) и метаболический регресс опухоли отмечены у 38 больных, остаточная опухоль и прогрессирование — у 51 пациента. ПО связан с p16 + статусом и женским полом ($p > 0,05$), а метод терапии не влиял на ПО ($p > 0,05$). При p16– РРГ курение ≥ 20 пачка/лет ассоциировано с остаточной опухолью ($p < 0,05$). При p16 + остаточная опухоль связана с отсутствием курения в анамнезе и низким уровнем TILs ($p < 0,05$). В ROC-анализе на ПО влияли TILs $\geq 57,5\%$ (АИС 0,768, 95% ДИ 0,555–0,787, $p < 0,001$). CD4 $\geq 37,5\%$ (АИС 0,720, $p < 0,001$), CD8 $\geq 8,50\%$ (АИС 0,643, $p = 0,022$), ВПЧ + статус (АИС 0,649, $p = 0,049$). По данным субпопуляционного состава лимфоцитов ПК остаточную опухоль/прогрессирование предсказывал уровень NK-клеток (CD3-CD56 +) абсолютное число $\geq 248 \times 10^9/\text{л}$ (АИС 0,857, 95% ДИ 0,029–0,257, $p \leq 0,001$, Se 81%, Sp 70,6%) и процентное соотношение $\geq 0,75\%$ (АИС 0,824, 95% ДИ 0,043–0,310, $p \geq 0,75\%$, Se 92%, Sp 65%), а также субпопуляция NK-Т (CD3 + CD56 +) клеток $\geq 9 \times 10^9/\text{л}$ (АИС 0,765, 95% ДИ 0,073–0,398, $p = 0,004$, Se 91,7%, Sp 70,6%) и их процентное соотношение $\geq 7,55\%$ (АИС 0,795, 95% ДИ 0,038–0,372, $p = 0,001$, Se 87,5%, Sp 74%).

Заключение: Состав компонентов иммунного микроокружения РРГ и тип иммуносупрессии зависят от p16-статуса, стажа курения, пола и возраста пациента, что указывает на разный патогенез опухоли. При этом только курение яв-

ляется модифицируемым фактором иммунной супрессии. Выявленные предиктивные маркеры локального и системного иммунного ответа позволяют выделить неблагоприятные прогностические группы больных РРГ, кто не ответит на консервативную терапию на 1 этапе лечения. Это диктует необходимость своевременного выбора хирургической тактики со снижением частоты осложнений неэффективной консервативной терапии и уменьшения сроков до необходимого вмешательства. Также выявленные маркеры могут быть мишенями для разработки новых подходов к лекарственной терапии, в том числе способов иммуномодулирования.

РОЛЬ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МОТИВАЦИИ В ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И РЕСОЦИАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

М.Ш. Магомед-Эминов¹, Д.В. Уклонская^{2,3},
Ю.М. Зборовская¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; 2. ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», Москва, Россия; 3. Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия
Эл. почта: yu.khoroshkova@gmail.com

Цель: Благодаря существенному прогрессу онкологии и онкохирургии, в последние годы стабильно растёт процент выживаемости пациентов, страдающих опухолями головы и шеи. В связи с наличием специфических последствий хирургического лечения объёмных новообразований данной локализации, неизбежно повышается и процент инвалидизации, что остро ставит проблему максимально возможного восстановления нарушенных функций (функций дыхания и глотания, речи) для обеспечения достойного качества жизни как комплексную задачу реабилитации и ресоциализации. Современные исследования в области реабилитации пациентов данного профиля выделяют этапы реабилитации, делая акцент на междисциплинарном подходе: развитии медицинской, психологической, социальной сторон реабилитации, нутриционной поддержке, санаторно-курортном лечении, коррекционно-педагогической помощи. Наименее разработанным является психологическое сопровождение логопедического воздействия, которое представляет собой значимый аспект комплексной реабилитации пациентов данного профиля.
Материалы и методы: В разные периоды исследований под нашим наблюдением находились до 89 пациентов в возрасте от 23 до 82 лет, проходивших лечение в онкологическом отделении № 2 (опухолей головы и шеи) ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-МЕДИЦИНА». После хирургического лечения новообразований все пациенты приступали к курсу логопедических занятий с психологическим сопровождением в целях возвращения к привычному образу жизни. Педа-

гогическое воздействие было построено на индивидуальном подборе логопедических технологий, в зависимости от вида и степени выраженности речевых нарушений. Психологическое сопровождение осуществлялось, в том числе, при помощи бесед с пациентами в рамках смысловарративного подхода. Комплексный анализ полученных данных выявил, что прохождение полного курса восстановительных мероприятий позволяет достичь полного восстановления или значительного улучшения утраченных или нарушенных функций в 94% случаев. Существенной проблемой реабилитационного процесса является прерывание занятий по инициативе пациентов без уважительных причин. Смысловарративный анализ бесед с пациентами позволяет нам предположить, что наиболее вероятной причиной данного феномена является отсутствие или низкий уровень специальной реабилитационной мотивации, отличающейся от желания и стремления пациента восстановить нарушенные или утраченные функции до начала курса реабилитации.

Результаты: В исследовании мотивации пациентов в процессе реабилитации необходимо отметить, что мотивация к восстановлению функций как конечному результату отличается от мотивации к восстановлению функций как процессу, то есть последовательному преодолению реабилитационных мероприятий. Логопедическое воздействие требует, как значительных временных ресурсов, так и упорной работы пациента над собой во взаимодействии со специалистами и родными, способности конструировать собственную жизнь в новых условиях существования, в ситуации наличия болезни, операции, послеоперационных дефектов и нарушений функций. Таким образом, мы можем говорить о специальной реабилитационной мотивации, возникающей с началом восстановительных мероприятий, меняющейся в процессе их проведения и отличающейся от исходного стремления вернуть нарушенную либо утраченную речевую функцию.

Заключение: Современные возможности коррекционно-педагогической помощи способны значительно снизить уровень инвалидизации и вернуть пациента к полноценной жизни. Важной задачей является формирование специальной реабилитационной мотивации, позволяющей пациенту успешно пройти полный курс восстановительных мероприятий, достичь максимально возможного результата реабилитации и вернуться к обычной жизни.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ «ГАММА-НОЖ» В ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ: МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ

А.Г. Галбачова, В.А. Яровая, А.В. Голянов, В.В. Костюченко,
А.А. Яровой, Е.О. Малакшинова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: galbatsova.aiza@mail.ru

Опухоли головы и шеи

В настоящее время даже увеальные меланомы (УМ) больших размеров могут быть успешно пролечены с использованием хирургических подходов и методов лучевой терапии, одним из которых является стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» (СТРХГН). В настоящее время СТРХГН выступает методом лечения УМ альтернативным энуклеации.

Цель: представить результаты лечения УМ с помощью СТРХГН.

Материалы и методы: с использованием СТРХГН пролечено 81 пациент (81 глаз) с УМ. Женщин было 46 (56%), мужчин — 35 (44%). Средний возраст пациентов составил 47 лет (от 13 до 77 лет). МКОЗ до лечения варьировалась от 0,01–1,0 (средняя 0,5), предметное зрение ($> 0,3$) имело место в 44 случаях. Высота опухоли до лечения в среднем составила 8 мм (от 3,1 мм до 10,8 мм), протяжённость — 13,8 мм (от 8,7 мм до 20 мм). Предписанная доза облучения составила 30 Гр@50% в 62 случаях, 35 Гр@50% — в 12, 40 Гр@50% — в 5 и 50 Гр@50% — в 3 случаях. В исследовании оценивали дозы, приходящиеся на критические структуры. Так, максимальная лучевая нагрузка на хрусталик составила 35,5 Гр, на цилиарное тело — 53 Гр, на зрительный нерв — 62 Гр и макулу 65 Гр.

Результаты: У 97% пациентов удалось сохранить пролеченный с УМ глаз ($n = 78$). Контроль опухоли достигнут в 97% случаев ($n = 78$): у 16 пациентов достигнута клинически полная регрессия опухоли, у 62 — частичная, в 4 выявлен продолженный рост/рецидив. После СТРХГН средняя высота опухоли составила 5,8 мм (от 1,6 мм до 11,5 мм), протяжённость. Степень редукции опухоли после СТРХГН в среднем составила 30%. Средний показатель МКОЗ после СТРХГН варьировался от 0,001 до 1,0 (средний — 0,2).

Среди осложнений в 33 (41%) случаях выявляли катаракту, увеит лучевого генеза, ретинопатию (от макулярной отека до экссудативной отслойки сетчатки), нейропатию, гемофтальм, а также неоваскулярную глаукому. Метастазы УМ были выявлены в 3 случаях через 4, 36 и 81 месяц после СТРХГН соответственно.

Заключение: СТРХГН является эффективным и безопасным методом лечения УМ, позволяющим нередко в «патовых» ситуациях не только сохранить глаз, но и зрение.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ХОРИОИДЕИ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПО ДАННЫМ 10-ЛЕТНЕГО ОПЫТА

В.И. Мирошников, В.А. Яровая, Д.П. Володин, А.А. Яровой, А.Г. Галбацова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: vladimir.miroshnikov@icloud.com

Цель: Представить клиничко-диагностические особенности метастатического поражения хориоидеи на основе собственного опыта.

Материалы и методы: Проведён анализ медицинской документации и результатов обследования 47 пациентов, у которых в условиях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» был поставлен диагноз метастатическое поражение хориоидеи за период с 2013 по 2022 год. Средний возраст пациентов составил 55 лет (от 20 до 90 лет). При этом мужчин было 10, женщин — 37. Пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование с использованием как стандартных, так и специальных методов исследования: визометрия, тонометрия, периметрия, био микроскопия, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ в режиме В-сканирования) с определением локализации и размеров опухолевого очага, а также наличия и высоты вторичной отслойки сетчатки (ВОС), оптическая когерентная томография (ОКТ). В 6 случаях для морфологической верификации была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) по предложенной технологии. У большинства пациентов ($n = 39$, 83%) на момент постановки диагноза метастатическое поражение хориоидеи был известен первичный очаг: рак молочной железы ($n = 23$), рак лёгкого ($n = 7$), внутриглазная лимфома ($n = 3$), меланома кожи ($n = 2$), рак яичника ($n = 1$), рак почки ($n = 1$) альвеолярная саркома мягких тканей ($n = 1$), рак щитовидной железы ($n = 1$). В 17% случаев ($n = 8$) метастатическое поражение хориоидеи предшествовало постановке диагноза системного рака.

Результаты: Клиническая характеристика метастатического поражения хориоидеи, в 100% случаях, представлена центральной локализацией, малой высотой и большой протяжённостью очага, высокой вторичной отслойкой сетчатки (ВОС). По данным В-сканирования, средняя высота опухоли составила 4,27 мм (от 1,7 до 6,84 мм), средняя протяжённость опухоли — 9,4 мм (от 2,1 до 16,7 мм). ВОС выявлялась во всех случаях, а ее высота варьировалась от 0,2 до 5,3 мм (в ср. — 2,75 мм). По результатам ОКТ, у 17 пациентов была выявлена отслойка нейроэпителия, у 18 пациентов отслойка сочеталась с отеком нейроэпителия, у 12 пациентов отсутствовали данные ОКТ. Кроме того, во всех случаях определялся характерный волнообразный профиль передней поверхности опухоли и изменений прилежащего пигментного эпителия сетчатки (симптом "lumpy bumpy"). Наиболее часто в нашем исследовании, а именно у 26 пациентов метастатическое поражение хориоидеи было ассоциировано с раком молочной железы (55%). Второе место по частоте встречаемости занимал метастаз рака лёгкого — у 12 пациентов (25%). Метастазы других опухолей в хориоидею встречались значительно реже: у двух пациентов был выявлен метастаз меланомы кожи (4%), по одному случаю приходилось на случаи метастаза рака щитовидной железы ($n = 1$, 2%), альвеолярной саркомы мягких тканей ($n = 1$, 2%), рака почки ($n = 1$, 2%) и рака яичника ($n = 1$, 2%). В случае морфологической ве-

рификации внутриглазного очага ($n = 6$ (13%)) при проведении трансквитреальной ТИАБ диагноз метастатического поражения подтвержден во всех случаях: метастаз рака молочной железы — у одного пациента, рака легкого — у трех, рак почки — у одного пациента и рак яичника — в одном случае. Срок от момента диагностики первичной опухоли до диагностики внутриглазного новообразования варьировался от 0 до 3 месяцев.

Заключение: В связи с высокой частотой встречаемости метастазов в хориоидею их необходимо включать в диагностический поиск при выявлении внутриглазного новообразования. При выборе алгоритма диагностики следует учитывать онкологический анамнез. При этом, необходимо помнить, что клиническая картина метастазов опухолей различной локализации во многом является сходной. В случае отсутствия выявленного первичного очага возможной и целесообразной тактикой является проведение ТИАБ для морфологической верификации метастатического поражения хориоидеи.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Е. О. Малакшинова, А. Г. Галбацова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Цель: Представить первый опыт введения ИВВИАГ при ЛР, развившейся после ЛТ УМ.

Материалы и методы: ИВВИАГ при ЛР выполнено у 91 пациент (91 глаз), из них 41 (37%) пациент были мужчины, 48 (63%) — женщины. Средний возраст пациентов составил 54 года (от 14 до 89 лет). Брахитерапия с Ru-106 была проведена в 82 случаях, стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» — в 9. Время до возникновения МО в среднем составляло 12 месяцев (от 0 до 64). Средняя ОЗ до лечения составляла 0,34 (от 0,001 до 1,0). Параметр Thickness central (ТН) составлял 416 ± 170 , Macula cube (МС) — 11 ± 2 .

ИВВИАГ проводили по стандартной схеме согласно аннотации к препаратам. Среднее количество инъекций у пациента составило 2 (от 1 до 7).

Результаты: Улучшение или стабилизацию ОЗ отмечали в 43% и 32% соответственно. Средний показатель ОЗ после ИВВИАГ в момент последнего визита в среднем повысился и составил 0,4 ($p = 0,03$). Среднее значение ТН после лечения определено на уровне 295 ± 119 мкм ($p < 0,001$), МС — $10 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). В течение наблюдаемого периода ни в одном случае не выявлено осложнений.

Заключение: ИВВИАГ при лечении ЛР снижает высоту МО, улучшая или стабилизируя ОЗ.

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ИРИДОЦИЛИАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИСКУССТВЕННОЙ РАДУЖКИ

А. Д. Матяева, В. А. Яровая, Н. П. Соболев, А. Г. Галбацова,
Е. О. Малакшинова, А. А. Яровой

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: matyeva.lina@yandex.ru

Цель: На основании многолетних исследований представить результаты собственных исследований, посвященных удалению опухолей иридоцилиарной зоны с последующей оптико-реконструктивной реабилитацией.

Материалы и методы: В МНТК «Микрохирургия глаза» (г. Москва) за период с 1992 по 2023 гг. хирургическое удаление опухолей иридоцилиарной зоны с последующей оптико-реконструктивной хирургической реабилитацией с имплантацией искусственной радужки либо иридохрусталиковой диафрагмы выполнено 20 пациентам. Среди пациентов женщин было больше ($n = 13$, 65%), чем мужчин ($n = 7$, 35%). Средний возраст пациентов составил 51 год (от 15 до 80 лет). В патологический процесс с одинаковой частотой были вовлечены как левые ($n = 10$, 50%), так и правые ($n = 10$, 50%) глаза. Изолированно опухоли радужки имели место у 5 (25%) пациентов, опухоль цилиарного тела — у 1 (5%), опухоли радужки и цилиарного тела — у 14 (70%) пациентов. Средняя толщина новообразований, по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), составила 3,0 мм (от 0,5 мм до 9,7 мм), причем наиболее частой локализацией опухоли был нижний сектор. Средняя максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до вмешательства по поводу удаления опухоли составляла 0,6 (от 0,001 до 1,0). Распределение пациентов по МКОЗ представлено на рис. 1 (от 0,001 до 0,1–3 пациента (15%); от 0,15 до 0,4–3 (15%); от 0,45 и выше — 13 (65%). Роговичный астигматизм в предоперационном периоде составил в среднем $-1,3$ дптр (от $-0,5$ дптр до -3 дптр). Средний показатель внутриглазного давления (ВГД) — 18,9 мм рт. ст. (от 11 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст.), ВГД выше 21 мм рт. ст. наблюдали в 7 (35%) случаях. Значение ПЭК у всех пациентов не выходило за границы нормы, среднее число — 2500 кл/мм² (от 2248 кл/мм² до 2880 кл/мм²). Всем пациентам выполнена блокэксцизия различного объема: в 2 (10%) случаях секторальная иридэктомия, в 14 (70%) — иридоциклэктомия, в 4 (20%) — иридоциклохориоидсклерэктомия. По результатам гистологического исследования, по результатам которого в 18 случаях (90%) имела место меланома (веретенноклеточная ($n = 16$, 80%), эпителиоидноклеточная ($n = 1$, 5%), эпителиоидно-веретенноклеточная ($n = 1$, 5%)), в 1 случае (5%) киста и еще в 1 случае (5%) аденокарцинома. Во всех случаях удаленный блок тканей, по результатам гистологического исследования, имел свободные от опухоли края резекции. При этом для контроля

Опухоли головы и шеи

состояния глаза, в том числе местного рецидивирования, кроме биомикроскопии, всем пациентам выполняли УБМ, по данным которой во всех случаях визуализировался дефект радужной оболочки в виде колобомы различной протяженности без признаков рецидива опухоли. В результате проведенной блокэксцизии, до имплантации ИХД, средняя МКОЗ составляла 0,097 (от 1,0 до 0,02). Распределение пациентов по МКОЗ: от 0,001 до 0,1–6 пациентов (30%); от 0,15 до 0,4–6 (30%); от 0,45 и выше — 8 (40%). Роговичный астигматизм составил в среднем –3,0 дптр (от –0,5 дптр до –5,25 дптр). Среднее значение ВГД осталось сопоставимым с предоперационными значениями — 18,4 мм рт. ст. (от 10 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст.). В послеоперационном периоде все пациенты предъявляли жалобы на светобоязнь и оптические абберации, возникшие вследствие колобомы радужки и развившейся осложненной катаракты (n = 19, 95%). Данное обстоятельство являлось основанием для решения вопроса о проведении хирургического оптико-реконструктивного вмешательства.

Всем пациентам проведена фактоэмульсификация катаракты с последующей имплантацией иридохрусталиковой диафрагмы (ИХД) модели Н1 или F1 производства ООО «Репер-НН» (г. Нижний Новгород) (n = 16, 80%) либо интраокулярной линзы (ИОЛ) Acrysof IQ Natural (Alcon, США) и искусственной радужки модели Н0 или F0 производства ООО «Репер-НН» (г. Нижний Новгород) (n = 4, 20%) в сроки от 1 мес. до 111 мес. (в среднем — 26,3 мес.) после блокэксцизии. Цвет и фактуру ИХД или ИР подбирали по подобию здорового глаза при помощи каталогов для достижения наиболее успешного косметического результата. Расчет оптической силы ИОЛ производили при помощи оптических биометров IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec, Германия) и VERION (Alcon Laboratories Inc., США).

Результаты: В результате проведенного оптико-реконструктивного вмешательства у 17 пациентов (85%) острота зрения повысилась; у 2 (10%) пациентов — снизилась; у 1 (5%) — осталась неизменной. Средняя МКОЗ составила 0,39 (от 0,002 до 1,0), что на 0,29 выше предоперационных значений. Однако отмечено снижение остроты зрения в сравнении с исходной средней МКОЗ (0,6). Сила роговичного астигматизма в результате лечения увеличилась, составила в среднем –2,4 дптр (от –0,25 дптр до –6 дптр). Среднее ВГД снизилось на 2,6 мм рт. ст. и установилось на уровне 15,8 мм рт. ст. (от 9 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст.). Гипертензия в трех случаях (15%) была связана с частичным закрытием дренажной системы глаза краем ИХД. Значение ПЭК после двух этапов хирургических вмешательств снизилось, среднее число — 2066 кл/мм² (от 1040 кл/мм² до 2660 кл/мм²). В раннем послеоперационном периоде ни в одном случае не было выявлено отека и эндотелиальной недостаточности роговицы.

В когорте наших пациентов были выявлены следующие осложнения: вторичная глаукома (n = 2), буллезная кератопатия (n = 2), острый иридоциклит (n = 2), эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы в позднем послеопе-

рационном периоде (n = 1), острый эндофтальмит (n = 1), макулярный отек (n = 1), дислокация ИХД в витреальную полость (n = 1). Всем пациентам проведено соответствующее лечение осложнений. В одном случае (n = 1, 5%) выявлен рецидив меланомы по краю колобомы радужки, не смотря на край резекции, свободный от опухолевого роста, по результатам гистологического исследования. Пациенту выполнена энуклеация глаза. Во всех случаях удовлетворенность косметическим результатом от реконструктивного лечения была высокой. Общий срок наблюдения составил в среднем 68,9 месяцев (от 9 мес. до 148 мес.). За весь период ни в одном случае не было диагностировано отдаленных очагов метастазирования.

Заключение: Блокэксцизия при новообразованиях иридоцилиарной зоны, приводит к послеоперационным колобам радужной оболочки и, как следствие, к снижению остроты зрения. Микрохирургические технологии, используемые в настоящее время, позволяют значительно повысить клинично-функциональные результаты после удаления новообразований путем оптико-реконструктивного хирургического восстановления структур глаза путем имплантации искусственной радужки или иридохрусталиковой диафрагмы и позволяет повысить зрительные функции без повышения риска рецидивирования опухоли.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВВЕДЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

Е. О. Малакшинова, А. А. Яровой, В. А. Яровая, В. А. Письменская, А. Г. Галбацова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Цель: Представить первый опыт введения ИВВИАГ при ЛР, развившейся после ЛТ УМ.

Материалы и методы: ИВВИАГ при ЛР выполнено у 91 пациент (91 глаз), из них 41 (37%) пациент были мужчины, 48 (63%) — женщины. Средний возраст пациентов составил 54 года (от 14 до 89 лет). Брахитерапия с Ru-106 была проведена в 82 случаях, стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» — в 9. Время до возникновения МО в среднем составляло 12 месяцев (от 0 до 64). Средняя ОЗ до лечения составляла 0,34 (от 0,001 до 1,0). Параметр Thickness central (ТН) составлял 416 ± 170, Macula cube (МС) — 11 ± 2. ИВВИАГ проводили по стандартной схеме согласно аннотации к препаратам. Среднее количество инъекций у пациента составило 2 (от 1 до 7).

Результаты: Улучшение или стабилизацию ОЗ отмечали в 43% и 32% соответственно. Средний показатель ОЗ после ИВВИАГ в момент последнего визита в среднем повысился и составил 0,4 (p = 0,03). Среднее значение ТН после

лечения определено на уровне 295 ± 119 мкм ($p < 0,001$), МС — $10 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). В течение наблюдаемого периода ни в одном случае не выявлено осложнений.

Заключение: ИВВИАГ при лечении ЛР снижает высоту МО, улучшая или стабилизируя ОЗ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Стативко, И.А. Покатаев, Э.Р. Сабитов, Е.В. Царева, О.А. Кучевская, Т.Г. Антонова, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, В.Г. Шаталов, А.Б. Семенова, В.Н. Галкин

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель: Оценка эффективности терапии цетуксимабом нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: Ретроспективный анализ клинических данных пациентов с нерезектабельным или метастатическим ПРГШ, получавших химиотерапию (ХТ) с цетуксимабом в первой и последующих линиях с июля 2019 по май 2023 года в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ».

Результаты: В исследование включено 150 пациентов возрастом от 37 до 86 лет (медиана 63 года), из них 106 (71%) мужчин. У 60 (40%) пациентов локализацией первичной опухоли была полость рта, у 38 (25%) — ротоглотка, 18 (12%) — гортань, 27 (18%) гортаноглотка, 5 (3%) — верхнечелюстная пазуха, у 2 (2%) — другие локализации. У 90 пациентов (60%) определен статус PD-L1: CPS0 у 43 (48%), CPS $\geq 1-19$ — у 28 (31%), CPS ≥ 20 — у 12 (13%), у 7 пациентов (8%) положительный статус PD-L1 за счет TPS. 117 пациентов (78%) получили ХТ с цетуксимабом в первой линии терапии нерезектабельного рецидива или метастатического процесса, 25 (17%) — во второй линии, 8 (5%) — в последующих линиях. Большая часть пациентов получала лечение по схеме цетуксимаб паклитаксел карбоплатин — 71 пациент (47%), 46 (31%) — по схеме ТРЕх (цетуксимаб доцетаксел цисплатин), 27 (18%) — EXTREME (цетуксимаб платина 5-фторурацил), 6 (4%) — другие схемы. Объективный ответ (полный частичный) зарегистрирован у 67 пациентов (45%), стабилизация — у 62 (41%), прогрессирование — у 18 (12%), у 3 (2%) эффект не оценен. Частота контроля над заболеванием — 86%. Медиана глубины эффекта составила –25% (от –100% до 520%). Медиана времени без прогрессирования (ВБП) во всей когорте составила 8,8 месяцев (медиана наблюдения 11,2 месяцев), медиана общей выживаемости (МОВ) — 18,1 мес., однолетняя ОВ — 70,3%. При ECOG0 МВБП составила 26,5 мес., ECOG1 — 8,8 мес., ECOG2 — 5,8 мес.

Медиана ОВ при использовании цисплатина в составе схемы ХТ была выше (28,6 мес.), чем при схемах с карбоплатином (15,2 мес.) ($p = 0,24$). Назначение иммунотерапии (ИТ) до или после цетуксимаба увеличивало ОВ до 13,7 мес. (6,9 мес. в группе без ИТ). При назначении ИТ до цетуксимаба МОВ составила 10,6 мес., а при использовании ИТ после цетуксимаб-содержащих схем — 13,1 мес. В зависимости от PD-L1 статуса МВБП составляла 8,1/8,8/9,1 мес. при CPS0/1–19/ ≥ 20 соответственно, МОВ — 18,7/17,4/15,3 мес. (CPS0/1–19/ ≥ 20). Поддерживающая терапия цетуксимабом после завершения ХТ значительно увеличила МВБП (12,4 vs 7,1 мес., HR 0,35 (0,21–0,58, $p < 0,001$) и МОВ (27,1 vs 15,2 мес., HR 0,36 (0,19–0,68, $p = 0,002$) в сравнении с отказом от поддерживающего лечения.

Заключение: Применение таргетной терапии демонстрирует сопоставимые с регистрационными показателями эффективности. Включение иммунотерапии в алгоритм лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи приводит к увеличению их продолжительности жизни, однако требуются дальнейшие исследования оптимальной последовательности ИТ и таргетной терапии.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ОДНОРУКАВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С III–IVA СТАДИЯМИ РАКА РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

О.А. Стативко¹, И.А. Покатаев¹, Э.Р. Сабитов¹, М.В. Носова¹, А.Ю. Сысцова¹, Т.Г. Антонова¹, Е.С. Кузьмина¹, М.А. Лядова¹, Г.Р. Ализаде², П.С. Феоктистова², А.А. Гаврилюкова³, Т.Б. Стрельникова³, В.Г. Шаталов¹, А.Б. Семенова¹, С.А. Кравцов¹, Л.П. Яковлева², Л.Г. Жукова², Д.Л. Строяковский³, В.Н. Галкин¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб №62», Истра, Красногорск
Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и токсичности индукционной химиоиммунотерапии (ИХИТ) у пациентов с местно-распространенным раком ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

Материалы и методы: С апреля 2022 года в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» совместно с МКНЦ им. А.С. Логинова и МГОб №62 проводится проспективное нерандомизированное однорукавное исследование II фазы. Пациентам с PD-L1 позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортани и гортаноглотки III–IVa стадий проводятся 3 курса химиоиммунотерапии по схеме: пембролизумаб 200 мг в 1 день цисплатин 100 мг/м² в 1 день 5-фторурацил 1000 мг/м² 1–4 дни 21-дневного цикла. При отсутствии

Онкогематология

прогрессирования в зависимости от полученного ответа выполняется (химио) лучевая терапия (ХЛТ).

Результаты: В исследование включен 81 пациент возрастом от 36 до 78 лет (медиана 60 лет), из них 68 (84%) мужчин, 13 (16%) женщин. У 55 пациентов (68%) — рак ротоглотки (в 45% случаев — HPV-позитивный), у 13 (16%) — рак гортаноглотки, у 8 (10%) рак гортани, у 5 (6%) рак ротогортаноглотки. По стадиям T и N пациенты распределены следующим образом: T1 — 8 чел. (10%), T2–13 (16%), T3 — 20 (25%), T4 — 40 (49%), N0 — 13 (16%), N1 — 14 (17%), N2 — 32 (40%), N3 — 22 (27%). Опухоли 25 пациентов (31%) имеют высокий уровень экспрессии PD-L1 (CPS > 20), у остальных 56 (69%) — CPS ≤ 1–19. На момент анализа 77 пациентов (95%) завершили иХИТ, у 72 выполнена оценка эффективности: 11 (15%) пациентов достигли полного ответа, у 33 (46%) — частичный ответ, у 25 (35%) — стабилизация, и 3 (4%) — прогрессирование. Частота объективного ответа составила 61%. 63 пациента (78%) завершили курс ХЛТ, 9 (11%) пациентов — в процессе ХЛТ, 1 пациент получает паллиативную химиотерапию. 4 пациента (5%) не получили ХЛТ по причине смерти (2 — прогрессирование, 2 — вирусная пневмония). Данные по оценке эффекта после 2 этапов лечения доступны для 48 человек: полный ответ — 32 (67%), частичный ответ — 14 (29%), у 2 (4%) — стабилизация. Нежелательные явления 3–4 степени на фоне индукционной терапии зарегистрированы у 23% пациентов, чаще встречалась гематологическая токсичность. 12 (14,8%) пациентов умерли за период наблюдения: 6 (7%) — от прогрессирования процесса, 3 (4%) — обострение хронических заболеваний, 3 (4%) — осложнения на фоне проводимого лечения (2 — пневмонии, 1 — острое нарушение мозгового кровообращения).

Заключение: высокая частота объективного ответа и сравнительно более низкая токсичность режима позволяет продолжить изучение роли иХИТ в лечении местно-распространенного рака головы и шеи.

■ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

NGS-ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ РН-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

А. Н. Кириенко¹, Е. В. Мотыко¹, Д. В. Кустова¹, И. В. Лепянен¹,
Т. Н. Герт¹, Е. В. Ефремова¹, В. А. Шуваев^{1,2}, С. В. Сидоркевич¹,
И. С. Мартынкевич¹

Место работы: 1. ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: kirienkoann@yandex.ru

Цель: Оценить возможности использования NGS в диагностике и определении прогностических особенностей течения заболевания у РН-МПН пациентов на основе выявляемых патогенных и мутаций неясного значения (VUS).

Материалы и методы: В исследование включено 58 пациентов (21 мужчина и 37 женщин, Me = 51 год). Диагноз РН-МПН был ранее установлен у всех больных: ПМФ (33/58), ИП (1/58), ЭТ (18/58). Мутации в гене JAK2 была выявлена у 32/58, CALR — 8/58, MPL — 3/58, тройной негативный статус — у 15/58 пациентов. У всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием панели из 121 генов со средней глубиной прочтения 200х или 1000х на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3% порог частоты встречаемости аллеля. Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и Varsome. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с оценкой статистической значимости с помощью теста Кокса–Мантла.

Результаты: Патогенные мутации, помимо драйверных, были выявлены у 25/58 пациентов, в среднем определялось 2 мутации (от 1 до 5 у одного пациента). Данные гены выполняют различные функции — эпигенетической регуляции (ASXL1 (11/58), TET2 (8/58), IDH1 (2/58), EZH2 (1/58), SETBP1 (1/58)), сплайсинга PHK (SRSF2 (3/58), U2AF1 (2/58), DDX3X (1/58)), передачи сигнала (CBL (1/58), EP580 (1/58), RAS-семейство (5/58), APC (2/58)) и ремоделирования хроматина (ATRX (2/58)). Было показано достоверное влияние ($p = 0,0103$) данных мутаций на прогрессию заболевания совместно с драйверными мутациями по сравнению с группой пациентов с мутациями только в драйверных генах. У 6/15 пациентов с тройным негативным статусом выявили патогенные мутации в генах ASXL1 (2/6), SRSF2 (2/6), IDH1 (1/6), NRAS (1/6), HRAS (1/6), RUNX1 (1/6), что позволило подтвердить клональность заболевания. У 51/58 (88%) пациентов были выявлены VUS, в среднем определялось 3 мутаций (от 1 до 10 мутаций у одного больного) в 53 генах. Аннотация данных генов с помощью сервиса gprofiler показала, что 16/53 являются участниками сигнальных путей — JAK-STAT, PI3K-Akt, HIF1, NOTCH1, Hedgehog. Сочетание VUS в генах-участниках сигнальных путей с драйверной или патогенной мутацией было достоверно ассоциировано с снижением медианы времени до прогрессии заболевания ($p = 0,05$) и со снижением общей выживаемости ($p = 0,0024$) по сравнению с группой, у которых были обнаружены только драйверная или патогенная мутации.

Заключение: Данные, полученные при применении NGS технологии, позволяют подтвердить клональную природу заболевания и оценить прогноз течения заболевания для пациентов с РН-МПН. Показано влияние мутаций неясного значения в генах-участниках сигнальных путей совместно с патогенными мутациями на общую выживаемость и прогрессию заболевания. На сегодняшний день актуальным является расширение панели секвенируемых генов для пациентов с диагнозом РН-МПН и изучение мутаций с неизвестным пока клиническим значением.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. Мотыко¹, М.А. Михалева¹, С.В. Волошин^{1,2}, Д.В. Кустова¹, А.Н. Кириенко¹, Т.Н. Герт¹, И.В. Леппянен¹, С.Ю. Линников¹, А.Д. Гарифуллин¹, Е.В. Ефремова¹, А.А. Кузьева¹, А.В. Шмидт¹, А.Ю. Кувшинов¹, И.С. Мартынкевич¹, С.В. Сидоркевич¹

Место работы: 1. ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: katterina@mail.ru

Цель: Проанализировать генетические aberrации у больных ХЛЛ, используя метод секвенирования следующего поколения (NGS), и оценить их влияние на прогноз.

Материалы и методы: Исследовано 67 пациентов с диагнозом ХЛЛ, медиана возраста составила 62 года (27–82). Мутационный статус генов тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV) оценивали методом секвенирования по Сэнгеру (порог гомологии 98%). NGS выполнялось с использованием панели из 118 генов на секвенаторе Miseq (Illumina).

Результаты: У 21,1% пациентов выявили мутированный статус VH-генов, у 78,9% — немутированный. Методом NGS выявлены мутации у 59/67 (88,1%) больных. Всего обнаружена 151 мутация: 124 миссенс-мутаций, 8 нонсенс-мутаций, 15 со сдвигом рамки считывания, 3 мутации в областях сплайсинга и 1 делеция без сдвига рамки считывания. Наиболее часто ($\geq 1\%$) мутации выявлены в следующих генах: NOTCH1 (22,4%), SF3B1 (17,9%), XPO1 (16,4%), TP53 (14,9%), MGA (9,0%), ATM (7,5%), IKZF3 (7,5%), в 4,5% случаях — в генах FBXW7, RPS15, BRAF и в 3,0% случаях — в генах BIRC3, NOTCH2, KRAS. Высокая мутационная нагрузка (2 и более мутаций) обнаружена у 40/60 (66,7%). Мутации в рецепторе NOTCH1 ассоциированы с немутированным статусом IGHV ($p = 0,002$), а также с наличием мутаций в гене TP53 ($p = 0,002$). На сегодняшний день накопилось большое количество данных, указывающих на участие XPO1 в онкогенезе и возможность использования его в качестве терапевтической мишени при ХЛЛ. В нашем исследовании все патогенные мутации в гене XPO1 найдены в кодоне E571, также обнаружены 3 мутации с неизвестным клиническим значением (D624G у 2 больных и с.591–3dupT). Обнаружена ассоциация мутаций в опухолевом супрессоре TP53 с del17p ($p = 0,001$) и мутациями в гене XPO1 ($p = 0,002$). У 3/10 больных с мутациями в TP53 аллельная нагрузка мутации была ниже 10%. Показано, что более короткая продолжительность ТТФТ наблюдалась у пациентов с немутированным статусом IGHV ($p = 0,043$), мутациями в генах NOTCH1 ($p = 0,026$) и SF3B1 ($p = 0,081$). При исследовании ОВ наиболее неблагоприятный исход ассоциировался

с мутациями в гене SF3B1 ($p = 0,024$) и с немутированным статусом IGHV ($p = 0,038$).

Заключение: Молекулярно-генетический профиль пациентов с ХЛЛ высоко гетерогенен. Наиболее часто выявлены мутации в генах NOTCH1, SF3B1, TP53, XPO1 и MGA. Результаты NGS в сочетании с клинической стадией заболевания, хромосомными aberrациями, мутационным статусом IGHV помогают выявить пациентов, которые имеют высокий риск неблагоприятного течения заболевания и, следовательно, нуждаются в более тщательном наблюдении.

МУТАЦИИ С НЕЯСНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ЗНАЧЕНИЕМ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИТК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ?

Д.В. Кустова¹, А.Н. Кириенко¹, Е.В. Мотыко¹, И.В. Леппянен¹, Т.Н. Герт¹, Е.В. Ефремова¹, Е.В. Морозова², В.А. Шуваев^{1,3}, С.В. Сидоркевич¹, И.С. Мартынкевич¹

Место работы: 1. ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: dasha_94-07@mail.ru

Цель: Используя NGS данные оценить влияние BCR::ABL-независимых мутаций с неизвестной клинической значимостью (VUS) на развитие резистентности к ИТК у больных ХМЛ.

