



Malignant Tumors

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 14  
№ 3s1 • 2024

спецвыпуск

№ 1

## МАТЕРИАЛЫ XXVIII Российского онкологического конгресса

12–14 ноября 2024

Москва

- 4 Консенсус по лечению больных псевдомиксомой брюшины
- 14 Редкие опухоли. Метастатический рак носоглотки
- 19 Меланомы слизистых оболочек органов пищеварения
- 26 Мезотелиома редких локализаций. Лучшее по материалам конференции iMig2023
- 35 Агрессивный фиброматоз
- 42 Современные возможности сохранения фертильности у пациенток молодого возраста. Взгляд онколога
- 49 Поздние осложнения противоопухолевой терапии. Фертильность. Решение проблемы
- 53 Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления: клиническая характеристика, подходы к диагностике и лечению
- 63 Мультицентровое рандомизированное исследование пролонгированной антибиотикопрофилактики при цистэктомии в клиниках, работающих по протоколу раннего послеоперационного восстановления (ERAS)
- 72 Что надо знать о редко встречающихся возбудителях инфекций у онкологических больных?
- 80 Интеграция знаний об онкологических заболеваниях в учебный процесс на стоматологическом факультете
- 84 Профессиональная психологическая подготовка врачей-онкологов: мастер-класс
- 90 Тезисы постерных докладов и принятые к публикации



# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

## Malignant Tumors

[www.malignanttumors.org](http://www.malignanttumors.org)

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный  
рецензируемый  
научно-практический  
журнал

**Том 14 №3s1 • 2024**

Журнал «Злокачественные опухоли» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.9. Хирургия.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

**Цели издания** — информировать врачей различных специальностей о достижениях в области онкологии, включающих в себя диагностику, лечение и профилактику развития злокачественных новообразований, способствовать повышению эффективности лечения пациентов со злокачественными образованиями.

**Главная задача** журнала «Злокачественные опухоли» — публикация оригинальных статей о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных исследованиях, обзоров, лекций, описаний клинических случаев, а также вспомогательных материалов по лечению злокачественных новообразований.

**Адрес редакции:**  
127051 Москва,  
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2.  
+7 (499) 685-02-37  
[journal@russco.org](mailto:journal@russco.org)  
[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)

Главный редактор Д. А. Носов  
Координатор А. А. Плыкина  
[plykina@russco.org](mailto:plykina@russco.org)  
Редактор Н. В. Деньгина

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-77419 от 10 декабря 2019 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Злокачественные опухоли» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

ISSN 2224-5057 (Print)  
ISSN 2587-6813 (Online)  
Злокачественные опухоли. 2024.  
Том 14. № 3s1. 1-236  
© RUSSCO, 2024

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» — 71159

Тираж 4500 экз.

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно.



**Учредитель и издатель:**

Общероссийская  
общественная организация  
«Российское общество  
клинической онкологии»  
[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Носов Дмитрий Александрович**, д. м. н., профессор РАН, ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Болотина Лариса Владимировна**, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Владимирова Любовь Юрьевна**, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

**Гладков Олег Александрович**, д. м. н., профессор, клиника «ЭВИМЕД» (Челябинск, Россия)

**Деньгина Наталья Владимировна**, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Центр лучевой терапии «R-Spei» (Ульяновск, Россия)

**Жигулев Антон Николаевич**, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь, Россия)

**Жуков Николай Владимирович**, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», (Москва, Россия)

**Жукова Людмила Григорьевна**, д. м. н., член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

**Зуков Руслан Александрович**, д. м. н., профессор, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (Красноярск, Россия)

**Карабина Елена Владимировна**, ГУЗ «Тюльский областной онкологический диспансер» (Тула, Россия)

**Кононец Павел Вячеславович**, 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)

**Моисеенко Владимир Михайлович**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

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

**Орлова Рашида Вахидовна**, д. м. н., профессор, ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

**Петровский Александр Валерьевич**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Покатаев Илья Анатольевич**, д. м. н., Онкологический центр № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ (Москва, Россия)

**Раскин Григорий Александрович**, д. м. н., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

**Румянцев Алексей Александрович**, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Трякин Алексей Александрович**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Тюляндин Сергей Алексеевич**, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Тюляндина Александра Сергеевна**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Федянин Михаил Юрьевич**, д. м. н., ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

**Черных Марина Васильевна**, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Аллахвердиев Ариф Керимович**, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

**Барчук Антон Алексеевич**, к. м. н., научный центр «Институт междисциплинарных медицинских исследований» (Санкт-Петербург, Россия)

**Бесова Наталия Сергеевна**, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Бредер Валерий Владимирович**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Демидова Ирина Анатольевна**, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница №62» ДЗМ (Москва, Россия)

**Долгушин Михаил Борисович**, д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

**Ефанов Михаил Германович**, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

**Загайнов Владимир Евгеньевич**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)

**Израилов Роман Евгеньевич**, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

**Кекеева Татьяна Владимировна**, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

**Кислов Николай Викторович**, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Россия)

**Колядина Ирина Владимировна**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Коваленко Елена Игоревна**, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Королева Ирина Альбертовна**, д. м. н., профессор, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Россия)

**Малихова Ольга Александровна**, д. м. н., профессор, ГК «Медскан», Институт онкологии Хадасса (Москва, Россия)

**Малыгин Сергей Евгеньевич**, к. м. н., Институт пластической хирургии и косметологии (Москва, Россия)

**Минаков Сергей Николаевич**, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

**Митин Тимур**, к. м. н., Орегонский университет здоровья и науки (Портленд, США)

**Нечушкина Валентина Михайловна**, д. м. н., профессор, АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО», «Health Direct» (Москва, Россия)

**Никулин Максим Петрович**, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Протасова Анна Эдуардовна**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

**Романов Илья Станиславович**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Рыков Иван Владимирович**, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург, Россия)

**Самойленко Игорь Вячеславович**, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Синицын Валентин Евгеньевич**, д. м. н., профессор, МНОЦ университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

**Стенина Марина Борисовна**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Трофимова Оксана Петровна**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Хохлова Светлана Викторовна**, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Шишин Кирилл Вячеславович**, д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

**Верморкен Ян**, профессор, Университетская больница (Эдегем, Бельгия)

**Мур Анна**, доктор философии, Колледж медицины человека Мичиганского государственного университета (Мичиган, США)

## 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 КОНСЕНСУС ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПСЕВДОМИКСОМНОЙ БРЮШИНЫ  
**А.Е. Калинин, В. Гущин, А.А. Доманский, О.А. Кузнецова, В.А. Шаленков, С.А. Абудеев, Н.А. Козлов, В.А. Колышкин, А.В. Привалов, Е.Г. Рыбаков, М.Г. Абгарян, О.И. Сушков**
- 14 РЕДКИЕ ОПУХОЛИ. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК НОСОГЛОТКИ  
**Л.В. Болотина**
- 19 МЕЛАНОМА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
**К.С. Титов, В.М. Хомяков, А.П. Поляков, А.Б. Рябов, А.В. Лунина, Д.Н. Греков, С.С. Лебедев, А.А. Степанова**
- 26 МЕЗОТЕЛИОМА РЕДКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ. ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ КОНФЕРЕНЦИИ iMig2023  
**Т.Д. Барболина**
- 35 АГРЕССИВНЫЙ ФИБРОМАТОЗ  
**Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина**
- 42 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА. ВЗГЛЯД ОНКОЛОГА  
**А.А. Пароконная**
- 49 ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ. ФЕРТИЛЬНОСТЬ. РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ  
**М.Ю. Шеремет, А.Э. Протасова**
- 53 РЕДКИЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
**Л.Г. Жукова, О.С. Пасечнюк, Н.И. Польшина, Э.А. Хачатурян, К.С. Гречухина**
- 63 МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ЦИСТЭКТОМИИ В КЛИНИКАХ, РАБОТАЮЩИХ ПО ПРОТОКОЛУ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ (ERAS)  
**М.В. Беркут, А.М. Беляев, Т.Ю. Галунова, Н.И. Тяпкин, С.А. Рева, А.К. Носов**
- 72 ЧТО НАДО ЗНАТЬ О РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ВОЗБУДИТЕЛЯХ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ?  
**И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова, В.В. Агинова**
- 80 ИНТЕГРАЦИЯ ЗНАНИЙ ОБ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ  
**А.Э. Киселева, М.А. Анцупова, А.С. Фатьянова, И.И. Быков, И.В. Решетов**
- 84 ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ-ОНКОЛОГОВ: МАСТЕР-КЛАСС  
**В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева, Г.А. Ткаченко**
- 90 ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-4-13>

## Консенсус по лечению больных псевдомиксомой брюшины

А. Е. Калинин<sup>1</sup>, В. Гущин<sup>2</sup>, А. А. Доманский<sup>3</sup>, О. А. Кузнецова<sup>1</sup>, В. А. Шаленков<sup>1</sup>, С. А. Абудеев<sup>1</sup>, Н. А. Козлов<sup>1</sup>, В. А. Колышкин<sup>4</sup>, А. В. Привалов<sup>5</sup>, Е. Г. Рыбаков<sup>6</sup>, М. Г. Абгарян<sup>1</sup>, О. И. Сушков<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup> Институт по лечению рака при Медицинском центре Мерсу; США, 21202 Балтимор;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, Ленинградская улица, 68;

<sup>4</sup> КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, 1-я Смоленская ул., 16;

<sup>5</sup> ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, улица Блюхера, 42;

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, 2.

**Для корреспонденции:** Алексей Евгеньевич Калинин [main2001@inbox.ru](mailto:main2001@inbox.ru)

**Введение:** Лечение больных псевдомиксомой брюшины — одна из сложных и нерешенных проблем в онкологии. В отечественной медицинской литературе тема псевдомиксомы брюшины представлена единичными разрозненными публикациями. В основных зарубежных национальных клинических руководствах данная тема также не освещена. Основными документами, определяющими подходы к лечению псевдомиксомы брюшины, являются национальные консенсусы. Настоящий Консенсус является первой попыткой предложить стандартизованные подходы к проблеме псевдомиксомы брюшины в России.

**Методы:** Настоящий Консенсус принят на основании анализа литературных данных, анализа известных зарубежных консенсусов, а также в результате серии обсуждений с участием специалистов, имеющих значительный личный опыт в диагностике и лечении псевдомиксомы брюшины.

**Результаты:** Итоговый документ Консенсуса представлен в формате расширенных клинических рекомендаций, освещающих все аспекты данной патологии — эпидемиологию, патогенез, классификацию, клиническую картину, диагностику, и возможные варианты лечения, наблюдение после лечения и организационные вопросы.

**Заключение:** Настоящий Консенсус создан с целью предложить практикующим врачам оптимальную стратегию лечения псевдомиксомы брюшины, а также информировать врачей (как онкологов, так и общего профиля) об особенностях данной редкой патологии.

**Ключевые слова:** псевдомиксома брюшины, муцинозная опухоль аппендикса, циторедукция, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, HIPEC

**Для цитирования:** Калинин А.Е., Гущин В., Доманский А.А. и соавт. Консенсус по лечению больных псевдомиксомой брюшины. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):4–13. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-4-13>

Псевдомиксома брюшины (ПМБ) — это вторичное поражение брюшины, источником которого в большинстве случаев является муцинозная опухоль аппендикса. Значительно реже ПМБ развивается из первичной муцинозной опухоли урахуса, поджелудочной железы, яичников. ПМБ характеризуется скоплением в брюшной полости муцинозных масс, продуцируемых опухолевыми клетками, попадающих на поверхность брюшины в результате разрыва стенки червеобразного отростка. Муцин не всасывается с поверхности брюшины, вызывает воспалительную реакцию окружающих тканей, что приводит к нарушению кишечной проходимости и гибели пациентов несмотря на отсутствии инвазивного роста ПМБ и отдаленных ме-

тастазов. Эта особенность ПМБ послужила основанием для международного консенсуса признать это заболевание злокачественным [1–3].

### Заболеемость

Заболеемость ПМБ оценивают на уровне 3–4 операбельных случаев на миллион населения в год. В силу редкости, эффективное лечение требует концентрации больных в референсных центрах, обладающих соответствующим опытом и компетентностью. Основное внимание онкологического сообщества следует сосредоточить на осведомленности об оптимальных подходах

к лечению больных ПМБ, предотвращении применения неэффективных методов и оптимальной маршрутизации пациентов [2–5].