Материалы и методы: В исследование включено 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин) (Me = 44) и 11 пациентов, ответивших на лечение (5 мужчин и 6 женщин) (Me = 58). Цитогенетический анализ показал наличие дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) у 23% пациентов с резистентностью и у 18% пациентов, ответивших на лечение ($p = 0,043$). Для всех пациентов было проведено NGS исследование миелоидной панели из 118 генов с глубиной прочтения 200x–1000x на приборе MiSeq (Illumina). Клиническую значимость обнаруженных мутаций оценивали по базам данных COSMIC и VarSome. Функциональная аннотация генов проводилась с помощью базы данных KEGG.

Результаты: В группе ответивших на лечение VUS обнаружены у 81% пациентов. Наиболее часто мутации встречались в генах TET2 (4/11), KMT2D (1/11), NF1 (3/11). В группе с устойчивостью к терапии мутации с неясной клинической значимостью обнаружены у всех пациентов ($p = 0,01$). Наиболее часто мутации встречались в генах NF1 (3/32), TET2 (5/32), KMT2D (4/32), NOTCH2 (2/32), BCR (2/32), ETV6 (2/32), ATM (2/32). Согласно данным KEGG PATHWAY многие из обнаруженных генов такие, как PTEN, NF1, BRAF, ATM, KLF2, PIK3CB, STAT3 участвуют в сигнальных путях

Онкогенетика

FOXO и EGFR. Сигнальные пути FOXO и EGFR контролируют широкий спектр клеточных функций, важных для онкогенеза. У пациентов с мутациями в сигнальном пути FOXO наблюдается больше двух ДХА. У таких пациентов обнаруживается сочетание трисомии 8 хромосомы и изо-хромосомы 17q, моносомии 7 хромосомы и транслокации t(3;12), трисомии 8 хромосомы, изохромосомы 17q и дупликации дериватной хромосомы 22. Медиана беспрогрессивной выживаемости пациентов с мутациями в сигнальных путях FOXO или EGFR составляет 16 месяцев, в то время как у больных без мутаций в сигнальных путях FOXO или EGFR медиана составила 21 месяц. У больных без мутаций в сигнальных путях FOXO или EGFR ДХА медиана не достигнута ($p = 0,039$). За все время наблюдения у 60% пациентов с мутациями в сигнальных путях EGFR или FOXO БМО так и не был достигнут, несмотря на несколько линий терапии. Данный факт говорит о возможном совместном влиянии двух этих факторов на развитие резистентности.

Заключение: NGS исследование позволило выявить VUS у всех пациентов, однако, генетический ландшафт резистентных пациентов более разнообразен, чем у ответивших на лечение ИТК. В группе с резистентностью наибольшее количество мутаций было обнаружено в генах участниках сигнальных путей FOXO и EGFR, а наличие их взаимосвязи с ДХА подчеркивает их важность в формировании устойчивости к терапии ИТК.

■ ОНКОГЕНЕТИКА

ПРОТИВОМЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ
ГЕНОВ СТВОЛОВОСТИ

М. К. Ибрагимова, Н. В. Литвяков

Место работы: НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия

Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Цель: В настоящей работе было проведено исследование механизма дедифференцировки опухолевых клеток с использованием клеточных линий и ингибиторов генов стволовости (ГС).

Материалы и методы: Культивирование линий клеток. Исследованы стандартные клеточные линии рака молочной железы (РМЖ) BT474, BT-549, MDA-MB-231, MDA-MD-468, MCF7, SK-BR-3 и T47D. Клетки были культивированы в CO₂-инкубаторе в стандартных условиях. Использование ингибиторов. Для исследования влияния амплификаций генов стволовости на процесс дедифференцировки маммосферообразования в лунки были добавлены инги-

биторы ГС: BIBR1532-ингибитор гена TERT, 10058-F4-ингибитор гена MYC и FLI-06-ингибитор гена NOTCH1, по одному и смеси всех трех ингибиторов.

Результаты: Оценено влияние ингибиторов ГС на дедифференцировку опухолевой линии T47D. Показано, что FLI-06 практически полностью ингибирует способность CD44-клеток к дедифференцировке, но в меньшей степени влияет на клетки дикого типа. BIBR1532 полностью ингибирует способность клеток дикого типа образовывать маммосферы, но часть клеток CD44-сохраняет способность к дедифференцировке, образуя соразмерные контролю маммосферы. Ингибитор 10058-F4 снижает количество маммосфер и в клетках дикого типа, и в популяции сортированных CD44-клетках. Все 3 ингибитора полностью ингибируют образование маммосфер. На 3 сутки после воздействия 3 ингибиторов в CD44-сортированных клетках с ИЛ6 по сравнению с клетками CD44-без ингибиторов, активно образующих маммосферы, снижена экспрессия в 2 и более раза генов BMI1, CDK6, MYC, FZD9, NOTCH1 и повышена экспрессия генов KLF5, KLF6 и SOX2.

Оценена противометастатическая активность 3 химических ингибиторов ГС на модели карциномы легких Льюис (LLC). Индукцию метастазов проводили, вводя клетки опухоли мышам C57Bl/6 непосредственно в кровоток. В результате проведения эксперимента по исследованию влияния 3 ингибиторов ГС (инкубация клеток с ингибиторами перед введением опухолевых клеток, оценка жизнеспособности опухолевых клеток, внутривенное введение и оценка метастазирования в легких) достигнуто 100% ингибирование метастазирования на модели LLC.

Заключение: Низкомолекулярные ингибиторы ГС обладают способностью подавлять дедифференцировку опухолевых клеток и способны предотвратить метастазирование на примере LLC. Разработка противометастатических препаратов с использованием представленных ингибиторов ГС является перспективным направлением.

Финансирование: Работа поддержана грантом РНФ 21-15-00243 «Подавление способности опухолевых клеток к стволовой пластичности для предотвращения развития метастатической болезни».

ТАРГЕТНЫЙ АНАЛИЗ ФРАГМЕНТИРОВАНИЯ
СЦДНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
С ПОМОЩЬЮ ЦИФРОВОЙ КАПЕЛЬНОЙ ПЦР

А. С. Хромова¹, А. П. Коваль¹, К. А. Благодатских¹, Я. А. Штыкова², Н. Е. Кушлинский³, И. В. Житарева¹, Д. М. Чудаков¹, Д. С. Щербо¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: nastiakoalst@gmail.com

Цель: Анализ свободно циркулирующей ДНК (сцДНК), выделенной из плазмы крови, является перспективным направлением в сфере малоинвазивной диагностики онкологических заболеваний. В связи с этим актуальной задачей становится определение характеристик, отличающих сцДНК из опухолевых и здоровых клеток. Целью данной работы было исследование возможности применения цифровой капельной ПЦР для анализа показателей фрагментированности сцДНК крови пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы: В исследовании принимали участие 63 пациента с колоректальной аденокарциномой и 36 здоровых доноров (51 мужчина и 48 женщин, средний возраст: $63,5 \pm 7,7$). Диагноз пациентам с аденокарциномой был поставлен после клинической и радиологической диагностик, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Образцы венозной крови здоровых доноров были предоставлены ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА РФ. Подготовка образцов включала в себя выделение сцДНК из плазмы крови. Для детекции «коротких» (< 80 п. о.), ассоциированных с сцДНК из опухоли, и «длинных» (> 150 п. о.), ассоциированных с неопухолевой сцДНК, фрагментов в отобранных регионах открытого и закрытого хроматина использовался метод цкПЦР.

Для анализа значимости показателей фрагментированности сцДНК использовались критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, U-критерий Манна–Уинтни и анализ связи методом Спирмена. Для разработки решающего правила для разделения пациентов с колоректальной аденокарциномой и здоровых доноров на основе показателей фрагментированности, полученных с помощью цкПЦР, использовался метод логит-преобразования функции логистической регрессии с последующим выбором отрезной разделяющей точки. Для оценки качества классифицирующей модели использовался ROC-анализ, критерии Найджелкерка (мера определенности), Хосмера–Лемешова (требуемый уровень значимости $p > 0,05$) и Хи-квадрат (требуемый уровень значимости $p < 0,05$).

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (номер гранта: 20-75-10008).

Результаты: С использованием экспериментальных данных и данных литературы были выбраны 2 геномных локуса, изменение конформации хроматина и паттернов фрагментирования в которых ассоциировано с наличием колоректальной аденокарциномы (локусы OCR1 и OCR2). В качестве контрольного региона был выбран локус со стабильной конформацией хроматина, обозначенный CCR. Участники исследования были распределены на две когорты согласно исследуемым геномным локусам: в первую когорту вошли участники, для которых таргетный анализ фрагментирования сцДНК проводили для регионов OCR1 и OCR2 (32 пациента и 18 здоровых доноров), во вторую — для регионов OCR1 и CCR (31 пациента и 18 здоровых доноров).

В ходе анализа литературы были разработаны и отображены показатели фрагментированности сцДНК, которые могут быть получены с помощью анализа сцДНК в отобранных регионах методом цкПЦР. В ходе анализа значимости показателей производилась проверка соответствия распределения показателей нормальному закону распределения, проверка значимости различий значений показателей в исследуемых группах и анализ попарных корреляций. В результате анализа значимости показателей фрагментированности в исследуемых попарно локусах были отобраны наиболее перспективные показатели, значимо различающиеся в группах пациентов и имеющие клиническое значение. С использованием полученных данных были построены предсказательные модели для двух когорт с попарно исследуемыми регионами (OCR1-OCR2 и OCR1-CCR). Вследствие ограничений на число исследуемых показателей каждое решающее правило включало в себя до 5 переменных.

В качестве итоговой предсказательной модели было выбрано решающее правило для регионов OCR1-CCR, включавшее в себя 4 показателя (абсолютное количество копий длинных фрагментов в регионе OCR1, индекс целостности для сцДНК в регионе OCR1, количество копий длинных фрагментов в регионах OCR1 и CCR на нанограмм ДНК). Выбранная модель прошла критерии качества модели (критерий Хосмера–Лемешова — $p = 0,306$; Хи-квадрат — $p < 0,01$, критерий Найджелкерка равен 0,581). На основе данных классификации была построена характеристическая кривая; площадь под кривой составила $0,896 \pm 0,051$ (95% ДИ [0,794; 0,996]). Отрезная точка была выбрана согласно требованию к максимальным значениям чувствительности и специфичности. Если рассчитанное значение решающего правила для пациента было больше или равно отрезной точке, то исследуемый пациент относился к группе с колоректальным раком, если меньше, то к группе здоровых доноров. Для отобранной отрезной точки, чувствительность и специфичность составили 0,903 (95% ДИ и 0,833 (95% ДИ [0,586; 0,964]) соответственно.

Заключение: Таким образом, были разработаны решающие правила для разделения больных колоректальной аденокарциномой и здоровых доноров с помощью показателей фрагментированности сцДНК в трех отобранных регионах. В качестве итогового было выбрано решающее правило для регионов OCR1-CCR, включавшее в себя 4 показателя фрагментированности, значимо различающиеся в группах пациентов и имеющие клиническое значение. Была выявлена прогностическая ценность подобного подхода к диагностике колоректального рака, однако необходима дальнейшая валидация разработанных правил для улучшения точности результатов классификации.

Онкогенетика

**ОПЫТ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ
МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ
НЕСТАБИЛЬНОСТИ МЕТОДОМ NGS
У ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ
ОПУХОЛЯМИ ПО ОПУХОЛИ
И ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ**

А.А. Лебедева¹, В.Д. Якушина^{1,2}, Т.В. Григорьева^{1,3,4},
О.А. Кузнецова^{1,5}, Е.В. Белова^{1,6}, А.И. Кавун¹, С.И. Алия-
рова¹, Е.М. Веселовский¹, А.А. Трякин⁵, М.Ю. Федянин^{4,5,7},
В.А. Милейко¹, М.В. Иванов^{1,8}

Место работы: 1. ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия; 2. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия; 3. ГНЦ ФГБНУ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия; 4. ФГАОУ «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 5. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 6. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия; 7. ММКЦ «Коммунарка» Минздрава России, Москва, Россия; 8. МФТИ (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

Эл. почта: maksim.v.ivanov@phystech.edu

Цель: Ввиду внедрения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) для лечения широкого спектра солидных опухолей, в том числе всех солидных опухолей при наличии микросателлитной нестабильности (MSI), разработка методов для высокоточного детектирования MSI при помощи секвенирования следующего поколения (NGS) является востребованной задачей прецизионной онкологии.

Материалы и методы: Для разработки метода определения MSI были предварительно отобраны микросателлитные повторы (локусы). Валидация тест-системы проводилась с использованием биологического материала пациентов с различными солидными опухолями: Г1-архивный FFPE материал пациентов с известным статусом микросателлитной нестабильности (метод определения — ИГХ/ПЦР); Г2-архивный парный (FFPE/цодНК) материал пациентов с онкологическими заболеваниями, в которых крайне редко встречается (< 1%) микросателлитная нестабильность (ИГХ/ПЦР не проводилось); Г3-парный (FFPE/цодНК) материал MSI пациентов. Для всех пациентов (Г1, Г3) по FFPE материалу был проведен анализ MSI конвенциональными методами («золотой стандарт»): ИГХ (анализ экспрессии MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) и ПЦР (анализ локусов NR-21, BAT-26, BAT-25, NR-24, NR-27). Положительными (MSI) считались случаи, когда по результатам одного из конвенциональных методов анализа (ПЦР или ИГХ) выявлялся MSI статус. Отрицательными (MSI-) считались случаи, при которых по результатам ИГХ, и ПЦР был MSI- статус. Детектирование MSI в данных секвенирования производилось с помощью анализа представленности k-меров 28 микросателлитных повторов.

Результаты: Всего были проанализированы образцы 109 пациентов: у 43 (39,4%) пациентов был немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), у 30 (27,5%) был колоректальный рак (КРР), у 16 (14,7%) был рак молочной железы (РМЖ), у 13 (11,9%) была меланома кожи, у 6 (5,5%) был рак желудка (РЖ), у 1 (0,9%) пациента была опухоль ЖКТ без уточнения. У 13 (12%) пациентов была I стадия заболевания, у 16 (14,8%) была II стадия заболевания, у 18 (16,7%) — III стадия, у 44 (40,7%) пациентов была IV стадия заболевания, для 7 пациентов информация о стадии была недоступна. Суммарно было проанализировано 123 образца: 77 (62,6%) опухолевых образцов и 46 (37,4%) образцов жидкостной биопсии, для 6 (5,5%) пациентов были доступны парные образцы опухоли и жидкостной биопсии. В Г1 было набрано 30 FFPE образцов (25 — КРР, 4 — РЖ, 1 — опухоль ЖКТ без уточнения); в Г2 было отобрано 72 образца (43 — НМРЛ, 13 — РМЖ, 13 — меланома), из которых 41 — FFPE, 31 — материал жидкостной биопсии; в Г3 был набран 21 образец для 6 пациентов (4 КРР, 2 РЖ), из них 6 образцов опухолевой ткани и 15 образцов жидкостной биопсии (в среднем 2,5 образца жидкостной биопсии на 1 пациента, максимальное значение — 4).

Уровень согласия (κ) между NGS и «золотым стандартом» (ИГХ или ПЦР) в Г1 составил 0,8 (95% ДИ, 0,58–1) [уровень согласия (κ) с ПЦР 0,93 (95% ДИ, 0,8–1)], в Г3 — 1. В Г2 для 31 (100%) наблюдался MSS статус по результатам NGS. В Г3 для всех 6 образцов FFPE не было расхождений между результатами конвенциональных методов и NGS. При сравнении результатов анализа MSI «золотым стандартом» и NGS с использованием всего FFPE материала из всех подгрупп уровень согласия (κ) составил 0,9 (95% ДИ, 0,88–0,92). При сравнении результатов анализа конвенциональными методами FFPE образцов была выявлена низкая конкордантность между результатами MSI, полученных ИГХ и ПЦР (κ = 0,5, 95% ДИ, 0,22–0,78). При сравнении ПЦР и NGS наблюдалась высокая конкордантность результатов MSI (κ = 0,94, 95% ДИ, 0,83–1). Однако, конкордантность результатов, полученных ИГХ и NGS, конкордантность была ниже (κ = 0,55, 95% ДИ, 0,28–0,83). Чувствительность/специфичность NGS в отношении детектирования MSI при сравнении с ИГХ составила 76,2%/80%. Чувствительность/специфичность NGS в отношении детектирования MSI при сравнении с ПЦР составила 95,5%/100%. Чувствительность/специфичность NGS в отношении детектирования MSI по cfDNA при сравнении с NGS по FFPE составила 100%/100%.

Заключение: При сравнении результатов анализа конвенциональными методами FFPE образцов была выявлена относительно низкая конкордантность между результатами MSI, полученных ИГХ и ПЦР (κ = 0,5, 95% ДИ, 0,22–0,78). При сравнении ПЦР и NGS наблюдалась высокая конкордантность результатов MSI (κ = 0,94, 95% ДИ, 0,83–1), конкордантность результатов, полученных ИГХ и NGS, конкордантность была ниже (κ = 0,55, 95% ДИ, 0,28–0,83). Чувствительность детектирования MSI по cfDNA составила 100%. Исследование выполнено за счет гранта Рос-

сийского научного фонда № 22-75-10154, <https://rscf.ru/project/22-75-10154/>

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ АПО-ЛАКТОФЕРРИНА НА ЭПИГЕНОМНЫЙ СТАТУС КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ IMR-32

И.О. Сучкова, Н.И. Дергачева, Л.К. Сасина, Е.Л. Паткин

Место работы: ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: irsuchkova@mail.ru

Цель: Исследовать влияние апо-формы рекомбинантного LF человека (apo-rhLF) на метилирование ДНК и компактизацию хроматина клеток нейробластомы IMR-32.

Материалы и методы: IMR-32 культивировали 24 ч до достижения 25–30% конfluence. В опытные образцы добавляли apo-rhLF (конечные концентрации 1, 5, 10 мг/мл) и продолжали культивирование еще 72 ч. Количественную оценку полногеномного метилирования ДНК по CCGG сайтам проводили с помощью метил-чувствительной рестрикции с последующим анализом электрофореграмм в программе ImageJ. Степень компактизации хроматина определяли с использованием ДНКазы I и ImageJ анализа. Статистическую обработку проводили непараметрическими критериями Крускала–Уоллиса и Данна в GraphPad Prism v 8.0.1.

Результаты: Дозы 1 и 5 мг/мл apo-rhLF повысили уровень полногеномного метилирования ДНК (63,4% и 56,2% vs 49,5% в контроле), тогда как доза 10 мг/мл, напротив, снизила метилирование до 42,3% ($p < 0,001$). При этом все три дозы apo-rhLF (1, 5 и 10 мг/мл) снизили степень компактизации хроматина в IMR-32 (47,2%, 67,2% и 75,1% vs 88,4% в контроле) ($p < 0,001$).

Заключение: Apo-rhLF влияет на эпигеном IMR-32. Предполагается, что LF способен модулировать активность генов, изменяя паттерн метилирования ДНК и влияя на структуру хроматина, что может быть одним из молекулярных механизмов его противоопухолевого действия. Работа выполнена в рамках гос. задания № FGWG-2022-0012

СИСТЕМНЫЙ ОТВЕТ НА АДЪЮВАНТНУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА–308 (G/A) TNF

Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, В.А. Никитина, А.И. Головкова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, Е.Е. Ломоносова, Е.С. Любаева, А.П. Кирильчев, М.Ю. Сухова, А.С. Самойлов

Место работы: ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Эл. почта: tmalivanova@yandex.ru

Цель: Адъювантная лучевая терапия (АДЛТ), действуя не только местно, но и системно, приводит к сдвигу гомеостаза, что отражается в рутинных общеклинических тестах. Фактор некроза опухоли (TNF) это провоспалительный цитокин, на продукцию которого способен влиять полиморфизм–308 (G/A) TNF. Аллель –308A гена TNF может входить в наследуемый гаплотип AN8.1 комплекса генов HLA, при этом носительство аллеля–308A вне гаплотипа AN8.1 ассоциировано с плохим прогнозом у больных раком молочной железы (РМЖ). Цель исследования — оценка особенностей системного ответа на курс АДЛТ у носителей TNF-ассоциированных генотипов при РМЖ.

Материалы и методы: Образцы венозной крови были получены от 147 больных РМЖ в начале и в конце курса АДЛТ (РОД 2 Гр до СОД 50 Гр). Методом аллель-специфической ПЦР определяли аллели –308 (G/A) TNF и маркерные аллели гаплотипа AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08 и HLA-DRB1*03). Методом ИФА в 102 образцах плазмы крови была определена концентрация sTNF. Клинико-морфологические характеристики и данные общеклинического анализа крови получали из историй болезни. При статистической обработке данных использовали критерий χ^2 , ANOVA с поправкой по Тьюки и корреляционный анализ. Для всех критериев различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: На основе генотипирования были выделены три TNF-ассоциированные группы: 114 (77,6%) носителей –308GG гена TNF независимо от гаплотипа AN8.1; 23 (15,6%) носителя –308A (AN8.1pos) имели хотя бы один маркерный аллель AN8.1; 10 (6,8%) носителей –308A (AN8.1neg) не имели ни одного маркерного аллеля AN8.1. Группы сравнения не имели достоверных отличий по стадии, степени злокачественности, гистологическому типу, молекулярному подтипу РМЖ и числу пациентов, получавших полихимиотерапию до проведения курса АДЛТ. Средняя концентрация sTNF в группе носителей прогностически неблагоприятного генотипа –308A (AN8.1neg) была достоверно выше в начале и в конце АДЛТ (13,6 и 17,8 пкг/мл, соответственно), по сравнению с носителями –308GG (4,9 пкг/мл в начале и 2,9 пкг/мл в конце АДЛТ) и –308A (AN8.1pos) (6,7 пкг/мл в начале и 1,9 пкг/мл в конце АДЛТ). При проведении курса АДЛТ было отмечено достоверное снижение абсолютных показателей лимфоцитов во всех группах сравнения, тромбоцитов и sTNF — у носителей –308GG и –308A (AN8.1pos). В прогностически неблагоприятной группе –308A (AN8.1neg) выявлены сильные положительные корреляционные связи между sTNF и нейтрофилами ($r = 0,70$; $p = 0,027$), sTNF и тромбоцитами ($r = 0,67$; $p = 0,039$) только в конце АДЛТ, тогда как в начале АДЛТ корреляционные связи между sTNF и составляющими формулы крови были слабыми ($r \leq 0,3$) и статистически недостоверными.

Заключение: АДЛТ оказывала угнетающее действие на уровень маркера воспаления sTNF и абсолютные показатели лимфоцитов и тромбоцитов у больных РМЖ носителей двух TNF-ассоциированных генотипов –308GG и –308A (AN8.1pos). Однако у носителей прогностически

Онкогенетика

неблагоприятного генотипа –308A (A/H8.1neg) в конце курса АДЛТ сохранялся высокий уровень sTNF, а выявленная корреляция sTNF с нейтрофилами и тромбоцитами говорит о возможности активации механизмов опухоль-ассоциированного тромбоза и метастазирования, что требует дальнейшего изучения. Выявленные особенности могут рассматриваться как основа для индивидуализированной терапии.

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ШЕЙКИ МАТКИ К ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Д. С. Кутилин, Н. Н. Цаплина, Н. В. Порханова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: k.denees@yandex.ru

Цель: Рак шейки матки (РШМ) по заболеваемости в мире занимает 4 место среди онкогинекологических заболеваний. Местнораспространенные формы РШМ лечат только ЛТ, но полный клинический ответ достигается лишь у определенной когорты больных, что обусловлено формированием радиорезистентности опухолевых клеток. В настоящее время в клинической практике отсутствует перечень маркеров для предсказания чувствительности опухолевых клеток к ЛТ. Поэтому целью исследования стало изучение показателя копийности генов длинных некодирующих РНК у больных РШМ, чувствительных и резистентных к ЛТ.

Материалы и методы: Дистанционная ЛТ 500 больных РШМ (IB1–2, IIA1) выполнялась на линейном ускорителе Varian TrueBeam в режиме VMAT/IMRT (СОД 50 Гр). Поиск потенциальных маркеров осуществляли с помощью базы данных The Cancer Genome Atlas, используя пакет TCGABiolinks языка R. Для идентификации областей генома, размер которых значительно изменялся в ряде образцов опухолей, применяли алгоритм GISTIC. Для исследования использовали срезы тканей из FFPE-блоков 500 больных РШМ. Опухолевые и нормальные клетки из тканей шейки матки выделяли с помощью лазерной микродиссекции с бесконтактным захватом Palm MicroBeam. Выявленные на биоинформационном этапе маркеры валидировали методом ПЦР-РВ в образцах ДНК, выделенной из опухолевых и нормальных клеток модифицированным методом фенол-хлороформной экстракции. Для оценки различий показателя копийности генов применяли критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты: По результатам ЛТ пациентки были разделены на 2 группы — чувствительные к ЛТ (n = 280, группа 1) и резистентные (n = 220, группа 2). На этапе биоинформационного анализа был выделен ряд генов длинных некодирующих РНК, изменяющих копийность и ассоциирован-

ных с чувствительностью к ЛТ — LINC00167, LINC00558, LINC00400. Показатель копийности этих генов был проанализирован в ДНК опухолевых и нормальных клеток шейки матки. У пациенток группы 1 обнаружено снижение в 12 раз ($p < 0,001$) числа копий гена LINC00400. У пациенток группы 2 показатель копийности генов длинных некодирующих РНК в опухолевых клетках относительно этих показателей в нормальных клетках статистически значимо не отличался. Копийность гена LINC00400 в 15 раз ($p < 0,0001$) была ниже в опухолевых клетках 1 группы больных РШМ относительно 2 группы.

Заключение: Показатель копийности гена LINC00400 имеет определенный потенциал в качестве маркера для прогнозирования чувствительности к ЛТ у больных РШМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ РУТИННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ HRR: КАКИМИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ?

А. Лебедева¹, Е. Веселовский^{1,2}, А. Кавун¹, Е. Белова^{1,3}, Т. Григорьева^{1,4}, П. Орлов⁵, А. Субботинская⁵, М. Шипунов⁵, О. Машков⁶, Ф. Билалов⁶, Ж. Дюжев⁷, О. Мигяев⁷, Н. Вытнова⁷, П. Шаталов⁸, А. Каприн⁸, П. Шегай⁸, В. Милейко¹, М. Иванов^{1,9}

Место работы: 1. ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, Россия; 2. Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Лаборатория эволюционной генетики, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Москва, Россия; 4. Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия; 5. Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия; 6. ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия; 7. ООО «Лаборатория Гемотест», Москва, Россия; 8. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 9. МФТИ (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия
Эл. почта: maksim.v.ivanov@phystech.edu

Цель: Накопленные данные позволяют предположить широкое применение ингибиторов PARP, в том числе за рамками текущих показаний. Для некоторых типов рака тестирование на мутации генов HRR стало рутинной клинической практикой. Тестирование на мутации в генах HRR позволяет выявить здоровых носителей и своевременно провести процедуры по снижению риска. Тем не менее, единого мнения относительно стратегий тестирования не существует. Здесь мы представляем реальные данные рутинного тестирования генов HRR в России.

Материалы и методы: Мы проанализировали клинко-морфологические характеристики и результаты секвенирования, полученные для пациентов, которым было проведено тестирование на наличие мутаций генов HRR (по крови или по образцу опухолевой ткани) в одной из 4 лабораторий в России. Тестирование было проведено методом

NGS с использованием одной из двух панелей: Соло-тест ABC (гены BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2) или Соло-тест ABC HRR (15 генов HRR).

Результаты: Данные секвенирования были получены для 2032 пациентов, проходивших тестирования с 02.2021 по 02.2023. У большинства пациентов был рак молочной железы (n = 715, 35,2%), рак яичников (n = 259, 12,7%), рак поджелудочной железы (n = 85, 4,2%) или рак предстательной железы (n = 58, 2,9%). Среди 487 пациентов, у 17,6% пациентов были выявлены делетирующие варианты (ДВ) в генах HRD (17,1% среди пациентов с РМЖ; 23,8% — РЯ; 8% — РПЖЖ; 6% — РПЖ); варианты неопределенного значения (VUS) были обнаружены у дополнительных 31,4% пациентов, у которых не было выявлено ДВ. Среди 51 обнаруженных ДВ в 242 образцах FFPE дополнительное тестирование для определения природы варианта (соматический/наследственный) потребовалось только в одном случае (0,4%), так как для остальных 50 вариантов были получены прогнозы с высокой степенью достоверности относительно природы варианта при тестировании только опухолевого материала.

Большая часть обнаруженных наследственных вариантов в генах BRCA1/2 были ДВ (121 ДВ, 26 VUS), в то время как для не-BRCA1/2 генов наблюдалась обратная тенденция (53 ДВ, 132 VUS). Среди вариантов в не-BRCA1/2 генах 22 варианта обнаруживались более, чем в одном образце, причем 68,2% из них были VUS. In silico оценка потенциального эффекта вариантов дала основание предположить, что для дополнительно 4,9% пациентов был потенциально упущен HRD ДВ-положительный результат при использовании 15-генной панели и 1,2% — при использовании панели на 4 гена в связи с потенциально делетирующим эффектом обнаруженных нарушений. В то же время, в настоящий момент эти нарушения могут быть классифицированы только как VUS.

Заключение: Наше исследование является одним из первых по оценке встречаемости ДВ и VUS в генах HRR, обнаруженных с использованием NGS, в крупной когорте российских пациентов. Была продемонстрирована высокая эффективность стратегии тестирования опухоли для определения наследственных вариантов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение эффекта и интерпретацию часто обнаруживаемых VUS вариантов в не-BRCA1/2 генах.

■ САРКОМЫ

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ И ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ САРКОМЫ ЮИНГА

Д. Р. Файзуллина¹, С. И. Якушов¹, К. Р. Канцерова¹, Е. Д. Беляева¹, Д. А. Анискин¹, С. В. Цибульников¹, А. А. Недорубов², С. Калинин³, О. М. Романцова⁴, П. С. Тимашев⁵, И. В. Уласов¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия; 2. Институт трансляционной медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 5. Центр мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ulasov75@yahoo.com

Цель: Оценить эффективность ингибиторов карбоангидраз для терапии сарком Юинга.

Материалы и методы: В нашей работе мы использовали: перевиваемую клеточную модель саркомы Юинга (A673), культуры опухолевых клеток, выделенных из первичных тканей сарком Юинга, а также эмбриональные фибробласты. Активность ингибиторов карбоангидраз человека (Inh1–Inh10) были исследованы на предмет ингибирования пролиферации опухолевых клеток, исследованы в реакциях токсичности и индукции клеточной смерти.

Результаты: Мы выявили, что терапия ингибиторами карбоангидраз ограничивала рост опухолевых клеток в доз-зависимой манере, демонстрируя низкую токсичность для нормальных фибробластов человека. При этом Inh4 (OX-71) и Inh9 (Py-23) были токсичны для первичных культур сарком Юинга, но не вызывали явную активацию апоптоза (окраска Annexin V), усиливая аутофагию. В то же время использование модуляторов аутофагии 3-метиладенина (3Ma) и рапамицина (Rap) оказало влияние на пролиферацию опухолевых клеток в присутствии ингибиторов 4 или 9, а добавление RLS3, активатора ферроптоза, повышало чувствительность опухолевых клеток к терапии ингибиторами карбоангидраз человека. Также мы заметили, что высокая экспрессия катепсина В связана с активностью ингибиторов карбоангидраз человека. В дальнейшем воздействие Inh4 и Inh9 на рост подкожных A673 ксенографтов мышей будет исследовано in vivo при пероральном применении ингибиторов 4 или 9. Ранее, в доклинических исследованиях на мышах линии c57/Black 6, мы уже оценили ЛД50 для каждого из ингибиторов и показали отсутствие какого-либо цитотоксического эффекта in vivo.

Саркомы

Заключение: По данным *in vitro* исследований, ингибиторы карбоангидраз являются безопасными и эффективными противоопухолевыми агентами, ингибирующими рост сарком Юинга.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ КАПОШИ

Р.В. Орлова^{1,2}, А.В. Андросова², Н.П. Беляк^{1,2}, С.И. Кутукова^{2,3}, А.К. Иванова², А.А. Варанкина², Г.А. Рахимова³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: alexa.androsova.1711@mail.ru

Цель исследования: Анализ собственного опыта лечения больных с саркомой Капоши и оценка эффективности применения Паклитаксела в первой линии у пациентов с данным заболеванием.

Материалы и методы: В исследование включено 19 пациентов, которые получали лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Гендерное соотношение в группе больных выглядит следующим образом — 2/10,5% женщин и 17/89,5% мужчин. Все пациенты получали в рамках первой линии лечения Паклитаксел 135 мг/м² 1 раз в 21 день.

Результаты: Средний возраст пациентов составил 58,5 лет и варьировал от 29 до 76 лет. Стоит отметить, что к группе молодого возраста (согласно классификации ВОЗ) относятся большинство анализируемых пациентов (10/52%). Заболевание ограничивалось только кожным распространением у 13/68,4% пациентов. Из группы анализируемых пациентов ВИЧ-инфицированы были 12/63,1% человек, у остальных пациентов иммунитет также был скомпрометирован различными факторами, например, лечение лимфомы в анамнезе, вредные условия труда, лучевая терапия и другие. Курация пациентов с ВИЧ-инфекцией проводилась совместно с инфекционистом на фоне антиретровирусной терапии под контролем CD4 + Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки. В большинстве случаев ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши запущенность заболевания, которая в последствии требует проведения химиотерапии, объясняется низкой приверженностью к АРВТ. Частичный регресс на фоне первой линии системного лечения Паклитакселем наблюдался у 12/63% больных, у 1/5% пациента заболевание полностью регрессировало. Медиана общей выживаемости не была достигнута. Максимальный период наблюдения в настоящий момент составил 39 месяцев. Среднее количество циклов лечения составило 6 (6–9). Профиль токсичности препарата

оказался приемлемым. Наиболее частое нежелательное явление это периферическая полинейропатия 1 степени, встречалась у 3/15% пациентов. Только у одной пациентки (ВИЧ-неассоциированная саркома Капоши в области послеоперационного рубца после органосохраняющей операции по поводу рака молочной железы) на фоне проводимого лечения зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса.

Заключение: Анализ данной когорты пациентов позволяет сделать вывод, что Паклитаксел в монорежиме является высокоэффективной опцией лечения пациентов с саркомой Капоши в первой линии. Стоит отметить, что глубина ответа была значительно выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Следует также подчеркнуть важность совместной курации данной группы больных с инфекционистом при лечении данной патологии, поскольку саркома Капоши чаще диагностируется именно у ВИЧ-инфицированных пациентов и требует подбора/коррекции антиретровирусной терапии еще до начала системного лечения.

ХОНДРОСАРКОМЫ КИСТИ ВНЕСКЕЛЕТНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Е.В. Варганов

Место работы: Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск, Россия

Эл. почта: varganovdoc@rambler.ru

Цель: Доказательство эффективности проведения органосохраняющих оперативных вмешательств у пациентов с внескелетными хондросаркомами кисти.

Материалы и методы: В городском Центре хирургии кисти г. Челябинска за период 2007–2022 гг. пролечено 10 больных с хондросаркомами кисти внескелетной локализации. Пациенты распределились равномерно: 5 мужчин (возраст от 26 до 48 лет) и 5 женщин (возраст 42 до 58 лет). Клинически хондросаркомы внескелетной локализации характеризовались медленным ростом и относительно бессимптомным течением. Сроки обращения от момента появления опухоли до проведения оперативного лечения составляли от 2 до 7 лет. Основным клиническим симптомом у всех больных была малоболлезненная опухоль. При пальпации опухоли имели плотно-эластическую консистенцию. При первичном обращении в лечебные учреждения (по месту жительства) правильный диагноз заболевания не был установлен никому из десяти пациентов. При рентгенологическом исследовании у 6 больных на фоне мягких тканей была выявлена различной интенсивности тень опухоли с относительно ровными и четкими контурами, на фоне опухоли определялись малоинтенсивные очаги обызвествлений. В близлежащих к опухоли костях изменений не отмечалось. Диагностическая трепан-биопсия нами не проводилась ни одному больному, так как, по ранее описанному опыту цитологических исследова-

ний пациентов с внескелетной локализацией хондросарком, только в 25% случаев при исследовании полученного материала подтверждается клинко-рентгенологический диагноз саркомы мягких тканей.

Первичные органосохраняющие операции проведены у всех пациентов. Производилось удаление опухоли в пределах здоровых тканей с обязательным полным удалением мягкотканых составляющих опухоли (в том числе связанные с опухолью сухожилия, пальцевые нервы и сосуды) с созданием отсутствия возможности обсеменения раны опухолевыми клетками с соблюдением всех правил абластичности, при необходимости резекция вторично пораженной кости в пределах непораженной кости. Кожная пластика (при необходимости) проводилась первично (6 случаев). Пластика сухожилий и нервов проводилась первично (3 наблюдения) и вторым этапом по мере заживления раневых поверхностей (3 наблюдения). С целью создания стабильной фиксации и сохранения длины пораженных лучей проводилась фиксация в мини-аппарате Илизарова или аппарате Обухова с проведением первичной (при необходимости) костной пластики (3 наблюдения). Лечебная гимнастика с элементами кинезотерапии проводилась с 3–5 суток после оперативного лечения. Сроки фиксации в аппарате находились в зависимости от возраста пациентов, степени распространения патологического процесса на прилежащие ткани, характера восстановительных послеоперационных процессов (заживление ран, адаптация трансплантатов и т. д.).

Результаты: Ближайшие результаты прослежены у всех оперированных больных. Нагноений операционных ран отмечено не было. У четырех пациентов отмечены небольшие воспалительные реакции мягких тканей и ишемические изменения кожных покровов — купированы консервативными методами (перевязки, противовоспалительная антибактериальная терапия, гирудотерапия).

Отдаленные результаты оценены с анатомических и функциональных позиций у всех пациентов в сроки от одного до пятнадцати лет. Наш опыт показал, что при правильно выполненных оперативных вмешательствах у больных с внескелетными хондросаркомами кисти высокой степени зрелости (1 степень злокачественности), как правило, не бывает ни местных рецидивов, ни отдаленных метастазов, тогда как при саркомах средней степени зрелости (2 степень злокачественности) развиваются местные рецидивы (2 наблюдения). У двух пациентов через 1,5 и 2 года после оперативного лечения выявлены рецидивы опухоли. Больные повторно оперированы. В течение последующих 5 и 10 лет рецидивного роста не наблюдается. Все больные вполне удовлетворены результатами лечения. Функция всех оперированных кистей восстановлена в полном объеме.

Заключение:

1) Органосохраняющие реконструктивно-восстановительные операции достаточно эффективны при хондросаркомах кисти внескелетной локализации вне зависимости от возраста пациентов.

2) Отдаленные результаты лечения больных с внескелетными хондросаркомами кисти находятся в зависимости от степени злокачественности (анаплазии) опухолевого процесса.

ЧРЕСКОСТНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХОНДРОСАРКОМАМИ ПЯСТНЫХ КОСТЕЙ

Е.В. Варганов, К.А. Мосин, Д.И. Бикмуллин

Место работы: Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск, Россия

Эл. почта: varganovdoc@rambler.ru

Цель: Целью исследования явилось доказательство целесообразности использования метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову при проведении первичных реконструктивно-восстановительных органосохраняющих оперативных вмешательств у пациентов с хондросаркомами пястных костей.

Материалы и методы: В Центре хирургии кисти в период 2013–2022 гг. лечилось 16 пациентов с хондросаркомами пястных костей. Первичные опухолевые поражения выявлены у 11 пациентов, у 5 — вторичные (развитие опухоли из очагов дисхондроплазии и малигнизация хондром). Все пациенты молодого возраста (от 19 до 35 лет) — 15 женщин и 1 мужчина. Диагностика опухолей проводилась общеклиническими и специальными методами исследования. Самым доступным и одним из информативных методов диагностики является рентгенография. При необходимости производили рентгеновские снимки в дополнительных проекциях. В процессе диагностики также использовали ультрасонографию, компьютерную томографию. Тем не менее, окончательно вопрос о степени злокачественности всегда решался при помощи гистологического исследования препарата удаленной опухоли.

Были проведены первичные органосохраняющие операции. Удалялась или резецировалась пораженная кость с обязательным полным иссечением мягкотканых составляющих опухоли с созданием возможностей отсутствия обсеменения раны опухолевыми клетками с соблюдением всех правил абластичности. При необходимости удалялись связанные с опухолью сухожилия, нервы и сосуды. Пластика (шов) сухожилий и нервов проводилась вторым этапом. Во всех случаях первичная пластика дефектов проведена костными трансплантатами из IV плюсневой кости с созданием нового пястно-фалангового сустава и обязательной фиксацией трансплантата мини-аппаратом Илизарова. Пассивные и активные движения назначали с 3 суток после операции. Сроки фиксации в аппарате находились в зависимости от объема оперативного пособия (от 35 до 60 дней).

Результаты: Во всех случаях получены хорошие результаты. Функция кисти восстановлена в полном объеме у всех

Саркомы

пациентов через 2–2,5 месяца после оперативного лечения. Отдаленные результаты прослежены в сроки от одного до двадцати лет. Местных рецидивов опухолевого процесса отмечено не было. Метастазы в легкие выявлены у одной пациентки (смерть через 6 лет после операции). Пять женщин после перенесенных операций родили здоровых детей.

Заключение: Опыт лечения пациентов с данной патологией кисти позволил нам сделать ряд выводов:

1) стратегической особенностью лечения больных с хондросаркомами пястных костей необходимо считать выделение их в особую категорию, требующую специализированного лечения, что обусловлено:

— особенностями кисти как сложнейшего по функции и анатомии органа человека;

— строго специфичными оперативными восстановительными приемами, доступными специально подготовленным хирургам;

2) применение аппаратов чрескостного остеосинтеза при первичном реконструктивно-восстановительном лечении пациентов с хондросаркомами пястных костей обеспечивает стабильную фиксацию, возможность ранней разработки движений для восстановления функции сухожилий и суставов, что, в свою очередь, позволяет значительно сократить период лечения пациентов с данной патологией.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА В ТОМСКОМ НИМЦ. 35 ЛЕТ ПЕРВОМУ НАБЛЮДЕНИЮ

И. И. Анисеня

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Эл. почта: aii@mail.tsu.ru

Актуальность: Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является компромиссным вариантом для комбинированного лечения сарком костей и мягких тканей. Появляется возможность уменьшить пределы резекции прилегающих здоровых тканей, более точно воздействовать на участки наиболее вероятных рецидивов ложа опухоли, получить наименьшее количество нарушений функции пораженного сегмента, увеличить число повторных иссечений, отодвинув срок ампутации даже при упорном рецидивировании заболевания.

Цель: Оценить отдаленные (30-летние) онкологические и функциональные результаты применения ИОЛТ на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э в ортопедической онкологии.

Материалы и методы: В 1988–1993 гг. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ проходили лечение и наблюда-

лись 106 жителей Сибири и Дальнего Востока с различными злокачественными опухолями костей (52) и мягких тканей (54), которым в процессе лечения применялось ИОЛТ. Все пациенты были в возрасте 18–72 лет. Радикальная хирургическая резекция R0 произведена в 61 случае, R1 — в 40 случаях, R2 — у 5 пациентов. ИОЛТ проводилась на бетатроне МИБ-6Э, мобильно закрепленным над операционным столом. Время облучения составляло 10–15 минут. Применялась разовая доза 20 Гр, равная 77 ИзоГр. Использовались коллиматоры 7 × 4 см и/или 7 × 11 см. В 22 случаях формировали зону ИОЛТ из двух полей. Пред- или послеоперационное лучевое лечение получали 36 пациентов. При этом СОД достигала 90 Гр по изоэффекту. В 41 случае проводилось эндопротезирование магистрального сосуда, апоневроза.

Результаты: Подробные результаты пятилетних наблюдений уже были опубликованы. Тогда безрецидивная выживаемость при иссечении + ИОЛТ 20 Гр составляла 54 ± 7,2%, при иссечении + ИОЛТ 20 Гр + ДГТ 40 Гр — 67,3 ± 9,6%, обычное широкое иссечение показывало 29,7 ± 9,3%. Были выявлены осложнения у 21% пациентов в сроки 6–48 месяцев. Это были постлучевые фиброзы 66%, невриты 17%, патологический перелом кости 17%. Из группы лечения в 1988–1993 годы удалось получить результаты длительного наблюдения лишь о 37 пациентах в следствии отдаленного проживания и сложности учета. Эти пациенты в период 5–10 лет имели 1–8 рецидивов как вне зоны ИОЛТ, так и в зоне ИОЛТ в 23 случаях (62%). Производились повторные иссечения, 9 из них была предложена ампутация. В последующие годы рецидивы не определялись. Смерть пациентов на 10–30 годах наблюдений наступала в основном из-за конкурирующих заболеваний. Судьба старых осложнений: металостеосинтез при переломах кости, невриты подвергались лазеро- и магнитотерапии с частичным эффектом, поля фиброзов частично уменьшались по периферии. Новые осложнения после 10 года наблюдения не выявлены.

Заключение: ИОЛТ остается существенным дополнением в лечении пациентов с саркомами, особенно при резекциях R1. Режим комбинированного лечения (Иссечение + ИОЛТ 20 Гр + ДГТ 40 Гр) дает наиболее хороший онкологический результат при саркомах костей и мягких тканей. Однако он же является и наиболее жестким для соседних тканей, приводя к фиброзам, невритам и переломам костей. В последующие годы был изменен режим комбинированного лечения: разовая доза ИОЛТ теперь составляет 10–12 Гр, дополнительная лучевая терапия не должна приводить к курсовой СОД свыше 120 условных единиц по ФВД.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ КАРКАСА ГРУДНОЙ СТЕНКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕРХЭЛАСТИЧНЫХ КАРКАСНЫХ 3D-МОДУЛЕЙ

Х.И. Хакимов, И.И. Анисеня, П.К. Ситников,
А.В. Богоутдинова

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия
Эл. почта: khurshed.1319@gmail.com

Цель: Оценить отдаленные онкологические и функциональные результаты лечения пациентов с реконструкцией обширных дефектов грудной стенки при использовании сверхэластичных каркасных 3D модулей.

Материалы и методы: В анализ было включено краткий анамнез, онкологические и функциональные результаты 32 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение с реконструкцией различных дефектов грудной стенки с использованием сверхэластичных каркасных 3D-модулей. Более детально изучены и представлены 2 клинических случая с мультивисцеральной резекцией. Пациент А., операция от 08.2022: широкая окончатая резекция грудной стенки, диафрагмы, селезеночного угла толстой кишки. Пациент Б., операция от 05.2023: широкая окончатая резекция 5–7 ребер, диафрагмы, лимфаденэктомия слева и атипичная резекция левого легкого. Обоим пациентам была проведена реконструкция пострезекционных дефектов сверхэластичными каркасными 3D-модулями.

Результаты: Резекцию R0 удалось выполнить во всех случаях учитывая, что в 15 случаях интраоперационно требовалось расширение объема резекции. На сегодняшний день рецидивы не отмечены. Все пациенты были выписаны в среднем на 14–20 сутки. Послеоперационный период: пациентка А., через 15 минут после окончания операции интубационная трубка удалена, пациент переведен на самостоятельное дыхание. Нахождение в послеоперационной палате 20 часов. На контрольной рентгенограмме грудной клетки размер плевральных полостей адекватный, флотации в зоне реконструкции не отмечено, патологии со стороны легких и органов средостения не отмечено. Клинически западения тканей в зоне операции и одышки также не наблюдается. Частота дыхания 18 в минуту. Дренажи удалены на 3 сутки после операции, начаты активные занятия лечебной физкультурой. Заживление раны первичным натяжением, швы сняты на 13 сутки. На 14 сутки спирометрические показатели в пределах нормы, при вдохе и выдохе движения грудной стенки симметричны. На 15 сутки пациент выписан домой. По данным контрольного обследования в 2023 г. жалоб со стороны дыхания и зоны реконструкции не отмечено. Пациент Б., через 30 минут после окончания операции интубационная трубка удалена, пациент переведен на самостоятель-

ное дыхание. Нахождение в послеоперационной палате 48 часов. На контрольной рентгенограмме грудной клетки размер плевральных полостей адекватный, флотации в зоне реконструкции не отмечено, патологии со стороны легких и органов средостения не отмечено. Клинически западения тканей в зоне операции и одышки также не наблюдается. Вертикализирован на 3 сутки после операции. Частота дыхания 18 в минуту. Дренажи удалены на 7 сутки после операции, начаты активные занятия лечебной физкультурой. Заживление раны первичным натяжением, швы сняты на 13 сутки. На 14 сутки спирометрические показатели в пределах нормы, при вдохе и выдохе движения грудной стенки симметричны. На 15 сутки пациент выписан домой. По данным контрольного обследования в 2023 г. жалоб со стороны дыхания и зоны реконструкции не отмечено. Пациент выполняет все виды бытовых нагрузок. Последний контроль в 2023 г., жалоб со стороны дыхания и состоятельности каркаса грудной стенки нет, элементы конструкции без признаков миграции. Мужчина приступил к легкому физическому труду.

Заключение: представленный нами опыт хирургического лечения опухолей с обширным поражением грудной стенки с использованием системы сверхэластичных модулей из никелида титана, обеспечивает восполнение дефекта, сохранение биомеханики дыхания за счет восстановления физиологии костно-хрящевого каркаса. Удовлетворительные онкологические и функциональные результаты свидетельствуют об эффективности предложенного метода и расширяют возможности лечения пациентов с опухолями грудной стенки.

■ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.А. Ахатова, А.Н. Файрушина, Э.Л. Загидуллина,
М.В. Кирюхина

Место работы: ГАУЗ МЗ РТ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. Сигала», Казань, Республика Татарстан
Эл. почта: akhatalita@gmail.com

Качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии [Международный центр исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург)]. Определение понятия КЖ логично связано с дефиницией здоровья: «Здоровье — это полное

Сопроводительная терапия

физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания» [ВОЗ, 1948]. Нами было отмечено несколько работ, где применялись различные методы для поддержания стабильного уровня КЖ у пациентов в процессе лечения. В течение недавнего времени рассматривалась психосоциальная терапия, метод «обученного помощника» [Galway, 2012; Van Nispen, 2020]. Также неоднократно был исследован уровень качества жизни у людей с ЛПЗ, где были отмечены когнитивные нарушения у значительной части пациентов (75%), качество жизни пациентов с ЛПЗ практически в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, при этом больше всего отрицательных изменений отмечено в повседневной жизни. Наличие аффективных нарушений у пациентов, таких как тревога и депрессия, снижало качество жизни при оценке всех ее модулей [Teregulova, 2019].

Пациенты с хроническими ЛПЗ испытывают значительный стресс, связанный с лечением патологии и частыми госпитализациями, поэтому качество жизни является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз заболевания и выживаемость пациентов.

Нами была разработана программа для исследования КЖ на фоне РМ для пациентов, находящихся на терапии длительно (более 5 дней). В период с декабря 2021 года по март 2023 г. проводились реабилитационные мероприятия, в которые входили психологическое консультирование и занятия ЛФК. Всего было исследовано 50 мужчин и женщин с лимфопрлиферативными заболеваниями в возрасте от 18 до 87 лет, проходящих лечение в отделении химиотерапии № 2 РКОД. Нами были использованы следующие методы: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — шкала, разработанная для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики; PSM-25 Лемура–Тессье–Филлиона (Lemyr–Tessier–Fillion) — шкала, предназначенная для измерения феноменологической структуры переживаний стресса; EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) — опросник для оценки качества жизни. По результатам нашего исследования можно сделать вывод о том, что при сопровождении лечения занятиями ЛФК, психологическим консультированием отмечается снижение по показателям подвижности, боли/дискомфорта. Средние показатели состояния здоровья увеличились на 12%. Также по мере прохождения лечения было отмечено снижения уровня тревожности на 13,5%, повышение уровня депрессии на 7,4%. Важно отметить, что тяжесть наблюдаемых симптомов в процессе лечения непременно влияет на эмоциональный фон пациентов. Отмечалось снижение средних показателей психологического стресса на 7,5%. Таким образом, результаты исследования показали, что изучение показателей КЖ является дополнительным критерием эффективности терапии. Выявленные изменения показателей КЖ необходимо учитывать с целью проведения дифференцированных мероприятий, направленных на улучшение показателей КЖ.

**ТЕХНИКА УСТАНОВКИ И ОПЫТ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ
ПОРТ-СИСТЕМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ С ПАЛЛИАТИВНОЙ ЦЕЛЬЮ**

В.В. Саевец^{1,2}, Н.К. Кузьмин¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет», Челябинск, Россия; 2. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», кандидат медицинских наук, Челябинск, Россия

Эл. почта: lalili2013@mail.ru

Цель: Изучить эффективность применения имплантируемой перитонеальной порт-системы пациенткам с распространенными рецидивирующими формами рака яичников с метастатическими асцитами на основе оценки качества жизни пациентов.

Материалы и методы: Работа выполнялась на базе ГАУЗ «ЧОКЦОИЯМ» г. Челябинск в отделении онкогинекологии. В период с ноября 2019 года по ноябрь 2021 года была проведена чрескожная установка имплантируемой системы перитонеального доступа 19 пациенткам с симптоматическим асцитом большого объема. У всех пациенток был верифицирован РЯ распространенных стадий (III–IV стадии). Оценка качества жизни пациенток с установленными перитонеальными порт-системами заключалась в проведении опроса больных до и после проведения имплантации порт-системы с применением опросника FACT-G, который содержал 27 вопросов, на каждый из которых дается ответ по 5-балльной шкале Лайкерта в диапазоне от 0 (совсем нет) до 4 (очень много). Вопросы сформулированы таким образом, что более высокие цифры указывают на улучшение состояния здоровья. Вопросы измеряют состояние здоровья респондентов за последние 7 дней по четырем шкалам: физическое благополучие (PWB, 7 вопросов), социальное/семейное благополучие (SWB, 7 вопросов), эмоциональное благополучие (EWB, 6 вопросов) и функциональное благополучие (FWB, 7 вопросы). Качество жизни по шкале FACT-G определялось как сумма всех четырех подшкал: PWB + SWB + EWB + FWB (максимально возможно 108 баллов). Нами была проанализирована литература по данной теме и обобщена методика установки перитонеальной порт-системы в нашей клинической практике.

Результаты исследования: Прирост физического благополучия (PWB) составил 35%, социального/семейного благополучия (SWB) существенно не изменился и составил 0,1%, эмоционального благополучия (EWB) 17% и функционального благополучия (FWB) на 41%. Осложнения после имплантации порт-систем во всех исследуемых случаях не зарегистрированы. Отработаны и улучшены этапы проведения установки перитонеальной порт-системы.

Заключение: Асцит часто является проявлением генерализованного или рецидивирующего РЯ, что приводит к кахексии, снижает качество жизни пациенток. В рутинной клинической практике эвакуация асцитической жид-

кости выполняется методом лапароцентеза и часто требует повторного проведения процедуры. Данный метод существенно нарушает качество жизни пациента, влияет на его эмоционально-психологическое состояние. Лапароцентез нередко сопровождается тяжелыми осложнениями и требует нахождения пациента в стационаре. Одним из современных и действенных методик оказания паллиативной помощи данной группе пациентов является установка перитонеальной порт-системы. Имплантация перитонеальных порт-систем пациентам асцитными формами РЯ показала свою эффективность. Методика проста в исполнении и удовлетворительно переносится пациентами. Успешная установка имплантируемого перитонеального устройства (порт-системы) обеспечивает:

1. Отсутствие случаев послеоперационных осложнений, связанных с методом имплантации перитонеальной порт-системы;
2. Удобство периодической многократной эвакуации необходимого объема асцитической жидкости из брюшной полости;
3. Простоту амбулаторной длительной эксплуатации порт-системы;
4. Улучшает качество жизни пациенток с распространенными и рецидивирующими формами рака яичников.

Проведение имплантации перитонеальных порт-систем можно рассматривать в качестве альтернативы традиционным методам.

ОРГАНИЗАЦИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ГАУЗ «ОРЕНБУРГСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

Л. В. Жукова

Место работы: ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Эл. почта: lili.zhukowa@yandex.ru

Решением коллегии министерства здравоохранения Оренбургской области от 17.03.2022 № 10/1896 утверждена «Концепция нутритивной поддержки онкологических пациентов Оренбургской области» (далее — Концепция). Концепция включает в себя оценку состояния нутритивной поддержки онкологических пациентов на текущий момент, определяет цели, основные задачи и приоритетные направления диетологии при оказании помощи онкологическим пациентам, а также основные этапы, ожидаемые результаты и механизмы реализации мероприятий. Концепция направлена на формирование и реализацию на региональном уровне скоординированной политики в сфере нутритивной поддержки онкологическим пациентам. В докладе представлена организация нутритивной поддержки онкологических пациентов в ГАУЗ «ООКОД»,

как один из первых этапов реализации Концепции в рамках региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». В 2022 году на базе ГАУЗ «ООКОД» внедрена методика нутритивной поддержки пациентов в соответствии с утвержденным минздравом Оренбургской области регламентом действий при оказании нутритивной поддержки онкологических пациентов. В рамках реализации Концепции отработаны в практике алгоритмы и протоколы нутритивной поддержки онкопациентов, включающие оценку нутритивного статуса, диагностику нутритивной недостаточности и назначения нутритивной поддержки пациентам на всех этапах лечения и наблюдения. Участники реализации Концепции: врачи-онкологи, врачи-паллиатологи, врачи-реаниматологи, врачи-диетологи, участковые терапевты, врачи общей практики, фельдшеры ФАПов.

Реализация Концепции нутритивной поддержки пациентам с онкологическим заболеванием в 2022 году.

1. Утверждены министерством здравоохранения Оренбургской области:

- 1.1. Методические рекомендации «Оказание нутритивной поддержки онкологическим пациентам Оренбургской области» от 05.07.2022;

- 1.2. Рекомендуемый регламент действий при оказании нутритивной поддержки онкологическим пациентам;

- 1.3. Формы оценки нутритивного статуса онкопациента, протоколы назначения нутритивной поддержки на этапах амбулаторного и стационарного лечения, памятки пациентам.

2. Создана система контроля нутритивного статуса и назначения нутритивной поддержки на всех этапах специализированного лечения и диспансерного наблюдения онкологических пациентов на базе ГАУЗ «ООКОД».

3. Оценка нутритивного статуса пациентов на амбулаторном этапе, а также при нахождении в условиях круглосуточного и дневного стационара, осуществляется в 100% случаев врачами-онкологами, врачами-паллиатологами с обязательным заполнением утвержденных форм. В условиях круглосуточного стационара ГАУЗ «ООКОД» пациенты получают нутритивную поддержку в виде перорального питания: напитки (сипинги), кремы; энтерального зондового и парентерального питания. Проводится мониторинг нутритивного статуса и эффективности проводимой нутритивной поддержки врачом-онкологом, врачом-паллиатологом по утвержденным формам: в стационаре (круглосуточном и дневном) — каждые 10 дней; амбулаторно — при каждой явке пациента к врачу-онкологу. При выписке пациента из стационара в выписном эпикризе указывается нутритивный статус, эффективность нутритивной поддержки и рекомендации по месту жительства.

4. Контроль исполнения регламента оказания нутритивной поддержки пациентам ГАУЗ «ООКОД» заведующими стационарными отделениями и поликлиники, отделом внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГАУЗ «ООКОД» на постоянной основе.

Сопроводительная терапия

5. Работает кабинет врача-диетолога (0,25 ставки) по нутритивной поддержке онкологических пациентов в условиях амбулаторно-поликлинической службы ГАУЗ «ООКОД» с августа 2022 года. Врачом-диетологом проводится оценка состава тела с помощью биоимпедансометрии.
6. Проведено обучение сотрудники ГАУЗ «ООКОД» методам определения нутритивного статуса и коррекции выявленных отклонений (конференция, отработка практических навыков врачами-онкологами отделений и поликлиники).
7. Разработаны памятки по формированию персонализированного лечебного рациона и нутритивной поддержки онкологического пациента: «Памятка для пациентов, нуждающихся в дополнительном (или заместительном) питании», «Памятка по питанию».
8. Создана система обеспечения пациентов специализированным лечебным питанием в условиях стационара ГАУЗ «ООКОД». При оказании нутритивной поддержки онкологическим пациентам назначается энтеральное (пероральное, зондовое) и парентеральное питание. Представленная методика нутритивной поддержки онкологических пациентов планируется для внедрения в других медицинских учреждениях онкологической службы Оренбургской области.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МАЛЫХ ДОЗ ОЛАНЗАПИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКОЭМЕТОГЕННУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Жуков, Л.Л. Рабева, Д.В. Литвинов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Цель: Оценить эффективность и безопасность добавления малых доз (0,07 мг/кг, максимально 5 мг) оланзапина к стандартному режиму профилактики ТИР после ВЭ ХТ у детей.

Материалы и методы: В исследование включались пациенты, получающие ВЭ ХТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, не имеющие других (кроме ХТ) очевидных причин для развития ТИР и противопоказаний для назначения оланзапина. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 со стратификацией (получали или не получали ранее ВЭ ХТ; использование режимов, содержащих и не содержащих высокие дозы цисплатина/карбоплатина) на проведение первого цикла ВЭ ХТ со стандартной трехкомпонентной профилактикой с или без добавления малых доз оланзапина. Второй аналогичный курс ВЭ ХТ проводился со сменой варианта противорвотной профилактики (перекрест). Для оценки ТИР использовался

адаптированный под детский возраст опросник MASCC Antiemesis tool и графическая шкала PeNAT. Оценка нежелательных явлений проведена с использованием критериев NCI CTCAE v. 5.0. Первичными контрольными точками исследования стали: частота полного контроля ТИР на циклах терапии с и без включения оланзапина, предпочтение пациентов (какой из видов профилактики пациент выбирает для дальнейшего лечения) и безопасность. **Результаты:** С марта 2022 года по март 2023 года в исследование включено 80 пациентов, медиана возраста составила 14 [13–16] лет, соотношение мальчиков и девочек — 38/42, у всех детей были диагностированы солидные экстракраниальные опухоли. С учетом перекреста 80 пациентов получили 160 курсов ХТ (80 циклов с оланзапином и 80 циклов без оланзапина). Из 80 циклов ХТ со стандартной трехкомпонентной профилактикой полного контроля ТИР удалось добиться в 40 (полный контроль ТИР 50%), из 80 циклов с профилактикой, включавшей малые дозы оланзапина — в 63 циклах (полный контроль ТИР 79%) ($p < 0,001$). Нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с приемом оланзапина, встречались достаточно часто (седация 96%, набор веса 40%), но были выражены незначительно (все НЯ < 3 степени). При проведении опроса пациентов режим с включением оланзапина для продолжения лечения предпочли 76 из 80 (95%) больных.

Заключение: Результаты исследования свидетельствуют, что добавление малых доз оланзапина значительно увеличивает эффективность профилактики ТИР у пациентов педиатрического профиля, получающих ВЭ ХТ, хорошо переносится, безопасен и предпочитается подавляющим большинством больных. Малые дозы оланзапина могут быть рекомендованы для рутинного использования в качестве стандартного компонента профилактики ТИР на фоне ВЭ ХТ у детей и подростков.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КАК КРИТЕРИЙ ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ EGFR

Е.В. Орлова, А.А. Кузнецова, М.С. Бут, Л.О. Орлова

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия

Эл. почта: orlovaderm@yandex.ru

Цель: Оценка изменения показателей цитокинового профиля на основе панели MILLIPLEX Analyte для выявления предикторов тяжести развития нежелательной кожной токсичности, связанной с ингибированием рецептора эпидермального фактора роста.

Материалы и методы: В исследовании принял участие 81 пациент: у 57 больных был колоректальный рак, у 24 — рак легких. Анализ проводили с использованием сыворот-

ки крови, взятой у пациентов с тяжелыми поражениями кожи 3 и более степени тяжести на 5 сутки от начала терапии ингибиторами EGFR. Мультиплексный анализ основан на проточной флуориметрии полистироловых микросфер, меченных флуорофорами в различных соотношениях. Панель магнитных частиц использовали для определения человеческих цитокинов/хемокинов MILLIPLEX MAP Цитокин человека/хемокин человека в сочетании с планшетом Luminex xMAP. Мы следовали алгоритму, а компания Luminex использовала собственные технологии для расчета результата биоанализа на основе сигналов флуоресцентных репортеров.

Результаты: Были исследованы образцы сыворотки крови 81 пациента в возрасте 18–80 лет, принимавших EGFRi по поводу колоректального рака и имеющих проявления нежелательных дерматологических реакций (кожной токсичности) 2 и более степени тяжести. При анализе данные были получены с использованием программного обеспечения SPSS. Ингибирование EGFR ингибирует экспрессию и высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который является основным индуктором сосудистых новообразований. Следствием этого является воспаление сосудистого эндотелия капиллярных сосудов кожи. Значительное повышение ИФН-гаммы и снижение уровня ИФН-альфа2 выявлено у пациентов с проявлениями кожной токсичности 3 и более степени тяжести. Также значимым критерием тяжести кожного процесса было повышение уровня ФНО-альфа.

Заключение: Значительное повышение уровня ИФН-гамма и снижение уровня ИФН-альфа2 характерны для стимуляции рецептора EGF, необходимого для индукции STING-опосредованного гена. Значительное увеличение продукции TNF-бета запускает каскад реакций, приводящих к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов IL 1, а, IL 3, 5, 6, 7, 9, 10, 17, что способствует не только поддержанию тканевого воспаления, но и к образованию порочного круга, приводящего к усилению тяжести воспалительной реакции на фоне дальнейшего применения EGFRi. Определение предикторов тяжести побочных дерматологических реакций чрезвычайно важно для прогнозирования динамики кожной токсичности и дальнейшей персонализированной тактики коррекции нежелательных явлений.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ТРОФОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

У.В. Харламова^{1,2}, О.В. Курченкова^{1,2}, А.О. Абдалов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2 ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: top120@yandex.ru

Цель: Изучение взаимосвязи между симптомами трофологической недостаточности и уровнем провоспалительных цитокинов у онкологических паллиативных пациентов.

Материалы и методы: Обследовано 97 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Всем пациентам было проведено лабораторно-инструментальное обследование, интегральная оценка нутритивного статуса. Оценивался индекс питательного риска ($NRI = (1,519 \times \text{альбумин, г/л}) / ((41,7 \times \text{реальная масса тела, кг}) / \text{идеальная масса тела, кг})$). В зависимости от полученного результата пациент относился к группе отсутствия трофологических нарушений ($NRI > 97,5$), легкой нутритивной недостаточности (NRI в пределах 97,5–83,5) или тяжелой недостаточности питания ($NRI < 83,5$). Оценку концентрации циркулирующих цитокинов сыворотки крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) проводили методом иммуноферментного анализа с применением соответствующих наборов реагентов «Вектор-Бест» и анализатора Personal Lab. (Италия).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0

Результаты: При оценке индекса NRI у 51 (52,6%) онкологических паллиативных больных не выявлено признаков недостаточности питания, у 46 (47,4%) обследованных пациентов отмечены признаки нутритивной недостаточности: среди 19 (19,6%) обследованных пациентов отмечена легкая нутритивная недостаточность, а у 27 (27,8%) — признаки тяжелой трофологической недостаточности. Уровни циркулирующих цитокинов оказались достоверно выше в сравнении с группой практически здорового контроля: (ФНО- α , пг/мл: 6,4 (4,1; 24,0) и 2,4 (0,9; 3,6), $p = 0,002$; ИЛ-1 β , пг/мл: 7,34 (1,8; 11,3) и 2,45 (0,4; 7,4), $p = 0,012$; ИЛ-6, пг/мл: 7,38 (6,2; 11,4) и 4,5 (2,1; 6,3), $p = 0,02$. Проведение корреляционного анализа выявило взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α ($r = 0,53$; $p = 0,001$), ИЛ-1 β ($r = 0,51$; $p = 0,002$), ИЛ-6 ($r = 0,47$; $p = 0,01$) и наличием трофологической недостаточности; показателем индекса питательного риска и концентрацией ФНО- α ($r = -0,68$; $p = 0,0001$); ИЛ-1 β ($r = -0,54$; $p = 0,002$), ИЛ-6 $r = -0,51$; $p = 0,002$).

Заключение: В ходе исследования у 46 (47,4%) обследованных пациентов отмечены признаки нутритивной недостаточности. Выявлена активация процессов системного воспаления, проявляющаяся статистически значимым повышением концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Отмечена статистически значимая взаимосвязь между уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и наличием нарушений трофологического статуса.

Сопроводительная терапия

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Я.А. Якименко, В.В. Кутуков, В.В. Антонян, М.А. Газиев

Место работы: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Эл. почта: maleeva.yaroslavna@yandex.ru

Цель: Разработать способ предотвращения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих химиотерапию 5-фторурацилом.

Материалы и методы: В исследование включено 60 пациентов с раком ободочной кишки и ректосигмоидного отдела II–III стадии (T4N0M0, T1–4N+M0) после радикального хирургического лечения, которым запланирована адъювантная химиотерапия 5-фторурацилом. Больные разделены на две группы. В группу наблюдения вошли 28 человек. Данным пациентам проведена фиброгастродуоденоскопия после проведенного хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки или ректосигмоидного отдела, но до начала адъювантной химиотерапии, а также быстрый уреазный тест и 13C-дыхательный уреазный тест с целью выявления *Helicobacter pylori*. По результатам обследования у больных отсутствовали острые эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной зоны, оба теста на инфицированность *Helicobacter pylori* были положительны. Всем пациентам проводилась профилактика поражений желудка и двенадцатиперстной кишки по разработанной схеме антихеликобактерной и гастропротективной терапии. Для оценки эффективности профилактического лечения больным проводилось определение антигена *Helicobacter pylori* в кале через 28 дней после окончания курса эрадикации. В группу контроля вошли 32 человека, у которых при проведении фиброгастродуоденоскопии отсутствовали острые поражения и оба теста на инфицированность *Helicobacter pylori* были отрицательными. Пациентам не проводилось профилактическое лечение. Все пациенты получили адъювантную химиотерапию в течение 6 месяцев после радикальной операции по схеме DeGramont (кальция фолиат 400 мг/м² в 1 день внутривенно капельно + 5-фторурацил 400 мг/м² в 1 день внутривенно струйно с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м², цикл 14 дней). Каждому больному было проведено 12 курсов противоопухолевой терапии. Каждые 3 курса либо при возникновении симптомов язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки больным выполнялась фиброгастродуоденоскопия. Медиана возраста в группе наблюдения составила 62 [59; 67] лет, в контрольной — 62 [58; 65] лет, группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,629$). Группа наблюдения была представлена 15 женщинами и 13 мужчинами. В группу контроля вошли 17 женщин и 15 мужчин.

Результаты: Разработана схема профилактического лечения онкологических больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, инфицированных *Helicobacter pylori*. Она включила в себя рабепразол, амоксициллин, джозамицин, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Профилактическое лечение получали больные группы исследования до начала программы адъювантной химиотерапии, содержащей 5-фторурацил. В ходе исследования эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группе больных, получавших профилактическую терапию, развивались статистически значимо ($p = 0,036$) реже, чем в группе контроля. Они возникли у 2 человек (7,1%). Медиана времени возникновения данного осложнения составила 32 недели (24–40) от начала цитотоксической терапии. Поражения слизистой хорошо поддавались консервативной терапии. Адъювантная программа химиотерапии была проведена каждому больному в соответствии со схемой лечения, необходимости в увеличении времени между курсами не было, нарушения цикличности введения препаратов не возникало. У 19 пациентов (67,8%) антиген *Helicobacter pylori* в кале не обнаружен, что говорит о полной эрадикации бактерии. В группе контроля возникновение нежелательных явлений было значительно больше. Повреждения гастродуоденальной зоны были обнаружены у 9 больных (28,1%). Они возникали чаще в начале химиотерапии (в среднем на 23 неделе) и хуже поддавались лечению. Отсрочка очередного курса составила от 2 до 10 дней. Шанс развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов при проведении у них предварительного профилактического лечения уменьшался в 5,08 раза (95% ДИ — 1,01–26,32) по сравнению с больными, которым профилактика не проводилась.

Заключение: Исследование показало эффективность способа профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, проводимого до начала программы адъювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила. При его применении шанс развития повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов уменьшался в 5,08 раза. Разность частоты возникновения гастроинтестинальной токсичности с группой контроля составила 17,9% (7,1% против 28,1%). Полная эрадикация *Helicobacter pylori* была достигнута у 19 человек. Слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта лучше и быстрее поддавалась противоязвенному лечению, а увеличения периода между курсами химиотерапии не потребовалось.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.А. Ахатова, А.Н. Файрушина, Э.Л. Загидуллина, М.В. Кирюхина

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онко-логический диспансер им. проф. М.З. Сигала», Казань, Республика Татарстан

Эл. почта: akhtaliya@gmail.com

Цель: Оценка качества жизни, психоэмоционального статуса, уровня депрессии и тревоги, психологического стресса, а также формирование программы исследования качества жизни на фоне реабилитационных мер для пациентов, находящихся на терапии длительно (более 5 дней).

Материалы и методы: Всего было исследовано 50 мужчин (38%) и женщин (62%) с лимфопрлиферативными заболеваниями в возрасте от 18 до 87 лет, проходящих лечение в отделении химиотерапии № 2 РКОД. Нами использованы следующие методы: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — шкала, разработанная для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики; PSM-25 Лемура–Тессье–Филлиона (Lemur–Tessier–Fillion) — шкала, предназначенная для измерения феноменологической структуры переживаний стресса; EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) — опросник для оценки качества жизни.

Результаты: При сопровождении лечения занятиями ЛФК, психологическим консультировании отмечается снижение по показателям подвижности, боли/дискомфорта. Средние показатели состояния здоровья увеличились на 12%. Также по мере прохождения лечения было отмечено снижение уровня тревожности на 13,5%, повышение уровня депрессии на 7,4%. Важно отметить, что тяжесть наблюдаемых симптомов в процессе лечения непременно влияет на эмоциональный фон пациентов. Отмечалось снижение средних показателей психологического стресса на 7,5%.

Заключение: Результаты исследования показали, что изучение показателей качества жизни является дополнительным критерием эффективности терапии. Выявленные изменения показателей КЖ необходимо учитывать с целью проведения дифференцированных мероприятий, направленных на улучшение показателей КЖ.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

О.В. Курченкова^{1,2}, У.В. Харламова^{1,2}, А.О. Абдалов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Эл. почта: 89080812061@mail.ru

Цель: Провести оценку распространенности трофологической недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля.

Материалы и методы: Дизайн исследования: наблюдательное, аналитическое, одномоментное (поперечное). Обследовано 97 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинска. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Проводилась изучение показателей индекса массы тела, окружности плеча, толщины кожно-жировой складки трицепса. В качестве лабораторных маркеров нутритивной недостаточности определяли количество лимфоцитов периферической крови, уровень альбумина, общего белка, трансферина. Комплексная оценка трофологического статуса определялась, как сумма баллов, присваиваемых каждому изучаемому показателю в зависимости от степени его отклонения. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Различия для количественных данных между группами оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении долей применяли Z-критерий. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты: У 77 (72,6%) обследованных больных выявлены признаки нутритивного дефицита. Признаки гипотрофии обнаружены у 19 пациентов. Гипотрофия III степени не выявлена ни в одном из случаев, II степени — у 4 больных, I степени — у 15 пациентов. Отсутствие трофологической недостаточности диагностировано у 29 паллиативных онкологических больных. Вместе с тем, при детальном анализе выяснилось, что нормальный или повышенный индекс массы тела в ряде случаев ассоциируется с нарушением питательного статуса. Изучение трофологического статуса у онкологических больных паллиативного профиля показало разную значимость каждого изучаемого критерия. Изучение уровня общего белка, альбумина, количества лимфоцитов периферической крови позволяло чаще диагностировать нарушение питательного статуса в сравнении с соматометрическими показателями и значением трансферина.