### Особенности патогенеза

ПМБ возникает в результате разрыва псевдокапсулы опухоли/стенки пораженного органа, в результате перфорации или неинвазивного (расслаивающего) роста муцинозных новообразований различного биологического потенциала, и попаданием в брюшную полость муцин-продуцирующих опухолевых клеток, которые имплантируются на поверхность брюшины и, в последующем, формируют типичную макроскопическую картину интраперитонеального скопления слизи, т. н. «желеобразный живот».

Формирование канцероматоза при ПМБ происходит в результате «феномена перераспределения» — перемещения муцин-продуцирующих эпителиальных клеток, вместе с перитонеальной жидкостью в результате перистальтики и под действием силы тяжести по брюшной полости. Основными местами всасывания жидкости из брюшины являются большой и малый сальники, брюшина диафрагмы, особенно правого купола, зона связки Трейца, илеоцекального перехода, полости таза. В этих областях происходит пролиферация опухолевых клеток и секреция муцина. Другой механизм перераспределения — гравитационный, при котором опухолевые скопления чаще образуются в нижних отделах брюшной полости.

Еще одной особенностью ПМБ является высокая склонность к распространению на поверхности брюшины муцинозных масс, при этом практически отсутствует лимфогенный и гематогенный пути метастазирования. Воспалительная реакция брюшины на муцин может быть настолько выраженной, что создаёт впечатление инвазивного роста опухоли, приводит к трудностям, а иногда и невозможности удаления муцинозных масс [2–4].

### Клиническая картина

Клинические проявления ПМБ связаны с накоплением в брюшной полости муцина и характеризуется следующими основными симптомами: увеличение размера живота 19%, увеличение яичников по УЗИ/КТ 39%, грыжа 25%–40%, клиническая картина острого аппендицита 20%, асцит 4%, другие симптомы 13%.

Многие пациенты проходят долгий путь диагностики и попыток лечения до того, как попадут в референсные центры. Нередко подвергаются необоснованным операциям: например, правосторонней гемиколэктомии или овариоэктомии с сохранением опухоли аппендикса, что ухудшает результаты последующей циторедуктивной операции. Иногда пациентам проводят множество циклов неэффективной полихимиотерапии в надежде «уменьшить опухоль и улучшить «резектабельность» [1–6].

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ, СТАДИРОВАНИЕ

ПМБ — термин, обобщающий все случаи опухолей брюшины, характеризующиеся выраженной продукцией внеклеточной слизи. Эта гетерогенная группа опухолей включает как новообразования с пограничным, так и со злокачественным биологическим потенциалом (карциномы). Наиболее частым источником данных новообразования являются органы пищеварительной системы, доминирующее положение среди которых занимает червеобразный отросток. Исторически, источником ПМБ у женщин считались муцинозные опухоли яичника, и только в 1990-х годах было установлено, что подавляющее большинство ПМБ происходит из первичных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На практике это означает, что при выявлении «желеобразного живота» при лапароскопии или лапаротомии гинекологам следует тщательно осматривать аппендикс и другие органы ЖКТ. Более того, если аппендектомия не представляет сложности, ее следует выполнить как эксцизионную биопсию, тотально исследовать удаленный отросток, что во многих случаях может способствовать установлению диагноза.

Среди новообразований червеобразного отростка (табл. 1) наиболее часто встречается аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности (low grade appendiceal mucinous neoplasm/LAMN), заметно реже в стенке органа могут развиваться аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности (high grade appendiceal mucinous neoplasm/HAMN), муцинозная аденокарцинома с/без перстневидноклеточным компонентом [7,8].

**Таблица 1. Классификация ВОЗ (2019). Эпителиальные новообразования и предопухолевые процессы червеобразного отростка**

Нозологическая единица	Код МКБ-О
Аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности	8480/1
Аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности	8480/2
Аденокарцинома БДУ	8140/3
• Слизистая аденокарцинома	8480/3
• Перстневидноклеточная аденокарцинома	8490/3
• Бокаловидноклеточная аденокарцинома	8243/3
Недифференцированный рак	8020/3

Аппендикулярная муцинозная опухоль, независимо от степени злокачественности (low grade, high grade), не относится к истинным карциномам и не подлежит гистологической градации, характерной для аденокарцином других отделов пищеварительной системы. Напротив, все аденокарциномы, включая перстневидноклеточный рак, возникшие в стенке червеобразного отростка, подлежат гистологической градации в соответствии с действующими критериями Классификации ВОЗ (2019). Для того, чтобы подчеркнуть серьезность прогноза неинвазивных

муцинозных опухолей аппендикса (табл. 2), консенсус специалистов по лечению перитонеального карциноматоза рекомендует считать ПМБ раком [7–8].

**Таблица 2. Градация псевдомиксомы брюшины в зависимости от вида опухоли-источника**

Нозологическая единица (ВОЗ 2019)	Гистологическая градация перитонеальной диссеминации (псевдомиксомы)
Аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности (LAMN)	Псевдомиксома брюшины низкой степени злокачественности/low grade (устаревший синоним — диссеминированный аденомуциноз брюшины/DPAM)
Аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности (HAMN)	Псевдомиксома брюшины высокой степени злокачественности/high grade (устар. син. — диссеминированный аденомуциноз брюшины/DPAM)
Инвазивная муцинозная аденокарцинома без перстневидноклеточного компонента	Псевдомиксома брюшины высокой степени злокачественности/high grade (устар. син. — муцинозный перитонеальный карциноматоз/PMCA)
Муцинозная аденокарцинома с перстневидноклеточным компонентом	Псевдомиксома брюшины высокой степени злокачественности/high grade (устар. син. — муцинозный перитонеальный карциноматоз/PMCA)

### Стадирование

Гистологический диагноз ПМБ может быть сложным (табл. 3), поэтому целесообразно получить второе мнение и консультации у патологов центров с опытом лечения таких пациентов.

В случае роста муцинозной опухоли низкой/высокой степени злокачественности в пределах мышечного слоя аппендикса, она стадируется как pTis. Градации pT1–T2 отсутствуют. При распространении в субсерозный слой — как pT3, при выходе на поверхность серозной оболочки отростка — pT4a. Наличие бесклеточного муцина на поверхности брюшины классифицируется как pM1a (при наличии клеток в скоплениях слизи — pM1b) [9–11].

**Таблица 3. Классификация муцинозных опухолей аппендикса низкой степени злокачественности AJCC<sup>1</sup> 8-я редакция и критерии установления стадии<sup>2</sup>**

Стадия	Определение	Критерии
pTis	Опухоль ограничена мышечной оболочкой аппендикса	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бесклеточная слизь может распространяться в мышечную оболочку, но без выхода на серозу</li> <li>Аппендикс должен быть исследован тотально для выявления небольших фокусов опухоли или слизи на серозной оболочке</li> </ul>
pT3	Опухоль или бесклеточный муцин присутствуют под серозной оболочкой, но не перфорируют последнюю	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фокусы опухоли или муцина, пенетрирующие мышечную оболочку в субсерозу, следует оценивать как pT3</li> </ul>
pT4a	Опухоль или бесклеточный муцин присутствуют на серозной оболочке	<ul style="list-style-type: none"> <li>Даже кластеры опухоли следует классифицировать как T4a</li> <li>Бесклеточный муцин должен демонстрировать реактивные изменения, такие как гиперплазия мезотелия или неоваскуляризация</li> </ul>
M1a	Бесклеточный муцин в брюшной полости	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие эпителия при тщательном исследовании</li> </ul>
M1b	Муцин в брюшной полости с опухолевыми депозитами	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тщательное исследование опухолевых депозитов должно быть проведено с целью установления степени злокачественности G1, G2 и G3</li> </ul>

## 1.1. Особенности формулировки диагноза

В настоящее время правило формирования диагноза складывается следующим образом — при морфологически подтвержденной связи опухоли червеобразного отростка и псевдомиксомы брюшины диагноз классифицируется кодом C18.1, или указывается другой морфологически идентифицированный источник (яичники, толстая кишка). В случае если источник возникновения ПМБ не идентифицирован код заболевания выставляется C48.2 [7].

## 2. ДИАГНОСТИКА

Анамнез, клинический осмотр, пальпация живота, ректальное (и вагинальное) обследование, а также МРТ малого таза и КТ грудной клетки, живота и малого таза с двойным контрастированием позволяют оценить вопрос об операбельности пациентов с ПМБ. Хороший функциональный статус и отсутствие симптомов непроходимости ЖКТ при наличии больших опухолевых масс в животе обычно говорит о неинвазивном характере роста опухоли, возможности полной циторедукции (особенно у пациентов без предварительных хирургических попыток удалить опухоль) и аппендикулярном происхождении карциноматоза.

Диагноз ПМБ уточняется патоморфологическим исследованием, а также результатами инструментальных методов обследования. Забор материала для исследования может быть сделан чрескожно под УЗИ или КТ наведением, или при лапароскопии. В обоих случаях проколы брюшной стенки, которые следует выполнять по средней линии, что не всегда удобно для лапароскопии. Это позволит в дальнейшем иссечь имплантационные метастазы при срединной лапаротомии и предотвращает обширные резекции брюшной стенки.

Первичное обследование должно быть проведено до начала любого вида лечения и включает в себя:

- СКТ органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием;
- СКТ малого таза и/или МРТ с внутривенным контрастированием;
- тотальная колоноскопия;
- ЭГДС;
- Определение уровня онкомаркеров: РЭА, СА19-9, СА 125.

Выполнение позитронно-эмиссионной томографии с ПЭТ-КТ не рекомендуется.

Обследование направлено: а) на выявление неаппендикулярных первичных опухолей, вызывающих похожий на ПМБ синдром (муцинозная опухоль яичника, рак желудка, рак желчного пузыря, рак тонкой и толстой кишки), б) оценку возможности полной циторедукции: степень вовлеченности тонкой кишки, признаки нарушения кишечной проходимости, обструкции мочеточников и желчных путей. Обычно, опухоль резектабельна, если она ограничена полостью малого таза, однако вовлечение верхнего этажа брюшной полости и тонкой кишки, предшествующие пробные лапаротомии и попытки удаления могут стать препятствием для полной циторедукции [11–12].

### 3. ЛЕЧЕНИЕ

Если диагноз ПМБ установлен, пациентам показано лечение с циторедуктивной целью: в результате полного удаления всей видимой опухоли, т. е. выполнения полной циторедукции CC0–CC1 (CC0–отсутствие визуализируемой опухоли, CC1–присутствуют опухолевые узлы до 0,25 см; нет понятия невовлеченного края резекции) ожидается значительная безрецидивная выживаемость: дольше 10–20 лет [13]. Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, патолога и рентгенолога, на основании результатов дооперационного обследования и функционального состояния больного, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты. Лечебная тактика определяется степенью распространенности опухолевого процесса, функциональным состоянием пациента и возможностями и опытом референсного центра. Основным методом радикального лечения псевдомиксомы брюшины является хирургический.

#### 3.1. Хирургическое лечение ± внутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия

Основным методом лечения ПМБ является хирургический. У пациентов с ПМБ низкой степени злокачественности, после полной циторедукции в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией, 10-летняя выживаемость достигает 80%, при инвазивном муцинозном раке — 45%.

При выполнении циторедуктивной операции необходимо начинать операцию с широкой лапаротомии от мечевидного отростка до лона для тщательной ревизии брюшины.

Возможны два варианта доступов для выполнения циторедуктивных операций: чрезбрюшинный и внебрюшинный. Во втором случае окончательная ревизия проводится после мобилизации большей части париетальной брюшины. При ревизии следует обратить особое внимание на следующие зоны брюшной полости: между селезенкой и диафрагмой, между диафрагмой и правой долей печени, область нижней полой вены со стороны малого сальника, капсула S1 печени, область венозной связки печени, круглая связка печени на всем протяжении до уровня гепато-дуоденальной связки (при необходимости, рассечь паренхиму вокруг круглой связки печени), передняя и задняя поверхности гепато-дуоденальной связки, брюшина желчного пузыря, область связки Трейца (после ее рассечения), брюшина малого таза (особо обращая внимание на брюшину ректо-вагинального/ректо-везикального пространств).

На основании данных ревизии, необходимо интраоперационно рассчитать индекс перитонеального канцероматоза (ИПК) (рис. 1). Индекс перитонеального канцероматоза представляет собой сумму значений, присвоенных каждому из отделов брюшной полости, амплитуда значения составляет 0–39.