Заключение: У онкологических пациентов паллиативного профиля нутритивные нарушения выявляются с высокой частотой. Соматометрические показатели нутритивного статуса не отражают в полной мере наличие трофологических нарушений. Снижение уровня альбумина, общего белка, количества лимфоцитов периферической крови позволяет чаще диагностировать нарушение питательного статуса в изучаемой группе пациентов. Вместе с тем, ни один из критериев нутритивной недостаточности не может быть использован изолированно. Лишь комплексный подход, основанный на использовании соматометрических

Сопроводительная терапия

и лабораторных критериев, позволит выявить и оценить выраженность трофологических нарушений.

**СОЧЕТАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО
НОВООБРАЗОВАНИЯ
И ХРОНИЧЕСКОГО ИНФЕКЦИОННОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЛЛИАТИВНЫХ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

О.В. Курченкова^{1,2}, У.В. Харламова^{1,2}, А.О. Абдалов¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: 89080812061@mail.ru

Цель: Изучение параметров нутритивного статуса у паллиативных пациентов со злокачественными новообразованиями во взаимосвязи с профилем терапевтической коморбидности.

Материалы и методы: В исследование было включено 97 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Всем пациентам было проведено лабораторно-инструментальное обследование, интегральная оценка нутритивного статуса. Комплексная оценка антропометрических показателей включала: измерение индекса массы тела по формуле ($ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$); окружности плеча (ОП); калиперметрический метод определения жировой ткани и тощей массы тела по методу Durnin–Womersley в стандартных точках с помощью калипера (адипометра). Производились расчеты: креатининовое значение индекса (КРИ) по формуле ($КРИ, \% = \text{экскреция креатинина за 24 ч, мг/рост, см} \times 100\%$); тощей массы тела (ТМТ) по формуле ($ТМТ (кг) = 0,029 \times \text{фактическая экскреция креатинина} \times 7,39$); идеальной массы тела по Robson по формуле для мужчин $IBW = 52,19 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$, для женщин $IBW = 49,17 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$; прогностический нутритивный индекс (Prognostic Nutritional index, PNI) $= 10 \times \text{альбумин сыворотки (г/децилитр)} \times 0,005 \times \text{число лимфоцитов}$; обхват плеча — измеряется перпендикулярно оси плеча так, чтобы верхний край ленты касался заднего угла подмышечной впадины, ленту замыкают на наружной поверхности руки.

Результаты: Медиана возраста обследованных пациентов составила 61 год. В группе обследованных у 28 (28,8%) больных выявлен анемический синдром. Анемия легкой степени отмечалась у 14 (14,4%) пациентов, средней степени — у 10 (10,3%) больных, у 4 (4,1%) больных диагностирована анемия тяжелой степени. Признаки нутритивной недостаточности выявлены у 29 (29,8%) онкологических больных паллиативного профиля. У 5 пациентов (5,15%) выявлена тяжелая степень нутритивной недостаточности,

у 10 (10,3%) — средняя степень, у 14 (14,4%) — легкая степень. Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие высокой коморбидности — у 52 (53,6%) обследованных. Среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) гипертоническая болезнь отмечалась у 62,2% пациентов; ишемическая болезнь сердца — у 18,9% больных; перенесенный инфаркт миокарда — у 2,7% обследованных; нарушения сердечного ритма документированы в 13,5% случаев; сахарный диабет отмечался у 21,6% больных, хроническая обструктивная болезнь легких — 10,8% пациентов, хроническая болезнь почек — в 24,3% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 8,1% обследованных больных. При этом у 18 (24,3%) больных выявлено сочетание трех ХНИЗ; у 14 (19%) больных — сочетание двух ХНИЗ, у 20 (27%) — один вид ХНИЗ. В подгруппе пациентов с отягощенным профилем терапевтической коморбидности достоверно чаще отмечалась анемия, гипоальбуминемия, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение показателей уровня мочевины, креатинина. Сравнение изученных антропометрических и калиперметрических показателей не выявило значимой разницы в подгруппах в зависимости от наличия нутритивной недостаточности.

Трактовка изменений компонентного состава тела показала тенденцию к росту КРИ у пациентов со ЗНО паллиативного профиля с ХНИЗ. Тенденция к уменьшению ТМТ в указанной когорте может свидетельствовать о развитии синдрома гиперметаболизма (белково-энергетической недостаточности). При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлена взаимосвязь между наличием ХНИЗ терапевтического профиля у онкологических пациентов паллиативного профиля и КРИ ($R^2 = 0,09$, $p = 0,071$), весом ($R^2 = 0,22$, $p = 0,003$), ИМТ ($R^2 = 0,21$, $p = 0,003$), ТКЖС трицепса ($R^2 = 0,09$, $p = 0,070$), ТКЖС лопатки ($R^2 = 0,11$, $p = 0,050$), ТКЖС живота ($R^2 = 0,15$, $p = 0,050$), ТКЖС бедра ($R^2 = 0,22$, $p = 0,050$), наличием анемии ($R^2 = 0,22$, $p = 0,008$), уровнем гемоглобина ($R^2 = 0,17$, $p = 0,021$), СКФ ($R^2 = 0,20$, $p = 0,019$).

Заключение: Интегральный анализ показателей трофологического статуса выявил наличие достоверных признаков нутритивной недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля. Сочетание злокачественного новообразования и хронического инфекционного заболевания усугубляет нарушения нутритивного статуса.

**ПРИМЕНЕНИЕ ГАСТРОТОКСИЧНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Я.А. Якименко, В.В. Кутуков, В.В. Антонян, М.А. Газиев

Место работы: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия
Эл. почта: maleeva.yaroslavna@yandex.ru

Цель: Определение оптимального способа профилактики нежелательных явлений со стороны гастродуоденальной зоны вовремя гастротоксичной химиотерапии.

Материалы и методы: При написании обзора проанализировано 37 статей, посвященных сопроводительной терапии онкологических больных, а также профилактике и лечению эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта.

Результаты: В современной практике онколога широко применяется множество препаратов, способствующих возникновению поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: 5-фторурацил, доцетаксел, капецитабин и др. Наличие эрозивно-язвенных поражений слизистой гастродуоденальной зоны у больных, получающих химиотерапию, является причиной отсрочки очередного курса лечения, завершения программы химиотерапии, снижения стандартных доз цитостатиков. Все это снижает эффективность противоопухолевой терапии, а также негативно влияет на качество жизни пациентов. К факторам, имеющим значение в развитии данных поражений, относят инфекционный. Воспалительная реакция, развивающаяся в результате воздействия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на слизистую, создает предпосылки для повреждения желудочного эпителия. В результате патогенетического действия *H. pylori*, усиливаются факторы агрессии и ослабевают факторы защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Инфицированность *H. pylori* служит основанием для проведения антихеликобактерной терапии с целью профилактики острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны независимо от макроскопических изменений слизистой, а также степени микробной обсемененности. Успешная эрадикация *H. pylori* обуславливает снижение воспалительного процесса, частичную коррекцию нарушений желудочной секреции и ослабление местных факторов агрессии слизистой оболочки пищеварительного тракта.

В современной медицинской практике с целью эрадикации *H. pylori* используется комплексная терапия, которая не только уничтожает *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, но и снижает кислотообразующую функцию желудка. Принимая во внимание значимость кислотно-пептического и инфекционного факторов при возникновении повреждений гастродуоденальной слизистой, патогенетически обоснованным будет профилактическое применение у больных, получающих цитотоксическое лечение, антисекреторных и антихеликобактерных препаратов. В соответствии с VI Национальными рекомендациями по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, предпочтение следует отдать антихеликобактерной терапии первой линии, в которую входят ингибитор протонной помпы рабепразол, амоксициллин, джозамицин и пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Данные препараты являются оптимальными для применения у онкологических больных. Рабепразол ввиду особенностей

метаболизма в системе цитохромов P450 имеет низкий потенциал взаимодействия с другими фармакологическими препаратами, что является существенным преимуществом для его выбора у пациентов с полипрагмазией. Благодаря своим уникальным характеристикам фармакокинетики и фармакодинамики он обеспечивает быстрое и стойкое устранение симптоматики. Кроме того, у рабепразола выявлены специальные характеристики (собственный антихеликобактерный эффект, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка), которые обеспечивают дополнительные преимущества при эрадикации *H. pylori*. Амоксициллин — ключевой компонент в схемах эрадикации *H. pylori* первой линии. Э тот антибиотик обладает рядом уникальных свойств. Прежде всего, это высокая активность против *H. pylori*, реализующаяся за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушения синтеза микробной стенки. Важной отличительной чертой амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у *H. pylori*. Из антибактериальных препаратов с антихеликобактерной активностью помимо амоксициллина был выбран макролид — джозамицин. Он устойчив в кислой среде желудка, а вследствие низкой степени связывания с белками очень хорошо проникает в различные ткани, оказывая бактериостатическое действие путем соединения с S50- и S70-фракциями рибосом бактерий и блокирования синтеза белка. Джозамицин воздействует на патогены, расположенные внутриклеточно. При этом, вследствие более сложной структуры в отличие от других антибиотиков он не выталкивается из клетки наружу. Применение в схеме амоксициллина, который воздействует на поверхностно расположенные микроорганизмы и джозамицина, способного уничтожать внутриклеточные патогены, позволяет достичь более полного уничтожения *H. pylori*. Для джозамицина характерен преимущественно внепочечный путь выведения из организма.

Также он обладает меньшей частотой и профилем нежелательных реакций, не оказывает стимулирующего влияния на моторику кишечника, поэтому лучше переносится пациентами. Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне пребиотической и пробиотической терапии. Для улучшения переносимости терапии и комплаенса больного в схему включается пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в течение 1 месяца. Механизм действия пробиотиков на инфекцию *H. pylori* и их синергизм с эрадикационной терапией полностью не изучен. Пробиотические штаммы способствуют блокаде уреазы *H. pylori*, снижению адгезии *H. pylori* к желудочным эпителиоцитам и подвижности *H. pylori*. Кроме того, пробиотики снижают частоту возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемых антихеликобактерным лечением, устраняют синдром избыточного бактериального роста.

Продолжительность антихеликобактерной терапии должна составлять 10 дней перед предстоящим гастроток-

Экспериментальная онкология

сичным режимом химиотерапии. По окончании эрадикационной терапии возможно продолжение применения ингибитора протонной помпы рабепразола, а также гастропротектора ребамипида на протяжении 3–6 месяцев программы химиотерапии. Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности. Ребамипид представляет собой производное хинолинов и оказывает как гастро-, так и энтеропротективный эффект. Он обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта за счет стимуляции синтеза простагландинов E2 и I2 и ингибиторов продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышает синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка, способствует снижению адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам. Длительный прием ребамипида (в течение 12 месяцев) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, нормализуется проницаемость слизистой оболочки, повышается секреция желудочной слизи. Препарат может быть использован для продолжения лечения после окончания эрадикационной терапии, так как он способствует улучшению репаративных процессов в слизистой оболочке желудка.

Заключение: Представленная схема антихеликобактерной и гастропротективной терапии с применением предлагаемых нами пероральных форм препаратов удобна в использовании у больных, может применяться амбулаторно, не требует постоянного наблюдения медицинского персонала за пациентом, имеет низкий риск перекрестного взаимодействия с другими лекарствами, высокий профиль безопасности, а главное — направлена на комплексную профилактику возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с новообразованиями, получающих длительную гастротоксичную химиотерапию.

■ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА
ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТРАЦИКЛИН-
СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ**

М. К. Ибрагимова, Е. А. Кравцова, Н. В. Литвяков

Место работы: НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» — НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Цель: Целью работы является изучение изменения CNA (copy number aberration) — генетического ландшафта опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа под действием антрациклин-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии (НХТ) для выявления групп потенциальных CNA-маркеров объективного ответа и CNA-маркеров прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования.

Материалы и методы: В исследование включено 35 больных люминальным В HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ) IIA–IIIB стадии с морфологически верифицированным диагнозом. Все пациентки получали 4–8 курсов НХТ по схемам FAC/AC, САХ. Для анализа аберраций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности CytoScan™ HD Array (Affymetrix (USA)). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ “Statistica 8.0” (StatSoft Inc., USA).

Результаты: В рамках изучения особенностей CNA-ландшафта опухоли до лечения был проведен анализ распределения частот CNA в группе пациенток, включенных в исследование, в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию. В исследуемой группе больных у 23 пациенток зарегистрирована частичная или полная регрессия опухоли (группа 1 — до лечения, группа 1.1 — после НХТ), у 12 больных — стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса (группа 2 — до лечения, группа 2.1 — после НХТ). В результате сравнения частот встречаемости CNA в 1 и 2 группах показано, что наличие объективного ответа на НХТ в группе 1 наблюдалось при большем количестве делеций (78,3%) в 11q22.3 и 11q23.1 регионах по сравнению с пациентками группы 2 (частота делеций 15,0%) ($p = 0,00238$). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве предиктивного маркера объективного ответа при применении в режиме предоперационной химиотерапии антрациклин-содержащих схем лечения. Сравнение частот CNA в группе с частичной и полной регрессией опухоли при применении антрациклин-содержащих схем НХТ после лечения: в локусах 1q32.1 и 1q32.2 частота амплификаций статистически значимо снизилась с 82,6% в опухоли до лечения до 41,7% в опухоли после лечения ($p = 0,0001$). Также в процессе проведения НХТ частота делеций снизилась в локусах 17p13.3 и 17p13.1 (78,3% до НХТ и 30,4% после лечения, соответственно; $p = 0,00023$). Сравнение частот CNA в группе со стабилизацией и прогрессированием опухолевого процесса при применении антрациклин-содержащих схем НХТ после лечения: в 6p12.2 регионе частота амплификаций увеличилась с 0% в опухоли до лечения до 25,0% в опухоли после проведения НХТ ($p = 0,001$). Также в процессе проведения НХТ частота делеций увеличилась в локусе 6p11.1 (0% до НХТ и 25,0% после НХТ, соответственно; $p = 0,001$). Далее был проведен анализ распределения частот CNA в группах пациенток до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования. В исследуемой группе у 13 пациенток (37,1%) зарегистри-

ровано возникновение гематогенного метастазирования (среднее время $45,7 \pm 0,4$ мес. (min-max: 4–130)).

В результате сравнения частот встречаемости CNA после лечения показано, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в 9p22.2 регионе (0% до лечения/38,5% после НХТ) ($p = 0,00229$). Также установлено, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве делеций в 9p21.3 регионе (0% до лечения/23,1% после НХТ) ($p = 0,053$). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования у больных люминальным В РМЖ при назначении антрациклин-содержащих схем НХТ. Для оценки показателей безметастатической выживаемости в зависимости от выявленных потенциальных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования при применении антрациклин-содержащих схем НХТ были построены кривые выживаемости по методу Каплана–Майера. Были показаны статистически значимые различия в группе пациентов с наличием в опухоли амплификаций в 9p22.2 локусе ($p = 0,003$) и делеций в локусе 9p21.3 ($p = 0,03$).

Заключение: Рассмотрены изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы под действием антрациклин-содержащих схем неоадъювантной химиотерапии и выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа (частоты делеций в 11q22.3 и 11q23.1 локусах) и прогностические CNA-маркеры возникновения гематогенного метастазирования (наличие амплификаций в 9p22.2 локусе и делеций в локусе 9p21.3) для пациенток с люминальным В HER2-РМЖ.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 22-25-00499 «Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе предоперационного лечения при различных схемах химиотерапии»).

ОТКРЫВАЯ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ: ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И АМПЛИФИКАЦИИ ОПУХОЛЬ- ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ АДОПТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

А.А. Богданов, А.А. Корнев, А.О. Данилов, Ан.А. Богданов,
В.В. Егоренков, Н.М. Волков, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель: Терапия опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (ОИЛ) относится к адоптивной клеточной терапии

и применима к лечению различных типов рака, включая меланому, рак молочной железы, колоректальный рак, рак легкого и т. д. Терапия ОИЛ имеет уникальные преимущества при лечении солидных опухолей по сравнению с другими методами клеточной терапии благодаря широкому репертуару клональности Т-клеточных рецепторов, высокой опухолевой специфичности и низкой нецелевой токсичности. Кроме этого, терапия ОИЛ обладает хорошим потенциалом эффективности даже в случае резистентных опухолей, включая резистентность к таргетным ингибиторам и ингибиторам иммунных контрольных точек. Например, в случае меланомы многочисленные клинические исследования показали, что частота объективных ответов на терапию ОИЛ составляет 40–70%, при этом для рефрактерной меланомы у 10–15% пациентов наблюдается устойчивый полный регресс. Технология терапии ОИЛ состоит из этапов удаления опухоли, выделения из ее фрагментов ОИЛ, активации и амплификации ОИЛ in vitro, очистки, анализа и введения пациенту, предварительно прошедшему процедуру лимфодеплеции, полученного аутологичного биомедицинского клеточного продукта (БМКП) в комбинации с высокими дозами интерлейкина 2. Цель настоящей работы заключалась в разработке первой отечественной лабораторной технологии получения БМКП ОИЛ для пациентов с распространенной меланомой.

Материалы и методы: В работе использовали операционный материал от пациентов с распространенной меланомой. Были подобраны оптимальные условия среды культивирования, приводящие к элиминации клеток опухоли и стабильному получению жизнеспособных ОИЛ в количестве не менее 10^5 клеток. Быструю амплификацию выделенных ОИЛ осуществляли в присутствии фидерных клеток — гамма-облученных дозой 50 Гр клеток периферической крови здоровых добровольцев. Активацию ОИЛ проводили добавлением анти-CD3 антитела (клон ОКТ3), интерлейкина 2. Использовали стандартные культуральные флаконы. После достижения клинически значимых количеств жизнеспособных ОИЛ ($\geq 10^9$) культивацию продолжали до выхода клеток на плато пролиферации. Иммуноферментным анализом определяли активность ОИЛ — продукцию ОИЛ интерферона гамма (ИФН γ) при их со-культивации с клетками опухоли. С помощью проточной цитометрии определяли распределение ОИЛ по кластерам дифференцировки. Процедуру очистки ОИЛ от элементов среды культивирования осуществляли седиментационным методом, после чего перемещали ОИЛ в пакет для инфузий в растворе Рингера — получали БМКП ОИЛ.

Результаты: Для 5 пациентов с распространенной меланомой был выполнен полный цикл получения БМКП ОИЛ. Среднее время получения БМКП ОИЛ от момента взятия операционного материала составило 52,8 суток (45–56), включая среднее время от момента взятия операционного материала до начала быстрой амплификации 17,6 суток (17–19) и среднее время быстрой амплификации 31,4 суток (28–32). Среднее количество жизнеспособных ОИЛ в по-

Экспериментальная онкология

лученных БМКП составило 4×10^9 клеток ($1 \times 10^9 - 8 \times 10^9$), жизнеспособность ОИЛ 97% (96,5–98). Полученные ОИЛ имели следующее распределение по кластерам дифференцировки: CD3 + — (85–98) %, среди них CD8 + — (32–85) %, CD4 + — (2–63) %, CD25 + FoxP3 + (Т-регуляторные клетки) — не более 0,2%. Продукция ИФН γ в амплифицированных ОИЛ при их со-культивации с аутологичными опухолевыми клетками составила 110–985 пг/мл, превосходя более чем в 2 раза продукцию ИФН γ активированными ОИЛ без со-культивации.

Заключение: Терапия солидных опухолей ОИЛ является перспективной высокотехнологичной персонализированной иммунотерапией рака. Нами разработана первая российская лабораторная технология получения БМКП ОИЛ для пациентов с распространенной меланомой. Работа выполнена в рамках государственного задания Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга для ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»

ОБЗОР И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ ПРЕПАРАТОВ ^{131}I -МИБГ (AZEDRA) И ^{177}Lu -DOTATATE (LUTATHERA) И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАР ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. В. Антонюк, Ю. В. Кожухар, Т. М. Иванова, А. В. Синолиц

Место работы: ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва, Россия

Эл. почта: mighty-mouser@yandex.ru

Цель: Оценить целесообразность разработки и производства в России препаратов для лечения нейроэндокринных опухолей ^{131}I -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE.

Материалы и методы: Обзор научных публикаций и официальной информации.

Результаты: Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенные заболевания, способные образовываться во всей диффузной эндокринной системе. НЭО часто обнаруживаются в гастроэнтеропанкреатической и дыхательной системах. Существуют НЭО различных вариаций. Феохромоцитома (РСС) и параганглиома (PLG) считаются редкими НЭО, выживаемость при которых в срок 5 лет составляет 12%. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. С учетом статистических данных по миру, в нашей стране ежегодно может выявляться до 7350 пациентов с НЭО.

Выбор между $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -МИБГ и ^{177}Lu -DOTATATE производится по карте распределения диагностического аналога. Наиболее важными факторами при выборе препарата являются состояние костного мозга и вероятность развития

катехоламинового/гипертонического криза. Также важно определить состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма, эхокардиограмма), поскольку повышенный уровень катехоламинов или метанефринов может приводить к сердечно-сосудистым нарушениям. За функцией почек следует наблюдать при применении обоих препаратов. При наличии опухоли в печени, значимых различий в эффекте от применения препаратов также не наблюдается. У пациентов с пониженной активностью костного мозга, с нарушениями функций почек или костного мозга, дозиметрия низких доз терапевтических препаратов может применяться для оценки эффективности терапии.

Заключение: В настоящее время, хотя НЭО и считаются орфанными заболеваниями, число выявляемых случаев стабильно возрастает, что может быть связано как с влиянием неблагоприятных факторов на здоровье населения, так и с ростом доступности высокотехнологичных методов диагностики заболеваний. В ряде случаев наиболее эффективной оказывается терапия ^{131}I -МИБГ, в прочих случаях — ^{177}Lu -DOTATATE, а в некоторых случаях может потребоваться терапия обоими препаратами, при этом ^{131}I -МИБГ предпочтительно применять для лечения детей, а ^{177}Lu -DOTATATE — для лечения взрослых. Для выбора подходящей терапии, оценки ее эффективности и расчета эффективной дозы для каждого пациента целесообразно производить предварительное исследование, соответственно, с применением в качестве диагностического средства малых доз ^{131}I -МИБГ (ОФЭКТ) или ^{68}Ga -DOTATATE (ПЭТ) (или его аналогов для ОФЭКТ). Таким образом, целесообразно наличие на рынке обоих рассматриваемых препаратов, причем с соответствующей диагностической парой.

МУЛЬТИВАЛЕНТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ DR5 И VEGFR2 ПОДАВЛЯЕТ РОСТ И АНГИОГЕНЕЗ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. В. Яголович^{1,2}, А. А. Исакова^{1,2}, А. А. Артыков¹, А. А. Панкратов³, Е. А. Плотникова³, Г. В. Трунова³, В. А. Хохлова³, Д. А. Долгих^{1,2}, М. Э. Гаспарян¹

Место работы: 1. ГНЦ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН», Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» Москва, Россия; 3. МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: anne-gor2002@yandex.ru

Цель: Разрушение сосудистой системы опухоли является актуальной терапевтической стратегией, поскольку опухолевый ангиогенез способствует прогрессированию заболевания. Однако адаптивная резистентность к существующим антиангиогенным препаратам, нацеленным

на путь VEGF/VEGFR, требует выявления дополнительных мишеней для повышения терапевтической эффективности. В этом аспекте перспективным является параллельное нацеливание на сигнальный путь цитокина TRAIL — важный компонент иммунной системы, принимающий участие в иммунобиологическом надзоре за опухолями, отслеживании и избирательном устранении трансформированных клеток. Цель исследования заключалась в разработке стратегии двойного нацеливания на злокачественные клетки и сосудистое микроокружение опухоли с помощью мультивалентного рекомбинантного белка на основе цитокина TRAIL.

Материалы и методы: Был разработан мультивалентный гибридный белок SRH-DR5-B-iRGD, содержащий антиангиогенный VEGFR2-специфичный пептид SRH на N-конце и опухоли-специфичный пептид iRGD на C-конце рекомбинантного рецептор-селективного варианта цитокина TRAIL DR5-B, специфичного к рецептору DR5. Сродство гибридного мультитаргетного лиганда к рецепторам-мишеням определяли методом иммуноферментного анализа. Изменение скорости интернализации рецептора DR5 при связывании с гибридным лигандом определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. Противоопухолевую эффективность оценивали *in vitro* на клеточных линиях карциномы поджелудочной железы, глиобластомы и первичных нейросферах глиобластомы человека, и *in vivo* на ксенотрансплантатной модели на основе линии глиобластомы человека U87 в иммунодефицитных мышах Nude. Действие гибридного лиганда на сосудистую сеть опухоли оценивали с помощью иммуногистохимического окрашивания на маркер эндотелия CD31.

Результаты: Показана аффинность мультитаргетного лиганда SRH-DR5-B-iRGD к целевым рецепторам VEGFR2, DR5 и интегрину $\alpha\text{v}\beta 3$ в наномолярном диапазоне. Гибридный лиганд SRH-DR5-B-iRGD стимулировал DR5-опосредованную гибель опухолевых клеток по каспазо-зависимому механизму, и способствовал ускоренной интернализации рецептора DR5. SRH-DR5-B-iRGD оказывал повышенное цитотоксическое действие *in vitro* на опухолевые клеточные линии и первичные нейросферы глиобластомы человека. Торможение роста опухолевых ксенотрансплантатов глиобластомы U87 *in vivo* под действием SRH-DR5-B-iRGD составило в среднем 80%, при этом продолжительность жизни животных с опухолевыми ксенотрансплантатами увеличивалась вдвое. Важно отметить, что SRH-DR5-B-iRGD ингибировал васкуляризацию опухоли: была отмечена неравномерность распределения капилляров среди клеток опухоли с образованием бессосудистых участков, уменьшение скоплений сосудов, снижение степени их ветвления и неполноценное формирование сосудистых стенок.

Заключение: Параллельное нацеливание на рецептор VEGFR2 посредством эффекторного пептида SRH, а также на интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ /NRP-1 посредством пептида iRGD наряду с активацией рецептора DR5 обусловило выраженный двойной противоопухолевый и антиангиогенный эффект.

Таким образом, одновременное воздействие на молекулярные пути DR5 и VEGFR2 с помощью мультивалентного гибридного белка SRH-DR5-B-iRGD может послужить основой нового терапевтического подхода для лечения солидных опухолей.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-14-00224, <https://rscf.ru/project/21-14-00224/>.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ГЕНОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ

П. С. Шило¹, М. Л. Степанова², А. А. Захаренко³

Место работы: 1. ООО «Лакта клиника», Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: polinashilo0@gmail.com

Цель: Одной из возможностей улучшения прогноза у онкологических пациентов с исчерпанными терапевтическими опциями является применение методик геномного профилирования опухоли с помощью таргетного секвенирования (NGS) и назначение молекулярно-направленной терапии на основании результатов тестирования. Целью данной работы является оценка эффективности данного подхода в условиях реальной клинической практики на примере в рамках одной клиники.

Материалы и методы: Была проведена ретроспективная оценка данных пациентов, которым было выполнено таргетное секвенирование в условиях онкологического подразделения клиники Лакта. Проанализированы результаты выполненного таргетного секвенирования и терапия, назначенная пациентам с сентября 2019 по август 2023 года. Были рассмотрены клинические характеристики пациентов, ответ на лечение и мутационный профиль. Основными интересующими параметрами были факт выявления таргетируемых альтераций, назначение молекулярно-направленной терапии и частота контроля над заболеванием.

Результаты: В исследование были включены данные 83 пациентов с распространенными формами солидных опухолей, которым было выполнено таргетное секвенирование. Превалирующей категорией оказались пациенты с опухолями ЖКТ ($n = 29$, 34,9%), раком молочной железы ($n = 16$, 19,3%), гепатобилиарными опухолями ($n = 14$, 16,9%), гинекологическими опухолями ($n = 10$, 12,0%). У 27% паци-

Экспериментальная онкология

ентов была выявлена по меньшей мере одна клинически значимая альтерация, и у 53 % ($n = 40$) из них альтерации оказались потенциально таргетируемыми. Лечение на основе обнаруженных альтераций было проведено в 9,6 % случаев ($n = 8$), и у 4 пациентов (2 пациента с раком яичников, 2 пациента с раком толстой кишки и 1 пациентка с раком молочной железы) был зарегистрирован клинически значимый ответ.

Заключение: Геномное профилирование выявило потенциально таргетируемые альтерации примерно у четверти пациентов с распространенными солидными опухолями, и у половины этих пациентов на основании данных теста были идентифицированы дополнительные терапевтические опции.

ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

М. С. Алхусейн-Кулягинова¹, М. А. Додохова¹, О. В. Воронина^{1,2}, М. В. Гулян¹, Н. Д. Власова¹, И. М. Котиева¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 2. ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: dodohova@mail.ru

Цель: Целью данного исследования является сравнительная оценка влияния бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенилтиолат) диметилолова (Me-3) в суммарной дозе 375 мг/кг на изменение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в первичном опухолевом узле при десятикратном внутрибрюшинном введении мышам-самкам линии C57BL/6 с перевивной меланомой B16 в классическом и отсроченном введении.

Материалы и методы: Исследование было выполнено на мышках-самках линии C57BL/6 в возрасте 8 недель, массой 21–22 г. Субстанция Me-3 в суммарной дозе 375 мг/кг вводилась десятикратно внутрибрюшинно в классическом (через 48 ч после перевивки) и в отсроченном (после пальпаторного определения первичных узелков опухоли на месте введения, на 8 сутки после перевивки) режимах. Контрольной группе 1 % раствор желатина вводился в эквивалентных режимах и объемах. Эвтаназию производили на гильотине на 18 сутки после перевивки опухолевых клеток. Оценку ИГХ-реакции проводили с использованием полуколичественного метода, по интенсивности реакции: 0 баллов — отсутствует, 1 балл — слабая, 2 балла — умеренная, 3 балла — выраженная. Подсчет позитивно окрашенных клеток выполняли в 10 полях зрения при увеличении 200 и рассчитывали среднее арифметическое.

Результаты: В результате изучения экспериментального материала установлено: в 100 % полей зрения при введении носителя экспрессия VEGF в опухолевых клетках и эндотелии сосудов первичного узла являлась выраженной (3 балла), в 73 % полей зрения при классическом варианте введения — слабо выраженной (1 балл), в 57 % полей зрения при метрономном варианте введения — умеренно выраженной (2 балла) с увеличением площади некроза первичной опухоли на 24 %.

Заключение: На основании полученных результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что изучаемый кандидат в лекарственные средства противоопухолевой группы бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенилтиолат) диметилолова (Me-3) в суммарной дозе 375 мг/кг обладает влиянием на процессы неоангио- и неоваскулогенеза при длительном классическом и отсроченном введении, что является основанием для продолжения исследований гибридных оловоорганических соединений.

ВЛИЯНИЕ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА 27 НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОН-ИНДУЦИРОВАННОМ АПОПТОЗЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ JURKAT

О. Л. Носарева, Е. А. Степовая

Место работы: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Эл. почта: olnosareva@yandex.ru

Цель: Оценить роль белка теплового шока 27 в изменении состояния системы глутатиона при дексаметазон-индуцированном апоптозе опухолевых клеток линии Jurkat.

Материалы и методы: Объектом исследования служила опухолевая клеточная линия Jurkat, полученная из Института цитологии РАН (Россия). Культивирование опухолевых клеток линии Jurkat проводили суспензионным методом в полной питательной среде RPMI-1640. Для достижения поставленной цели использовали ингибитор Hsp27-5-(5-этил-2-гидрокси-4-метоксифенил) (KRIBB3) ("Sigma-Aldrich", США) в конечной концентрации 0,1 мкМ и/или индуктор апоптоза дексаметазон (DEX) ("Sigma-Aldrich", США) в конечной концентрации 10 мкМ в течение 18 ч при 37°C и в 5%-й атмосфере CO₂. Количество апоптотических клеток оценивали методом проточной цитометрии с применением FITC-меченного аннексина V и пропидия йодида. Используя первичные моноклональные антитела к фосфорилированной форме Hsp27 ("Sigma-Aldrich", США) в разведении 1:2000, определяли содержание Hsp27 с помощью вестерн-блотт анализа. Внутриклеточную концентрацию восстановленного и окисленного глутатиона методом каталитической рециркуляции и блокирования SH-группировок трипептида 2-винилпиридином ("Wako", Япония), с дальнейшим взаимодействием

глутатиона с 5,5'-дитио-бис (2-нитробензойной) кислотой ("Sigma-Aldrich", США) и образованием продукта реакции с характерным максимумом поглощения при 412 нм, активность глутатионредуктазы — НАДФН-зависимому восстановлению окисленной формы глутатиона ("Sigma-Aldrich", США) и глутатионпероксидазы — по способности катализа реакции восстановленного глутатиона ("Sigma-Aldrich", США) с гидроперекисью т-бутила ("Sigma-Aldrich", США) определяли спектрофотометрически. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты: При одновременном добавлении в среду культивирования клеток линии Jurkat KRI BB3 и DEX нами было получено значимое увеличение числа аннексин-положительных клеток в 12 раз ($p < 0,05$), активности глутатионредуктазы в 4 раза ($p < 0,05$) на фоне сопоставимых значений параметров содержания восстановленного, окисленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы по сравнению с показателями в интактных опухолевых клетках (количество аннексин V-положительных клеток 5,20 (4,00–5,60) %; содержание восстановленного глутатиона 2,051 (1,927–2,314) нмоль/мг белка; концентрация окисленного глутатиона 0,164 (0,150–0,190) нмоль/мг белка; активность глутатионредуктазы 119,45 (96,30–162,74) нмоль/мин × мг белка; активность глутатионпероксидазы 10,54 (8,18–12,20) мкмоль/мин × мг белка). Содержание Hsp27 при воздействии KRI BB3 и DEX не имело статистически значимых различий относительно показателя в интактной группе опухолевых клеток линии Jurkat (содержание Hsp27 2,890 (2,340–2,993) у. е.).

При анализе полученных результатов в опухолевых клетках линии Jurkat, культивированных в присутствии KRI BB3, нами было установлено значимое увеличение концентрации окисленного глутатиона в 5 раз ($p < 0,05$) и снижение содержания Hsp27 в 2 раза ($p < 0,05$) относительно значений в группе опухолевых клеток, инкубированных при одновременном добавлении KRI BB3 и DEX. Количество аннексин V-положительных клеток, содержание восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы были сопоставимы с аналогичными показателями в опухолевых клетках, культивированных при одновременном добавлении KRI BB3 и DEX.

Заключение: Полученные результаты указывают на участие белка теплового шока 27 в изменении состояния системы глутатиона при дексаметазон-индуцированном апоптозе опухолевых клеток линии Jurkat. Изменение содержания окисленного глутатиона может быть связано с его участием в процессах глутатионилирования и изменения функций белков-регуляторов апоптотической гибели опухолевых клеток линии Jurkat.

ПРЕИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ И ФДТ

Н.В. Черникова, Е.В. Вереникина, В.П. Никитина,
Ю.А. Порываев, А.П. Меньшенина

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: chernicova@rambler.ru

Цель: Изучить эффективность ФДТ при лечении преинвазивного рака шейки матки.

Материалы и методы: В работе проанализированы 55 историй больных, пролеченных по поводу преинвазивного рака шейки матки методом ФДТ. Возраст пациенток варьировал от 21 до 54 лет. Были сформированы 2 группы пациенток в зависимости от локализации поражения: первая группа — поражение располагалось на эктоцервиксе (30 больных), вторая группа — поражение затрагивало эндоцервикс (25 больных). На догоспитальном этапе пациенткам выполнялось УЗИ гениталий, расширенная кольпоскопия, забор материала в т. ч. для генотипирования ВПЧ. Идентификация ВПЧ методом полимеразной цепной реакции.

Результаты: У 37 (82%) пациенток выявлены высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56), при этом у оставшихся 18 человек ВПЧ выявлено не было. Всем пациенткам сеансы ФДТ проводились с использованием полупроводникового лазера «Латус» мощностью до 3 Вт с использованием световода диффузного типа с рассеивающим диффузором однократного применения для облучения эктоцервикса, а так же световод диффузного типа с цилиндрическим диффузором при локализации процесса в цервикальном канале. В качестве фотосенсибилизатора применяли «Хлорин Е6». Всем пациенткам было проведено от 3 до 6 сеансов ФДТ до подтверждения эффекта выздоровления (УЗИ гениталий, контрольная расширенная кольпоскопия с забором контрольных анализов: цитологическое исследование, биопсия) критериями эффективности лечения являлись нормализация кольпоскопической картины, отсутствие атипических клеток при цитологическом исследовании, элиминация вируса ВПЧ по данным ПЦР. В первой группе больных нормальная цитограмма были у 84% больных, во второй — у 88%. Результаты ВПЧ-тестирования через 3 мес. выявили положительную реакцию у 9,1%. Контрольное обследование больных проводилось через 6 и 12 месяцев. При этом ВПЧ-тестирование показало наличие ВПЧ у 2,8% в первой группе и у 3,2% во второй. Изменений в цитограмме через 6 и 12 мес. выявлено не было. Максимальный срок наблюдения составил 5 лет. За данный период времени три пациентки репродуктивного возраста родили доношенных детей.

Заключение: Методика ФДТ показывает хорошие результаты лечения пациенток с начальной опухолевой патологией шейки матки и позволяет не только сохранить анатомическую целостность гениталий, но и реализовать репродуктивные возможности пациенток.

Экспериментальная онкология

**СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ СОЗДАНИЯ
ОРТОТОПИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ
КАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ**

С.В. Гурова, А.С. Гончарова, Т.М. Кечерюкова, А.В. Галина,
Д.В. Ходакова, Е.Н. Колесников.

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: gurova.sophie@gmail.com

Цель: Сравнить инъекционный и имплантационный методы создания ксенографта первичного рака печени in vivo.
Материалы и методы: Данное исследование проводилось на базе испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Эксперимент проводили на самцах мышей линии Balb/c Nude в возрасте 10–12 недель. В соответствии с методом создания модели, животных распределили на две группы (n = 8 для каждой группы).

Для создания ксенографта рака печени инъекционным методом клетки линии HepG2 культивировали в среде DMEM с добавлением 10% FBS при температуре 37°C и атмосфере 5% CO₂. Затем культуру клеток в количестве 3 × 10⁶ инокулировали мышам в левую долю печени. Для создания ксенографта рака печени имплантационным методом предварительно ввели мышам клеточную суспензию линии HepG2 в количестве 5 × 10⁶ подкожно в правый бок для создания опухолевого узла. По достижению подкожных узлов оптимальных размеров (1–1,5 см в диаметре), животных эвтаназировали, выделили новообразование, разделили на небольшие фрагменты и трансплантировали в печень. По достижению гемостаза печень возвращали в брюшную полость, а операционную рану ушивали непрерывным швом. Измерение размеров опухолевых узлов проводили в ходе диагностической лапаротомии при помощи штангенциркуля на 14 сутки.

Результаты: Согласно полученным результатам, имплантационный метод создания ксенографта продемонстрировал удовлетворительный результат: приживаемость опухолевого материала составила 100%, показатель выживаемости — 100%, все новообразования были сформированы в виде узлов округлой формы. Тогда как инъекционный метод показал неудовлетворительный результат: клеточная суспензия либо вытекала через прокол, тем самым контаминировав всю брюшную полость, в связи с этим ксенографт менял заданную локализацию и показатель приживаемости оказался значительно ниже, нежели у имплантационного метода, и составил 50%, большинство опухолевых узлов имели форму вытянутых образований с неровными краями.

Заключение: В рамках нашего исследования подверглись сравнению способы создания ксенографта первичного рака печени in vivo путем инъекции и имплантации опухолевого материала. Проанализировав полученные данные

можно сделать вывод, что наиболее эффективным методом создания ксенографта является имплантационный.

**ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ
ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ
В ДОЗЕ 10 ИЗОГР**

Э.Д. Джуманиязова¹, П.А. Вишнякова^{1,2}, Т.Х. Фатхудинов^{1,3}

Место работы: 1. Научно-исследовательский институт молекулярно-клеточной медицины Российского Университета Дружбы Народов, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына», Москва, Россия
Эл. почта: enar2017@yandex.ru

Цель: Оценить изменения транскриптома в образцах плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) у пациентов после протонного облучения.

Материалы и методы: Биопсийный материал, полученный от 3 пациентов ПРГШ до и после протонного облучения в суммарной дозе 10 изогр, был подвергнут гомогенизации, очистке и концентрации, после чего была выделена тотальная РНК. Далее из 1 мкг тотальной РНК для секвенирования на платформе Illumina были приготовлены библиотеки с использованием набора TruSeq RNA Sample Prep Kit v2 с этапом обогащения в 10 циклов. Окончательные библиотеки объединяли в эквимольных пропорциях перед секвенированием на платформе Illumina HiSeq 2500 с использованием парно-концевых прочтений по 50 оснований. Необработанные прочтения были обработаны с использованием RTA 1.17.21.3 и Casava 1.8.2 (Illumina). Для получения матриц экспрессий из fastq файлов использовался пайплайн nf-core/rnaseq версии 3.0. Пайплайн запускался с референсным геномом GRCh38, выравнивание проводилось с помощью инструмента STAR, а квантификация с помощью Salmon. Анализ дифференциальной экспрессии проводился между опухолевыми образцами до и после облучения. Анализ обогащения был выполнен с помощью программного обеспечения PANTHER 17.0 по классификатору Reactome pathways.

Результаты: В ходе транскриптомного анализа ПРГШ после облучения протонами в дозе 10 изогр было обнаружено 1414 дифференциально экспрессированных генов. Был обнаружен ряд подавленных сигнальных путей (связанных с низкоэкспрессированными генами) таких как: сигнальный путь STAT5; сигнальный путь PD-1; отмечено подавление MET-опосредованной активации сигнального пути PTK2, подавление передачи сигналов PDGF; нарушение CD22-опосредованной регуляции BCR; подавление MAPK, опосредованной FCER1; подавление FCGR3A-опосредованного фагоцитоза и FCGR3A-опосредованного

синтеза IL10. При анализе обогащения среди высоко-экспрессируемых генов в ткани ПРГШ после протонного облучения были активированы процессы ороговения и биологического окисления. Обращает на себя внимание преобладающее количество подавленных сигнальных путей над активированными.

Заключение: Подавленные сигнальные пути соответствуют нормальному функциональному состоянию клеток. Очевидно, что клетки ткани опухоли в месте облучения готовятся к апоптозу и, вероятно, это объясняет тот факт, что большинство из обнаруженных путей подавлены, а не активированы.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ РАЗНЫХ ШТАММОВ E. COLI НА МИГРАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Н.И. Игнатова, М.И. Пращникова, И.Н. Дружкова,
М.В. Ширманова

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Эл. почта: n.i.evteeva@gmail.com

Цель: Оценить миграционную активность линий KPP под влиянием метаболитов различных штаммов E. coli.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили линии KPP HCT116, HT29, SW480, SW837, а также метаболиты различных штаммов E. coli, в том числе, представители нормобиоты и полученные от пациентов с KPP. Линии KPP были охарактеризованы по морфологии, экспрессии E-кадгерина, исходному уровню миграционной активности. Для получения метаболитов бактерии культивировали в жидкой среде ДМЕМ в течение 24ч, затем фильтровали и использовали для экспериментов в разведении 1:1,5. Воздействие метаболитов проводили на моделях 2D культуры и сфероидов (3D). Пролиферацию оценивали по измерению площади сфероидов. Миграцию оценивали путем измерения зоны мигрирующих из сфероида клеток и в эксперименте «заживление раны».

Для определения молекулярных изменений в клетках KPP под действием метаболитов было проведено иммуно-цитохимическое исследование экспрессии E-кадгерина. Полученные данные анализировали с помощью методов непараметрической статистики в программе Statistica 10.0.

Результаты: Линии KPP отличались по уровню экспрессии E-кадгерина и исходному уровню миграционной активности. Наименее чувствительными к действиям метаболитов оказались линии HT29 и SW837, их исходный уровень миграции был низким и не изменился в эксперименте. В то время как линии HCT116 и SW480 показали увеличение мобильности под действием метаболитов опухолевых ассоциированных штаммов E. coli. Показано статистически значимое увеличение миграции клеток KPP в присутствии

метаболитов бактерий кишечной флоры по сравнению с контролем ($p < 0,05$). По сравнению с пробиотическими штаммами метаболиты бактерий, полученных от пациентов, активнее стимулировали миграцию KPP.

Заключение: Метаболиты представителей микробиома кишечника онкобольных могут усиливать миграционную активность клеток KPP, однако вытеснение агрессивных штаммов пробиотическими может быть использовано при поддерживающей терапии в послеоперационный период и в процессе химиотерапии. Исследование выполнено при поддержке РФФ 23-74-00045.

РОЛЬ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ

О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, М.А. Сорокин, А.Н. Грачев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: ovkovaleva@gmail.com

Цель: Целью данного исследования является изучение роли длинных некодирующих РНК (днРНК) в формировании устойчивости опухолевых клеток различных нозологий к цитотоксической активности макрофагов.

Материалы и методы: В качестве биологической модели использовали производные клеточных линий рака легкого (H1975, H292), рака предстательной железы (DU145 и PC3) и рака молочной железы (SKBR3), устойчивые к цитотоксической активности макрофагов, полученные ранее в лаборатории. Приготовление кДНК библиотек и секвенирование проводили на платформе Illumina HiSeq 2000 в соответствии с протоколами Illumina для RNA-seq. Функциональная аннотация генов проводилась с использованием пакета R Homo. sapiens, Team BC (2015) и базы данных Ensembl. Анализ насыщенности метаболических путей проводили для достоверно дифференциально экспрессирующихся генов с использованием пакета R fgsea. Функциональная аннотация дифференциально экспрессирующихся генов была проведена с использованием базы данных кластеров ортологичных групп генов (COG).

Результаты: В результате секвенирования транскриптома устойчивых производных клеточных линий H1975 и PC3 были выявлены 7 днРНК с достоверной дифференциальной экспрессией по отношению к контрольным клеткам. Экспрессия днРНК LINC01508 и OLMALINC понижалась относительно контроля, в то время как экспрессия PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, LCAL1, IGFL2-AS1 и LINC02301 повышалась. Для выявления универсальных механизмов приобретения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов экспрессия данных днРНК была исследована в опухолевых клетках различных нозологий.

Экспериментальная онкология

Экспрессия днРНК IGFL2-AS1 и MBNL-AS1 повышалась во всех исследованных клеточных линиях, за исключением H292, в которой было выявлено снижение ее экспрессии. В свою очередь LCAL1 и OLMALINC были подвержены негативной регуляции во всех исследуемых клеточных моделях, кроме SKBR3. Для днРНК LINC02301 и LINC01508 полученные результаты оказались противоречивыми. Отдельно стоит отметить днРНК PSMB8-AS1, для которой наблюдалось повышение экспрессии во всех исследованных устойчивых производных, что говорит о наличии универсальных механизмов регуляции приобретения устойчивости. **Заключение:** Однонаправленное изменение экспрессии изученных днРНК в устойчивых клетках различных нозологий может указывать на их значимую регуляторную роль при формировании устойчивости к цитотоксической активности макрофагов. Необходимо дальнейшее изучение влияния данных днРНК на опухолевый фенотип, так как это позволит повысить эффективность иммунотерапии, основанной на стимуляции цитотоксической активности макрофагов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

АЛКАЛИЗАЦИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ: МНОГООБЕЩАЮЩАЯ СТРАТЕГИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов,
В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель: Закисленное микроокружение опухоли является одним из признаков рака и способствует прогрессированию и устойчивости к лечению. Падение значения pH микроокружения связано с метаболическим перепрограммированием клеток опухоли и использованием ими гликолиза в качестве основного пути синтеза АТФ, что приводит к образованию молочной кислоты и ее выбросу во внеклеточное пространство. Подщелачивание опухоли буферными растворами, например, гидрокарбоната натрия (NaHCO_3), может быть многообещающей противоопухолевой стратегией и многочисленные предклинические исследования продемонстрировали противоопухолевые и антиметастатические эффекты перорального применения NaHCO_3 . Однако вопрос о локально изолированном или системном применении NaHCO_3 в терапии рака остается неясным несмотря на то, что буферная терапия не препятствует стандартным методам лечения и может быть использо-

вана в комбинации для повышения эффективности. Более того, при некоторых проявлениях опухолевого процесса, например, злокачественном асците, клиницисты могли бы быстро перевести изолированное применение NaHCO_3 из доклинических исследований в клинику. Целью настоящей работы являлось получение данных о противоопухолевой эффективности процедуры внутрибрюшинной перфузии щелочным раствором NaHCO_3 при злокачественном асците.

Материалы и методы: Мы впервые применили процедуру внутрибрюшинной перфузии раствором NaHCO_3 /хлорида натрия (NaCl) у мышей ICR (CD-1) с асцитной карциномой Эрлиха через неделю после инъекции опухолевых клеток (12×10^5). Процедура перфузии состояла из следующих этапов: эвакуация асцита, двукратное внутрибрюшинное введение 10 (2×5) мл 0,9% раствора NaCl (pH ~ 5,5, группа pH-, n = 14) или 10 мл 1% раствора NaHCO_3 — 0,675% раствора NaCl (pH ~ 8,2, группа pH+, n = 14) с 10-минутной инкубацией и последующей эвакуацией, внутрибрюшинное промывание 5 мл 0,9% раствора NaCl . Мыши контрольной группы (n = 14) были интактными.

Результаты: Измеренные значения pH асцита составили $6,9 \pm 0,1$ во всех группах. Проточная цитометрия показала, что способность к пролиферации карциномы Эрлиха была снижена в группе pH+ на 11 день после процедуры перфузии. Процент апоптотических и мертвых клеток был одинаковым во всех группах. Однако существовала разница в процентном соотношении клеток в G2/M, G0/G1 и S-фазах: $24,1 \pm 3,1\%$, $30,6 \pm 3,5\%$, $45,3 \pm 5,4\%$ в группе pH+ против $43,6 \pm 7,1\%$, $20,9 \pm 3,4\%$, $35,5 \pm 9,5\%$ в группе pH- соответственно. Анализ выживаемости показал, что в группе pH+ медиана выживаемости мышей после инъекции опухолевых клеток составляла 30 дней, что значительно отличалось от медианы выживаемости 18 дней в группе pH- и 14 дней в контрольной группе ($p < 0,05$).

Заключение: Внутрибрюшинная перфузия щелочным раствором NaHCO_3 у мышей с асцитной формой карциномы Эрлиха приводит к значимому увеличению медианы выживаемости. Можно предположить, что такое применение NaHCO_3 может быть эффективной альтернативой лапароцентезу или дополнением к химиотерапии при паллиативном лечении злокачественного асцита.

Работа выполнена в рамках государственного задания Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга для ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова».

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОЙ ФОТОГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА ИК-ЛАЗЕРОМ В ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ И ТЕПЛОВОЙ ЭФФЕКТЫ

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.В. Клименко, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель: На сегодняшний день фотосенсибилизированная генерация синглетного кислорода (фотодинамическая терапия, ФДТ) является дополнительным перспективным малоинвазивным методом лечения солидных опухолей, но обладает рядом клинических побочных эффектов. Методы прямой фотогенерации синглетного кислорода в тканях инфракрасными (ИК) лазерами могут стать эффективной альтернативой ФДТ. Физическим ограничением для применения данных методов в живых системах является необходимость использования высоких плотностей мощности ИК излучения, приводящих к критическому разогреву биоткани. Решением данной проблемы может быть использование импульсных режимов лазерного облучения. Цель настоящей работы состояла в оценке цитотоксического эффекта ИК лазерного излучения 1273 нм на опухолевых клеточных линиях при использовании сфокусированного лазерного пучка для минимизации тепловых эффектов, а также определении эффективных режимов облучения широким пучком на биоимитирующем геле, не приводящих к разогреву до биокритических температур.

Материалы и методы: Для облучения использовали волоконный лазер с длиной волны 1273 нм, максимальная мощность 20 Вт, в непрерывном и импульсном режимах работы. Для оценки цитотоксического эффекта облучали клетки человеческой эритролейкемии K562 и клетки рака шейки матки HeLa, находящиеся в чашках Петри, сфокусированным лазерным пучком диаметром 100–1000 мкм. Выживаемость клеток определяли по флуоресценции йодистого пропидия на микроскопе. Для определения теплового эффекта воздействия излучения на ткань широким пучком диаметром 5000 мкм использовали в качестве биоимитирующего геля 1,5% агар агар, значения теплоемкости и теплопроводности которого близки к значениям для тканей человека. Гель термостатировали при 37,0°C, измерение температуры в глубине и на поверхности в зоне облучения осуществляли контактными датчиками температуры. Генерируемые концентрации синглетного кислорода под воздействием лазера 1273 нм и оптимальные режимы воздействия, не приводящие к тепловым эффектам, рассчитывали с помощью численного моделирования, применяя разработанную математическую модель.

Результаты: Было показано, что облучение опухолевых клеток K562 и HeLa сфокусированным лазерным пучком 1273 нм и диаметром 100–1000 мкм достоверно приводит к цитотоксическому эффекту в зоне облучения, не вызванному термическим воздействием. Были определены пороговые дозы для 100% гибели опухолевых клеток: в случае HeLa ~ 700 кДж/см², K562 ~ 1100 кДж/см². На основе экспериментальных данных были рассчитаны кумулятивные концентрации синглетного кислорода, приводящие к клеточной гибели: 50%-летальная доза для клеток HeLa ~ 1000 мкМ, K562 ~ 3000 мкМ. В результате численного моделирования были рассчитаны импульсные режимы облучения лазером 1273 нм биоткани широким пучком (диаметр 5 мм), не приводящие к разогреву до биокритических температур, но позволяющие получать цитотоксические количества синглетного кислорода. На биоимитирующем геле было показано, что наиболее эффективный рассчитанный режим облучения (средняя плотность мощности ~ 1 Вт/см², пиковая плотность мощности 20 Вт/см², время импульса $\tau = 25$ мс, скважность 20) не приводит к разогреву места воздействия выше 42,5°C.

Заключение: В настоящей работе мы продемонстрировали что облучение сфокусированным лазерным пучком 1273 нм опухолевых клеток K562 и HeLa приводит к цитотоксическому эффекту в зоне облучения, не вызванному термическим воздействием, и определили пороговые дозы облучения в условиях эксперимента. С помощью численного моделирования и экспериментов на биоимитирующем геле, мы показали принципиальную возможность прямой фотогенерации цитотоксических кумулятивных концентраций синглетного кислорода в биоткани инфракрасным излучением 1273 нм без разогрева до биокритических температур. Полученные результаты являются необходимым основанием дальнейшего исследования прямой фотогенерации синглетного кислорода в биоткани с целью разработки инновационных методов терапии солидных опухолей и внедрения их в практическую онкологию. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20050, <https://rscf.ru/project/22-25-20050/>, и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с Соглашением от 15 апреля 2022 г. № 51/2022.

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА К ИМАТИНИБУ С ПОМОЩЬЮ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ

Н.А. Королева¹, О.Г. Ковтун¹, П.Б. Копнин¹, С.М. Андреев², А.А. Лушникова¹

Место работы: 1. НИИ Канцерогнеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия
Эл. почта: nat.korole@yandex.ru

Экспериментальная онкология

Цель: Проанализировать цитотоксичность катионных пептидов (КП) и оценить ее возможные механизмы на моделях восприимчивой и резистентной к иматинибу клеточных сублиний гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка (ГИСО).

Материалы и методы: Клеточная сублиния ГИСО GIST/T1-naïve и производная резистентная к иматинибу (Гливеку) сублиния GIST/T1-ImR с приобретенной в процессе культивирования в присутствии иматиниба (Гливека, Im/IC50) лекарственной устойчивостью. В геноме обеих линий — делеция в 11 экзоне гена C-KIT 11ex del. V560-Y578. Контроль — иммортализованные фибробласты кожи человека линий HFb и H1036. Дендритные КП с молекулярной массой около 2 кДа и зарядом от 4 до 16 синтезированы путем твердофазного синтеза по технологии Fmoc. Выживаемость клеток в присутствии дендритных КП NC-783, NC-811 и AM-2 (0,5–4 мкг/мл) оценивали с помощью МТТ-теста; с помощью флуоресцентно меченного аннексина V; проточной цитометрии с оценкой активации каспаз 3, 8, 9 до 0,5 мкг/мл и с помощью узкоспециализированных наборов (Muse Millipore). Механизмы избирательной цитотоксичности КП также анализировали с помощью попарного молекулярного докинга Maestro 11 (Schrödinger Inc).

Результаты: Обнаружено, что все 3 тестируемые КП — NC783, NC-811 и AM-2 подавляют рост опухолевых клеток (ОКл) снижая их выживаемость до 19, 25 и 28% соответственно, относительно контроля — нормальных клеток. IC50 КП для Кл GIST/T1-naïve составила ≥ 1 мкг/мл, для Кл GIST/T1-ImR ≥ 2 мкг/мл. Важно, что индукция апоптоза наблюдалась как у восприимчивых, так и у резистентных к иматинибу сублиний. Основным механизмом индукции гибели ОКл — апоптоз по типу ядрышкового стресса с участием шаперонных белков NCL (нуклеолина) и NPM (нуклеофозмина), которые гиперэкспрессированы в ОКл. Молекулярный докинг показал, что КП взаимодействуют с киназой KIT и это приводит к ингибированию гиперэкспрессированного вследствие мутации PI3K-сигналинга. Оценочные функции связывания всех 3 КП с клеточными мишенями (KIT-wt, KIT-mut, NCL, NPM, FGFR2, VEGFR2, ERK1,2) для большинства взаимодействий лучше эталонного значения (-7 kcal/mol), что доказывает способность КП избирательно связываться с белками-мишенями и ин- активировать клеточный сигналинг, индуцируя апоптоз восприимчивых и резистентных Кл.

Заключение: Изученные КП — потенциальные противо-опухолевые агенты. Они оказывают селективное цитотоксическое действие как на восприимчивые к иматинибу, так и на резистентные клетки ГИСО, в основном, за счет апоптоза по типу ядрышкового стресса и вследствие ин- активации сигналинга.

**ВЛИЯНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА
НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК
ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

П. Ю. Андреев¹, Л. Н. Антакова¹, В. В. Шишкина¹,
И. П. Мошуров^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздра-
ва России, Воронеж, Россия; 2. БУЗ ВО «Воронежский областной
клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия

Эл. почта: pawelndrejew@yandex.ru

Использование влияния озонированных растворов на кле-
точные культуры имеет клиническое применение. Целью
исследования является оценка влияния озонированного
физиологического раствора на жизнеспособность клеток
эпидермоидной карциномы человека A431.

Материалы и методы: Исследования проводили на ба-
зе НИИ экспериментальной биологии и медицины феде-
рального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Воронежский государ-
ственный медицинский университет имени Н. Н. Бурден-
ко» Министерства здравоохранения Российской Федера-
ции. Клеточная линия эпидермоидной карциномы человека
A431 получена в Центре коллективного пользования «Кол-
лекция культур клеток позвоночных» федерального госу-
дарственного бюджетного учреждения науки Института ци-
тологии Российской академии наук (ЦКП КККП ИНЦ РАН), г.
Санкт-Петербург, Россия. Клетки культивировались в увлаж-
ненной атмосфере с 5% CO₂ инкубатор Midi 40 (Thermo
Scientific, США) при 37 °C. Все манипуляции проводились
в боксе БМБ-II-«Ламинар-С»-1,2 (Lamsystems, Россия).

Для культивирования использовали питательную среду
DMEM (ООО «БиолоТ», Россия) содержащую L-глута-
мин, 1 г/л глюкозы, и перед пассажем добавляли 10% сы-
воротку крови плодов коровы (ООО «БиолоТ», Россия).
Приготовление физиологического раствора (ООО «Био-
лоТ», Россия), обогащенного озоном осуществляли на ап-
парате озонотерапии «МЕДОЗОНС-БЬЮТИ» (ООО «НПП
ЭлектроГидроСистемы», Россия) с применением устройства
для озонирования воды, растворов, масел (ООО «ОТРИ»,
Россия), деструктора отработанной озонкислородной сме-
сью (ООО «ОТРИ», Россия) и концентратора кислорода
"Oxygen concentrator Longfian JAY-5A" (Longfian scitech Co.,
Ltd. согласно руководству по эксплуатации).

Определение жизнеспособности клеток при воздействии
физиологического раствора, обогащенного озоном про-
водили с помощью теста с трипановым синим. Для снятия
клеток использовали раствор трипсина-версена (ООО «Био-
лоТ», Россия) в количестве 1:3 соответственно паспорту
клеток и рекомендациям. Клетки отмывали питательной
средой DMEM (ООО «БиолоТ», Россия) и центрифугировали
в течение 10 минут при 1000 об/мин на центрифуге LMC-
3000 (BioSan, Латвия). Осадок ресуспендировали в пита-
тельной среде до достижения в количестве 3×10^6 кл/см³.

Для определения цитотоксичности исследуемых растворов к суспензии клеток добавляли в равном объеме физиологический раствор; физиологический раствор, обогащенный озоном (50 и 80 мг/мл) и инкубировали 10 минут при температуре 37 °С. К 10 мкл клеточной суспензии добавляли равный объем 0,4% раствора трипанового синего (ООО «БиолоТ», Россия) из расчета и осуществляли подсчет количества клеток на автоматическом счетчике клеток TC 20 (Bio-Rad, Сингапур). Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 12.0. Для оценки достоверности различий использован параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение: Определение жизнеспособности клеток с трипановым синим показало снижение % живых клеток. После инкубации с физиологическим раствором, физиологическим раствором, обогащенным озоном 50 мг/мл и 80 мг/мл количество клеток составило $97,37 \pm 4,6$; $71,48 \pm 4,6$ и $60,55 \pm 4,5\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Заключение: Физиологический раствор, обогащенный озоном (50 и 80 мг/мл) снижает жизнеспособность клеток эпидермоидной карциномы человека A431 и может быть рассмотрен в исследовании цитотоксических свойств при терапии эпидермоидной карциномы на анимальных моделях.

■ MORFOLOGIYA OPUHOLEY

HRD-ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКА. РОЛЬ MORFOLOGA

А. Ю. Шаманова^{1,2}, В. В. Саевец^{1,2}

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: anna-sha@bk.ru

Цель: Провести сопоставление HRD-статуса, пригодности тканевого материала для HRD-тестирования в зависимости от структурных изменений в опухоли и её микроокружении при распространенных формах рака яичников.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное гистологическое исследование тканевых фрагментов в окраске гематоксилин и эозин 100 случаев РЯ от пациенток, проходивших HRD-тестирование в рамках исследования на базе ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ, составившими 3 группы исследования (ГИ): 1 ГИ — случаи с положительным HRD-статусом ($n = 45$), 2 ГИ — с отрицательным HRD-статусом

($n = 40$), 3 ГИ — случаи с неустановленным HRD-статусом ($n = 15$).

Результаты: Все случаи были представлены серозной карциномой яичника высокой степени злокачественности (G3) стадии III–IV по FIGO. Ранее фиксация, проводка тканевого материала, приготовление микропрепаратов было проведено в соответствии со стандартами, требованиями. В 1 ГИ тканевый материал был представлен жизнеспособными опухолевыми клетками с долей более 50% площади тканевого фрагмента, с соотношением опухолевых клеток к соединительной ткани — 4:1; с отсутствием тканевого детрита, с единичными мелкими кальцинатами в опухоли; с диффузно рассеянным лимфогистиоцитарным сопутствующим инфильтратом.

В 2 ГИ — процент жизнеспособных опухолевых клеток 30–50%, соотношение опухолевых клеток к строме — 2:1; наличие очагов некроза; мелкие рассеянные кальцинаты; вариабельный воспалительный клеточный инфильтрат. В 3 ГИ доля опухолевых клеток в тканевом фрагменте составила 35–65%, при этом, были обнаружены десмопластические изменения в ткани с выраженным гистиоцитарным компонентом, очагами некроза, более очаговым ростом рассеянных в ткани опухолевых клеток, паттерны роста атипичных клеток были представлены преимущественно микропапиллярными структурами.

Заключение: Для планирования HRD-тестирования целесообразно определение в тканевом фрагменте опухоли доли опухолевых клеток более 40% площади среза, а также объемной плотности некроза, выраженность десмопластических изменений и паттернов роста опухоли. Актуальным для корректного HRD-тестирования является не только достаточный объем опухоли и качественная в соответствии с требованиями подготовка тканевого материала, но и оценка сопутствующих тканевых изменений в опухоли, которые даже при достаточном объеме тканевого материала могут косвенно снижать качество исследуемого объема материала.

ОЦЕНКА ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ПОДСЧЕТА МИТОЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПЛАТФОРМЕ ONESCELL

И. М. Тележникова, Е. И. Шурыгина, Я. А. Кадырова,
Н. С. Карнаухов, Г. Р. Сетдикова

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия
Эл. почта: i.telezhnikova@inbox.ru

Цель: Оценить внутрилабораторную воспроизводимость подсчета митозов (МП) при раке молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы: Проведено экспериментальное исследование, выполненное на материале от 10 пациентов, проходивших лечение в МКНЦ им. А. С. Логинова

Морфология опухолей

по поводу РМЖ в 2022 году. Материалом исследования послужили готовые гистологические стеклопрепараты операционного материала. Стеклопрепараты были оцифрованы на приборе 3DHISTECH при увеличении $\times 40$. Была произведена загрузка слайдов на телемедицинскую платформу для патоморфологических лабораторий OneCell. Для каждого слайда посредством инструментов разметки выбрано 10 полей зрения площадью $0,264 \text{ mm}^2$. Для анализа внутриисследовательской воспроизводимости было случайным образом выбрано 10 полей зрения и аугментировано. Финальная выборка составила 110 полей зрения. Оценку провели 3 патолога специализирующиеся на проблеме РМЖ, независимо друг от друга. Были выделены категории точечной разметки (1-mitosis_yes, 2-mitosis_maybe). Оценены среднее отклонение между врачами и коэффициенты сходимости по категориям. Проведен анализ сопоставимости оценки каждого патолога при аугментировании слайдов. Оценивалось отклонение в общей митотической градации опухоли. Статистический анализ полученных данных проводился на языке программирования Python с использованием библиотек Pandas и Numpy, подсчет проводился в среде Visual Studio Code.

Результаты: Категории МП определялись как 2 в 224 точках (32,8%) по разметке патолога 1, по разметке 2 — 345 (35,9%), по разметке 3 — 130 (44,3%). Среднее отклонение $\pm$ МП между патологами по коэффициенту сходимости составило 0,66 ($0,55 \pm 0,78$). Общее абсолютное отклонение по категориям на инвертированных аугментированных слайдах составило 0,7 для разметки 1, 1 для разметки 2 и 0,65 для разметки 3. У 6/10 пациентов изменилась градация опухоли при патоморфологической разметке 2, при этом завышение градации статистически значимо отличалось (было выше), чем занижение ($p < 0,001$).

Заключение: Уровень конкордантности при подсчете митозов между патологами был низким, на инвертированных аугментированных слайдах также был низким. Несмотря на невысокую межисследовательскую воспроизводимость при оценке митотической активности, этот признак опухоли сохраняет важное прогностическое значение, целесообразно предпринять усилия по внедрению методов повышения эффективности подсчета митозов. Использование цифровых инструментов уже на данном этапе представляется адекватным решением. Авторы считают целесообразным проводить обучение подсчету митозов с использованием телемедицинских платформ, что позволит повысить воспроизводимость и точность оценки.

«ИГРА В ПРЯТКИ» — НОВЫЙ СПОСОБ УХОДА ОПУХОЛИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

И. Н. Дружкова

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Эл. почта: danirin@yandex.ru

Цель: Изучить возможную роль формирования структур «клетка в клетке» при обеспечении лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

Материалы и методы:

- Клеточные линии колоректального рака человека (CaCo-2, HT29, HCT116 и резистентные к оксалиплатину линии HCT116).
- Мыши линии Nude (подкожные ксенографты).
- МТТ-тест.
- Иммуногистохимический анализ.
- Трансмиссивная электронная микроскопия (Morgagni 268D (FEI)).
- Лазерная конфокальная микроскопия (LSM880, Carl Zeiss, Германия).

Результаты: Морфологический анализ клеточных культур колоректального рака выявил и [способность к формированию, так называемых, структур «клетка в клетке» (cell-in-cell, CIC) [1,2]. Анализ динамики образования CIC показал наибольшую активность у линии CaCo-2 (18% от общего числа клеток). Эти же клетки характеризовались наибольшей лекарственной устойчивостью in vitro к препаратам оксалиплатин и иринотекан и способностью формировать данные структуры при воздействии препаратов. Присутствие одной живой клетки внутри другой было подтверждено с помощью электронной микроскопии и конфокальной микроскопии с витальными красителями с получением серии изображений по глубине сканирования. При развитии резистентности к препарату оксалиплатин наблюдалось увеличение числа структур «клетка в клетке» в клеточных линиях с исходно низким количеством CIC.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование морфологических структур «клетка в клетке» является механизмом ухода опухоли от лекарственного воздействия. Дальнейшее изучение механизмов их формирования открывает возможности для повышения эффективности лекарственной терапии новообразований. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ «Морфологические структуры «клетка в клетке» как прогностический критерий прогрессирования онкологических заболеваний».

■ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

**ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА
НА РАДИОЛИГАНДНУЮ ТЕРАПИЮ
¹⁷⁷Lu-ПСМА-617: ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ
ИМ Н.Н. БЛОХИНА**

О.Д. Баранова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия**Эл. почта:** olga.dm1091@gmail.com

Актуальность: Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который избирательно экспрессируется в клетках предстательной железы, при этом уровни его экспрессии резко возрастают при раке предстательной железы. ПСМА является подходящей мишенью для диагностики и терапии рака предстательной железы, а за последнее десятилетие ПСМА-таргетная радиолгандная терапия (РЛТ) приобрела широкое применение в лечении КРРПЖ на поздних стадиях.

Цель: Выявить прогностические факторы ответа на ПСМА-таргетную радиолгандную терапию у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Материалы и методы: Проанализированы предварительные результаты лечения пациентов с мКРРПЖ радиофармацевтическим лекарственным препаратом ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 за период с 19.02.2022 по 22.03. 2023. В анализ были включены пациенты, получившие 2 и более линий системной терапии и завершившие лечение в связи с прогрессированием заболевания, а также признаки ПСМА-позитивного заболевания по данным ПЭТ-КТ с ПСМА. 36 пациентам было проведено 113 курсов (медиана 3) ПСМА-таргетной терапии, из которых в условиях отделения радионуклидной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина — 99 курсов. При проведении ПЭТ-КТ у данных пациентов интенсивность накопления РФП на основе ПСМА SUVmax варьировала в диапазоне от 10,38 до 152,88.

Результаты: 6 пациентов (17%) завершили лечение в связи с проведением 6 курсов терапии. 12 пациентов (33%) в настоящее время продолжают терапию, медиана количества проведенных курсов составляет 3. У пациентов, завершивших 6 курсов терапии или продолжающих ее в настоящее время, отмечалось снижение ПСА или его стабилизация. 18 пациентов (50%) завершили лечение в связи с прогрессированием заболевания в процессе лечения, медиана количества проведенных курсов составила 2, у пациентов в этой группе отмечался рост ПСА. Медиана уровня ПСА перед началом ПСМА-таргетной терапии составила 75,5 нг/мл (0,06–3637 нг/мл). Медиана уровня ПСА в группе 6 пациентов, получивших все 6 курсов терапии составила 30 нг/мл (4,34–44,4 нг/мл). Медиана уровня ПСА

в группе 12 пациентов, продолжающих лечение в связи с ответом на два курса терапии составила 41 нг/мл (17–1018 нг/мл). В обеих группах ответа на лечение (18 пациентов) медиана уровня ПСА до начала лечения составила 33 нг/мл (4,34–1018 нг/мл).

Медиана уровня ПСА в группе 18 пациентов, завершивших лечение в связи с прогрессированием, составила 173,5 нг/мл (0,06–3637 нг/мл). При сравнении перечисленных групп по ответу на ПСМА-терапию от уровня ПСА до начала лечения обнаружены различия на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$). Медиана линий системной терапии, проведенных пациенту до ПСМА-терапии, составила 3. При сравнении групп ответивших и не ответивших на ПСМА-терапию, статически значимой разницы в количестве линий лечения, предшествующих ПСМА-терапии, не выявлено. Предшествующая ПСМА-терапии химиотерапия не проводилась у 4 пациентов в группе ответивших на лечение и у 2 пациентов в группе не ответивших. 12 пациентов (33%) регулярно нуждались в анальгетической терапии по поводу хронического болевого синдрома, среди них 5 пациентов из группы ответивших на лечение и 7 из группы не ответивших на лечение. Тотальное метастатическое поражение костей определялось у 23 пациентов (64%), множественное костное поражение — у 13 пациентов (36%). При сравнении данных групп по ответу на ПСМА-терапию статистической значимости выявлено не было ($p > 0,05$). У 7 пациентов (19%) отмечалось наличие висцеральных метастазов. В этой группе у 2 пациентов, ответивших на лечение, определялись единичные метастазы в печени, и у 2 пациентов, не ответивших на лечение — тотальное поражение печени.

Выводы: Предиктором хорошего и более длительного ответа на ПСМА-таргетную радиолгандную терапию стало снижение ПСА $> 50\%$ после 1го курса лечения. Рост ПСА ко 2 курсу терапии предшествовал дальнейшему развитию радиологического прогрессирования. Снижение ПСА наблюдалось значительно чаще у пациентов без регулярной потребности в анальгетиках. Наличие множественного метастатического поражения печени ассоциировалось с худшим исходом лечения. Взаимосвязи между ответом на ПСМА-терапию и уровнем ПСА до начала лечения, количеством линий предшествующей системной терапии, объема костного поражения выявлено не было.

**ВОЗМОЖНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАДИОЧАСТОТНОЙ
АБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ С ПАЦИЕНТОВ
С ЕДИНИЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ**

Д.А. Рогачева¹, М.М. Сарычева^{1,2}, Е.Я. Мозерова^{1,2}, А.А. Ложков¹, Д.М. Тимохина¹, А.Ю. Печерица¹, Ж.Е. Сабельникова¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

Лучевая терапия

2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Эл. почта: daryahom95@mail.ru

Цель: Изучить эффективность применения методик стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и радиочастотной абляции (РЧА) в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень.

Материалы и методы: На базе ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ неоперабельным пациентам с метастатическим поражением печени при колоректальном раке были проведены РЧА или СТЛТ. В первую группу вошли 20 больных, которым была проведена РЧА, второй группе пациентов (12 человек) провели СТЛТ. Пациенты первой группы проходили лечение в период с 2018 года по октябрь 2022 год. Соотношение по полу: мужчины — 9, женщины — 11. Средний возраст составил 61,5 лет. Основной локализацией первичной опухоли была сигмовидная кишка — 7 человек. Распределение по стадиям заболевания представлено следующим образом: с IV стадией — 13 пациентов, с III стадией — 3, с II — 2, с I — 2. Вторую группу составили пациенты, получившие СТЛТ с 2011 по 2022 год. Средний возраст составил 62 года. Преобладал мужской пол (8 больных против 4). Различия в частоте встречаемости IV и II–III стадий заболевания не имели статистической значимости.