Рисунок 1. Индекс перитонеального канцероматоза

Целесообразно иссекать послеоперационные рубцы (рубец кожи, подкожной клетчатки, апоневроза или мышцы с брюшиной) после предшествующих операций, выполненных по поводу муцинозной опухоли аппендикса и/или псевдомиксомы брюшины.

Не следует резецировать органы или участки брюшины, если на них не обнаружено видимой опухоли.

При ПМБ низкой степени злокачественности опухоль часто не является инвазивной и может быть удалена различными способами (марлей или иным механическим путем) с прилежащей париетальной или висцеральной брюшины.

Основным лимитирующим фактором, ограничивающим выполнение полной циторедукции, является тотальное поражение тонкой кишки метастазами. Минимальная длина оставшейся части тонкой кишки должна быть более 90 см.

Выполнение неполного удаления опухоли (CC2–3) не улучшает отдаленные результаты и не должно быть целью циторедуктивного лечения. Однако, в сложных случаях бывает невозможно оценить выполнимость полной циторедукции за первые несколько часов операции. Тем не менее, частота незапланированных неполных циторедукций в референсном центре не должна превышать 10–15%. Паллиативная циторедукция, с целью устранения конкретного симптома опухоли — допустимый и часто единственно возможный вид оперативного лечения ПМБ, когда полная циторедукция невозможна.

Циторедуктивные операции могут длиться более 10 часов и сопровождаться дистрибутивным шоком (с низким периферическим сопротивлением сосудов) в ответ на обширную хирургическую травму и геморрагическим шоком даже при контролируемой хирургом кровопотере, которая, однако, может длиться долго. Поэтому, объём операции должен коррелировать с опытом хирургической и анестезиологической бригады, а также вспомогательных служб в послеоперационном периоде. Некоторые центры ограничивают объёмы операции и не рассматривают возможность циторедукции у пациентов с высоким индексом канцероматоза (ИПК, см. далее) [11,13–17].

### 3.2 Внутривнутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия

При достижении полной циторедукции целесообразно дополнить ее гипертермической внутривнутрибрюшинной химиотерапией (HIPEC). Несмотря на то, что роль последней остается неясной, ретроспективные исследования указывают на эффективность выполнения полной циторедукции в комбинации с HIPEC. Так, проведение HIPEC предотвращает накопление асцита в 90% случаев. Проспективное рандомизированное исследование для ответа на этот вопрос в настоящее время невыполнимо, однако имеется широкий консенсус среди циторедуктивных хирургов и пациентов о необходимости HIPEC.

Схемы, применяемые для гипертермической внутривнутрибрюшинной химиотерапии приведены в таблице 4.

Процедура HIPEC может быть выполнена по методике открытого и закрытого контуров. При наиболее часто применяемом закрытом контуре одну или две дренажные трубки для введения химиопрепаратов в брюшную полость следует установить в малый таз, два дренажа над левой долей печени для эвакуации химиопрепарата, температура удаляемой жидкости из брюшной полости должна контролироваться с помощью датчика температуры и быть равной 42°C. При вскрытии плевральной полости во время удаления брюшины с диафрагмы, возможна химиоперфузия плевральной полости [4,6].

Формирование анастомозов (восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта) после резекций может выполняться как до, так и после процедуры HIPEC. При этом частота несостоятельности анастомозов сопоставима при обоих подходах. Однако техническое удобство формирования анастомозов перед HIPEC является значимым при использовании закрытого контура [18].

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии ПМБ high grade**

FOLFOX-6	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> -часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> /сут.). Начало очередного курса — на 15-й день
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса — на 22-й день
Бевацизумаб	7,5 мг/кг в виде 90–60–30-минутной инфузии каждые 3 недели или 5 мг/кг каждые 2 недели (в зависимости от применяемого режима химиотерапии может применяться с любой комбинацией (FOLFOX/FOLFIRI/XELOX/XELIRI или монокимиотерапией (капецитабин, de Gramont, бевацизумаб)
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
XELIRI	Иринотекан 180–200 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, капецитабин 1600–1800 мг/м <sup>2</sup> в сутки 1–14 дни. Начало очередного курса — на 22-й день
Иринотекан	250–300 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день или 180 мг/м <sup>2</sup> в 1 день. Начало курса на 15 день.
Капецитабин	Капецитабин 1600–2500 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–14-й дни. Начало очередного курса — на 22-й день. Доза может быть снижена до 1250–2000 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–14-й дни для улучшения переносимости лечения и приверженности терапии
De Gramont	Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> /сут.). Начало очередного курса — на 15-й день

### 3.3. Особенности интраоперационного ведения пациентов

Предоперационная подготовка проводится согласно протоколам ERAS (Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations).

Индукция в анестезию при циторедуктивной операции с HIPEC проводят с использованием анестетиков короткого действия (пропофол 1,5–2,5 мг/кг) и миорелаксантов (рокуроний 0,6 мг/кг). Поддержание анестезии может быть достигнуто либо с помощью ингаляционных ане-

стетиков (севофлуран, десфлуран) с поддержанием МАК около 1,0, либо с использованием тотальной внутривенной анестезии (пропofол, фентанил) под контролем глубины анестезии (BIS-мониторинг). Из-за большой длительности циторедуктивных операций обезболивание должно быть мультимодальным.

Мультимодальная анестезия включает в себя применение дексметомидина, лидокаина, кетамина, сульфата магния, а также применение блокаторов NMDA-рецепторов (прегабалин, габапентин). Дополнительное использование вышеперечисленных адьювантов входит в алгоритм опиа-сберегающей методики ведения анестезии, что снижает риск респираторных осложнений и обеспечивает более быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта. Эпидуральная анестезия при обширных лапаротомиях также снижает количество респираторных осложнений. Представляет интерес эпидуральная анестезия на уровне грудных позвонков продолжительностью более 72 часов, поскольку она способствует ранней активизации и лучшему восстановлению в раннем послеоперационном периоде, а также в целом высокой выживаемости пациентов.

У данной категории пациентов может наблюдаться широкий спектр проблем со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и свертывающей систем во время операции и раннем послеоперационном периоде.

Мониторинг и оценка интраоперационного волеми-ческого статуса пациента играет немаловажную роль во время проведения циторедуктивной операции с HIPEC. Массивная потеря жидкости за счет большой раневой поверхности, кровопотери и острой хирургической травмы в течение достаточно продолжительного времени, а также внутрибрюшная гипертермия 42°C в течение 30–90 мин, дополнительно приводят к снижению общего периферического сопротивления, усугубляя гиповолемию. Гиповolemия приводит к гипотензии и тахикардии и требует активной волемической поддержки из расчета 9–12 мл/кг/ч на протяжении всего хирургического этапа с поддержанием адекватного темпа диуреза из расчета 1 мл/кг/ч. Некоторые используемые химиопрепараты оказывает нефротоксическое действие, что потенциально может привести к развитию почечной недостаточности. Согласно данным литературы в первые 24 часа после операции пациенты теряют до 10 л жидкости через установленные дренажи.

Волемический статус необходимо восполнять растворами кристаллоидов, а также раствором альбумина из расчета 700 г/сут. Оценку волемического статуса следует проводить под контролем центрального венозного давления, в отдельных случаях использовать инвазивный мониторинг гемодинамики с оценкой внутрисосудистой воды в легких, ОПСС и сердечного выброса, что актуально в условиях быстро меняющейся гемодинамической картины.

Развитие внутрибрюшной гипертензии на фоне асцита, является еще одним неблагоприятным фактором, который приводит к снижению остаточной функциональной способности легких, и развитию гипоксемии вследствие снижения индекса оксигенации PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Кроме того, по-

вышенное внутрибрюшное давление может приводить к аспирации во время индукции. Снижение оксигенации может наблюдаться и во время проведения процедуры HIPEC, так как раствор, циркулирующий в брюшной полости под давлением, способствует усугублению внутрибрюшной гипертензии и нарушению вентиляционно-перфузионных отношений с последующим формированием ателектазов в легких. Способами решения данной проблемы, является проведение протективной искусственной вентиляции легких с применением низких дыхательных объемов (< 8 мл/кг) и использование положительного давления в конце выдоха (PEEP) на уровне 9–11 см H<sub>2</sub>O, что практически не отражается на гемодинамике.

Интраоперационный контроль температуры тела входит в протоколы FastTrack при циторедуктивной хирургии. Гипотермия (< 36°C), во время циторедуктивного этапа сопровождается выраженными метаболическими нарушениями и способствует развитию гипокоагуляции, что создает проблемы с хирургическим гемостазом, усугубляя интраоперационную кровопотерю. Поддержание нормотермии в основном достигается физическими методами согревания (подогревание инфузионных и ирригационных растворов, тепловой фен).

Во время процедуры HIPEC, наоборот, необходимо проводить коррекцию гипертермии. Диапазон безопасной для пациента температуры составляет 36–41°C. Мониторинг температуры тела осуществляется установкой чрезпищеводного датчика, а также расположением датчиков в брюшной полости поддиафрагмально и области малого таза. Коррекция гипертермии проводится также физическими методами охлаждения (охлаждающий матрас, конвекция, пакеты со льдом).

Склонность к диффузным кровотечениям может наблюдаться особенно к концу операции. Основные причины этого осложнения: гипотермия, гипокальциемия и коагулопатия потребления. В большинстве случаев коагулопатия — это клинический диагноз, который устанавливается анестезиологом вместе с хирургом по результатам наблюдения за раневыми поверхностями. Лечение диффузных кровотечений направлено на коррекцию гипотермии, гипокальциемии, переливании компонентов плазмы, особенно при трансфузии значительных объемов эритроцитарной массы [19–21].

### 3.3. Рецидивы псевдомиксомы

Как при ранних, так и при поздних рецидивах ПМБ показано выполнение повторной циторедуктивной операции. Медиана ОВ после повторных полных циторедукций составляет 80,2 мес.: при ПМБ низкой степени злокачественности — 174,1 мес., при псевдомиксеме высокой степени злокачественности — 42 мес. Также целесообразно выполнить повторную гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию HIPEC после выполнения полной циторедукции, с применением химиопрепарата, отличного от того, который был использован ранее [22,23].

## 4. СИСТЕМНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Системная лекарственная терапия при ПМБ имеет ограниченные показания к применению. Учитывая, что в большинстве случаев изначальным субстратом ПМБ являются опухоли аппендикса различного потенциала злокачественности, наиболее применимыми схемами являются режимы, применяемые в лечении КРР (содержащие фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, анти-VEGF препарат бевацизумаб).

### 4.1. ПМБ низкой степени злокачественности (low grade)

Проведение системной лекарственной терапии (неoadъювантной, адъювантной, паллиативной) не улучшает отдаленные результаты лечения пациентов (ВБП, ОВ) и не рекомендована.

По данным трех ретроспективных исследований неoadъювантная химиотерапия не улучшила ВБП и ОВ. При подгрупповом анализе назначение неoadъювантной химиотерапии при ПМБ низкой степени злокачественности являлось негативным прогностическим фактором.

В адъювантном режиме системная химиотерапия также не улучшила результаты у пациентов с ПМБ низкой степени злокачественности. Более того, назначение системной лекарственной терапии при нерезектабельной ПМБ низкой степени злокачественности несет больше токсичности, нежели потенциальной пользы, в связи с чем в случае отсутствия выраженных симптомов пациентам может быть предложено динамическое наблюдение. Целями такого наблюдения являются определение необходимости для паллиативной операции или другого лечения (парентеральное питание, чрезкожное дренирование почек, пункционная гастростома, направление в хоспис) при развитии симптомов опухоли.

### 4.2. ПМБ высокой степени злокачественности (high grade)

При ПМБ высокой степени злокачественности системная терапия может быть назначена в адъювантном режиме, а также как паллиативная опция.

Назначение химиотерапии в неoadъювантном режиме при ПМБ высокой степени злокачественности не улучшило ВБП и ОВ. Напротив, адъювантная химиотерапия после проведения циторедуктивных операций была связана с увеличением ОВ в случае низкой степени дифференцировки аденокарциномы аппендикса. Другие работы демонстрируют противоречивые результаты в группе пациентов ПМБ высокой степени злокачественности: увеличение ВБП без влияния на ОВ или же даже достоверное снижение ОВ при добавлении адъювантной ХТ. При прямом сравнении 180 пациентов с ПМБ высокой степени злокачественности после полной циторедукции СС0–1 добавление адъювант-

ной ХТ (капецитабин/5ФУ/FOLFIRI/FOLFOX/FOLFIRINOX) не отразилось на увеличении ОВ (медиана группы адъювантной ХТ 53 против 75 месяцев при наблюдении,  $p = 0,56$ ) вне зависимости от факторов риска (наличие перстневидных клеток, пораженные лимфоузлы,  $PCI \geq 20$ ). В случае же проведения неполной циторедукции (СС2–3) пациентам с ПМБ высокой степени злокачественности было получено улучшение показателей ОВ (медиана 12 против 26 месяцев) в случае добавления адъювантной ХТ (в 65% случаев — оксалиплатин-содержащей). Изучение роли системной лекарственной терапии в рамках паллиативного лечения нерезектабельных форм псевдомиксомы ограничено сериями клинических случаев. При применении режима системной терапии (в большинстве случаев режимы FOLFOX/XELOX, реже капецитабин/5ФУ или FOLFIRI) медиана ВБП и ОВ составили 6–8 и 26–61 месяца, соответственно. Очевидно, наиболее оправданным назначением лекарственной терапии в стандартных режимах является при нерезектабельной ПМБ высокой степени злокачественности. Добавление к стандартным режимам паллиативной терапии анти-VEGF препарата бевацизумаба позволило увеличить ВБП (медиана 4 против 9 месяцев) и ОВ (медиана 42 против 76 месяцев) пациентов с нерезектабельной ПМБ высокой степени злокачественности. Применяемые в описанных работах режимы химиотерапии представлены в табл. 5 [24–32].

## 5. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Большинство рецидивов псевдомиксомы низкой степени злокачественности выявляются в срок от 3 до 7 лет после операции.

Под наблюдением подразумевают регулярный сбор жалоб и физикальный осмотр больных, выполнение спиральной компьютерной томографии грудной клетки, СКТ с двойным контрастированием, брюшной полости и малого таза, а также исследование маркеров крови: РЭА, СА19-9, СА 125, по определенному графику: первое (референсное) исследование рекомендуется сделать через 3 месяца после операции, когда послеоперационные изменения (например, скопление жидкости) минимальны, как минимален и риск рецидива, в последующем каждые 6 мес. — в течение первых 5 лет, далее ежегодно до 10 лет. Цель наблюдения — диагностика рецидива, оценка возможности повторной циторедукции, паллиативной химиотерапии, симптоматических манипуляций, лекарственного симптоматического лечения.

Выполнение ПЭТ-КТ в качестве метода мониторинга не целесообразно.

## 6. ПРОГНОЗ

Прогноз аппендикулярной муцинозной опухоли определяется стадией заболевания: опухоли, растущие в пределах аппендикса, отличаются очень хорошим прогнозом,

тогда как выживаемость больных снижается при перитонеальной диссеминации. В свою очередь, прогноз диссеминированных аппендикулярных муцинозных опухолей определяется степенью злокачественности эпителиального компонента, распространенностью опухоли по брюшине, возможностью достижения максимальной видимой циторедукции при операции.

## 7. ТРЕБОВАНИЯ К ЦИТОРЕДУКТИВНЫМ ЦЕНТРАМ

Следуя примеру международных консенсусов специалистов по лечению перитонеального карциноматоза, референсные центры по лечению ПМБ должны иметь необходимые службы для безопасного лечения пациентов после циторедуктивных операций: реанимацию, круглосуточную возможность выполнения компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, дежурных интервенционных радиологов (для дренирования интраабдоминальных патологических образований), дежурных хирургов с опытом лечения пациентов после циторедукций. Ожидается, что референсные центры регулярно публикуют данные об осложнениях и послеоперационной смертности (90 дней), частоте неполных (CC2–3) циторедукций, выживаемости пациентов по гистологическим подтипам и полноте циторедукций. Это позволит принимать решения о балансе рисков и преимуществ оперативного лечения с учетом конкретных данных.

## 8. ПАЦИЕНТЫ

Пациенты с ПМБ имеют ряд особенностей по сравнению с другими онкологическими больными. Во время первичного обследования и установления диагноза они чувствуют себя одиночками, жертвами «плохой медицины». Малодоступная и разноречивая информация и значительный спектр онкологических исходов ПМБ путают самых образованных и осведомленных пациентов. Восстановление после циторедуктивных операций требует значительных временных, материальных и социальных ресурсов. Однако, долгосрочные результаты с возможностью вести обычный образ жизни без продолженного системного лечения пациенту с IV стадией опухоли превращают безнадежного больного в пациента с одним из самых благоприятных исходов, которые только встречаются в онкологии. Сообщества

таких пациентов исторически имеют большое влияние на развитие онкологии перитонеального карциноматоза.

### 8.1. Паллиативная помощь пациентам с ПМБ

Сложности паллиативной помощи пациентам с псевдомиксомой обусловлены биологическими особенностями ПМБ: постепенным развитием симптомов многоуровневой непроходимости ЖКТ, отсутствием паренхиматозных метастазов, медленным и деструктивным ростом скоплений муцина, приводящих к перфорациям ЖКТ и деструкции передней брюшной стенки. Эффективное хирургическое лечение кишечной непроходимости возможно только тогда, когда удастся локализовать один или два доминирующих очага непроходимости. При выполнении резекции кишечника по поводу непроходимости или формировании обходного анастомоза хирург должен быть уверен в отсутствии непроходимости в проксимальном и дистальном направлениях от линий швов анастомоза. Нарушение проходимости пилорического отдела желудка и толстой кишки может быть купировано самораскрывающимися стентами. При развитии неукротимой рвоты использование чрезкожной гастростомы с целью декомпрессии ведет к улучшению качества жизни пациентов, выписываемых на домашнее лечение. В случаях, когда возможно организовать амбулаторное парентеральное питание, пациенты могут жить от многих месяцев до нескольких лет. Медикаментозное паллиативное лечение пациентов со злокачественной хронической кишечной непроходимостью включает применение аналогов соматостатина (октреотид), антиэметиков (галоперидол, другими опциями могут быть оланзапин, ондансетрон, или метоклопрамид (следует избегать у пациентов с схваткообразными болями в животе), а также блокаторов холинэстеразы (скополамин). Пациентов с хроническим болевым синдромом необходимо обеспечить адекватной анальгетической терапией. Не рекомендуется проводить ревизии ран брюшной стенки с муцинозным отделяемым и свищами ЖКТ. В данном случае уход должен осуществляться с использованием калоприёмников, собирающих отделяемое, а также барьерных присыпок и плёнок, защищающих кожу от отделяемого из ран и свищей. Паллиативное лечение пациентов с ПМБ может быть сложным и длительным, что зачастую выходит за рамки работы (компетенцию) онкологической службы по месту жительства, поэтому для таких пациентов необходимо наладить активную консультативную помощь референсного центра, в очном или удаленном формате [33].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sugarbaker P.H. Are there curative options to peritoneal carcinomatosis?. *Ann Surg* 2005;242(5):748–751. <https://doi.org/10.1097/00000658-200511000-00023>
2. Smeenk R.M., van Velthuysen M.L., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(2):196–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.04.002>
3. Sugarbaker P.H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7(1):69–76. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70539-8)

4. Циторедуктивная хирургия и периоперационная химиотерапия для лечения опухолей с перитонеальной диссеминаций. Руководство и видеоатлас. Второе издание. Под редакцией Пол Шугабейкер, главный редактор русскоязычного издания Вадим Гущин 2019.  
Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for the treatment of tumors with peritoneal dissemination. Manual and video atlas. Second edition. Edited by Paul Sugarbaker, editor-in-chief of the Russian-language edition Vadimshchin 2019
5. Govaerts K., Lurvink R.J., De Hingh I.H.J.T., et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):11–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.012>
6. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6):1761–1767. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08315-x>
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours (5th edition). – IARC; Lyon, 2019:35–155.
8. Carr N.J., Cecil T.D., Mohamed F., et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):14–26.9. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000535>
9. AJCC Staging <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/ajcc-staging-online/>
10. Umetsu S.E., Kakar S. Staging of appendiceal mucinous neoplasms: challenges and recent updates. *Hum Pathol* 2023;132:65–76. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.07.004>
11. National Comprehensive Cancer Network v.5.2024 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
12. Carmignani C.P., Hampton R., Sugarbaker C.E., et al. Utility of CEA and CA 19–9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol* 2004;87(4):162–166. <https://doi.org/10.1002/jso.20107>
13. Munoz-Zuluaga C.A., King M.C., Diaz-Sarmiento V.S., et al. Defining “Complete Cytoreduction» After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC) for the Histopathologic Spectrum of Appendiceal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2020 Dec;27(13):5026–5036. doi: 10.1245/s10434-020-08844-5, PMID: 32705513.
14. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2449–2456. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7166>
15. Nikiforchin A., Sardi A., King MC., et al. Safety of Nephrectomy Performed During CRS/HIPEC: A Propensity Score-Matched Study. *Ann Surg Oncol* 2023;30(4):2520–2528. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12862-w>
16. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg* 2004 Aug;240(2):278–85. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133183.15705.71>
17. Baratti D., Kusamura S., Nonaka D., et al. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 2009;249(2):243–249. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818e6c64>
18. Somashekhar S.P., Rohit K.C., Ramya Y., et al. Bowel Anastomosis After or Before HIPEC: A Comparative Study in Patients Undergoing CRS+ HIPEC for Peritoneal Surface Malignancy. *Ann Surg Oncol* 2022 Jan;29(1):214–223. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10661-3>
19. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L., et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(12):2292–2310. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.07.041>
20. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L., et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part II: Preoperative and intraoperative management. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(12):2311–2323. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.08.006>
21. Solanki S.L., Mukherjee S., Agarwal V., et al. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth* 2019;63(12):972–987. [https://doi.org/10.4103/ija.IJA\\_765\\_19](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_765_19)
22. Lopez-Ramirez F., Gushchin V., Sittig M., et al. Iterative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix. *Ann Surg Oncol* 2022;29(6):3390–3401. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11233-1>
23. Bhutiani N., Grotz T.E., Concors S.J., et al. Repeat Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Mucinous Appendiceal Adenocarcinoma: A Viable Treatment Strategy with Demonstrable Benefit. *Ann Surg Oncol* 2024;31(1):614–621. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14422-2>

24. Blackham A.U., Swett K., Eng C., et al. Perioperative systemic chemotherapy for appendiceal mucinous carcinoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2014;109(7):740–745. <https://doi.org/10.1002/jso.23547>
25. Asare E.A., Compton C.C., Hanna N.N., et al. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122(2):213–221. <https://doi.org/10.1002/cncr.29744>
26. Milovanov V., Sardi A., Ledakis P., et al. Systemic chemotherapy (SC) before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin (PMCA). *Eur J Surg Oncol* 2015;41(5):707–712. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.01.005>
27. Pietrantonio F., Maggi C., Fanetti G., et al. FOLFOX-4 chemotherapy for patients with unresectable or relapsed peritoneal pseudomyxoma. *Oncologist* 2014;19(8):845–850. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0106>
28. Baron E., Sardi A., King M.C., et al. Adjuvant chemotherapy for high-grade appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2023;49(1):179–187. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.08.022>
29. Tejani M.A., ter Veer A., Milne D., et al. Systemic therapy for advanced appendiceal adenocarcinoma: an analysis from the NCCN Oncology Outcomes Database for colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(8):1123–1130. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0109>
30. Baron E., King M.C., Gushchin V., et al. ASO Author Reflections: CRS/HIPEC Cannot be Done-Now what? Systemic Chemotherapy in Mucinous Appendiceal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(11):6590–6591. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11925-2>
31. Logan-Collins J.M., Lowy A.M., Robinson-Smith T.M., et al. VEGF expression predicts survival in patients with peritoneal surface metastases from mucinous adenocarcinoma of the appendix and colon. *Ann Surg Oncol* 2008;15(3):738–744. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9699-7>
32. Choe J.H., Overman M.J., Fournier K.F., et al. Improved Survival with Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Unresectable Appendiceal Epithelial Neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2578–2584. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4335-9>
33. Franke A.J., Iqbal A., Starr J., et al. Management of malignant bowel obstruction associated with gi cancers. *J Oncol Pract* 2017;13(7):426–434. <https://doi.org/10.1200/jop.2017.022210>

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Калинин А.Е., Гуцин В., Кузнецова О.А., Козлов Н.А.:**

сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;

**Доманский А.А., Шаленков В.А.:** написание текста

статьи;

**Абудеев С.А., Колышкин В.А., Привалов А.В., Рыбаков**

**Е.Г., Абгарян М.Г., Сушков О.И.:** редактирование текста

статьи.