Результаты: В первой группе при медиане наблюдения в 29,75 месяцев однолетняя общая выживаемость составила 95%, 3-летняя общая выживаемость — 77,8%, из 20 пациентов умерло 6 человек. Однолетний локальный контроль составил 50%. В равном соотношении отмечена стабилизация размеров метастатического очага в печени и увеличение размеров образования. У одного пациента зафиксировано уменьшение размеров метастаза по данным компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением. Во второй группе однолетний локальный контроль составил 58%, общая выживаемость без прогрессирования — 39 месяцев. Стабилизация опухолевого процесса и увеличение размеров образования в печени были равнозначными. У 2 пациентов зафиксировано уменьшение размеров метастаза.

Заключение: Таким образом, применение СТЛТ и РЧА является доступным, безопасным и эффективным методом лечения у пациентов с одиночными метастазами колоректального рака в печень. СТЛТ и РЧА могут являться альтернативными методами локального контроля при нерезектабельных метастазах в печени. Решение о назначении лечения принимается с участием мультидисциплинарного консилиума и только исходя из оценки плюсов и минусов каждого метода для каждого конкретного пациента.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С БЕВАЦИЗУМАБОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. В. Каплиева, С. Г. Власов, М. А. Енгибарян, П. Г. Сакун,
Е. М. Франциянц, Е. А. Шейко, В. И. Вошедский

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com

Цель: 1. Разработать методику модификации АСЛТ первичных злокачественных глиом головного мозга с бевацизумабом (АСЛТ Б). 2. Выявить прогностические критерии эффективности АСЛТ Б, основанные на изучении уровней рецепторов фактора роста эндотелия сосудов в крови.

Материалы и методы: 86 мужчин с впервые выявленной мультиформной глиобластомой разбиты на равные группы: сравнения — АСЛТ дексаметазон (АСЛТ Д), основную — АСЛТ Б. Предписанная доза РОД 2 Гр до СОД 60 Гр за 30 фракций. МРТ головного мозга для перепланирования проводилось накануне, 10, 20 и 30 фракций лучевой терапии. В сыворотке крови ИФА методом изучали уровни sVEGFR1, sVEGFR2 и sVEGFR3 на этапе через месяц после радикального удаления опухоли и до начала проведения АСЛТ.

Результаты: Методика АСЛТ Б состоит в выполнении МРТ на 10, 20, 30 фракциях с коррекцией плана лечения и введения бевацизумаба в стандартных дозах. Предписанная доза РОД 2 Гр до СОД 60 Гр за 30 фракций. Дозное покрытие мишени D95% = 98%, V107% ≤ 2%. Получен патент № 2759405 «Способ адъювантной адаптивной стереотаксической лучевой терапии в лечении первичных злокачественных глиальных опухолей головного мозга». В зависимости от ответа на АСЛТ пациенты разделились на группы: с полным ответом (13% пациентов с АСЛТ Б), с частичным ответом (54% пациентов с АСЛТ Б против 29% с АСЛТ Д), со стабилизацией процесса (33% пациентов с АСЛТ Б против 58% с АСЛТ Д) и прогрессированием заболевания (13% пациентов с АСЛТ Д). При анализе содержания sVEGFR в крови на этапе до проведения АСЛТ Б и сопоставлении полученных данных с исходами терапии выявлены прогностические критерии ответа на лучевое лечение, связанные с изменением уровня sVEGFR3 и особенностями коэффициента sVEGFR2/sVEGFR1 в крови (подана заявка на патент, получена приоритетная справка).

Заключение: Разработанная методика АСЛТ Б доказала своё преимущество перед АСЛТ Д и классической дистанционной лучевой терапией. Она позволяет отказаться от применения глюкокортикостероидов, корректировать лучевое лечение на этапах его выполнения за счёт выраженного противоотечного эффекта на окружающие ткани мозга и усилить противоопухолевое действие,

тем самым повысив эффективность и переносимость лучевого лечения. Предсказать чувствительность пациентов к АСЛТ Б поможет изучение уровней sVEGFR 1, 2 и 3 в крови до её проведения.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПРОГРЕССИИ ПЕРВИЧНЫХ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М. М. Сарычева, Е. Я. Мозерова, А. А. Ложков, А. Ю. Печерца, Д. М. Тимохина, Д. А. Рогачева, Ж. Е. Сабельникова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: pimenovam@mail.ru

Цель: Определение наиболее эффективного варианта повторной лучевой терапии у пациентов с продолженным ростом первичных высоко злокачественных глиом головного мозга (ВЗГ), с учетом изодозного распределения при проведении первичного курса лучевой терапии.

Материалы и методы: В результате ретроспективного анализа были оценены результаты лечения 100 пациентов с подтвержденной прогрессией глиом высокой степени злокачественности, получивших лечение в ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» в период с 2010 по 2020 г. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (56 мужчин и 44 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов составил $47,2 \pm 11,9$ года. По гистологическому варианту преобладали больные глиобластомами (ГБ) ($n = 58$), у 42 пациентов была диагностирована анапластическая астроцитома (АА). Реоперация проведена у 26 больных. Повторная лучевая терапия в самостоятельном варианте была выполнена 76 пациентам из них: 17 больных получили курс нейтронной терапии в монорежиме и у 17 пациентов в сочетании с дистанционной лучевой терапией; 23 проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife; в 19 случаях — дистанционная лучевая терапия. В 24 случаях в добавление к лучевому лечению был добавлен химиотерапевтический компонент.

Результаты: Среднее время возникновения рецидива составило 23 месяца. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов — 35 мес. (95% ДИ 26,2–43,7). Показатели 1-летней ОВ — 85,6%; 3-летней — 44,1%, 5-летней — 26,5%. Наилучшие показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) были у пациентов с прогрессированием первичных АА головного мозга в сравнении с ГБ 51 мес. и 34 мес., а также 24 мес. и 15 мес. соответственно ($p < 0,05$). В зависимости от вида повторной лучевой терапии: наиболее высокая ВБП оказалась при проведении СТЛТ и сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) как в группе больных с рецидивами ГБ 15 мес. и 17 мес., так и АА 24 и 40 мес. соответственно. Среди больных, во-

шедших в наше исследование, у большинства пациентов (42 чел.) были отмечены центральные рецидивы (при которых 95% или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95% первоначальной изодозы), у 6 — краевые рецидивы (20 до 80% рецидивного объема находится внутри поверхности 95% изодозы), и в 2 случаях зафиксирован отдаленный рецидив (менее 20% рецидивного объема находилось внутри 95% изодозы). Дистантные рецидивы (краевые и отдаленные) возникали в срок в среднем в 12 месяцев, в то время как центральные рецидивы диагностировались в среднем через 20 месяцев, после окончания курса лучевого (химиолучевого) лечения.

Заключение: Таким образом, при анализе полученных нами данных, всем пациентам с продолженным ростом первичных ВЗГ головного мозга методом выбора при проведении повторного курса лучевой терапии является стереотаксическая лучевая терапия или сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии, позволяющий преодолеть имеющуюся радиорезистентность.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: PRO ET CONTRA

А. В. Шейко

Место работы: ГБУЗ ВО ОКОД, г. Владимир
Эл. почта: andreysheyko87@gmail.com

Оценка технических особенностей и эффективности стереотаксической лучевой терапии раннего рака предстательной железы во Владимирской области на основании анализа более 50 пролеченных случаев. Оценка экономических и логистических трудностей, а также вклада метода в прирост общего количества пролеченных больных с раком предстательной железы в регионе.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Р. А. Зуков^{1,2}, И. П. Сафонцев^{1,2}, К. Д. Пермякова^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, Россия; 2. КГБУЗ «Красноярский

Эпидемиология

краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Эл. почта: safoncev@gmail.com

Цель: Проведение анализа влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на показатели смертности от злокачественных новообразований.

Материалы и методы: Исследование основано на ретроспективном анализе данных 2020–2021 года, полученных из ракового регистра КГБУЗ «КККОД им. А. И. Крыжановского», ИС «Демография» Красноярского краевого медицинского информационно-аналитического центра и Федерального регистра лиц, больных COVID-19. При сопоставлении данных для анализа были выбраны пациенты, которые состояли на учёте с диагнозом ЗНО и умерли в период с начала 2020 по конец 2021 года от любых причин. Обработка данных проводилась с использованием программных продуктов Microsoft Excel.

Результаты: За 2020–2021 гг. в Красноярском крае зарегистрировано 17645 случаев смерти пациентов, состоящих на учёте с диагнозом ЗНО (2020 год — 9076 человек; 2021 год — 8569 человек), из них 21,6% пациентов (3824 человека) перенесли COVID-19.

С целью анализа влияния COVID-19 на смертность от ЗНО все умершие пациенты были разделены на 3 группы:

- 1) пациенты, перенёвшие и умершие от COVID;
- 2) пациенты, перенёвшие COVID-19, но причиной смерти являлось ЗНО любой локализации;
- 3) пациенты, которые не болели COVID-19 и умерли от ЗНО.

Из 9076 человек, умерших в 2020 году, доля пациентов, состоящих на учёте с диагнозом ЗНО, причиной смерти которых являлось данное заболевание, составила 71% (6442 человека), у 3,3% пациентов (297 человек) причиной смерти стал COVID-19, у 25,7% (2337 человек) установлены иные причины смерти.

В 2021 году доля умерших от ЗНО снизилась более чем на 10% (в сравнении с 2020 годом) за счёт роста пациентов, причиной смерти которых стала инфекция COVID-19 — от ЗНО умерло 5206 человек из 8569 человек, от COVID-19 11,9% (1024 человек), от иных причин — 27,2% (2338 человек). Повозрастной анализ показал, что доля пациентов с диагнозом ЗНО, умерших от COVID-19, была наибольшей в возрастных категориях «70–79 лет» (31,5%) и «80 лет и более» (37,4%). В группах 2 и 3 наибольшая доля умерших была в возрастной категории «60–69 лет» (34,9% и 33,3% соответственно).

Таким образом, в 2020–2021 гг. 1320 пациентов (7,4%) преждевременно умерли от COVID-19, не дожив до смерти от ЗНО либо других причин, что в целом существенно повлияло на показатель (снижение смертности с 232,25 человек на 100 тыс. населения в 2019 году до 222,26 человек на 100 тыс. населения в 2021 году). При этом, несмотря на «положительное» влияние COVID-19 на общую смертность от ЗНО, анализ группы пациентов 2 и 3 показал,

что новая коронавирусная инфекция повлияла на среднюю продолжительность жизни у онкологических пациентов. Средняя продолжительность жизни до наступления летального исхода от момента установления диагноза ЗНО в целом на 2,1 месяца больше среди группы пациентов, которые не были инфицированы SARS-CoV-2. В разрезе отдельных локализаций ситуация следующая: при злокачественных новообразованиях прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (C19–21) смерть после установления диагноза наступала в среднем через 17,9 месяцев, у пациентов, перенёвших COVID-19 (в отличие от пациентов, у которых не было инфекции) — 19,1 месяцев. Также разница в средней продолжительности жизни наблюдалась при ЗНО головного мозга (C71) — 5,3 месяцев/14,9 месяцев, раке предстательной железы (C61) — 28,7 месяцев/37,3 месяцев, лейкомиах (C91–95) — 16,9 месяцев/25,4 месяцев, новообразованиях матки (C53–55) — 7,4 месяцев/17,1 месяцев.

Заключение: Инфекция COVID-19 привела к снижению показателя смертности от ЗНО. Кроме того, новая коронавирусная инфекция негативно повлияла на продолжительность жизни от момента установления диагноза до летального исхода.

РЕАЛИЗАЦИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РМЖ НА БАЗЕ ГАУЗ «РКОД МЗ РТ ИМ. ПРОФ. М.З. СИГАЛА»

Р.Б. Нурмангазиев

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Россия

Эл. почта: foxtrot377@gmail.com

Актуальность: Последствия лечения рака молочной железы (РМЖ) без своевременной и правильно подобранной программы физической реабилитации могут вызвать постмастэктомический синдром. Он проявляется в виде ряда негативных последствий: отек мягких тканей на стороне операции, ограничение амплитуды движения верхних конечностей, нарушения подвижности в шейном и грудном отделах позвоночника, снижение мышечной силы и нарушение чувствительности. В дальнейшем это может повлечь за собой высокий риск инвалидизации (до 25% случаев) или низкий реабилитационный потенциал (до 33% случаев) пациенток с РМЖ.

Цель: Реализация обновленной программы физической реабилитации больных с постмастэктомическим синдромом (за 2017–2022 гг.).

Материалы и методы: На базе отделения реабилитации и онкологического отделения № 4 с 2017 года по 2022 год была проведена комплексная физическая реабилитация с 4572 пациентками с постмастэктомическим синдромом на 1 и 3 этапах реабилитации.

Обновленные в 2020 году кинезио- и эрготерапевтические программы для индивидуальных, малогрупповых

и групповых занятий: лечебная гимнастика, с применением гимнастических снарядов — 10–20 мин.; упражнения на растяжку у стены — 10–15 мин.; лимфодренажное кинезиотейпирование послеоперационной стороны 1 р./нед.; комплекс миофасциального релиза (МФР) — 10 мин.; мягкий лимфодренажный самомассаж — 10 мин.; комплекс реабилитационного фитнеса — 2 р./нед. Все реабилитационные мероприятия проводились с учетом клинических рекомендаций АОР (2020) и противопоказаний по реабилитации в онкологии. Общая длительность комплексов составляла 25–60 мин., 1–2 р./д., под контролем инструктора-методиста ЛФК (физического или эрготерапевта) и подбиралась в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, функционального и психоэмоционального состояния пациенток.

Результаты: За 5 лет использования обновленная программа физической реабилитации показала положительную динамику восстановления пациенток с постмастэктомическим синдромом. Амплитуда движений в руке со стороны операции увеличивалась на 22,5% — 42,3%; отечность снижалась на 19,4% — 38,5%. Так же отмечалось снижение болевого синдрома и улучшение чувствительности в плечевом поясе в 92% случаев.

Выводы: Объективное увеличение показателей амплитуды движений, уменьшение объема отеков верхних конечностей, улучшение чувствительности и снижение болевых ощущений за один полный курс реабилитации подтвердили эффективность, безопасность и необходимость применения данного комплекса во всех этапах реабилитации на базе онкологического отделения № 4 и отделения реабилитации ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала».

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ОНКООРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА БАЗЕ ГАУЗ «РКОД МЗ РТ ИМ. ПРОФ. М.З. СИГАЛА»

Р.Б. Нурмангазиев

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Россия
Эл. почта: foxtrot377@gmail.com

Актуальность: Отсутствие ранней активизации и реабилитационных мероприятий снижают реабилитационный потенциал пациентов (на 30 ~ 50%).

Осложнения проявляются в виде ряда последствий:

- 1) Лимфатический отек мягких тканей на стороне операции
- 2) Тугоподвижность и контрактуры верхних и нижних конечностей
- 3) Образование пролежней
- 4) Снижение тонуса мышц
- 5) Нарушение чувствительности
- 6) Вегетативно-трофические расстройства верхних и нижних конечностей.

В дальнейшем это может повлечь за собой высокий риск инвалидизации (до 25% случаев) или низкий реабилитационный потенциал (до 35% случаев) пациентов.

Цель: Разработка и реализация программы физической реабилитации онкопациентов на базе отделения саркомной группы ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала».

- 1) Снижение уровня инвалидизации среди пациентов
- 2) Повышение качества жизни пациентов
- 3) Адаптация к новым условиям жизни
- 4) Снижение рисков возникновения осложнений и рецидива основного заболевания.

Направления работы физической реабилитации:

- ранняя активизация пациентов в предоперационном и раннем восстановительном периоде (при отсутствии противопоказаний);
- физическая реабилитация развившихся осложнений после комплексного лечения в 1 и 2 периоде (индивидуальные, малогрупповые и групповые занятия) с использованием внедренной кинезиотерапевтической программы;
- своевременная вертикализация и обучение ходьбе при помощи ортопедических приспособлений;
- сопровождение пациентов на протяжении всех этапов реабилитации;
- лечение и профилактика лимфовенозной недостаточности на всех этапах и после специализированного лечения;
- профилактика тугоподвижности и контрактур суставов верхних и нижних конечностей.

Результаты:

- 1) За все время использования разработанная программа физической реабилитации показала положительную динамику восстановления у пациентов онкоортопедического профиля:
- 2) Амплитуда движений в конечности со стороны операции увеличивалась на 18,3% — 30,8%; отечность снижалась на 16,6% — 37,2%. Так же отмечалось снижение болевого синдрома и улучшение чувствительности в нижних конечностях в 64% случаев.
- 3) У всех пациентов курс реабилитации в предоперационном и раннем послеоперационном периоде (1–21 сутки) был достаточен, при необходимости РМ продолжались в отделениях лучевой и химиотерапии.

Выводы:

1. Увеличение показателей амплитуды движений;
2. Уменьшение отеков верхних и нижних конечностей;
3. Улучшение чувствительности и снижение болевых ощущений в короткие сроки доказали эффективность, безопасность и простоту использования данной программы как в условиях стационара, так и при самостоятельных занятиях под дистанционным контролем специалиста.

Эпидемиология

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ ЗА ПЕРИОД 1998–2022 ГГ.П. И. Ковчур^{1,2}, И. В. Хидишян²

Место работы: 1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; 2. ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия

Эл. почта: pkovchur@mail.ru

Актуальной задачей для онкогинекологов России является снижение смертности от рака шейки матки (РШМ). Решение проблемы состоит в решении 2 задач: организация цитологического скрининга (ЦС) женского населения Республики Карелия (с охватом не менее 70–80%). Вторая задача — усовершенствование методов лечения инвазивных форм РШМ. Сегодня в России скрининговые мероприятия проводятся только в рамках реализации приказа Минздрава России от 16.12.2021 №2041 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Цель: Оценить раннюю диагностику, включая диагностику рака *in situ* шейки матки, заболеваемость и смертность от РШМ среди женщин Республики Карелия (РК).

Материалы и методы: Проведен анализ материала от 770 пациенток с раком *in situ* и 1912 инвазивным РШМ за 25-летний период (1998–2022 гг.). Выделено 5 периодов: I — 1998–2002 гг., II — 2003–2007 гг., III — 2008–2012 гг., IV — 2013–2017 гг., V — 2018–2022 гг. (с 2019 по 2021 гг. согласно распоряжению Правительства Российской Федерации всероссийская диспансеризация населения была приостановлена в связи с COVID-19 в стране).

Результаты: В Республике Карелия за 1998–2022 годы выявлен значительный рост «грубого» показателя заболеваемости РШМ с 10,8 (1998 г.) до 39,85 (2010 г.) на 100 тыс. женского населения. Далее отмечено снижение «грубого» показателя до 22,6 (2022 г.) на 100 тыс. женского населения и снижение стандартизованного показателя с 31,58 до 14,63 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от РШМ в РК варьирует от 4,1 до 10,1 случаев на 100 тыс. женского населения. Зарегистрирован рост «грубого» показателя смертности с 4,6 (1998) до 8,8 (2022 г.) на 100 тыс. женского населения, и увеличение стандартизованного показателя с 4,42 до 5,4 на 100 тыс. женского населения. Доля выявленных на I–II стадии случаев РШМ с 1998 г. (66,1%) увеличивалась до 2017 года (72,7%). С 66,1% (1998–2002 гг.), 68,5% (2003–2007), 77,4% (2008–2012), 73,3% (2013–2017), а 2018–2022 гг. — снижение до 46,8% и рост доли выявленных на III–IV стадии случаев РШМ с 17,3% до 53,2%. Частота III–IV стадии (абс. ч.) при РШМ составила 15,8 ± 5,8 случаев (1998–2002 гг.), 24,6 ± 2,5 (2003–2007), 28,2 ± 4,3 (2008–2012), 22,3 ± 3,1 (2013–2017),

31 ± 2 (2018–2022). В период пандемии COVID-19 (2019–2021 гг.) из 194 случаев 99 (51,03%) диагностировано в 3–4 стадии РШМ. Таким образом, РШМ выявлялся уже при наличии признаков заболевания и обращении пациенток к гинекологу по месту жительства при отсутствии проведения ЦС. В 2022 году в РК диагностировано 72 случая инвазивных форм [I стадия — 25 (32,5%) случаев, II — 16 (20,8%), III — 22 (28,6%) и IV — 9 (11,7%)] и всего 5 (6,5%) случаев рака *in situ*. То есть, отмечено повышение ранней диагностики удельного веса до 56,9% (41) по сравнению с «пандемийной» диагностикой.

Рассматривая отношение частоты рака *in situ* к инвазивным формам РШМ в РК, мы видим увеличение диагностики рака *in situ* с 1998 г. по 2017 годы с 24,4% (1998–2002 гг.), 33,2% (2003–2007 гг.), 62,8% (2008–2012), 82,4% (2013–2017 г.), и резкое снижение до 16,4% (2019–2022 гг.). Этим фактом можно объяснить снижение удельного веса инвазивного РШМ в структуре онкологических заболеваний у женщин за 1998–2022 гг. в РК со 2 места (1998–2002 гг.) на 9 место (2018–2022 гг.). При этом фактором, определяющим эффективность проведения ЦС, является охват женского населения, который составил за 2021–2022 гг. от 7,1% до 16,3%, в сравнении с 2013–2017 гг., когда охват ЦС составил в среднем 43–46% по г. Петрозаводску и району РК. Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует показатель одногодичной летальности. В 2022 году показатель одногодичной летальности от рака шейки матки составил 14,5. В динамике отмечается рост показателя с 5,7 в 2010 г. до 14,5 в 2022 году. Доля состоящих на учете 5 лет и более с диагнозом РШМ на 2022 год составила 79,4%. В динамике отмечается рост данного показателя с 57,7% до 79,4% на 100 тыс. женского населения.

Заключение:

1. Анализ опыта проведения скрининговых мероприятий в рамках проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации женщин в Республике Карелия за 1998–2018 гг. показал снижение показателя заболеваемости РШМ и рост показателя доли состоящих с РШМ на учете 5 лет и более. Однако за последние 3 года отмечается рост заболеваемости РШМ, снижение доли выявленных на I–II стадии, рост доли выявленных на III–IV стадии заболевания, рост показателей смертности и показателя одногодичной летальности.
2. Резкое уменьшение доли выявленных заболеваний на I–II стадии РШМ, рост доли случаев, выявленных на III–IV стадии, рост показателей смертности и одногодичной летальности за 2018–2022 гг., прежде всего, связан с отсутствием диспансеризации пациентов и проведения скрининговых мероприятий в РК.
3. В Республике Карелия целесообразно создание и реализация отдельной государственной комплексной программы «Скрининг рака шейки матки» с выделением соответствующего финансирования в рамках диспансеризации с охватом населения не менее 70% от целевой группы (Михетько А.А., Ковчур П.И., 2011, 2017 гг.) в Республике Карелия.

4. Определяющим в проведении ЦС является охват женского населения (не менее 70–80%) с компьютерной базой данных учета пациенток в рамках данной программы, подлежащих ЦС в ЦЦЛ Карельского РОД и лабораториях ЦРБ РК.

5. Следует учитывать, что проведение скрининговых мероприятий только в рамках реализации приказа Минздрава России от 16.12.2021 №2041 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» в Республики Карелия позволяет охватить около 40% женщин целевой группы, что не обеспечивает понятие «скрининг РШМ».

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЦЕНТРАХ АМБУЛАТОРНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Р.А. Мурашко^{1,2}, Л.Г. Тесленко^{1,2}, Л.Л. Степанова¹,
С.В. Шаров^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;
2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
Эл. почта: steplarleo@yandex.ru

Цель: Обоснование необходимости и анализ организационно-методического сопровождения лекарственного лечения в центрах амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП).

Материалы и методы: В Краснодарском крае (КК) в 2019–2020 гг. было организовано 19 центров. Появилась необходимость их встраивания в рамки региональной онкослужбы и координации работы. Для повышения профессиональных компетенций специалистов в ЦАОП проведены стажировки врачей и медсестер на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1 (КОД № 1)», за каждым ЦАОП закреплены кураторы химиотерапевты КОД № 1, подготовлены методические рекомендации по проведению лекарственного лечения онкобольных в амбулаторных условиях; проводятся обучающие мероприятия для врачей и для среднего медперсонала; осуществляются телемедицинские консультации. Ежемесячно осуществляется мониторинг и анализ показателей работы центров, ведется реестр пациентов, получающих лечение в ЦАОП. В КОД № 1 функционирует Координационный отдел противоопухолевой лекарственной терапии (КОПЛТ). Его задачами являются оказание организационно-методической, консультативной помощи ЦАОП по вопросам противоопухолевой лекарственной терапии (ПЛТ), составление списка рекомендованных к использованию в ЦАОП препаратов и схем ПЛТ. Схемы сформированы сотрудниками КОПЛТ после анализа онкозаболеваемости в регионе

и муниципальных образований согласно клинических рекомендаций, с учетом уровня квалификации кадров и экономической целесообразности, а также приемлемой переносимости, безопасности и возможности профилактики побочных эффектов.

На базе КОПЛТ создан лекарственный врачебный консилиум (ЛВК), который на основании данных обследования пациента рекомендует оптимальную схему ПЛТ и определяет место проведения ПЛТ. Информация о решениях ЛВК в ежедневном режиме направляется в ЦАОП и аптечные организации края с обеспечением обратной связи.

Результаты: Коечный фонд ЦАОП на 01.01.2023 составляет 97 (в 2 смены). С 2020 г. отмечается увеличение числа госпитализаций на лечение в ЦАОП в 1,8 раза. Кратность курсов ПЛТ на 1 пациента увеличилась с 1,7 до 5,2, что свидетельствует о повышении компетентности специалистов. В ЦАОП внедрено 18 схем ПЛТ. В среднем за неделю проводится 200 ЛВК, в ЦАОП на ПЛТ направляется порядка 36 пациентов. Ежедневно специалистами КОПЛТ проводится около 100 консультаций специалистов медицинских организаций края. Отмечается снижение доли обращений граждан по вопросам лекарственного обеспечения в 4,2 раза.

Заключение: Сеть ЦАОП в КК обеспечивает «бесшовное» покрытие региона в части ПЛТ онкобольным, чем достигается выполнение задач по сокращению времени ожидания и приближению ПЛТ к месту жительства. Организационно-методическое сопровождение работы ЦАОП, осуществляемое КОД № 1, способствует соблюдению принципов преемственности, цикличности и непрерывности ПЛТ, являющихся залогом эффективной борьбы с раком.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ СВИЩАМИ В ХОСПИС

М.В. Гавшук¹, В.И. Орел¹, Г.О. Багатурия¹, В.Б. Кожевников²,
М.И. Перова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. СПбГБУЗ «Городская больница №14», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: gavshuk@mail.ru

Цель: Изучить маршрутизацию паллиативных больных с искусственными питательными свищами в хоспис.

Материалы и методы: Проведен анализ медицинской документации за 2021–2022 годы Санкт-Петербургского городского хосписа, входящего в состав СПб ГБУЗ «Городская больница №14». За указанный период хоспис оказал стационарную, амбулаторную и консультативную специализированную паллиативную помощь 1188 жителям Кировского, Красносельского и Петродворцового района.
Результаты: Энтеральное питание через искусственные питательные свищи получали 22 больных, что со-

Эпидемиология

ставило 1,9% всех курированных хосписом пациентов. Среди больных было 12 (54,5%) мужчин и 10 (45,5%) женщин. Возраст пациентов составлял от 44 до 84 лет, среднее — $65,8 \pm 11,26$ лет. Причиной дисфагии были злокачественные опухоли полости рта в 2 (9,1%) случаях, языка — в 3 (13,6%) случаях, глотки и гортани — в 6 (27,3%) случаях, пищевода — в 5 (22,7%) случаях, желудка — в 3 (13,6%) случаях, легкого — в 2 (9,1%) случаях и щитовидной железы — в 1 (4,5%) случае. В качестве питательного свища сформирована гастростома у 19 (86,4%) больных, из них в 5 (26,3%) случаях выполнена минимальная гастростомия через минилапаротомию, в 1 (5,3%) случае — пункционная гастростомия, в 1 (5,3%) случае — лапароскопическая гастростомия. Лапаротомная еюностомия наложена у 3 (15,8%) пациентов в завершение основной операции. Информация о пациенте поступила в хоспис от врача в 4 (18,2%) случаях, в 18 (81,8%) случаях пациент или его родственники обращались самостоятельно. Продолжительность жизни после взятия на учет составила от 1 до 351 дня, среднее — 90 дней, медиана — 47 дней, 25 перцентиль — 26 дней, 75 перцентиль — 123 дня. Продолжительность жизни после наложения искусственного питательного свища оценена в 19 (86,4%) случаях и составила от 16 до 840 дней, среднее — 119 дней, медиана — 74 дня, 25 перцентиль — 33 дня, 75 перцентиль — 115 дней.

Заключение: В большинстве (81,8%) случаев информация о паллиативном пациенте с питательным свищем поступала в хоспис от больного и его родственников, что свидетельствует о проблеме преемственности паллиативной помощи на различных этапах и может быть причиной неполного охвата нуждающихся. Необходимо дополнить созданный Регистр паллиативных больных разделами, уточняющими сопутствующую патологию, выполненные операции, необходимость обеспечения энтеральным питанием и другими специализированными медицинскими средствами и изделиями, что позволит улучшить преемственность и оценить потребности.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

И. Я. Мамедов, И. Ю. Фейдоров, Т. М. Бикейкина

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: mammedov.ilgar@bk.ru

Цель: Распространенность нейроэндокринных опухолей неуклонно растет в течение последних десятилетий. Это связано, в первую очередь, с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

Материалы и методы: Результаты наблюдения и лечения больных НЭО ЖКТ из регистра МКНЦ им А. С. Логинова.

Под наблюдением находились все больные, обращавшиеся за помощью в МКНЦ им. А. С. Логинова. При выявлении локальных форм проводилось радикальное хирургическое лечение, в случае невозможности оперативного лечения проводилась системная противоопухолевая терапия.

Результаты: В настоящее время в МКНЦ им. А. С. Логинова наблюдаются 742 пациента с НЭО различной локализации, среди которых 647 пациентов с НЭО ЖКТ (87% от общего числа заболеваемости НЭО). Среди этих пациентов 213 (33%) мужчины и 434 (67%) женщины, средний возраст больных НЭО ЖКТ $59,1 \pm 14,5$ года. Средний период наблюдения составляет 38 месяцев (от 4 до 74). Наиболее часто НЭО ЖКТ локализовались в желудке 204 (32%), поджелудочной железе 300 (46%), тонкой кишке 66 (10%). Значительно реже НЭО выявлялись в других отделах ЖКТ: двенадцатиперстной кишке — 32 (5%) больных, червеобразном отростке — 9 (1%) больных, толстой и прямой кишке — 35 (5%) больных. Среди НЭО желудка преобладает 1 тип по ВОЗ — 159 пациента, 2 тип — 19 пациентов, 3 тип — 26 пациентов. 75 (37%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 114 (56%) оставлены под динамическое наблюдение, 15 (7%) получают противоопухолевую терапию. Среди НЭО тонкой кишки у 28 (42%) больных первично диагностированы метастазы в печени, у 14 (21%) локорегионарные метастазы, в 24 (36%) случаях диагностирована локальная опухоль. 39 (59%) пациентам выполнено хирургическое лечение, 27 (41%) пациентов получают системную лекарственную противоопухолевую терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС), в том числе в 5 случаях — эверолимус по поводу прогрессирования заболевания. Среди НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ) у 92 пациентов диагностирована функционирующая опухоль, у 208 — нефункционирующая. 88 (38%) больных оставлены под динамическое наблюдение, 81 (27%) больных проведено хирургическое лечение, 71 (24%) больных получают противоопухолевую терапию АСС, 7 пациента (2%) получили пептид-рецепторную радионуклидную терапию ^{177}Lu .

Заключение: Общая заболеваемость нейроэндокринными опухолями растет, в общей структуре преобладают НЭО ЖКТ. Чаще всего встречаются НЭО желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки. Среди НЭО желудка прогностически благоприятный — 1 тип по ВОЗ. НЭО ПЖ часто выявляются на 1 стадии с индолетным доброкачественным течением. Среди опухолей тонкой кишки преобладают пациенты на распространенной стадии.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ В АМБУЛАТОРНО- ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Е. С. Горшкова^{1,2}, Л. Р. Гараева¹

Место работы: 1. ГАУЗ «Городская поликлиника № 20», Казань, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
Эл. почта: evgeniya.gorshkova.oncologist@mail.ru

Цель: Организовать оказание и увеличить доступность паллиативной медицинской помощи онкологическим пациентам на базе городской поликлиники.

Материалы и методы: На базе ГАУЗ «Городская поликлиника №20» г. Казани был организован один из первых кабинетов паллиативной медицинской помощи (КПМП) в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения на базе городской поликлиники. В штат КПМП входит врач-онколог, медицинская сестра, клинический психолог, социальный работник. При необходимости формируется мультидисциплинарная команда с привлечением профильных специалистов для оказания комплексной медицинской помощи пациенту и его родственникам, в том числе и на дому на территории обслуживания.

Задачей клинического психолога является оказание психологической помощи пациентам, их родственникам и иным членам семьи или законным представителям. С целью доступности и своевременности оказания психологической поддержки создана доступная среда для общения пациента/родственника со специалистом — пациенты при необходимости могут связаться со специалистом и получить консультацию, а также общаться с людьми, находящимися в похожей ситуации и справляющимися с аналогичными проблемами. Наличие в штате КПМП клинического психолога способствует созданию и поддержанию психоэмоционального комфорта в семье онкологического пациента. Социальный работник КПМП осуществляет взаимодействие с органами социальной защиты и организациями системы социального обслуживания с целью предоставления пациентам социальных услуг, в том числе на дому, мер социальной защиты (поддержки). Еще одно направление работы специалиста — взаимодействие с благотворительными организациями (фонд «Добрая Казань») с целью решения конкретных задач, направленных на помощь пациентам, оказавшимся в трудной жизненной ситуации, а также на улучшение условий пребывания пациентов на дому.

Первичное направление пациентов онкологического профиля, нуждающихся в оказании ПМП (симптоматического и обезболивающего лечения), в КПМП осуществляют врачи общей практики, врачи-терапевты, врачи-онкологи первичного онкологического кабинета (ПОК). Далее пациенты вносятся в локальный регистр паллиативных пациентов и в последующей курируются специалистами КПМП.

Результаты: За первый год работы кабинета ПМП была оказана 153 пациентам, в том числе трудоспособного возраста — 35 человек, осуществлено порядка 1000 выездов на дом. Доля нетранспортабельных пациентов составляет 30%. Наиболее частыми причинами обращения зафиксированы: болевой синдром различной степени выраженности (более 60%), диспептические нарушения, бессон-

ница, нарушение сознания, а также вопросы, связанные с медико-социальной экспертизой и различными мерами социальной защиты (поддержки). За период деятельности КПМП зафиксировано снижение количества вызовов скорой медицинской помощи и бригад паллиативной службы РКОД.»

Еще одним из важных аспектов работы КПМП стало создание спокойной обстановки дома как для пациента, так и для лиц, осуществляющих уход. Так, по опросу курируемых инкурабельных пациентов и их родственников, было выявлено, что доступность ПМП по месту жительства, постоянное курирование со стороны врача, доверительные отношения с медицинским персоналом, а также доступная безопасная среда для обсуждения интересующих вопросов с профильными специалистами (онкологом, клиническим психологом, социальным работником) позволяют обеспечить чувство безопасности дома, сосредоточиться на проживании жизни и подготовке к финальному этапу.

Заключение: Открытие КПМП позволило увеличить доступность оказания ПМП, организовать регулярное наблюдение инкурабельных пациентов, повысить уровень информированности пациентов и их родственников о возможностях ПМП, а также снизить нагрузку на врачей-терапевтов и бригады скорой медицинской помощи. Важным аспектом работы бригады КПМП стала ранняя интеграция ПМП в лечение пациентов, которая оказывает положительное влияние на качество жизни и обеспечивает чувство безопасности в финальный период жизни.

ПРИНЦИПЫ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ЗАЩИТЫ ПРАВ ОНКОПАЦИЕНТОВ В СИСТЕМЕ ОМС

А. А. Старченко

Место работы: ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Эл. почта: medadvokat2@mail.ru

Цель: Ознакомить онкологическое сообщество о риск-ориентированной экспертной деятельности в системе ОМС. В настоящее время риск-ориентированный принцип экспертной деятельности в системе ОМС базируется на постановлении Правительства РФ от 29.06.2021 г. № 1048 «Об утверждении положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности», которым оказание специализированной онкопомощи отнесено к максимальному показателю риска нарушения прав пациентов. Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 51897–2021 (ISO Guide 73:2009) «Менеджмент риска. Термины и определения», утвержденным приказом Росстандарта от 11.11.2021 г. № 1489-ст, определено: «2.1. Риск — влияние неопределенности на достижение поставленных целей». В онкологии — это риск недостижения планируемой степени результата, отклоне-

Эпидемиология

ние от ожидаемого результата, создающее угрозу жизни и здоровью пациента и нарушения его прав.

Материалы и методы: Экспертиза качества онкопомощи, оказанной онкопациентам в 39 субъектах РФ в 2021–2023 гг.; особенности группы: стигматизация, монополизм онкопомощи, сложность получения второго мнения, жесткость фактора времени, соблазн платностью медуслуг.