#### ORCID АВТОРОВ

**Калинин Алексей Евгеньевич**

<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>

**Гуцин Вадим**

<https://orcid.org/0000-0002-6151-5660>

**Доманский Андрей Александрович**

<https://orcid.org/0000-0003-0077-9555>

**Кузнецова Олеся Алексеевна**

<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>

**Шаленков Василий Александрович**

<https://orcid.org/0000-0002-0884-561X>

**Абудеев Сергей Анатольевич**

<https://orcid.org/0000-0002-6040-407X>

**Козлов Николай Александрович**

<https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

**Колышкин Владислав Андреевич**

<https://orcid.org/0009-0005-9043-4199>

**Привалов Алексей Валерьевич**

<https://orcid.org/0000-0002-9827-5584>

**Рыбаков Евгений Геннадиевич**

<https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

**Абгарян Микаэл Грантович**

<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>

**Сушков Олег Иванович**

<https://orcid.org/0000-0001-9780-7916>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-14-18>

## Редкие опухоли. Метастатический рак носоглотки

Л. В. Болотина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д., 3

Для корреспонденции: Лариса Владимировна Болотина [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

Рак носоглотки (РН) является уникальной патологией, для которой характерна специфическая эндемичность, половые и возрастные особенности распределения, а также высокая чувствительность к консервативным методам лечения. Одной из особенностей РН является высокая ассоциация с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), что определяет особенность функционирования сигнальных путей и высокую иммуногенность опухоли.

Статья посвящена анализу исследований химио-иммунотерапии в 1 линии лечения рецидивного/метастатического РН.

**Ключевые слова:** рак носоглотки, вирус Эпштейна-Барр, химио-иммунотерапия

**Для цитирования:** Болотина Л.В. Редкие опухоли. Метастатический рак носоглотки. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):14–18. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-14-18>

Рак носоглотки (РН) может быть отнесен к орфанным заболеваниям в силу крайней редкости данной патологии. В структуре онкологической заболеваемости в мире РН занимает 23 позицию с удельным весом 0,6%. В 2022 году в мире было зарегистрировано 120 416 новых случаев РН и 73 476 смертей (21 место, 0,8%). Для РН характерна специфическая эндемичность. Так, заболеваемость среди европейской популяции составляет лишь < 1 на 100 000, тогда как в Китае, Азии и Африке возрастает до 2,4; 1,8 и 1,3 на 100 000 соответственно (1). Соотношение мужчин и женщин составляет 4,5:1. По данным мировой статистики в 2018 году заболеваемость среди мужского населения Юго-Восточной Азии составляла 6,4 на 100 000 населения (2). В РФ заболеваемость на протяжении многих десятилетий находится на устойчивых показателях 0,3%–0,4% в общей структуре ЗНО. Пик заболеваемости приходится на 30 лет, однако в эндемичных регионах наблюдаются 2 возрастных пика 10–25 лет (Азия) и 50 лет (Африка). На основании исследований при семейном РН и популяционных исследованиях геномных ассоциаций было показано, что возникновение РН ассоциировано с наличием специфических гаплотипов HLA и множественных герминальных вариантов в хромосоме, кодирующей молекулы основного комплекса гистосовместимости 1 класса, а также нарушениях в генах, вовлеченных в сигнальный путь NOTCH (4–7).

Морфологическая структура РН представлена тремя гистопатологическими подтипами: I подтип — ороговевающий, высоко дифференцированный рак, на который приходится менее 5% РН, наиболее часто встречается в западноевропейской популяции и часто ассоциирован с ВПЧ. Два других подтипа связаны с инфицированием вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ): II подтип представлен неороговевающим плоскоклеточным раком, а III подтип —

неороговевающим недифференцированным (носоглоточным) раком (8–12). Было показано, что для ВЭБ-ассоциированных раков характерно возникновение отдаленных метастазов, тогда как при ВПЧ-ассоциированном РН чаще возникают локо-регионарные рецидивы, но при этом фиксируются худшие показатели общей выживаемости (ОВ) (12). Проведенный популяционный скрининг в эндемичном регионе (Гонконг, n = 20 142, мужчины в возрасте от 40 до 62 лет) позволил установить высокую негативную предсказательную значимость выявления ВЭБ. Так, при отсутствии в плазме крови ДНК ВЭБ вероятность того, что у пациента не возникнет РН приближалась к 100%. При этом обнаружение ДНК ВЭБ ассоциировалось с развитием РН в 11% (13). Следует отметить, что сегодня не определен единый порог позитивности ВЭБ, который характеризует ВЭБ-ассоциированный РН. В разных исследованиях он колеблется от 500 до 4000 копий/мл. Для европейской популяции общепринятым порогом считается 500 копий/мл, а для эндемичных регионов — от 2000 копий/мл. В отдельных исследованиях отмечена прогностическая роль в отношении безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ объема первичной опухоли (> 30 см или > 50 см<sup>3</sup>) и регионарных лимфоузлов (4–6 см), а также уровня ЛДГ (14–18).

Опираясь на данные из исследований по изучению генома при ВЭБ- и ВПЧ-позитивных опухолях (ВЭБ + рак желудка и РН, ВЭБ- рак желудка, ВПЧ + и ВПЧ-плоскоклеточный рак головы и шеи) было отмечено, что для РН характерен самый низкий уровень мутационной нагрузки — 0,9 мутаций на мегабазу. При этом следует отметить, что по данным отдельных авторов показатель составлял и более 50 мутаций на мегабазу. Однако, частота выявления потенциально «таргетируемых» мутаций крайне низка и не превышает 5% в первичной опухоли. Кроме того,

при прогрессировании РН была обнаружена активация дополнительных процессов, приводящая к вовлечению сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и MAPK, ремоделированию хроматина, возникновению мутации TP53 (19–23). В публикации Lili L. с соавторами дополнительно был продемонстрирован самый высокий уровень среди других ЗНО эпигенетического подавления множественных генов-супрессоров по всему геному в результате глобального гиперметилирования ДНК и модификации гистонов, индуцированного ВЭБ (24). Результатом этого процесса является нарушение множества клеточных и сигнальных путей, о чем упоминалось выше.

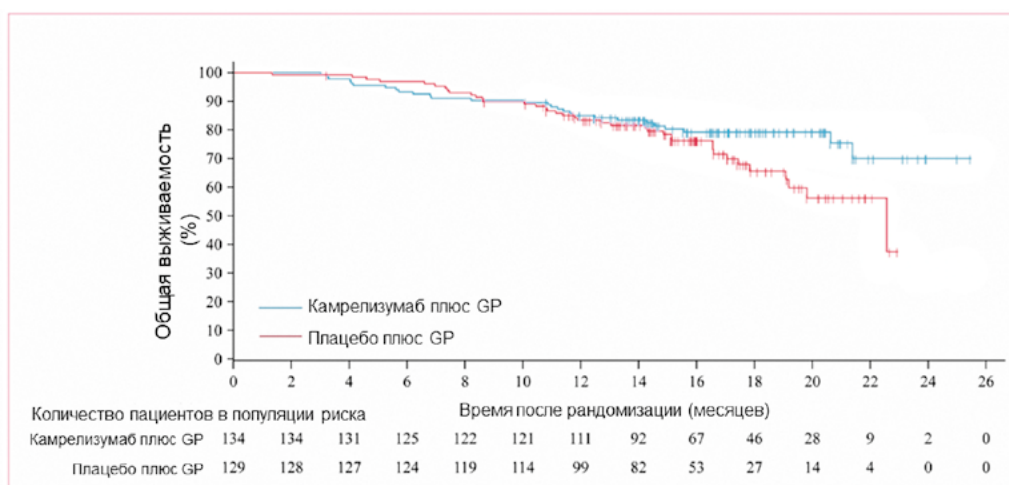
Важная роль проведенных экспериментальных исследований состоит в том, что авторам удалось обнаружить характерный для РН высокий уровень инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами. Это связывают с тем, что ВЭБ-ассоциированные опухолевые клетки при РН экспрессируют белки, выступающие в качестве мишеней для CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Высокий уровень TILs оказался фактором благоприятного прогноза в отношении БРВ (HR 0,41,  $p < 0,001$ ) и ОВ (HR 0,42,  $p < 0,01$ ). Кроме того, экспрессия PD-L1 обнаруживается более чем на 90% опухолевых клеток (25–26). Экспрессия лиганда соотносится с неблагоприятным прогнозом. Так, в 2017 г. Li YF с соавторами был опубликован анализ исходов 120 пациентов РН, убедительно продемонстрировавший снижение показателей БРВ ( $p = 0,002$ ) и ОВ ( $p = 0,023$ ) при наличии экспрессии PD-L1.

Такие особенности РН явились основанием для изучения химио-иммунотерапевтических режимов в качестве 1 линии распространенного/метастатического процесса. К настоящему времени достаточно зрелые и убедительные данные РКИ 3 фазы доступны для 3 китайских анти-PD-1 агентов — тислелизумаба, торипалимаба и камрелизумаба (регистрация которого по данному показанию в РФ запланирована на 2024 год). Во всех трех протоколах режим ХТ был представлен комбинацией гемцитабина и цисплатина (GemCis).

В исследовании RATIONALE-309 проводилось сравнение 4–6 курсов ХТ GemCis с комбинацией GemCis (4–6 курсов) + тислелизумаб, который после завершения ХТ продолжался в качестве поддерживающего лечения (28). Авторами продемонстрировано достоверное преимущество от применения ХИТ в отношении БРВ, медиана которой составила в экспериментальной и контрольной группе 9,6 мес. vs 7,4 мес., соответственно. (HR 0,50). Выигрыш от добавления тислелизумаба отмечался независимо от экспрессии PD-L1 и опухолевой нагрузки. Также было отмечено преимущество в отношении ВБП2 (не достигнута в экспериментальной группе vs 16,6 мес., HR 0,39) и тенденция к увеличению ОВ.

Исследование JUPITER-02 посвящено изучению эффективности ХИТ, включающей торипалимаб. В этом протоколе пациенты также получали до 6 курсов GemCis +/- торипалимаб. Далее экспериментальная группа продолжала поддерживающую терапию торипалимабом (29). Первичной конечной целью являлась ВБП. Опухоли 75%–76% больных являлись PD-L1-позитивными (PD-L1  $\geq 1\%$  на опухолевых или иммунных клетках). Исследование оказалось успешным — медианы ВБП в экспериментальной и контрольной группах составили 21,4 мес. vs 8,2 мес., HR 0,52,  $p < 0,0001$ . Абсолютная разница превысила 1 год. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что все группы получали выигрыш от добавления торипалимаба, в т. ч. независимо от уровня PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках. Медиана ОВ в исследовательской группе не достигнута vs 33,7 мес. в контрольной группе, HR 0,63,  $p = 0,0083$ , 2-летняя ОВ 78,0% vs 65,1%, а 3-летняя ОВ 64,5% vs 49,2%, соответственно. Частота нежелательных явлений (НЯ)  $\geq 3$  степени (89,7% против 90,2%) и НЯ с летальным исходом (3,4% против 2,8%) была одинаковой в двух группах.

Но более интересными для нас представляются результаты РКИ CAPTAIN-1st, в связи с ожидаемой доступностью камрелизумаба в РФ (30). В протокол разрешалось включать пациентов с прогрессированием через полгода



GP — gemcitabine plus cisplatin.

**Рисунок 1.** Общая выживаемость по результатам анализа с дополненными данными  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ  
Malignant Tumors

и более после ранее проведенного лечения или при исходно метастатическом процессе. С учетом эндемичности региона в Китае в исследование было набрано 263 человека, распределенных на 2 группы, одна из которых получила стандартную ХТ GemCis, а вторая комбинацию ХТ с камрелизумабом. После завершения ХТ (4–6 циклов) экспериментальная группа продолжала ИТ камрелизумабом до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой, как и во всех предшествующих РКИ, являлась ВБП. Более 70% участников основной группы имели ВЭБ + процесс, носоглоточный (неороговевающий недифференцированный) тип был установлен у 82%. У 52% отмечалось метастатическое поражение печени. Исследование достигло поставленной цели — мВБП оказалась достоверно выше при добавлении к ХТ камрелизумаба (9,7 мес. vs 6,9 мес., HR 0,52,  $p=0,002$ ). ЧОО в группе камрелизумаба превзошла показатель группы сравнения (87,3% vs 80,6%) с ожидаемо большей длительностью сохранения достигнутого ответа (8,5 мес. vs 5,6 мес.). При увеличении сроков наблюдения было зафиксировано, что к 1,5 годам без признаков прогрессирования оставались 25,3% и 13,4% больных основной и контрольной групп. Несмотря на то, что медиана ОВ в экспериментальной группе пока не достигнута, данный показатель удалось оценить в группе ХТ — 22,6 мес., HR 0,67. Таким образом, можно отметить очевидную тенденцию к увеличению ОВ при использовании ХИТ, которая начинает реализовываться после 16 месяцев (рис. 1).

Несомненно, важным аспектом является информация о том, что добавление камрелизумаба не увеличивало частоту нежелательных реакций 3 или более высокой степени тяжести. Наиболее часто среди токсических проявлений отмечались лейкопения (66% vs 70%), нейтропения (64% vs 66%), анемия (40% vs 44%), тромбоцитопения

(40% vs 40%). Серьезные НЯ регистрировались в 44% и 37% соответственно. Следует отметить характерную для камрелизумаба ТР — реактивную пролиферацию эндотелия кожных капилляров (РПЭКК), которая наблюдалась у 60% пациентов и в основном была представлена проявлениями 1–2 ст. тяжести. Также нельзя не упомянуть о том, что возникновение РПЭКК обычно является предиктором более высоких показателей ОВ (продемонстрировано при других ЗНО, в частности плоскоклеточном раке пищевода (31).

## ВЫВОДЫ

1. РН является редкой патологией, имеющей четкую эндемичность, ассоциацию с ВЭБ, малое число активирующих мутаций, для которых разработаны таргетные препараты, что ограничивает число эффективных опций лекарственной терапии.
2. Для РН характерна высокая частота экспрессии PD-L1, что определяет потенциальную эффективность иммунотерапии.
3. Камрелизумаб, наряду с другими препаратами группы анти-PD-1 агентов, согласно данным РКИ, является важным компонентом лекарственной терапии 1 линии распространенного РН. Режим ХИТ увеличивает эффективность по сравнению с ХТ GP (ЧОО, ВБП).
4. Добавление камрелизумаба не увеличивает частоту нежелательных реакций степени 3 или более высокой степени тяжести.
5. С учетом планирующейся регистрации камрелизумаба в РФ схему GP + камрелизумаб следует рассматривать в качестве приоритетной лечебной опции 1 линии терапии (после регистрации камрелизумаба в РФ).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Chua M.L.K., Wee J.T.S., Hui E.P., Chan A.T.C. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012–1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00055-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00055-0)
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016. 250 с.
4. Bei J.X., Jia W.H., Zeng Y.X. Familial and large-scale case-control studies identify genes associated with nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):96–106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.01.012>
5. Lu S.J., Day N.E., Degos L., et al. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region. *Nature* 1990;346(6283):470–471. <https://doi.org/10.1038/346470a0>
6. Dai W., Zheng H., Cheung A.K.L., et al. Whole-exome sequencing identifies MST1R as a genetic susceptibility gene in nasopharyngeal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(12):3317–3322. <https://doi.org/10.1073/pnas.1523436113>
7. Yu G., Hsu W.L., Coghill A.E., et al. Whole-exome sequencing of nasopharyngeal carcinoma families reveals novel variants potentially involved in nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep* 2019;9(1):9916. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46137-4>
8. Lo E.J., Bell D., Woo J.S., et al. Human papillomavirus and WHO type I nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2010;120(10):1990–1997. <https://doi.org/10.1002/lary.21089>

9. Maxwell J.H., Kumar B., Feng F.Y., et al. HPV-positive/p16-positive/EBV- negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 2010;32(5):562–567. <https://doi.org/10.1002/hed.21216>
10. Chan Y.H., Lo C.M., Lau H.Y., Lam T.H. Vertically transmitted nasopharyngeal infection of the human papillomavirus: Does it play an aetiological role in nasopharyngeal cancer? *Oral Oncol* 2014;50(5):326–329. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.12.025>
11. Dogan S., Hedberg M.L., Ferris R.L., et al. Human papillomavirus and Epstein- Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low- incidence population. *Head Neck* 2014;36(4):511–516. <https://doi.org/10.1002/hed.23318>
12. Stenmark M.H., McHugh J.B., Schipper M., et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):580–588. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.246>
13. Chan K.C.A., Woo J.K.S., King A., et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2017;377(6):513–522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701717>
14. Feng M., Wang W., Fan Z., et al. Tumor volume is an independent prognostic indicator of local control in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013;8:208. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-208>
15. He Y.X., Wang Y., Cao P.F., et al. Prognostic value and predictive threshold of tumor volume for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy. *Chin J Cancer* 2016;35(1):96. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0159-2>
16. Huang C.L., Chen Y., Guo R., et al. Prognostic value of MRI-determined cervical lymph node size in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med* 2020;9(19):7100–7106. <https://doi.org/10.1002/cam4.3392>
17. Lin J.C., Liang W.M., Jan J.S., et al. Another way to estimate outcome of advanced nasopharyngeal carcinoma – is concurrent chemoradiotherapy adequate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):156–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.002>
18. Tang L.Q., Li C.F., Li J., et al. Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;108(1):djv291. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv291>
19. Li Y.Y., Chung G.T.Y., Lui V.W.Y., et al. Exome and genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF- $\kappa$ B pathway activating mutations. *Nat Commun* 2017;8:14121. <https://doi.org/10.1038/ncomms14121>
20. Lin D.C., Meng X., Hazawa M., et al. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet* 2014;46(8):866–871. <https://doi.org/10.1038/ng.3006>
21. Wong K.C.W., Hui E.P., Lo K.W., et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(11):679–695. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00524-x>
22. Tsang C.M., Lui V.W.Y., Bruce J.P., et al. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. *Semin Cancer Biol* 2020;61:84–100. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.006>
23. Bruce J.P., To K.F., Lui V.W.Y., et al. Whole-genome profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals viral-host co-operation in inflammatory NF- $\kappa$ B activation and immune escape. *Nat Commun* 2021;12(1):4193. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24348-6>
24. Lili L., Zhang Y., Fan Y., et al. Characterization of the nasopharyngeal carcinoma methylome identifies aberrant disruption of key signaling pathways and methylated tumor suppressor genes. *Epigenomics* 2015;7(2):155–173. <https://doi.org/10.2217/epi.14.79>
25. Fang W., Zhang J., Honget S., et al. EBV-driven LMP1 and IFN-gamma up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy. *Oncotarget* 2014;5(23):12189–12202. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2608>
26. Outh-Gauer S., Alt M., Le Tourneau C., et al. Immunotherapy in head and neck cancers: a new challenge for immunologists, pathologists and clinicians. *Cancer Treat. Rev* 2018;65:54–64. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.008>
27. Li Y.F., Ding J.W., Liao L.M., et al. Expression of programmed death ligand-1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2017;7(3):378–382. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1318>
28. Yang Y., Pan J., Wand H., et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell* 2023;41(6):1061–1072.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.014>
29. Mai H.Q., Chen Q.Y., Chen D., et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(20):1961–1970. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>
30. Yang Y., Qu S., Li J., et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162–1174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00302-8)
31. Huang J., Xu J., Chen Y., et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):832–842. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30110-8)

**ORCID АВТОРА****Болотина Лариса Владимировна**<https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-19-25>



## Меланома слизистых оболочек органов пищеварения

К.С. Титов<sup>1,2</sup>, В.М. Хомяков<sup>3</sup>, А.П. Поляков<sup>3,4</sup>, А.Б. Рябов<sup>2,3</sup>, А.В. Лунина<sup>1</sup>, Д.Н. Греков<sup>1,5</sup>, С.С. Лебедев<sup>1,5</sup>, А.А. Степанова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д., 3;

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Для корреспонденции:** Анастасия Владимировна Лунина [lavdora2.0@gmail.com](mailto:lavdora2.0@gmail.com)

Меланома до 90% случаев поражает кожный покров и гораздо реже слизистые оболочки (2–3%). Меланомы слизистых оболочек органов головы и шеи составляют около 0,7–3,8% от всех меланом и локализуются в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани. Они ассоциируются с очень неблагоприятным клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом. Выбор тактики неoadъювантной и адъювантной лекарственной терапии остается открытым, в связи отсутствием достаточного количества исследований, подтверждающих их эффективность. Меланома также может возникать на слизистой оболочке практически любого отдела желудочно-кишечного тракта, также нередко рассматривается и как метастаз меланомы кожи или метастаз меланомы без выявленного первичного очага. При этом истинные первичные меланомы слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта по частоте встречаемости располагаются следующим образом: анальный канал (31,4%), прямая кишка (22,2%), ротоглотка (32,8%), пищевод (5,9%), желудок (2,7%), тонкая кишка (2,3%) и ободочная кишка (0,9%). Факторы риска развития меланомы слизистых оболочек на сегодняшний день остаются неизвестными и не существует четких алгоритмов диагностики и лечения первичных меланом желудочно-кишечного тракта. В данной статье представлен обзор литературы по современным подходам к диагностике и лечению меланом слизистых оболочек.

**Ключевые слова:** меланома слизистых оболочек, меланома слизистых оболочек органов головы и шеи, меланома слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта

**Для цитирования:** Титов К.С., Хомяков В.М., Поляков А.П. и соавт. Меланома слизистых оболочек органов пищеварения. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):19–25. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-19-25>

### ВВЕДЕНИЕ

Меланома — это неэпителиальная злокачественная опухоль, развивающаяся из трансформированных меланоцитов. Меланома в большинстве случаев (до 90%) поражает кожный покров и реже слизистые оболочки (до 2–3%). Меланомы слизистых оболочек (МСО) были описаны в 1859 г. К.О. Вебером и с тех пор рассматриваются как редко встречающиеся опухоли [1,2]. Чаще всего локализуются в области верхних дыхательных и пищеварительных путей, а именно — в околоносовых пазухах и полости рта [3–15]. Первичные МСО головы и шеи составляют около 0,7–3,8% всех меланом и локализуются в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани [2,4–6,15–18]. МСОГШ ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 0 до 20% [8–15]. Первичная меланома

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является орфанной опухолью, на ее долю приходится примерно 1% от числа всех диагностируемых в мире случаев меланом слизистых оболочек и чаще всего рассматривается, как метастаз меланомы без выявленного первичного очага, вероятнее всего полностью регрессировавшей меланомы кожи [1,2]. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США регистрируют около 659 случаев первичных меланом желудочно-кишечного тракта, что составляет 0,47 случаев на 1.000.000 человек [3]. Наиболее часто меланомой ЖКТ заболевают представители европейской расы, среди которых заболеваемость составляет 95%. Пик заболеваемости первичной меланомой ЖКТ приходится на 75 лет [5]. Меланома может образовываться на слизистой оболочке любого отдела желудочно-кишечного тракта. По распространенности истинные первичные меланомы ЖКТ располагаются следующим образом: анальный канал (31,4%), прямая кишка (22,2%), ротоглотка (32,8%), пищевод (5,9%),

желудок (2,7%), тонкая кишка (2,3%) и ободочная кишка (0,9%) [5]. Наиболее часто меланома ЖКТ метастазирует в легкие (54%), печень (35%) и кости (25%) [6].

Факторы риска развития меланомы ЖКТ на сегодняшний день остаются не известными. На данный момент не существует алгоритмов диагностики и лечения первичных меланом желудочно-кишечного тракта. При первичных меланомах ЖКТ 5-ти летняя выживаемость составляет 25% и медиана выживаемости 17 месяцев [5,7].

## МЕЛАНОМА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ГЛОТКИ

Меланомы СО полости рта составляют 0,2–8,0% всех меланом [12,19–24] и 0,5% всех злокачественных новообразований полости рта [16,19–21]. Пик заболевания приходится на 60 лет, распределение показателей между мужчинами и женщинами — 1:1 [5,19,21,22]. По данным исследований, меланомы этой локализации имеют более агрессивное клиническое течение и ассоциируются с более неблагоприятным прогнозом по сравнению с меланомой кожи [5,20,21]. На ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно и часто диагностируется на поздних стадиях, когда появляются такие симптомы, как боль, изъязвление и кровоточивость [20,22,24].