Результаты: Имеется высокий риск нарушения прав онкопациентов, установленных ст. 16 Закона РФ № 326-ФЗ: на бесплатное оказание онкопомощи; получение достоверной информации о медицинском вмешательстве и его вариантах (схемах химиотерапии) и качестве оказанной медпомощи; возмещение медорганизацией ущерба, причиненного в связи с неисполнением или ненадлежащим исполнением ею обязанностей по организации и оказанию медицинской помощи; выбор вариантов медицинского вмешательства в соответствие со своими предпочтениями в соответствие с ч. 1 ст. 10 Закона РФ «О защите прав потребителей». Риск-ориентированная модель защиты прав застрахованных лиц в системе ОМС представляет собой целенаправленную деятельность: 1) по установлению наличия и степени риска возможного нарушения прав пациента на надлежащее качество и своевременность оказания медицинской помощи, что связано с причинением вреда жизни и здоровью и/или не достижением запланированного результата как медпомощи в целом, так и отдельных медицинских вмешательств и их технологических комплексов и последовательностей; 2) по управлению выявленными рисками причинения вреда охраняемым законом ценностям застрахованного лица путем своевременного его информирования о правах, а также планового и внепланового экспертного контроля за дефектами медпомощи в системе ОМС, направленного на профилактику нарушений и на снижение рисков их нарушений.

Своевременное выявление рисков нарушения прав пациентов, управление этими рисками и минимизация их отрицательного эффекта на исход заболевания — сущность риск-ориентированного подхода к защите прав онкопациентов на основе профессиональной экспертизы качества онкопомощи: информирование онкопациентов об их правах и возможных их нарушениях; информирование онкологов об информировании онкопациентов о дефектах и санкциях за нарушение их прав; мониторинг соблюдения прав онкопациентов; информирование онкопациента о его нарушенных правах по актам экспертизы; предложение онкопациентам (родственникам умерших) подачи иска о восстановлении нарушенных прав и возмещении морального и материального вреда. Массовая экспертная деятельность в системе ОМС практически полностью искоренила такие ранее имевшие массовое распространение дефекты, как несоответствие дозы химиопрепарата индивидуальному расчёту по площади поверхности тела, необоснованное увеличение интервалов между курсами химиотерапии, отсутствие тромбопрофилактики и профилактики тошноты и рвоты, кардиотоксичности, анемии.

После понуждения экспертизой со стороны СМО стали применять молекулярно-генетические исследования и установку порт-систем при длительной и агрессивной химиотерапии. Риск-ориентированная модель защиты права пациента на непричинение вреда его жизни и здоровью при оказании ему медпомощи требует от эксперта проверки исполнения требований Практических рекомендаций Росздравнадзора по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (версия 2), в частности, экспертом СМО контролируется: 1) выполнение п. «5.9. В медицинской организации регламентирован и соблюдается процесс назначения лекарственных препаратов (ЛП)»: 5.9.1.1. Наличие алгоритмов (СОПов) назначений ЛП, включая правила «5 П»: — Правильный ЛП; — Правильная доза; — Правильный путь введения, в том числе переход с парентеральных на пероральные ЛП; — Правильное время применения (введения); — Правильно идентифицированный пациент; 2) п. «5.10. Порядок заполнения листов врачебных назначений»: 5.10.1.1. Наличие алгоритмов (СОПов) по заполнению листов врачебных назначений; 3) п. «5.12. Контроль эффективности лекарственной терапии»: 5.12.1.3. Исполнение алгоритмов (СОПов) оценки эффективности лекарственной терапии.

Заключение: Основные направления риск-ориентированных контрольных мер защиты прав онкопациентов в 2024 году: 1. Контроль сроков и полноты мер диспансерного наблюдения. 2. Контроль назначения, этапности и полноты онкореконвализации. 3. Контроль назначения молекулярно-генетических исследований за счет средств ОМС. 4. Контроль назначения ПЭТ-КТ, КТ, МРТ с целью ранней диагностики рецидивирования и прогрессирования — метастазирования. 5. Контроль за профилактикой и своевременной диагностикой иммуноопосредованных осложнений иммунотерапии. 6. Контроль эффективности применения химио- и таргетной терапии, иммунотерапии по специальным шкалам (критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение: измерение очагов до начала и в период лечения — полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование и смена линии химиотерапии). 7. Контроль установки порт-системы при длительной и агрессивной химиотерапии. 8. Контроль назначения сопровождающей и поддерживающей терапии. 9. Контроль отказов в праве на направление в федеральные медицинские организации. 10. Совершенствование системы ОМС при отказе пациенту в выдаче направления в НМИЦ: 1) проведение экспертизы по факту отказа в выдаче направления; 2) предъявление предписания медорганизации, нарушившей право пациента на направление в НМИЦ; 3) выдача СМО пациенту направления в НМИЦ со ссылкой на акт экспертизы качества медпомощи, как реализация обязанности страховой медицинской организации по организации предоставления медицинской помощи. 11. Привлечение Росздравнадзора в качестве 3 лица в судебных спорах с медорганизациями и фондами ОМС.

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОНКОПАТОЛОГИЙ ПУТЕМ АНКЕТИРОВАНИЯ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ

К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа, Республика Башкортостан

Эл. почта: lipatov911@gmail.com

Цель: Улучшение профилактики онкозаболеваемости, развитие здоровой онконастороженности у населения попадающих в группу риска, уменьшение количества запущенных форм наследственных форм рака, увеличение выживаемости людей с наследственным раком.

Материалы и методы: Был проведено анкетирование среди 1500 респондентов из различных регионов Российской Федерации. Данные были собраны с помощью телеграм-бота, который также обеспечивал обратную связь с пользователями на основе их ответов. Вопросы касались их медицинской истории, образа жизни и факторов риска. Для упрощения дальнейшей маршрутизации предоставления персональных рекомендаций и взаимодействия с респондентами они были определены в группы риска развития новообразований по методу светофора: красный — высокий риск, желтый — умеренный риск, зеленый — низкий риск.

Результаты: Распределение участников по группам риска было следующим: большая часть, или 78% респондентов имели низкий риск, 16% участников находились в группе умеренного риска, в то время как 6% участников были отнесены к группе высокого риска развития онкопатологий. Почти половина (40%) респондентов отметила, что они стали лучше понимать свой риск и меры профилактики, которые они могут предпринять, после использования телеграм-бота. Также стоит отметить, что бот помог снизить уровень беспокойства и стресса у 15% респондентов, обеспечивая им полезную практическую информацию и индивидуальные рекомендации.

Заключение: Исследование показало, что методика анкетирования через телеграм-бот может быть эффективным средством в профилактике и ранней диагностике наследственного рака. Пациенты с высоким риском могут получить индивидуальные рекомендации по образу жизни и помощь в маршрутизации для проведения скрининга без предварительной записи к врачу, что упрощает и улучшает процесс диагностики онкозаболеваний. Также предоставление лицам в группах с низким и умеренным риском индивидуальных рекомендаций может помочь в развитии здоровой онконастороженности и снижение уровня беспокойства и стресса.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВОБРАЗОВАНИЯМИ У ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Л.Г. Тесленко^{1,2}, И.О. Фрейлах²

Место работы: 1. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Эл. почта: tsokur@kkod.ru

Цель: Изучить показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у лиц молодого возраста (18–44 года, МВ) и старшей возрастной группы (45 лет и старше, СВ), в том числе среди мужчин и женщин за 20-летний период в Краснодарском крае (2001 и 2021 г.).

Материалы и методы: Проводился расчет статистических показателей: заболеваемость ЗНО (на 100 тыс. населения, мужчин, женщин, отдельно для МВ и СВ), структура заболеваемости ЗНО (все население, мужчины, женщины, соответственно МВ и СВ, в %). Показатели рассчитывались за 2001, 2011, 2021 гг. с использованием официально-отчетной документации и форм государственной статистики по региону и данных автоматизированной информационной системы «Популяционные раковые регистры РФ» (ООО «Новел СПб»).

Результаты: Во все изученные годы показатель заболеваемости в МВ значительно меньше, чем в СВ: в 2021 г. — в 8,8 раза, в 2021 г. — в 9,3 раза. Из всех случаев рака в 2001 г. — 89,5%, в 2021 г. — 91,2% возникли у лиц старше 45 лет. В 2021 г. в сравнении с 2001 г. заболеваемость ЗНО увеличилась на 18%. Прирост произошел преимущественно за счет увеличения показателя в группе лиц СВ, в том числе и у мужчин, и у женщин СВ. Среди лиц МВ увеличение заболеваемости составило 1,6%, у женщин — 4,7%, среди мужчин МВ отмечено снижение 5,5%. У женщин МВ в 2001 г. показатель был в 1,9 раза выше, чем у мужчин, в 2021 г. — в 2,1 раза выше. В СВ обратная картина — заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин: 2001 г. в 1,4 раза, в 2021 г. в 1,3 раза.

По локализациям в МВ ведущие места в 2001 г. занимали ЗНО молочной железы (МЖ), щитовидной железы (ЩЖ), крови, в 2021 г. третье место заняли ЗНО шейки матки (ШМ). Среди лиц СВ структура осталась неизменной, лидируют ЗНО кожи, легких, МЖ. У мужчин МВ ведущие места принадлежали в 2001 г. ЗНО крови, кожи, легких, в 2021 г. рак легких заменил рак ободочной кишки.

У женщин МВ лидеры практически не изменились: ЗНО МЖ, ШМ и ЩЖ, при этом доля ШМ увеличилась с 11,9% до 14,6%, а рака ЩЖ снизилась с 19,7% до 9,7%. У женщин СВ структура не изменилась: рак МЖ, кожи, тела матки. У мужчин СВ в 2001 г. в тройке ведущих локализаций — рак легких, кожи, желудка, в 2021 г. — рак легких, простаты, кожи.

Другое

Заключение: За период 2001–2021 г. отмечается прирост показателей заболеваемости всего населения, особенно у лиц СВ. В МВ чаще заболевают женщины, в СВ — мужчины. Отмечается изменение структуры ЗНО у мужчин в МВ (рак ободочной кишки занял 3 место) и в СВ (рак простаты на 2 месте). Изучение гендерно-возрастных особенностей динамики заболеваемости имеет большое социально-медицинское значение. Выявление стабильных трендов изменения показателей и структуры онкозаболеваемости позволяет планировать эффективные профилактические вмешательства (например, в более раннем возрасте), прогнозировать экономические затраты с учетом возрастных особенностей течения рака, различных трудовых перспектив.

■ ДРУГОЕ

**СТРАТЕГИЯ ИНГИБИРОВАНИЯ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА:
«ЗОЛОТАЯ ПУЛЯ» ИЛИ ОРУЖИЕ
МАССОВОГО ПОРАЖЕНИЯ?**

И. С. Долгополов¹, М. Ю. Рыков²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
2. Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Определение роли препаратов группы ингибиторов контрольных точек в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: В обзор включено 73 статьи, посвященные применению ИКТ в онкологии.

Результаты: В рамках существующей парадигмы комбинированного лечения, включающего химиотерапию, лучевую терапию и хирургию, в клинической онкологии можно выделить группы пациентов с шансами быть излеченными в 75–90% по нозологиям, распространенности процесса, первичному ответу, радикальности операции и, в ряде случаев, рецепторному репертуару и характерным изменениям генома опухолевых клеток. Для других групп пациентов с рецидивными, прогрессирующими опухолями, а также для большого числа больных с диссеминированными формами различных солидных опухолей, существующая парадигма не обеспечивает сколь-нибудь значимых показателей выздоровления. В эту же группу относятся такие опухоли как меланома, светлоклеточный почечно-клеточный рак, где применение химиотерапии не дает никаких преимуществ. На базе исследований механизмов геномной и постгеномной регуляции клеточного цикла,

иммунного ответа начала оформляться терапевтическая парадигма терапии рака. В практику онколога вошли таргетные препараты, воздействующие на химерные гены опухоли, эпигенетические препараты, моноклональные антитела, препараты, активирующие противоопухолевый иммунный ответ, такие как ингибиторы контрольных точек (ИКТ). Все используемые препараты представляют такое же оружие «массового поражения», как и химиотерапия. Полностью уничтожается вся популяция как здоровых, так и опухолевых клеток, несущих целевой антиген, либо снимается иммунологический надзор за всеми процессами и реакциями в организме, стимулируя аутоиммунные патологические процессы. Создание и внедрение в практику «золотой» иммунологической пули, уничтожающей только опухолевые клетки, контролирующей рецидив и не повреждающей здоровые ткани, к сожалению, невозможно. Камнем преткновения для противоопухолевой терапии явилось, и будет являться в дальнейшем, отсутствие конкретных рецепторов-мишеней на злокачественных клетках и биологическая неоднородность этих клеток. Все предложенные на настоящий момент препараты, включая CD19, CD19/CD22 CAR T-клетки, моноклональные антитела к CD20, CD52, ИКТ представляют такое же оружие, бьющее по площадям, как и химиотерапия. Полностью уничтожается вся популяция как здоровых, так и опухолевых клеток, несущих целевой антиген, либо снимается иммунологический надзор за всеми процессами и реакциями в организме, стимулируя аутоиммунные патологические процессы. Можно предположить, что терапия ИКТ по своей эффективности и частоте развития побочных эффектов не должна существенно отличаться от терапии цитокинами, например, интерлейкином-2 (ИЛ-2) или интерфероном альфа. На настоящий момент известно более полутора десятков контрольных точек иммунного ответа, но только два из них имеют практическое значение. Это цитотоксический Т лимфоцит-ассоциированный белок (CTLA-4) и белок запрограммированной гибели клеток и его лиганд (PD-1/PD-L1). CTLA-4, появляясь на поверхности Т-клеток на ранних стадиях активации в лимфатических узлах, связывается с CD80/CD86 и снижает стимуляцию иммунокомпетентных клеток за счет нарушения взаимодействия с CD28.

Ингибиторный эффект PD-1 во взаимодействии со своими лигандами PD-L1 и PD-L2 осуществляется через стимуляцию апоптоза антигенспецифических эффекторных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и в периферических тканях. Играя ключевую роль в поддержании аутоотолерантности в физиологических условиях, эти молекулы используются опухолевыми клетками для уклонения от иммунного надзора. Следовательно, ингибирование подобного рода взаимодействий может способствовать реактивации иммунологических механизмов. Легко предположить возможность ускользания опухоли из-под контроля при воздействии только на один путь передачи сигналов, учитывая множество контрольных точек в системе регуляции иммунного ответа. Неудивительно, что комбинация анти

CTLA-4 и анти PD1/PD-L1 антител работает синергично за счет увеличения эффекторных CD8 Т лимфоцитов. В настоящее время активно используются или проходят стадию клинических испытаний антитела против CTLA-4-ипилимумаб и тремелиумаб, и PD1/PD-L1-пембролизумаб, ниволумаб, цимеплимаб, атезолизумаб и авелумаб соответственно. Меланома — идеальная мишень для иммунотерапии, в т. ч. для ИКТ, в связи с высокой иммуногенностью опухолевых клеток, определяемой сверхэкспрессией измененных (опухолевоспецифичных?) антигенов, что и способствует формированию и поддержанию антигенспецифического иммунного ответа.

В литературе опубликован ряд исследований II–III фаз, в т. ч. рандомизированных, свидетельствующих о том, что терапия ИКТ является эффективным средством лечения меланомы высокого риска. Так, в исследовании EORTC/KeyNote 054 общая 12- и 18-месячная выживаемость в группе пембролизумаба была достоверно выше, чем в группе плацебо и составила 75,4% и 71,4% против 61% и 53,2% соответственно. В другом исследовании CheckMate 238, сравнивающем пациентов с резецированной меланомой III–IV стадии, получивших терапию ниволумабом и ипилимуабом, также представлены высокие показатели краткосрочной выживаемости, которая составила 70,5% в группе ниволумаба против 60,8% в группе ипилиумаба. Во всех этих исследованиях смущает незначительный средний период наблюдения за пациентами, недостаточный для серьезных выводов об эффективности терапии, который составил 15 мес. в первом и 18 мес. во втором исследовании. Одной из немногочисленных клинических публикаций, где средний период наблюдения в группе из 951 пациента с меланомой III стадии составил 63 мес., является исследование EORTC 18071 эффективности ипилиумаба в максимально переносимой дозе 10 мг/кг. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 40,8% в основной группе против 30,3% в группе плацебо.

Пятилетняя общая выживаемость составила 65,4% против 54,4% соответственно. Несмотря на то, что ИКТ, в частности пембролизумаб, одобрен регулирующими органами целого ряда стран к применению у пациентов с местнораспространенным и диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) в определенных ситуациях, анализ публикаций на эту тему обнаруживает еще больше противоречий и неясностей, чем в случае с меланомой. Поиск по базам данных позволяет найти более 20 публикаций по этой теме. Общим во всех исследованиях является их ангажированность компанией-производителем препарата, а также либо незначительная медиана наблюдения, которая составляет всего 7,8–12,8 мес., как в исследованиях KeyNote 042, 407 и IpPower150, либо низкая общая выживаемость, не превышающая 20% при длительном наблюдении, как в исследовании CheckMate 15/57. Абсолютно непонятной и необъяснимой авторами исследований является попытка применять ИКТ, активирующих иммунный ответ, совместно с химиотерапией, которая этот иммунный

ответ подавляет. Вернее, объяснение может быть только одно — попытка добиться не худших результатов в краткосрочный период по сравнению с историческим контролем для того, чтобы зарегистрировать тот или иной препарат ИКТ и выйти с ним на фармацевтический рынок. Создается впечатление, что дизайн исследований и отчеты по ним призваны не прояснить ситуацию, а максимально затруднить понимание результатов пользователю, не имеющему степени магистра в области статистики.

Заключение: ИКТ — одна из разновидностей неспецифической иммунотерапии. Несомненно, что ИКТ займут свое место в лечении опухолей как традиционно чувствительных к иммунотерапии, так в случаях, наличия высокой мутационной нагрузки и микросателлитной нестабильности, но существенно не повлияет на динамику долгосрочной выживаемости пациентов.

УРОВЕНЬ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ V (D) J-РЕКОМБИНАЦИИ В- И Т-КЛЕТОК ПРИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЕ

Н.И. Султанбаева¹, И.А. Тузанкина^{2,3}, А.В. Султанбаев¹,
Ш. И. Мусин¹, К.В. Меньшиков¹, И.А. Меньшикова⁴, А.А. Измайлов¹, М.В. Султанбаев⁴, Д.А. Кудлай^{5,6}

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; 2. ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия; 3. ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия; 4. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; 5. ФГАОУ ВО «ПМГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 6. ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Эл. почта: rkodrb@yandex.ru

У больных с неходжкинскими лимфомами часто наблюдается иммунодефицитное состояние, которое отражается в повышении риска развития инфекционных заболеваний. Количественные показатели эксцизионных колец рекомбинации (TREC) являются отражением формирования различного репертуара Т-клеточных рецепторов, которые являются неотъемлемым компонентом в формировании специфического иммунитета. Изучение уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC) позволит оценить состояние иммунной системы у онкологических больных. Понимание изменения количественных значений TREC и KREC у онкобольных может улучшить отбор пациентов для выделения группы риска развития инфекции. Цель исследования. Определение уровня эксцизионных колец V (D) J-рекомбинации В- и Т-клеток у больных с неходжкинской лимфомой.

Другое

Материалы и методы: В исследование вошли 26 здоровых лиц и 20 пациентов лимфомой. Определение уровня эксцизионных колец выполнялось в венозной крови. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АБВ-тест, Россия) методом ПЦР в реальном времени. Анализатор: амплификатор Real-time CFX96, "Bio-Rad Laboratories", США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, «ДНК-Технология», Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы: 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100%.

Результаты: Из полученных результатов следует, что у онкологических больных снижение количества TREC и KREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицитных состояний. По данным анализа, у здоровых пациентов уровень TREC $75,6/10^5$ PBMC (Q1–Q3: 19,2–135,3), уровень KREC $317,3/10^5$ (Q1–Q3: 118,1–565,9). У пациентов с лимфомами уровень TREC $1,31/10^5$ PBMC (Q1–Q3: 0,24–15,8), уровень KREC $26,9/10^5$ (Q1–Q3: 5,2–82,6). При сравнении показателя TREC и KREC у пациентов с лимфомами и здоровых пациентов установлены статистически значимые различия уровня TREC ($p < 0,001$) и уровня KREC ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о значимых изменениях TREC и KREC при гемобластозах. Отмечено снижение уровня TREC и KREC у онкобольных во всех возрастных группах по сравнению с референсными значениями здоровых лиц.

Заключение: Полученные результаты демонстрируют значимое снижение содержания TREC и KREC у пациентов с ЗНО в сравнении с здоровыми лицами, что отражает выраженную иммуносупрессию. Исследование эксцизионных колец TREC и KREC периферической крови является одним из многообещающих подходов определения иммунного статуса онкологических пациентов.

ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В ОТДЕЛЕНИИ ОНКОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

П. А. Переверзева, В. В. Хвостовой, Э. Д. Цнобиладзе

Место работы: ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г. Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия

Эл. почта: ms.polina1212@mail.ru

Цель: Чтобы быть конкурентоспособными и эффективно выполнять свои обязанности, медсестрам важно быть в курсе последних трендов и обладать определенными навыками. Избавление от непрофессиональной работы и повышение стандартов качества медпомощи с контролем на каждом этапе. В данном докладе мы рассмотрим основные тренды и навыки, которые будут актуальны для медсестер в 2023 году. Исследование современных

тенденций здравоохранения, влияющих на настоящее и будущее сестринского дела, обзор возможностей и проблем в образовании и деятельности медицинских сестер, представление некоторых возможных стратегий преодоления текущих проблем.

Материалы и методы: Проанализированы результаты работы отделений профиля хирургической онкологии в ОБУЗ КОНКЦ им. Г. Е. Островерхова за 2019–2022 год. Изучение открытых источников, в том числе поиск на интернет-сайтах, в профессиональных журналах и беседы с экспертами (опытными главными, старшими, постовыми медицинскими сестрами) наблюдение, анкетирование, исследование медицинской документации. Предоставление специфических примеров практической деятельности (внедрения в сестринский процесс цифровых технологий) и образования медицинских сестер 7 хирургических отделений: торакальное, абдоминальное, опухолей головы и шеи, опухолей кожи, костей и мягких тканей, гинекологическое, урологическое, маммологическое. В исследовании участвовали группы онкологических больных в составе 80 мужчин и 50 женщин. Срок наблюдения составил 3 месяца. В качестве основного критерия эффективности эксперимента были выбраны показатели: предоперационный койко-день, время оказания доврачебной помощи, коэффициент сестринских ошибок при проведении манипуляций.

Результаты: Внедрение современных технологий в сестринскую деятельность повышает эффективность лечения. Постоянное повышение квалификации и участие в профессиональных конференциях и семинарах позволяли медицинским сестрам расширить свои знания и навыки, а также установить связи с коллегами и экспертами в отрасли. В результате исследования установлено, что применяемые стратегии для модернизации сестринского дела, позволили: 1) Систематизировать документооборот. Время на сбор, обработку, анализ медицинских данных сократилось с 5 часов в день на 2 часа. 2) Проводить быстрый обмен информацией между различными структурами учреждения, что значительно экономит время и средства. Затраты на выездные консультации снизились на 30%. 3) Время выявления экстренных ситуаций у пациентов с определением гемодинамических показателей, уровня глюкозы и кислорода в крови, ЭКГ) и вызова врача сократилось до 5 мин. Медсестры смогли извлечь большую пользу из технологий, так как это сделало их задачи менее громоздкими, более творческими и освободило часть их времени. Свободное время сотрудницы восстанавливали свой рабочий ресурс, что позволило снизить ухудшение памяти, концентрации внимания, уровень стресса, тревожность. В 92% случаев медсестры отметили повышение эффективности предоставляемых услуг, за счет сокращения времени на заполнение документации (журналов, отчетов и др.).

Заключение: Внедрение новых технологий, в том числе инновационных методик, совершенствование качества базового и непрерывного образования, а также использование принципов доказательной медицины, являются

стратегиями, которые позволят медицинским сестрам активно участвовать в улучшении современных систем здравоохранения. Электронный документооборот позволит значительно сэкономить время, которое сейчас врачи и медицинские сестры тратят на заполнение бланков, и повысит эффективность их деятельности.

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ТРОМБОЗОВ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А. В. Сарычев

Место работы: ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Эл. почта: av.sarychev86@mail.ru

Цель: Оценка частоты встречаемости тромбозов вен нижних конечностей с бессимптомным течением у пациентов с онкопатологией.

Материалы и методы: В результате проспективного исследования оценены результаты обследования 6454 пациентов, с проведением дуплексного сканирования вен нижних конечностей в период с 2021 г. по 2022 г. на базе ГБУЗ «ЧОКБ. Средний возраст пациентов 51,4 года. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Оценены проходимость вен, состояние сосудистой стенки и клапанного аппарата. Исследования выполнялись на аппаратах экспертного и высокого класса.

Результаты: Среди исследуемых пациентов у 403 больных (6,2%) был верифицирован онкологический процесс, с преобладанием женщин (63%). При подгрупповом анализе в 44% выявлен тромбоз вен нижних конечностей (101 женщина и 76 мужчин), различной стадии организации. Особое внимание заслуживает тот факт, что у 23% (n = 40) больных тромбоз протекал бессимптомно. Также необходимо отметить, что более детальное рассмотрение данной группы больных показало, что у 47% пациентов локализация тромбоза была в системе глубоких вен, а у 36% пациентов в системе глубоких и поверхностных вен. Наличие тромбоза вен нижних конечностей и локализацией онкопроцесса распределилась следующим образом: в 157 (39%) случаях тромбоз вен нижних конечностей был выявлен у пациентов с раком легких, у 92 (23%) больных злокачественное новообразование было выявлено в толстом или тонком кишечнике. У 60 (15%) больных с диагнозом рак молочной железы, 65 (16%) пациентов с онкопатологией органов малого таза. И 29 (7%) пациентов с онкологией другой локализации.

Заключение: Таким образом, рутинное проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей паци-

ентам с диагнозом злокачественное новообразование позволит выявить тромбоз вен даже при бессимптомном течении, что, вероятнее всего, снизит риски развития тромбоза легочной артерии.

ОПТИМИЗАЦИЯ «ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ» ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

В. В. Жаворонкова¹, Т. И. Грушина²

Место работы: 1. ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; 2. «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», Москва, Россия
Эл. почта: viktoriyavrach@mail.ru

Цель: Оценить эффективность включения некоторых методов физической терапии в «протокол ускоренного восстановления» больных после хирургического лечения рака тела матки.

Материалы и методы: В исследование было включено 270 больных в возрасте 30–65 лет с резектабельным раком тела матки I–II стадий. Из них Ia стадия заболевания выявлена у 136 (50%), Ib — у 113 (42%), II — у 21 (8%). По гистологическому строению во всех случаях установлена эндометриальная аденокарцинома, 86% low grade. Всем больным была выполнена радикальная операция (у 82% — эндоскопическим, у 18% — открытым доступом) с соблюдением принципов ПУВ, а также с проведением диетотерапии, психологической коррекции, ЛФК с тренировкой мышц тазового дна, лечебного массажа спины и конечностей. Больные, после их добровольного согласия, были распределены на 4 сопоставимые группы. Больные 1 основной группы (n = 121) на протяжении 14 дней дополнительно получали комплекс физиотерапевтических процедур: электростимуляцию мочевого пузыря и локальную магнитотерапию на область операции. В 2 группе сравнения (n = 62) — электростимуляцию мочевого пузыря, в 3 группе сравнения (n = 57) — локальную магнитотерапию. В контрольной группе (n = 30) физиотерапия не применялась.

Результаты: Наилучшие клинические результаты были зарегистрированы у больных основной группы вне зависимости от оперативного доступа, что оценивалось по частоте следующих осложнений: гнойно-септические (серозит послеоперационной раны, перитонит) 0,9% (7,8% в контрольной группе), лимфорея с/без формирования лимфокист — в 28,2% (против 34,3% в контрольной группе), дизурические проявления (недержание мочи, затруднение мочеиспускания) — 30,6% (44,2% в контрольной). Использование одного из физических факторов в группах сравнения позволило максимально эффективно корректировать в случае использования локальной магнитотерапии — частоту гнойно-септических осложнений (6,7%)

Другое

и лимфореи (27,6%) против 7,8% и 34,4% контрольной группы соответственно. В группе сравнения с электро-стимуляцией мочевого пузыря — частоту дизурических расстройств (32,3%) против 44,2% контрольной группы. **Заключение:** Дополнение ПУВ безопасными для онкологических больных физическими факторами позволяет существенно уменьшить у больных раком тела матки частоту ранних послеоперационных осложнений и сроки перехода на последующий этап адъювантного лечения (при его необходимости).

АССОЦИАЦИЯ CD11b-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК СЕЛЕЗЕНКИ С РАЗВИТИЕМ КАРЦИНОМ

Е.С. Андрюхова¹, Л.А. Таширева¹, С.В. Вторушин^{1,2},
С.Г. Афанасьев¹, А.В. Августининович¹, М.В. Завьялова^{1,2},
В.М. Перельмутер¹

Место работы: 1. ФГБНУ Томский национальный исследова-
тельский медицинский центр Российской академии наук,
Научно-исследовательский институт онкологии, Томск,
Россия 2. ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский
университет Минздрава России, Томск, Россия
Эл. почта: elenasergeevna9607@gmail.com

Цель: Изучить ассоциацию исследованных фенотипов CD11b миелоидных клеток селезенки с развитием карцином.

Материалы и методы: В исследование были включены 35 пациентов со спленэктомией, возраст составил $59,97 \pm 8,84$ лет, с установленным диагнозом карциномы стадий T1–4N0–3M0–1. Локализации карцином были различными: желудок, кардиоэзофагеальный переход, поджелудочная железа, селезеночный угол толстой кишки, сигмовидная кишка, почка, яичники и матка. Нозологическая принадлежность карцином устанавливалась на основании стандартных клинических, морфологических и иммуногистохимических критериев.

В контрольную группу были включены 8 пациентов, которым была проведена спленэктомия, не связанная со злокачественными новообразованиями или воспалительными процессами. Показания для спленэктомии были следующими: киста селезенки, киста левой почки приобретенная, хронический панкреатит, язва желудка, язвенная болезнь с декомпенсированным рубцовым стенозом ДПК, а также аневризма селезеночной артерии.

Материалом исследования послужила ткань селезенки, фиксированная формалином и залитая парафином срезы ткани. Метод мультиплексной TSA-модифицированной иммуногистохимии срезов ткани позволил идентифицировать и подсчитать CD11b миелоидные клетки селезенки. С помощью иммуостейнера BOND RXm (Leica, Germany) была проведена автоматическая депарафинизация, демаскировка и окраска ткани. Для окрашивания ткани были использованы первичные анти-

тела anti-CD45 Leucocyte Common Antigen (clones: 2B11, Dako, USA, 1:10), anti-CD34 (clone: QBEnd, Dako, USA, 1:10), anti-CD90 (clone: EPR3133, Abcam, US, 1:300), anti-CD11b (clone: EPR1344, Abcam, US, 1:1000), anti-pan-CK (clone: AE1AE3, Dako, USA, 1:50) и набор Opal 6-color Automation IHC Kit (Akoya Bioscience, USA). Для окрашивания ядер применяли ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI (Invitrogen, USA).

Окрашенные срезы ткани сканировали при 20-кратном увеличении с использованием автоматизированной системы для мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа Vectra 3.0.3 (PerkinElmer, USA) и изучали с помощью программного обеспечения для анализа изображений InForm (PerkinElmer, v. 2.4.2). Проводили сегментацию тканей, сегментацию клеток, фенотипирование клеток и оценку количества клеток с коэкспрессией искомых маркеров, подсчет клеток различных фенотипов.

Оценивалось количество различных фенотипов CD11b клеток в фолликулах, маргинальной зоне и красной пульпе. Количество клеток рассчитывалось на 1 мм² площади каждой морфофункциональной зоны. Статистическая обработка данных проводилась с помощью GraphPad Prism 8.3.1 (GraphPad Software, США). Исследуемые параметры не подчинялись нормальному закону распределения и были описаны с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). ROC-анализ использовали для оценки прогностической ценности параметров. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (5%).

Результаты: Было установлено, что из всех вариантов коэкспрессии исследуемых маркеров, опухолевые процессы в исследованных случаях ассоциированы с изменением количественных характеристик клеток, экспрессирующих CD11b. Различия касаются трех фенотипов: CD45-CD90-CD34 CD11b, CD45 CD90-CD34 CD11b, CD45-CD90-CD34-CD11b. При наличии опухолевого процесса у пациентов было значимо меньше клеток с фенотипом CD45-CD90-CD34 CD11b в маргинальной зоне (площадь под кривой 0,782 (ДИ95% 0,617–0,947), $p = 0,014$, чувствительность — 71,43%, специфичность — 87,50%). Кроме того, было уменьшено количество клеток с фенотипом CD45 CD90-CD34 CD11b в красной пульпе (площадь под кривой 0,83 (ДИ95% 0,702–0,962), $p = 0,004$, чувствительность — 68,57%, специфичность — 87,5%) и маргинальной зоне (площадь под кривой 0,793 (ДИ95% 0,627–0,959), $p = 0,011$, чувствительность — 80,00%, специфичность — 75,0%). В противоположность этому, в красной пульпе в 17 раз было увеличено количество клеток CD45-CD90-CD34-CD11b (площадь под кривой 0,866 (ДИ95% 0,754–0,978), $p = 0,001$, чувствительность — 71,40%, специфичность — 100,0%). **Заключение:** Сравнение количества разных фенотипов CD11b миелоидных клеток в селезенке пациентов с разными карциномами показывает сложный характер ассоциации с опухолевой болезнью. Количество незрелых CD11b миелоидных клеток в селезенке убывает, в то время как число более зрелых клеток, наоборот, увеличивается.

Не исключено, что частично это обусловлено дифференцировкой клеток фенотипа CD45-CD90-CD34 CD11b в фенотип CD45 CD90-CD34 CD11b.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00135.

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РАБОТЫ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Н. Д. Глушанкова

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Эл. почта: nataly_miss@mail.ru

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (16,4%; 2018 г. — 16,1%) после болезней системы кровообращения (46,8%; 2018 г. — 46,8%), опередив травмы и отравления (7,7%; 2018 г. — 7,9%). Удельный вес злокачественных новообразований в структуре смертности мужского населения составил 17,6%; (2018 г. — 17,3%), женского — 15,2% (2018 г. — 14,8%). Смертность от ЗНО мужских половых органов (рак яичка, рак полового члена) по России стандартизованный показатель составил 0,63, «грубый» показатель — 0,88. Заболеваемость раком яичка на 100000 населения на 2018 год составила 2,31 (0,22%); в 2019 — 2,07 (0,18%).

Герминогенные опухоли яичка, семиномы в том числе, отличаются быстрым ростом, высокой агрессивностью и ранним метастазированием. У большинства пациентов к моменту установления диагноза или уже имеются метастазы в лимфоузлы забрюшинного пространства, лимфоузлы средостения, висцеральные метастазы, чаще всего в легкие, или они дадут знать о себе вскоре после выполнения орхофуникулэктомии.

Исключительно важным для диагностики и стадирования ГО яичка является исследование сывороточных маркеров — АФП, β -ХГЧ и ЛДГ. Необходимо определять уровень опухолевых маркеров перед орхофуникулэктомией и затем еженедельно после ее выполнения, вплоть до нормализации показателей. Опухоли яичка являются редким заболеванием и поэтому особенности течения заболевания малоизвестны врачам общей практики, хирургам общего профиля, фельдшерам поликлиник, даже врачам — онкологам иногда бывает сложно бывает по имеющимся данным пациента выставить правильную стадию и назначить адекватное лечение. Целью стало разработка приложения — помощника для врачей, с калькулятором по герминогенным опухолям.

С целью изучения актуальности проблемы и необходимости создания электронного помощника врачам-онкологам были даны клинические задачи, в которых нужно было выставить диагноз по имеющимся данным (ЗНО яичка),

определить прогноз, назначить лечение. 72% опрошенных отметили, что выставление диагноза занимает много времени, необходимости постоянно обращаться к классификатору TNM, к клиническим рекомендациям RUSSCO и Росминздрав. Кроме того, все опрошенные признались, что эта группа пациентов является самой сложной для понимания и лечения.

Приложение написано на языке программирования Kotlin. Оно запускается на платформе Android, а так же в адаптированном виде на компьютерах.

В приложении можно выделить несколько разделов:

— Теоретический раздел, где собраны клинические рекомендации. Раздел будет пополняться новыми статьями и интересными монографиями, клиническими случаями, новшествами исследований и клиническими работами в этой области онкоурологии.

— Раздел TNM-классификации. Позволяет выбрать нужный пункт, в каждом из пунктов есть описание, это позволяет сократить время работы по постановке диагноза.

— Стадирование S по уровню онкомаркеров АФП, ЛДГ, бета-ХГЧ. Опция позволяет вводить значения онкомаркеров, программа автоматически посчитает стадию S, что позволяет экономить время в постановке диагноза и минимизировать риск ошибок из-за человеческого фактора.

— Шкала выставления прогноза по IGCCCG. Для этого предусмотрена возможность выбора семинозной или несеминозной опухоли, затем необходимо внести данные в соответствующие графы, программа сама подсчитает и выдаст группу прогноза.

Все доктора, которые воспользовались этим приложением, отметили его удобство, возможность экономии времени, исключение ошибки в установлении стадии или группы прогноза.

ЛЕЙКОПЛАКИЯ НАРУЖНЫХ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК: ЧТО СКРЫВАЕТСЯ ЗА БЕЛЫМ ПЯТНОМ? ВЗГЛЯД ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

Д. А. Сынькова

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: dashasin777@gmail.com

Введение: Термин «лейкоплакия» относится к поражению слизистых оболочек ряда внешних и внутренних органов и используется во многих областях медицины. Диагностика лейкоплакии проводится при помощи клинического исследования с последующей гистологической верификацией диагноза.

Цель: Провести исследование различий в трактовке термина «лейкоплакия» врачами клинических специальностей и врачами-патологоанатомами с использованием анонимного анкетирования.

Другое

Методы: Исследование проводилось с помощью оригинальной анкеты, размещенной на базе облачного сервиса Google-формы. Было опрошено 160 врачей и ординаторов различных специальностей. Среди них количество врачей-патологоанатомов составило 63,1% ($n = 101$), врачей-дерматологов — 19,4% ($n = 31$), врачей-онкологов — 7,5% ($n = 12$), ординаторов патологической анатомии — 6,3% ($n = 10$), ординаторов клинических специальностей — 1,2% ($n = 2$), врачей-хирургов — 0,6% ($n = 1$), врачей-реабилитологов — 0,6% ($n = 1$), врачей-биологов — 0,6% ($n = 1$), врачей-гинекологов — 0,6% ($n = 1$). Анкета состояла из 14 вопросов: 2 вопроса были общими для всех участников и уточняли стаж работы и специальность опрашиваемого, после чего опрос делился на 2 раздела: 5 вопросов для врачей и ординаторов патологической анатомии и 7 вопросов для врачей клинических специальностей. Всем участникам предлагалось своими словами дать определение термину «лейкоплакия», выбрать готовый вариант данного определения, выбрать локализации, на которых встречается лейкоплакия, и ответить, считают ли они лейкоплакию отдельной нозологической единицей. Врачам и ординаторам клинических специальностей предлагалось также ответить, пишут ли они диагноз «лейкоплакия» в своих направительных диагнозах при биопсии, встречали ли они диагноз «лейкоплакия» в заключении врача-патологоанатома, и выбрать тактику лечения при данном заключении. Врачам и ординаторам патологической анатомии предлагалось ответить, пишут ли они диагноз «лейкоплакия» в своем заключении при биопсии. Все полученные ответы были обработаны с помощью Microsoft Excel, а также отсортированы вручную с последующим разделением на лидирующие группы мнений.

Результаты: В вопросе, где участникам было предложено своими словами дать определение термину «лейкоплакия», врачи-патологоанатомы разделились на 4 группы. Наибольшее число анкетированных (76,6%, $n = 85$) считают лейкоплакию «ороговением многослойного плоского эпителия», используя также слова «гиперкератоз», «паракератоз», «кератинизация» и др. Вторая по численности группа (18% $n = 20$) давала определение через слова «клинический термин». Три патолога (2,7% $n = 3$) давали определение через «ороговение многослойного плоского эпителия», но также добавляли словосочетание «предраковое состояние». Три участника (2,7% $n = 3$) использовали выражение «измененный участок слизистой белесоватого цвета».

В свою очередь врачи клинического профиля разделились на 5 групп. Лидирующая группа (42,9%, $n = 21$) выбрала своим определением «ороговение многослойного плоского эпителия». Число участников, считающих, что лейкоплакия это «предраковое состояние» среди клинических врачей составило 26,5% ($n = 13$). Третья по величине группа (22,4%, $n = 11$) давала определение через понятие «белесоватое пятно» на слизистых оболочках.

Два участника (4,1%, $n = 2$) определили лейкоплакию как «патологию шейки матки», и еще двое анкетированных (4,1%, $n = 2$) от ответа на этот вопрос воздержались.

В следующем вопросе, который был общим для всех участников, предлагалось выбрать определение «лейкоплакии» из готовых вариантов ответа (выбрать можно было несколько вариантов ответа).

С определением «Белое пятно на слизистой оболочке, не соскребающееся шпателем» согласилось наибольшее количество участников: 76,6% патологов и 71,4% клиницистов. За вариант «Предраковое состояние слизистой оболочки» проголосовало 47,7% патологов и 77,6% клиницистов. «Воспалительным заболеванием» единогласно считают лейкоплакию 16,2% патологов и 16,3% клиницистов. Варианты «Вирусное поражение» и «Грибковое поражение» были наименее популярны — за них проголосовало 5,4% и 1,8% патологов и 0% и 2% клиницистов. Следующий вопрос вызвал наибольшее разногласие среди опрашиваемых специалистов: 85,7% врачей клинических специальностей считают лейкоплакию отдельной нозологической единицей, тогда как среди врачей-патологоанатомов с ними согласны лишь 34,2%. Также 65,3% врачей-клиницистов пишут «лейкоплакию» в качестве направительного диагноза для врача-патологоанатома при биопсии. В вопросе, пишут ли патологи в своём заключении диагноз «лейкоплакия», мнения разделились почти поровну — 48,6% патологов ответили «да», 45% «нет», а ещё 6,3% уточнили, что пишут, но «в скобках» и для клиницистов».

В свою очередь 59,2% клиницистов отвечают, что они встречали диагноз «лейкоплакия» в заключении врача-патологоанатома.

Из врачей, столкнувшихся с данным заключением в результатах гистологического исследования, 32,7% выберут тактику хирургического лечения, 24,5% будут вести пациента консервативно, ещё 24,5% предпочтут динамическое наблюдение.

Выводы:

1. Врачи-клиницисты и врачи-патологоанатомы по-разному понимают термин «лейкоплакия».
2. Большинство патологов (76,6%) рассматривают «лейкоплакию» как клинический термин, на морфологическом уровне проявляющийся в виде ороговения слизистых оболочек. Врачи клинических специальностей в большинстве своём (77,6%) считают «лейкоплакию» предраковым процессом.
3. Необходимо унифицировать медицинскую терминологию, стандартизировать диагностические протоколы и повышать уровень коммуникации между специалистами разных медицинских специальностей, чтобы способствовать выбору оптимальной тактики лечения.

**ЯТРОГЕННАЯ АНЕМИЯ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**Н.А. Огнерубов¹, И.В. Поддубная², Е.Н. Ежова³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Эл. почта: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель: Изучить вклад диагностической кровопотери в развитии ятрогенной анемии у онкологических в реанимационном отделении после хирургических вмешательств.

Материалы и методы: В рамках программы менеджмента крови пациентов в онкологии проведена наблюдательное исследование у 100 пациентов после оперативных вмешательств различных объёмов по поводу рака желудка, толстого кишечника, гинекологии в возрасте от 30 до 85 лет. Из них мужчин было 53%, а женщина 47%. Максимальное количество больных (70%) находились в возрастном интервале 55–70 лет. Проводилась статистическая обработка, включая корреляционный анализ.

Результаты: Всего за 3 дня нахождения в отделении реанимации было проведено 1257 заборов крови в стандартные пробирки фирмы STARSTEDT, общим объёмом 11, 11 мл, а всего получено крови 13952 мл. Реальное количество крови, необходимое для исследования, с учетом имеющихся анализаторов для одного пациента, составляет 3,7 мл, а общий, необходимый для проведения исследования объем крови был равен 4650 мл. Таким образом, необходимый забор крови превышал реальный в 3 раза. За это время пребывания в отделении средний объем забранной крови составлял 139 мл на одного пациента. Причём, в 1 день было взято 42,18 мл крови на одного человека, в 2 и 3 день эти величины равнялись 55, 27 мл и 42 мл соответственно. Частота развившихся ятрогенных анемий составила от 57% в 1 день и до 71% на 3 день нахождения в отделении. В структуре анемий преобладает I степень, на долю которой приходится 31% в 1 день с последующим ростом её в динамике до 46% в 3 день. Вклад анемии III степени составил 7% в 1–3 дни. Что касается анемии IV степени, то частота её несколько увеличилась с 4% до 5% к моменту перевода в профильное отделение. Гипохромная анемия наблюдалась практически с одинаковой частотой на протяжении трёх дней, составляя 36,6; 35,6 и 35,5% соответственно. В то время как, нормохромная анемия имела тенденцию к увеличению ее доли к 3 дню пребывания в реанимации, равняясь 21,4; 25,4 и 36,5% соответственно. Аналогичные результаты получены и при классификации анемий по среднему объёму эритроцитов. При этом, нормоцитарная анемия имела более выраженную тенденцию к росту в динамике, достигая максимума 43,6% к 3 дню. (табл. 1).

Таблица 1. Распределение ятрогенных анемий по степеням у пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации, %.

Степень анемии	1 день	2 день	3 день
I	31	39,4	46
II	15	12,1	13
III	7	5,5	7
IV	4	4,4	5

Заключение: Кровопотеря, обусловленная забором крови для диагностических целей, вносит отрицательный вклад в развитие ятрогенной анемии у онкологических больных. Согласно полученным данным, у 57–71% пациентов, находящихся на лечении в реанимации в течение 3 дней, развивается ятрогенная анемия. Причём, II–IV степень её наблюдается у 25% пациентов. С учётом изложенного, при заборе крови для диагностических целей её утилизируется 9 л 302 мл, что составляет 66,7%. Использование пробирок малого объёма для забора крови способствует снижению объёма диагностической кровопотери на 47%, что достаточно для выполнения назначенных исследований. Это составляет основу комплексной системы профилактических мероприятий по предотвращению ятрогенных анемий. Кроме того, важным критерием профилактики ятрогенных анемий является совершенствование практики назначения анализов.

**ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ЭФФЕКТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ —
ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
ИММУНОТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА**Т.Н. Заботина, А.И. Черткова, А.А. Борунова, И.Б. Шоуа,
З.Г. Кадагидзе

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: kad-zaira@yandex.ru

Цель: В настоящее время истощение рассматривается как один из видов дисфункции Т-клеток при злокачественных опухолях. Одним из признаков истощения и неблагоприятного изменения функциональных характеристик Т-клеток является экспрессия PD-1 [1]. Цель исследования: изучение взаимосвязи исходного уровня CD8+PD-1+, CD4+PD-1+ лимфоцитов с процентным содержанием основных эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов периферической крови (ПК) и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs).

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с диссеминированной меланомой (III–IV стадия; Ме возраста 64,5 лет; n = 10), раком молочной желе-

Другое

зы (РМЖ, все подтипы опухоли; I–III стадия; Ме возраста 48 лет; $n = 69$) и раком слизистой оболочки полости рта (РСОПР, I–IV стадия; Ме возраста 58 лет; $n = 19$). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (ПК) и опухолевой клеточной суспензии (операционный материал) исследовали методом проточной цитометрии. Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica 7.

Результаты: Было обнаружено значительное снижение основных эффекторных популяций в опухолевой ткани по сравнению с ПК при всех нозологических формах. Так % CD3-CD16+CD56+NK-клеток в составе TILs был в 5,6 раз ниже, чем в ПК. Процент цитотоксических CD8+CD11b+CD28- Т-клеток в составе CD8+TILs также был резко снижен [9,6 (6,9–15,5)] по сравнению с ПК, где они являлись основной популяцией CD8+ клеток [56,2 (43,3–68,5)]. Отмечалось также снижение функциональной активности CD8 лимфоцитов: уровень CD8 клеток, экспрессирующих перфорин, и их цитотоксический потенциал в опухоли были статистически значимо ниже, чем в составе лимфоцитов ПК-в 7,6 и 4,9 раза, соответственно. Исследование функционального потенциала CD8 популяций лимфоцитов показало также, что при РМЖ и РСОПР в ПК CD8 + Perforin + клетки статистически значимо положительно коррелировали с CD8 + CD11b + CD28-Т-лимфоцитами только в ПК [0,578 (0,391; 0,730) $p = 0,000$ и 0,654 (0,228; 0,860), $p = 0,002$, соответственно], что не наблюдалась в опухолевой ткани. Процентное содержание CD8+ Т-клеток, экспрессирующих ингибиторный рецептор PD-1 (CD279), было значительно выше в опухолевой ткани [22 (9,2–27,4)], чем в ПК [4,4 (2,1–9,4)]. Была обнаружена взаимосвязь CD8+PD-1+ клеток с некоторыми популяциями CD8 лимфоцитов ПК: у больных меланомой CD8+PD-1+ клетки положительно коррелировали с популяциями CD8+CD11b+CD28+ и CD8+CD11b-CD28-Т-лимфоцитов, а при РМЖ — с CD8+CD11b+CD28+ лимфоцитами. В опухолевой ткани эти клетки положительно коррелировали с популяцией CD8+CD11b-CD28- Т-клеток при всех включенных в исследование нозологических формах опухолей. CD8+CD11b-CD28- Т-лимфоциты, по данным разных авторов, представляют собой терминальную дифференцированную популяцию CD8 Т-клеток с нарушенными цитотоксическими свойствами, и способны проявлять супрессорную активность. В настоящее время предполагается, что истощению Т-клеток могут прямо или непрямо содействовать регуляторные клетки: CD4Трег, CD8Трег, NKT- и другие супрессорные популяции. В проведенном исследовании у больных РСОПР в составе CD8 лимфоцитов в опухолевой ткани в отличие от ПК наибольший процент составляли регуляторные (супрессорные) CD8+CD11b-CD28- Т-клетки. При этом уровень Трег в составе CD4+CD25+ популяции TILs был более чем в 2 раза выше, чем в ПК. Отмечалась положительная корреляция CD8+PD-1+ лимфоцитов с CD8Трег [p (95%ДИ) 0,474 (0,145; 0,742); $n = 32$; $p = 0,006$] и CD4+PD-1+ лимфоцитов с CD4+CD25+ клетками

[p (95%ДИ) 0,565 (0,246; 0,790); $n = 32$; $p = 0,001$]. В экспериментальных исследованиях было показано, что двойная блокада CD4Трег и PD-1/PD-L1 пути приводила к отмене истощения CD8 Т-клеток, и эффект был более выраженным, чем при блокаде только PD-L1. Эти результаты свидетельствуют о том, что регуляторные Т-клетки эффективно поддерживают дисфункциональное состояние эффекторных Т-клеток.

Заключение: Использование блокаторов контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1 в настоящее время является одним из наиболее эффективных иммунотерапевтических методов лечения опухолей. Блокада PD-1/PD-L1 пути повышает противоопухолевую активность эффекторных Т-клеток и увеличивает выживаемость пациентов. Однако частота случаев их успешного применения у онкологических пациентов по-прежнему недостаточно высока. Ответ на анти-PD-1/PD-L1 во многом зависит от микроокружения опухоли, жизненно важным компонентом которого, являются лимфоциты (TILs). Наиболее значимая роль в непосредственном уничтожении опухолевых клеток отводится CD8 TILs. Одной из причин неэффективности иммунотерапии блокаторами контрольных точек иммунитета является дисфункциональное состояние эффекторных лимфоцитов (истощение). Истощенные CD8 Т-клетки характеризуются: высокой и устойчивой экспрессией множества ингибиторных рецепторов PD-1, CTLA-4, Tim-3, Lag-3; отсутствием адекватного ответа на стимуляцию Т-клеточного рецептора (TCR); снижением секреции эффекторных цитокинов, таких как IL-2, IFN γ и TNF α ; значительным снижением пролиферативного потенциала, нарушением эффекторных функций; и, следовательно, неэффективным контролем опухолевого роста. Популяция CD8 Тх состоит из множества взаимосвязанных субпопуляций как чувствительных, так и рефрактерных к блокаде контрольных точек иммунитета.

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПУЛЬСНО- ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

А.Э. Аккалаева

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: alina_akkalaeva@mail.ru

Цель: Целью работы являлось улучшение результатов паллиативного лечения больных с неоперабельными опухолями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

и дыхательной системы (ДС) за счет применения метода внутрисветовой фотодинамической терапии [1] с использованием персонально рассчитанных режимов импульсно-периодического облучения (ВФДТ ИМП), обладающих более высоким противоопухолевым эффектом по сравнению со стандартными непрерывными режимами облучения за счет снижения фотоиндуцированной гипоксии опухолевой ткани [2,3].

Материалы и методы: За период с августа 2019 года по август 2023 года ВФДТ ИМП была выполнена 2 группам пациентов: I группа — 27 пациентов с опухолью ЖКТ, II группа — 3 пациента с опухолью бронхов. В I группу вошли: 18 пациентов со стенозирующей неоперабельной опухолью ЖКТ, которые имели жалобы на дисфагию 2–3 степени (подгруппа I (а)); 3 пациента с неоперабельной опухолью ЖКТ без признаков стеноза (подгруппа I (б)); 6 пациентов с опухолью ЖКТ I стадии (подгруппа I (в)). Во II группу включены: 1 пациент со стенозирующим неоперабельным раком легкого, имеющий признаки дыхательной недостаточности 2–3 степени; 1 пациент после нерадикальной резекции опухоли легкого; 1 пациент с опухолью бронхов I степени.

Результаты: В I группе в подгруппе I (а) у 15 из 18 пациентов (83%) со стенозирующей опухолью ЖКТ на 2–3 сутки после ВФДТ ИМП отмечали купирование симптомов дисфагии и возможность питания твердой пищей. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии наблюдали частичный регресс опухоли и расширение просвета на 3–9 мм. Рецидив дисфагии возникал через 3–7 месяцев. У оставшихся 3 пациентов в подгруппе I (а) (17%) была стабилизация процесса. Осложнения в виде рубцовой стриктуры в зоне опухоли возникло в 2 случаях (11%). При ВФДТ ИМП в подгруппе I (б) во всех 3 случаях (100%) эндоскопически наблюдали частичный регресс в виде краевой эпителизации, по данным рентгенологических исследований — стабилизация. В подгруппе I (в) у 1 пациента с опухолью пищевода I стадии после 1 сеанса ВФДТ ИМП в комбинации с химиолучевой терапией была стабилизация процесса. У 1 пациента с рецидивом опухоли желудка в постоперационном рубце на фоне 2 сеансов ВФДТ ИМП наблюдали гистологически верифицированный полный регресс. У 1 пациента с превентивными 2 сеансами ВФДТ ИМП после нерадикального удаления опухоли желудка I стадии в объеме эндоскопической диссекции в подслизистом слое в период 48 месяцев с момента операции рецидива опухоли диагностировано не было. У 2 пациентов с опухолью желудка I стадии отмечался полный регресс опухоли после 1 сеанса ВФДТ ИМП. 1 пациенту после нерадикальной резекции опухоли I стадии после 1 сеанса ВФДТ ИМП в виду низкодифференцированной аденокарциномы желудка, была выполнена гастрэктомия, опухолевые клетки присутствовали в постоперационном материале. Во II группе пациентов получены следующие результаты: В 1 случае при опухоли бронха I стадии полный регресс наступил после 3 сеансов ВФДТ ИМП. 1 пациенту с дыхательной недостаточностью 2–3 степени, выполнен 1 се-

анс ВФДТ ИМП после которого наблюдали клинический значимый частичный эффект, при рентгенологическом исследовании на 2 сутки после операции легкое было полностью расправлено. У 1 пациента после нерадикальной резекции опухоли легкого провели 1 сеанс ВФДТ ИМП на область культы бронха и рецидива опухоли за 7 месяцев не наблюдали.

Заключение: ВФДТ ИМП позволяет в короткие сроки восстановить проходимость полого органа при стенозирующем раке органов ЖКТ и бронха и обеспечить улучшение качества жизни. У больных с опухолями I стадии возможен радикальный эффект и длительная ремиссия.

TNF КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

П. А. Подлесная, О. В. Ковалева, А. Н. Грачев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: polina.pod@yandex.ru

Цель: Изучить вклад фактора некроза опухоли (TNF) в формирование устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов.

Материалы и методы: Разработанная авторами ранее клеточная модель, позволяющая в условиях *in vitro* изучать механизмы цитотоксической активности макрофагов и получать клоны опухолевых клеток, устойчивые к данному воздействию. Для получения макрофагоподобных клеток классического типа активации использовались миелоидные клетки линии THP-1, фактор дифференцировки PMA, цитокин IFN γ и компоненты клеточной стенки бактерий (LPS и MDP). В качестве таргетных опухолевых клеток были использованы клетки линии рака легкого H1299. Устойчивые клоны опухолевых клеток были получены посредством сокультивирования макрофагоподобных и опухолевых клеток. Уровень продукции TNF количественно определяли при помощи ИФА-набора (Вектор-Бест, Россия) согласно инструкциям производителя. В качестве ингибитора TNF использовали этанерцепт (Энбрел).

Результаты: В результате проведенного исследования показано, что в условиях ингибирования TNF устойчивость опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов не развивается. Вместе с тем сокультивирование опухолевых и цитотоксических макрофагоподобных клеток без ингибитора TNF в системе позволяет получить производные опухолевых клеток различных нозологий, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов.

Заключение: TNF является одним из ключевых факторов цитотоксичности макрофагов, способствующих развитию иммунологической толерантности опухолевых клеток. По-

Другое

лученные результаты позволяют предположить, что подавление активности TNF может стать перспективной стратегией решения проблемы формирования лекарственной устойчивости опухоли при иммунотерапии. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00291).

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕИНКИНАЗ

Р.Р. Миннабетдинова¹, Р.Х. Гимаев²

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РТ, Казань, Республика Татарстан; 2. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Эл. почта: sagkaff1998@yandex.ru

Цель: Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка изменений электрофизиологических показателей предсердий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне противоопухолевой терапии ингибиторами протеинкиназ.

Материалы и методы: Динамический контроль за изменениями электрофизиологических показателей предсердий проведен у 53 больных ИБС (мужчин 31 чел.; женщин 22 чел.; средний возраст $58,9 \pm 4,7$ лет), находившихся на плановой противоопухолевой терапии ингибиторами протеинкиназ. Терапия ингибиторами протеинкиназы проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями. Основными представителями ингибиторов протеинкиназ явились: ингибиторы тирозинкиназы (73,5%) и пан-ингибиторы протеинкиназ (26,5%). Оценка изменений электрофизиологических свойств предсердий проводилась с помощью стандартной ЭКГ, ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с спектрально-временным картированием предсердий и суточным мониторингом ЭКГ (СМ ЭКГ). Повторное исследование проводилось после первого курса терапии.

Результаты. При анализе изменений показателей ЭКГ после первого курса противоопухолевой терапии было установлено статистически значимое увеличение продолжительности зубца Р с $111,4 \pm 14,2$ до $117,8 \pm 13,7$ мс ($p = 0,007$) и его дисперсии с $42,5 \pm 8,6$ до $47,8 \pm 9,3$ мс ($p = 0,013$). Оценивая динамику показателей ЭКГ высокого разрешения также отмечено достоверное увеличение продолжительности фильтрованной волны Р (FiP) с $107,612,4$ до $116,113,0$ мс ($p = 0,02$), а также среднеквадратичной амплитуды последних 20 мс зубца Р (Last20ms) с $3,41,4$ до $3,91,7$ мкВ

($p = 0,03$). Данные изменения сопровождались и достоверным увеличением частоты регистрации поздних потенциалов предсердий с 22% (12 чел.) до 43,3% (23 чел.) — $\chi^2 = 5,16$; $p = 0,023$.

Анализ динамики показателей суточного мониторинга ЭКГ показал достоверное снижение циркадного индекса ЧСС с $1,27 \pm 0,11$ до $1,18 \pm 0,09$ ($p = 0,03$), и увеличения числа периодов повышенной дисперсии ритма в среднем с $3,4 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,26$ ($p = 0,04$), что может свидетельствовать о повышении так называемой «пароксизмальной готовности ритма». На фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ общая частота выявления наджелудочковых нарушений ритма сердца достоверно увеличилась с 84,9% (45 чел.) до 100% (53 чел.). Однако, при оценке частоты регистрации парных и групповых форм наджелудочковых экстрасистол было установлено, что после первого курса терапии ингибиторами тирозинкиназы выявляемость данных нарушений ритма статистически значимо возросла с 16,9% (9 чел.) до 35,8% (19 чел.) — $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,047$). Пароксизмальные формы наджелудочковых аритмий (фибрилляция/трепетание предсердий и пробежки наджелудочковых тахикардий) также увеличилось с 9% (5 чел.) до 28,3% (12 чел.), но данные различия были недостоверны ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,11$).

Заключение: Таким образом, противоопухолевая терапия ингибиторами протеинкиназ у больных ИБС способствует ухудшению электрофизиологических параметров предсердий в виде увеличения дисперсии предсердной волны Р на ЭКГ, повышения частоты регистрации поздних потенциалов предсердий и ухудшения амплитудно-временных характеристик деполяризации предсердий по данным ЭКГ высокого разрешения, что сопровождается достоверным увеличением частоты регистрации сложных форм наджелудочковых нарушений ритма.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.К. Пересада, Д.П. Дундуа, И.Н. Олейникова, А.Г. Кедрова, А.В. Салимова

Место работы: ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия

Эл. почта: mindeo@yandex.ru

Цель: Оценить эффективность добавления ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ-2) к стандартной кардиопротективной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию (ХТ).

Материалы и методы: В исследование включено 104 пациента с верифицированным диагнозом ХСН. Медиана наблюдения составила 7,5 месяцев. Они распределены на 2 сравнительно равные группы: группа контроля (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокатор (БАБ)) и группа исследования (иАПФ + БАБ + Дапаглифлозин).

Всем больным выполнялся мониторинг кардиального статуса по протоколу: ЭКГ, ЭХО-КГ (с оценкой ФВ ЛЖ и продольной деформации миокарда (GLS)), анализ крови на тропонин I и NTproBNP.

Результаты: В исследовании включено 63 (61%) женщины и 41 (39%) мужчина. Средний возраст составил 68 лет. Рак легкого диагностирован у 12 (11,5%) пациентов, рак молочной железы — у 14 (13,4%), рак желудка — у 11 (10,2%), колоректальный рак — у 18 (17,3%), рак яичников — у 12 (11,5%), рак поджелудочной железы — у 5 (4,8%). Другие злокачественные опухоли встречались в 37,5% (n = 39) случаев. Комбинированную химиотерапию с фторпиримидинами получили 40 пациентов (38,4%), таксанами и препаратами платины — 19 (18,2%), антрациклинами — 9 (8,6%), прочие схемы — 34 пациента (32,6%). Монохимиотерапия проведена 16 (15%) пациентам. IV стадия заболевания диагностирована у 56 (53%) пациентов. Зарегистрировано 17 (16%) летальных исходов. 47 пациентам, прошедшим все контрольные исследования, проведено сравнение уровней тропонина I, NTproBNP, ФВ ЛЖ и GLS. В результате отмечено уменьшение совокупной конечной точки (лабораторных и инструментальных маркеров ХСН) в исследуемой группе на 7,8% по сравнению с контрольной группой. У 22 (46,8%) пациентов была ХСН до начала проведения ХТ, а у 25 (53,2%) ХСН возникла в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Летальных исходов от сердечной недостаточности в обеих группах зафиксировано не было.

Заключение: Комбинированная терапия иАПФ, БАБ и Дапаглифлозином у пациентов онкологического профиля, получающих кардиотоксичную химиотерапию, позволяет уменьшить клиничко-лабораторные проявления ХСН.

“NEPHROAI” — АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЛАНИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЕМ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ

А.А. Жолдубаев¹, П.В. Глыбочко¹, В.Н. Павлов², Д.В. Бутнару¹, Ю.Г. Аляев¹, Е.С. Сирота¹, М.М. Черненко¹, И.М. Черненко¹, Д.Н. Фиев¹, А.В. Проскура¹, А.Н. Росоловский³, И.Р. Кабиров², А.Р. Аджиев¹, А.А. Измайлова¹, М.Ю. Алексеева¹, Д.А., Бобылев³, Д.С. Иванов⁴, В.М. Попков⁵, А.Ф. Иткулов², М.М. Хафизов², Р.Р. Гильметдинов², А.А. Антипина²

Место работы: 1. Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан; 3. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; 4. Университетская клиническая больница № 1 им С.Р. Миротворцева, Москва, Россия; 5. НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ, Саратов, Россия
Эл. почта: dr_agabek@mail.ru

Цель исследования: Разработать и оценить работу автоматизированной системы 3D-моделирования (“NephroAi”) в наблюдениях с новообразованием паренхимы почки.

Материалы и методы: бета-версия программного софта “NephroAi” состоит из нейронной сети на основе Nvidia Monai и веб-интерфейса, алгоритмы которого классифицированы на основании данных 3D-построений в «ручном» режиме посредством программы 3D-моделирования “Amira” за последние 5 лет. Автоматические построения в системе “NephroAi”, включили 190 наблюдений с новообразованиями паренхимы почки за период с 16.06.2023 по 08.09.2023: 120 (63,16%) пациентов из Института урологии и репродуктивного здоровья человека (Сеченовский Университет); 50 (26,32%) больных — Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 20 (10,53%) — Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского «Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Результаты 3D-построений оценены посредством анкетирования врачей-урологов, выполнивших оперативное вмешательство пациентам. Опросник состоял из 14 вопросов, каждый из которых оценивался по 10 бальной шкале.

Результаты: Бальная оценка построенных 3D-моделей в соотношении с реальной интраоперационной картиной $6,91 \pm 1,98$ балла, режим отображения данных считают полезным 76,9% анкетированных урологов, использование построений в беседе с пациентом оценили в среднем $8,98 \pm 1,1$ балла, применение программного софта “NephroAi” для навигации — $6,67 \pm 1,35$ баллов.

Заключение: работа бета версии автоматизированной системы 3D-моделирования “NephroAi” в наблюдениях с новообразованиями паренхимы почки оценена пользователями удовлетворительно.

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ В КОСТНОЙ ОНКОЛОГИИ КИСТИ

Е.В. Варганов, К.А. Мосин, Д.И. Бикмуллин

Место работы: Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск, Россия

Эл. почта: varganovdoc@rambler.ru

Другое

Цель: Проведение анализа ошибок и осложнений, встречающихся в процессе лечения пациентов с опухолями и опухолеподобными образованиями костей кисти. Задача работы — призвать специалистов, сталкивающихся по характеру своей деятельности с патологией кисти, к онконастороженности при обследовании и лечении пациентов. Ошибки и осложнения, к большому сожалению, встречаются в любой хирургической специальности. Хирургия кисти не является исключением. В более узкой специальности — онкологии кисти количество ошибок достигает подчас катастрофических величин. Учитывая особую специфичность хирургии кисти и, в особенности, онкологию кисти, весьма желательно, чтобы в этой области их было как можно меньше.

Материалы и методы: В Центре хирургии кисти ЦМУ «Парацельс» за период 2013–2022 гг. пролечено 258 пациентов с опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей кисти. При лечении пациентов использовали принцип сочетания радикальности и абластичности оперативного вмешательства с правилами ортопедической хирургии. При проведении оперативных пособий широко применяли чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратами Илизарова, Обухова, Катаева, Волкова–Оганесяна; аутоостеопластику и пластику костных дефектов синтетическими кальций-фосфатными биоматериалами (пористая гидроксиапатитная керамика, «Коллапан») как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в сочетании вышеуказанных методов.

Проведя анализ данных доступной литературы и собственных наблюдений, мы приняли решение выделить в отдельные группы следующие ошибки и осложнения, встречающиеся в процессе диагностики и лечения опухолей и опухолеподобных заболеваний кисти (по В.Д. Чаклину):

- 1) диагностические ошибки;
- 2) прогностические ошибки;
- 3) ошибки в назначении срока операции;
- 4) ошибки в выборе метода операции;
- 5) технические (техничко-оперативные) ошибки;
- 6) ошибки послеоперационного лечения;
- 7) ранние послеоперационные осложнения;
- 8) осложнения позднего периода.

Результаты: У 177 пациентов (68,6%) на этапах диагностики и лечения имели место ошибки и осложнения. Следствием их явились неполное удаление опухолей, повреждение важных анатомических структур кисти — сухожилий и нервов, рубцовые деформации мягких тканей и контрактуры суставов, рецидивы опухолей, регионарное метастазирование и генерализация процесса при злокачественных новообразованиях. Повторные оперативные вмешательства у этой категории пациентов проводились в более осложненных условиях, были более травматичными, имели худший прогноз.

Выводы:

- 1) Возникла необходимость дополнительного ознакомления врачей как первичного (поликлинического) звена, так и врачей стационаров, сталкивающихся с патологией

кисти, с диагностическими принципами выявления опухолевых и опухолеподобных образований костей кисти. 2) Так как хирургия кисти при опухолях и опухолеподобных заболеваниях требует сугубо специализированного подхода к лечению, определенных условий, навыков и умения, необходимо пациентов для проведения лечения направлять в специализированные учреждения.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КАК МАРКЕР ФЕРТИЛЬНОСТИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Л.В. Страх^{1,2}, А.Э. Протасова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,3}, Н.В. Жукова^{1,3}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: lubovstrah@gmail.com

Цель: Оценить менструальную функцию у молодых женщин, получающих противоопухолевое лечение иммунотерапевтическими препаратами.

Материалы и методы: С 2020 года проводится ретро- и проспективный анализ фертильности у молодых женщин (18–44 лет), получающих лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по поводу злокачественных новообразований (меланома кожи и слизистых, рак легкого). В исследование включались пациентки, получающие иммунотерапию как в моно-, так и комбинированном режимах. На сегодняшний день проанализированы данные 16 пациенток, получающих лечение в онкологических учреждениях Санкт-Петербурга с 2019 года по настоящее время.

Результаты: Все пациентки на момент включения в исследование имели сохраненный менструальный цикл, независимо от наличия в некоторых случаях предшествующей химиотерапии. Средний возраст составил 35 лет. Во время получения иммунотерапевтического лечения ни у одной из пациенток не развилась аменорея. У большинства из них сохранен нормальный менструальный цикл (регулярный по длительности, продолжительности и интенсивности кровотечения). Опсоменорея выявлена у 3 пациенток на фоне гипотиреоза и гипопаратиреоза как иммуноопосредованных и нежелательных явлений на фоне комбинированной иммунотерапии; после коррекции которых менструальная функция восстанавливалась. Таким образом, в нашем исследовании ингибиторы контрольных точек иммунной системы не оказали непосредственного влияния на менструальный цикл.

Заключение: В последние десятилетия наблюдается тенденция как отсроченного материнства, так и роста он-

кологической заболеваемости среди молодых женщин. Широкое использование иммунотерапии на сегодняшний день и дальнейшее расширение показаний, в частности, внедрение ингибиторов контрольных точек иммунной системы в нео- и адъювантную терапию, а также увеличения продолжительности жизни на фоне новых препаратов, заставляет задуматься о реализации репродуктивной функции в «жизни после лечения». Менструальная функция является одним, но не единственным, из маркеров фертильности у женщин, поэтому необходимы дальнейшие исследования.

■ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С САРКОМАМИ ЮИНГА ВЫСОКОГО РИСКА

И.С. Долгополов¹, Г.Л. Менткевич¹, М.Ю. Рыков²

Место работы: ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
2 Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Повышение выживаемости пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) высокого риска.

Материалы и методы: В 1999–2018 гг. 73 пациента (М/Д-42/31) с ОССЮ высокого риска получили ВХТ. У 63 пациентов диагностирована первичная опухоль (локализованная — 37 (59%), метастатическая — 26 (41%) (только лёгочные метастазы — 10 (38%), комбинированные метастазы — 16) и у 10 пациентов был диагностирован рецидив (5 — с метастатическим и 5 — с локализованным рецидивом). Средний объем первичной опухоли составил 739 см³. Для первичных пациентов программа терапии ХТ состояла из 5 циклов: циклы 1, 3 и 5 включали циклофосфамид 2100 мг/м² в день в 1, 2 день, доксорубицин 37,5 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1, 2 день и винкристин 1,5 мг/м² в 1, 8 и 15 дни. Циклы 2 и 4 состояли из ифосфамида 2400 мг/м²/сут в 1–5 дни и VP-16100 мг/м²/сут в 1–5 дни. Между циклами Г-КСФ регулярно не вводился. ЛТ на первичную опухоль проводилась после пятого цикла ХТ в средней дозе 52 Гр (диапазон, 50–56 Гр). Пациенты с поражением легких получали облучение легких после второго цикла ХТ в дозе 10,8–12 Гр. Для лечения рецидивов использовались персонализированные протоколы лечения. Кондиционирование, включающее Bu/Mel (16 мг/кг/140 мг/м²), Bu/Mel/VP (16 мг/кг/140 мг/м²/1400 мг/м²), Bu/Mel/TT (16 мг/кг/140 мг/м²/600–900 мг/м²) и Treo-Mel (36000 мг/м²–140 мг/м²), получили

28 (38%), 24 (33%), 20 (27%) и 1 (2%) пациент соответственно. Периферические стволовые клетки были трансплантированы в 92% случаев. В 2% трансплантация проводилась с помощью клеток костного мозга и в 6% случаев эти источники комбинировались.

Результаты: Среднее количество трансплантированных клеток составило 6,4 (1,9–25,3) × 10⁶ CD34 клеток/кг. Все пациенты восстановили гемопоэз. Среднее число дней до уровня лейкоцитов > 1,0 × 10⁹/л и тромбоцитов > 20 × 10⁹/л составило 10 (8–26) и 15 (7–71) соответственно. Трансплантационная летальность в первые 30 дней и 100 дней составлял 6,7% и 14,5% соответственно. Основной причиной гибели пациентов явилась инфекция (67%). Средний срок наблюдения составил 8,2 года. Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) 5-летняя выживаемость составили 49% и 48% среди всех пациентов, включенных в анализ. Пятилетняя БСВ у пациентов с первичной локализованной ОССЮ составила 55% против 36% при наличии метастазов. Пациенты с изолированными метастазами в легкие имели лучшую 5-летнюю БСВ, чем пациенты с комбинированными метастазами (40% против 15%). Шесть из 10 пациентов с рецидивирующей ОССЮ прожили более 5 лет (3 из них без рецидива заболевания). У одного пациента развился вторичный ОМЛ через 3,5 года после ВХТ и он получил аллогенную гаплоидентичную трансплантацию от матери.

Заключение: ВХТ с последующей АТГСК остается привлекательной опцией для пациентов с ОССЮ высокого риска, в первую очередь с локализованными опухолями и изолированным метастатическим поражением легких. Относительно высокая летальность, связанная с ранее полученной интенсивной ЛТ, не оказала негативного влияния на результаты ВХТ в целом при анализе долгосрочной ОВ и БСВ, но изменила структуру причин смерти пациентов.



malignanttumours.org