Первичный очаг данной меланомы может быть поверхностным или узловым и иметь различную окраску: от коричневой или черной до синей и красной [21,23]. На слизистой оболочке твердого неба и альвеолярного отростка, локализуются до 80% подобных меланом, которые характеризуются быстрой инвазией в костные структуры. Другие локализации включают слизистую оболочку щеки, губы, дна полости рта и языка [5,28,19–21,23]. Пигментные меланомы обнаруживаются в 90% случаев [23–25]. Классификации, наиболее часто используемые для оценки прогноза меланомы кожи (по Clark, Breslow), к сожалению, не могут быть использованы ввиду анатомо-топографических и гистологических особенностей [26,27].

При меланоме слизистых оболочек полости рта и ротоглотки при стадии T3a–4N0 у пациентов рекомендуется на первом этапе выполнение оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли и профилактической шейной лимфодиссекции с ипсилатеральной стороны. На втором этапе — лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (70–72 Гр на область резидуальной опухоли, 65–70 Гр на зоны высокого риска рецидива и 50–55 Гр на зоны низкого риска рецидива). При стадии T3a–4aN1 рекомендуется на первом этапе лечения выполнение оперативного вмешательства пациентам в объеме удаления первичной опухоли и фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи на ипсилатеральной стороне или двух сторон при двустороннем поражении. На втором этапе лечения — лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (70–72 Гр на область резидуальной опухоли, 65–70 Гр на зоны высокого риска рецидива и 50–55 Гр на зоны низкого риска рецидива).

Всех пациентов с меланомой слизистых оболочек органов головы и шеи до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи. По возможности необходимо выполнить удаление первичной опухоли единым блоком. Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. Подтверждено, что для получения ткани, свободной от опухоли, полезна диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное патологоанатомическое исследование биопсийного материала). Адекватное вмешательство может потребовать выполнения краевой, плоскостной или сагиттальной резекции подлежащих костных структур при опухолях, поражающих надкостницу или прилежащих к ней. Резекция костей показана при массивной инфильтрации опухолью надкостницы кости (что определяется при фиксации к ней опухоли) или при обнаружении во время операции либо при полном дооперационном обследовании признаков прямого прорастания кости опухолью. Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня лимфоузлов, включенных в зону диссекции.

## МЕЛАНОМА ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

Меланома СО пищевода — крайне редкий вариант злокачественной опухоли, составляющий не более 0,01–0,02% всех злокачественных опухолей пищевода и до 0,5% в структуре меланом внекожной локализации [29–32]. Заболевание встречается чаще у лиц мужского пола, соотношение мужчин и женщин составляет 2.17 к 1 [33,34]. Прогноз при первичной меланоме пищевода крайне неблагоприятный. По данным публикаций различных серий 5-летняя выживаемость варьирует от 4 до 37%. В публикациях последних лет встречаются и более высокие показатели выживаемости, что связано с преобладанием I стадии в подобных выборках [35–38]. В настоящее время специальная система стадирования при меланоме пищевода не разработана. На практике используют TNM (AJCC) для рака пищевода, которая достаточно точно коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью. По данным ряда публикаций TNM стадия при меланоме пищевода является независимым прогностическим фактором [39,40].

Хирургическое вмешательство с расширенной лимфодиссекцией является стандартным подходом при лечении резектабельных форм меланомы пищевода. Некоторые авторы приводят данные об эффективности адьювантной и неoadьювантной терапии, однако, на сегодняшний день недостаточно информации по этому вопросу [41,42]. Iwasaki и соавторы провели многофакторный анализ серии из 48 оперированных пациентов с первич-

ной меланомой пищевода. Было показано, что размер опухоли, глубина инвазии и TNM стадия достоверно ассоциировались с прогнозом пациентов с меланомой пищевода. В частности, прогноз больных с TNM стадиями II и III был достоверно хуже, чем при первой стадии. Интересен тот факт, что наличие или отсутствие лимфогенных метастазов не оказало достоверного влияния на прогноз. Многофакторный анализ показал, что размер опухоли (> 5 см), глубина инвазии (> T2) достоверно определяют прогноз первичной меланомы пищевода (ПМП). В частности, больные со II и III стадией по TNM живут достоверно меньше, чем больные с I стадией ( $P < 0.001$ ). Таким образом, стадия TNM является независимым фактором прогноза. Между тем, выживаемость больных с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов существенно не отличалась [43].

Наиболее крупная серия была опубликована китайскими исследователями. Она включала 76 пациентов ПМП, проходивших лечение в Peking University Cancer Hospital с 2008 по 2017 года [34]. На момент постановки диагноза 44,7% больных имелся локализованный процесс, у 8% — были выявлены регионарные метастазы, а у 18,4% — отдаленные метастазы. 77,6% больных были оперированы в объеме эзофагэктомии с медиастинальной и абдоминальной лимфодиссекцией. Рецидив заболевания развился у 90% больных, из них у 85% диагностированы отдаленные метастазы. Медиана безрецидивной выживаемости составила всего 4,5 мес.

Отдельно была проанализирована группа больных ПМП, которым проводили только системную терапию (IV стадия или нерезектабельный процесс). Наилучшие результаты получены в группе из 12 больных, получавших иммунотерапию. Частота объективного ответа составила 75%, а медиана общей выживаемости в этой группе не была достигнута [34].

Меланома желудка — крайне редкая опухоль с высоким потенциалом злокачественности. В связи со значительным преобладанием метастатических опухолей в структуре меланом желудочно-кишечного тракта, диагноз первичной меланомы ставится методом исключения при отсутствии анамнестических и клинических данных за наличие первичного очага в других органах или коже [44], на ее долю приходится лишь 2,7% [45,46]. Среди заболевших преобладают лица мужского пола, пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни. Предложено две основные теории, объясняющие развитие первичной меланомы в слизистой оболочке желудка в отсутствие там меланоцитов. Первая теория предполагает эктопическую миграцию меланобластов нервного гребня в слизистую оболочку ЖКТ через пупочно-кишечный проток в процессе эмбриогенеза [47]. Вторая теория заключается в дифференцировке нейроэндокринных клеток слизистой оболочки желудка в меланоциты [48,49]. Первичная диагностика базируется на результатах эндоскопического исследования с обязательной оценкой кожи, видимых слизистых и офтальмологическим обследованием для исключения вторичного поражения. [50,51,52,53]. В отличие

от рака желудка и меланомы кожи, отдельная система стадирования для меланомы желудка не разработана. При планировании обследования и последующем наблюдении ориентируются на рекомендации, посвященные диагностике и лечению меланомы кожи [54]. Schizas D. и соавторы провели систематический обзор публикаций за период с 1951 по 2019 годы, посвященных первичной меланоме желудка и отобрали для анализа 25 клинических наблюдений, которые соответствовали критериям отбора [55]. По локализации опухоли в желудке пациенты распределились следующим образом — тело желудка (54,2%), кардия (20,8%), антральный отдел (16,5), дно желудка (8,3%). Все больные были подвергнуты хирургическому лечению, которое заключалось в гастрэктомии (48%) или субтотальной резекции желудка (52%), включая и лапароскопические операции. Треть пациентов получила адъювантную терапию, в том числе иммунотерапию (25%). Медиана безрецидивной выживаемости составила 5 мес. и 75% пациентов с рецидивом были прооперированы повторно. Пятилетняя выживаемость зафиксирована у 12% больных, что демонстрирует крайне агрессивное течение этой редкой опухоли с неблагоприятным прогнозом. Данных об эффективности адъювантной иммунотерапии в отношении меланомы желудка пока недостаточно, поскольку отмечено, что данные опухоли характеризуются меньшей мутационной нагрузкой и менее выраженной лимфоидной инфильтрацией [56,57].

Первичные меланомы тонкой кишки — крайне редкие опухоли, а вот метастазы меланомы в тонкую кишку являются наиболее частой локализацией среди всех отделов ЖКТ. Наличие меланоцитов в тонкой кишке не обнаружено и поэтому происхождение первичной меланомы на сегодняшний день остается неизвестным. Возможно первичная меланома тонкой кишки имеет происхождение из меланобластов которые мигрируют к дистальному отделу подвздошной кишки через ductus omphalomesentericus [58]. В анализе 18 клинических случаев, наиболее частым расположением первичной меланомы была подвздошная кишка (83%) и 75% пациентов имели метастазы в лимфоузлы брыжейки [59]. Возможные причины агрессивности обусловлены быстрым ростом опухоли при богато развитой сосудистой и лимфатической сети слизистой оболочки тонкой кишки и 5-летняя выживаемость у пациентов с первичной меланомой тонкой кишки составляет не более 10% [60].

## МЕЛАНОМА ПРЯМОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА

Меланома прямой кишки и анального канала является самой распространенной среди первичных меланом ЖКТ и занимает 3 место по встречаемости после меланомы кожи и глаза. Составляет она 16,5% от всех меланом слизистых оболочек. Наличие меланоцитов в прямой кишке и анальном канале было доказано и чаще всего заболевание возникает у пациентов в возрасте 65–70 лет, с преобладанием

у женщин. За последнее время отмечен рост заболеваемости в 1,5 раза (также, как и у кожной меланомы). Опухоль, как правило, полиповидной формы, безпигментная, реже с пигментацией [61]. При первичной меланоме аноректальной зоны: 5-ти летняя выживаемость 20%, медиана выживаемости составила 20 месяцев [60–61]. На данный момент известно, что применение химиотерапии у больных с первичной меланомой желудочно-кишечного тракта не эффективно [61]. Открытие в меланомах слизистых оболочек активирующей мутации в гене *C-KIT* дали надежду, что ингибиторы *C-KIT* (иматиниб), могут быть эффективными опциями лекарственной терапии для пациентов с данной опухолью. Некоторые исследователи сообщили в возможности достижения объективного ответа на терапию *C-KIT*-ингибиторами у больных с метастатической меланомой слизистых. *Nodi* с соавторами описали полный ответ на лечение иматинибом в случае мутации в гене *C-KIT* при меланоме прямой кишки [60–61]. Открытие различных мутаций генов в меланомах приводит к новым

молекулярным классификациям данных опухолей и подходам к таргетной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в данной статье обзор литературы раскрывает актуальность вопроса о диагностике и лечении редких форм меланомы — меланомы слизистых оболочек, так как на данный момент существующего количества исследований недостаточно для выработки более четких лечебно-диагностических алгоритмов для пациентов с данным онкологическим заболеванием. Обсуждение тактики лечения пациентов с меланомами СО органов пищеварения обязательно должно вырабатываться на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием онкологов-специалистов по лечению опухолей желудочно-кишечного тракта и опухолей головы и шеи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nandapalan V., Roland N.J., Helliwell T.R., et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23(2):107–16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.1998.00099.x>
- Weber C.O. Surgical experience and research, in addition to interesting observations from the surgical clinic and the protestant hospital bonn. Berlin 1859:304–5
- McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103(5):1000–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
- Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80(8):1373–86. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g)
- Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N. et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):323–330. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c>
- Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21(3):180–5
- Ross M.I., Henderson M.A. Mucosal melanoma. In: C.M. Balch, A.N. Houghton, A.J. Sober, et al. (eds.). *Cutaneous melanoma*. St. Louis, 2009. Pp. 337–50
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):594–611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00004>
- Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M., et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(3):247–57. <https://doi.org/10.1002/hed.10019>
- Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(8):864–8. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.8.864>
- Barrett A.W., Raja A.M. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch Oral Biol* 1997;42(1):77–81. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00113-6)
- Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W., et al. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(6):626–30. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000170805.14058.d3>
- Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J Cytol* 2012;29(3):208–10. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101181>
- Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch Otolaryngol* 1960;72:431–44. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010441002>
- Trapp T.K., Fu Y.S., Calcaterra T.C. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(10):1086–9. <https://doi.org/10.1001/archotol.1987.01860100064023>

16. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008;44(11):1039–46. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014>
17. Papaspyrou G., Garbe C., Schadendorf D., et al. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res* 2011;21(6):475–82. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834b58cf>
18. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G., et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):997–1002. <https://doi.org/10.5858/2003-127-997-CDIMMA>
19. Aguas S.C., Quarracino M.C., Lence A.N., Lanfranchi-Tizeira H.E. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(6):E265–71
20. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C., et al. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37(7):383–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00660.x>
21. Sortino-Rachou A.M., Cancela Mde C., Voti L., Curado M.P. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol* 2009;45(3):254–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.04.015>
22. Garzino-Demo P., Fasolis M., Maggiore G.M., et al. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32(4):251–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2003.12.007>
23. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36(2):152–69. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00085-8](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00085-8)
24. Moreira R.N., Santos C.R., Lima N.L., et al. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences. *J Clin Med Res* 2010;2(4):155–8. <https://doi.org/10.4021/jocmr416w>
25. Guevara-Canales J.O., Gutiérrez-Morales M.M., Sacaquispe-Contreras S.J., et al. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(2):e206–11. <https://doi.org/10.4317/medoral.17477>
26. Stern S.J., Guillaumondegui O.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13(1):22–7. <https://doi.org/10.1002/hed.2880130104>
27. Gilligan D., Slevin N.J. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64(768):1147–50. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-64-768-1147>
28. Prasad M.L., Patel S.G., Huvos A.G., et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100(8):1657–64. <https://doi.org/10.1002/cncr.20201>
29. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18(3):235–52. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>
30. Archer H.A., Owen W.J. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13(4):320–3. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2000.00140.x>
31. Kido T., Morishima H., Nakahara M., et al. Early stage primary malignant melanoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51(1):90–1. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(00\)70397-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(00)70397-x)
32. Caldwell C.B., Bains M.S., Burt M. Unusual malignant neoplasms of the esophagus: Oat cell carcinoma, melanoma, and sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(1):100–7
33. Jiang W., Zou Z., Liu B. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;9(5):2036–40. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3014>
34. Wang X., Kong Y., Chi Z., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A retrospective analysis of clinical features, management, and survival of 76 patients. *Thorac Cancer* 2019;10(4):950–956. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13034>
35. Chalkiadakis G., Wihlm J.M., Morand G., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1985;80:417–20
36. Sabanathan S., Eng J., Pradhan G.N. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989;84(12):1475–81
37. Hiroyasu M., Kaiyo T., Akio Y., et al. Esophageal malignant melanoma: analysis of 134 cases collected by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015;12(2):158–69. <https://doi.org/10.1007/s10388-015-0484-6>
38. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
39. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
40. Iwasaki K., Ota Y., Yamada E., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus with multiple lymph node metastases: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(22):e18573. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018573>

41. Ahn J.Y., Hwang H.S., Park Y.S., et al. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2532–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3637-2>
42. Gao S., Li J., Feng X., et al. Characteristics and surgical outcomes for primary malignant melanoma of the esophagus. *Sci Rep* 2016;6:23804. <https://doi.org/10.1038/srep23804>
43. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18(3):235–52. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>
44. Aggarwal R., Dhawan S., Chopra P. Primary gastric melanoma: a diagnostic challenge. *J Gastrointest Cancer* 2014;45(Suppl. 1):33–5. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9530-6>
45. Cheung M.C., Perez E.A., Molina M.A., et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12(4):731–8. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0417-3>
46. Schizas D., Mylonas K.S., Bagias G., et al. Esophageal melanoma: a systematic review and exploratory recurrence and survival analysis. *Dis Esophagus* 2019:doz083. <https://doi.org/10.1093/dote/doz083>
47. Cho J.M., Lee C.M., Jang Y.J., et al. Primary gastric malignant melanoma mimicking adenocarcinoma. *J Gastric Cancer* 2014;14(4):279–83. <https://doi.org/10.5230/jgc.2014.14.4.279>
48. Li H., Fan Q., Wang Z., et al. Primary malignant melanoma of the duodenum without visible melanin pigment: a mimicker of lymphoma or carcinoma. *Diagn Pathol* 2012;7:74. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-74>
49. Rost F.W., Polak J.M., Pearse A.G. The melanocyte: its cytochemical and immunological relationship to cells of the endocrine polypeptide (APUD) series. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1969;4(2):93–101. <https://doi.org/10.1007/BF02906064>
50. Krausz M.M., Ariel I., Behar A.J. Primary malignant melanoma of the small intestine and the APUD cell concept. *J Surg Oncol* 1978;10(4):283–8. <https://doi.org/10.1002/jso.2930100402>
51. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83(8):1664–78. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cn-cr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cn-cr23>3.0.co;2-g)
52. Wiewiora M., Steplewska K., Piecuch J.Z., Piecuch J. A rare case of primary gastric melanoma. *Indian J Surg* 2020;82:442–444. <https://doi.org/10.1007/s12262-019-01988-z>
53. Song W., Liu F., Wang S., et al. Primary gastric malignant melanoma: challenge in preoperative diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6826–6831
54. NCCN 2020 guidelines version 3.2020 cutaneous melanoma. Available: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
55. Schizas D., Tomara N., Katsaros I., et al. Primary gastric melanoma in adult population: a systematic review of the literature. *ANZ J Surg* 2021;91(3):269–275. <https://doi.org/10.1111/ans.16160>
56. Hamid O., Boasberg P.D., Rosenthal K., O'Day S.J. Systemic treatment of metastatic melanoma: new approaches. *J Surg Oncol* 2011;104(4):425–9. <https://doi.org/10.1002/jso.22034>
57. Ascierto P.A., Accorona R., Botti G., et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;112:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.019>
58. Amar A., Jougon J., Edouard A., et al. Primary malignant melanoma of the small intestine. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(4):365–7
59. Krüger S., Noack F., Blöchle C., Feller A.C. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature. *Tumori* 2005;91(1):73–6. <https://doi.org/10.1177/030089160509100114>
60. Akaraviputh T., Trakarnsanga A. Surgical management of malignant melanoma of gastrointestinal tract 2011;15:64–7. <https://doi.org/10.5772/18620>
61. Aulmann S., Sinn H.P., Penzel R., et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas. *Mod Pathol* 2014;27(10):1386–1393. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.211>

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в сбор данных, написание текста статьи и подготовку материал к публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

#### ORCID АВТОРОВ

**Титов Константин Сергеевич**  
<http://orcid.org/0000-0003-4460-9136>  
**Хомяков Владимир Михайлович**  
<https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>  
**Поляков Андрей Павлович**  
<https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>  
**Рябов Андрей Борисович**  
<https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>  
**Лунина Анастасия Владимировна**  
<https://orcid.org/0009-0007-3631-6778>  
**Греков Дмитрий Николаевич**  
<https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>  
**Лебедев Сергей Сергеевич**  
<https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>  
**Степанова Анастасия Александровна**  
<https://orcid.org/0000-0002-8814-9832>

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-26-34>

## Мезотелиома редких локализаций. Лучшее по материалам конференции iMig2023

Т.Д. Барболина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1

**Для корреспонденции:** Татьяна Дмитриевна Барболина [katan4ik@list.ru](mailto:katan4ik@list.ru)

Редкость заболевания, трудности диагностики и стадирования мезотелиомы брюшины и влагалищной оболочки яичка оказывают влияние на формирование единого мнения в лечении этого заболевания. Пеметрексед остается наилучшим препаратом как для системной, так и для внутривнутрибрюшинной химиотерапии. В данной статье коротко представлена наиболее интересная информация по лечению мезотелиомы редких локализаций, доложенная на конференции iMig2023 во Франции.

**Ключевые слова:** мезотелиома брюшины, стадирование мезотелиомы, индекс канцероматоза, гипертермическая внутривнутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC), мезотелиома оболочек яичка

**Для цитирования:** Барболина Т.Д. Мезотелиома редких локализаций. Лучшее по материалам конференции iMig2023. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):26–34. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-26-34>

Конференция международной группы по изучению мезотелиом (International Mesothelioma Interest Group — iMig) — это крупнейшее мероприятие, посвященное изучению любых аспектов, касающихся биологических характеристик, диагностики, методов лечения мезотелиом всех возможных локализаций. В июле 2023 года состоялась 16-я конференция, которая собрала делегатов со всего мира. В прошлом году на Российском онкологическом конгрессе уже представлены материалы по мезотелиоме плевры. В данной статье коротко представлена наиболее интересная информация по лечению мезотелиомы брюшины.

### ВВЕДЕНИЕ

Мезотелиома брюшины (МБ) — это неопластический процесс, который возникает из серозной оболочки, выстилающей брюшную полость. Поражение брюшины составляет около 20% всех мезотелиом. В отличие от мезотелиомы плевры, которая чаще возникает у мужчин, распределение перитонеальной мезотелиомы по полу примерно одинаково. Связи с асбестом в отличие от мезотелиомы плевры не прослеживаются.

Точных данных по заболеваемости нет. Представлены на конгрессе мировые данные по учету всех мезотелиом. На рис 1. показано распределение мезотелиом по возрасту за 2020 г [1].

Стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости мезотелиомой составил 0,30 на 100000 человек, при этом самые высокие показатели заболеваемости были зарегистрированы в Северной Европе. Общая тенденция заболеваемости мезотелиомой снижалась, что связано

с запретом использования асбеста в некоторых странах, хотя рост наблюдался в Болгарии (среднегодовое процентное изменение: 5,56, 95% ДИ: 2,94–8,24,  $p = 0,001$ ) и Корею (3,24, 95% ДИ: 0,08–6,49,  $p = 0,045$ ).

Помимо влияния асбеста на возникновение мезотелиом так же выявлен ген-супрессор опухоли BRCA, ассоциированный с белком-1 (BAP-1), который встречается примерно в 60–70% образцов опухолей мезотелиомы брюшины. Кроме того, примерно у 10% пациентов он является частью наследственного семейного ракового синдрома, при котором у пациента имеется мутация зародышевой линии BAP1 (рис. 2) [2,3,4].

Изменения CDKN2A/B редко встречаются при мезотелиоме брюшины, тогда как BAP1, NF2, TP53, SETD2 и LATS2 весьма распространены. Изменение/потеря BAP1 ассоциируются с плохими показателями выживаемости (рис. 3А, 3В).

Одной из поразительных особенностей мезотелиомы брюшины является значительная биологическая непредсказуемость в ее поведении. У некоторых пациентов заболевание будет быстро и неуклонно прогрессировать, и не поддаваться никакому терапевтическому воздействию, тогда как у других пациентов течение заболевания носит почти доброкачественный характер с крайне медленным ростом с десятилетней продолжительностью жизни. Прогрессирование болезни чаще всего проявляется ростом очагов по брюшине, поэтому основной задачей лечения является контроль за перитонеальным канцероматозом.

Основным методом лечения мезотелиомы брюшины является радикальная резекция (CRS) с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (HIPEC), а самыми главными предикторами длительной выживаемости является эпителиоидный тип опухоли и полное хирургическое

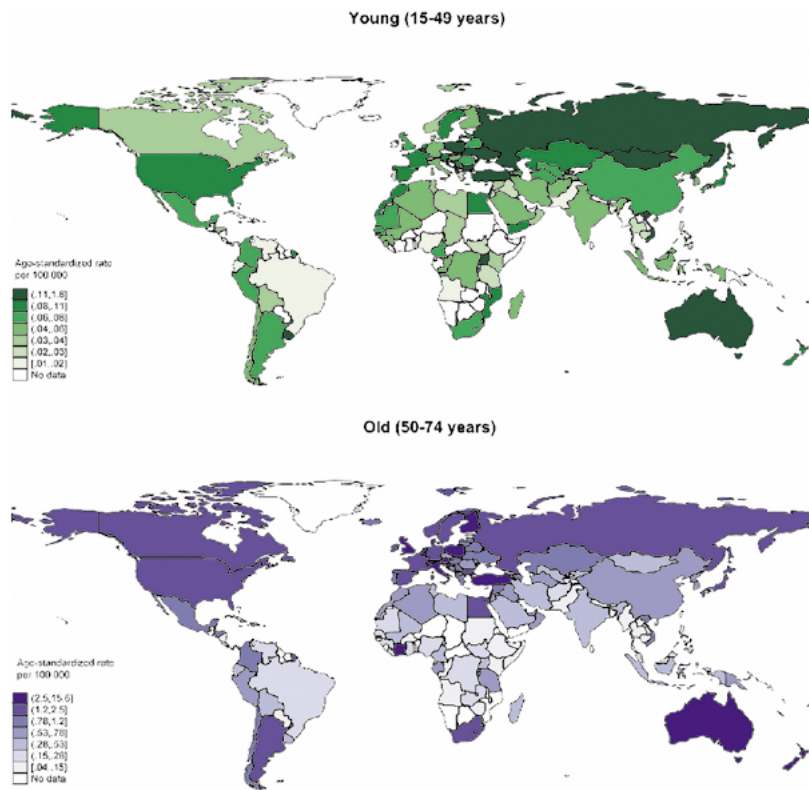


Рисунок 1. Глобальная заболеваемость мезотелиомой по возрасту, оба пола, в 2020 году

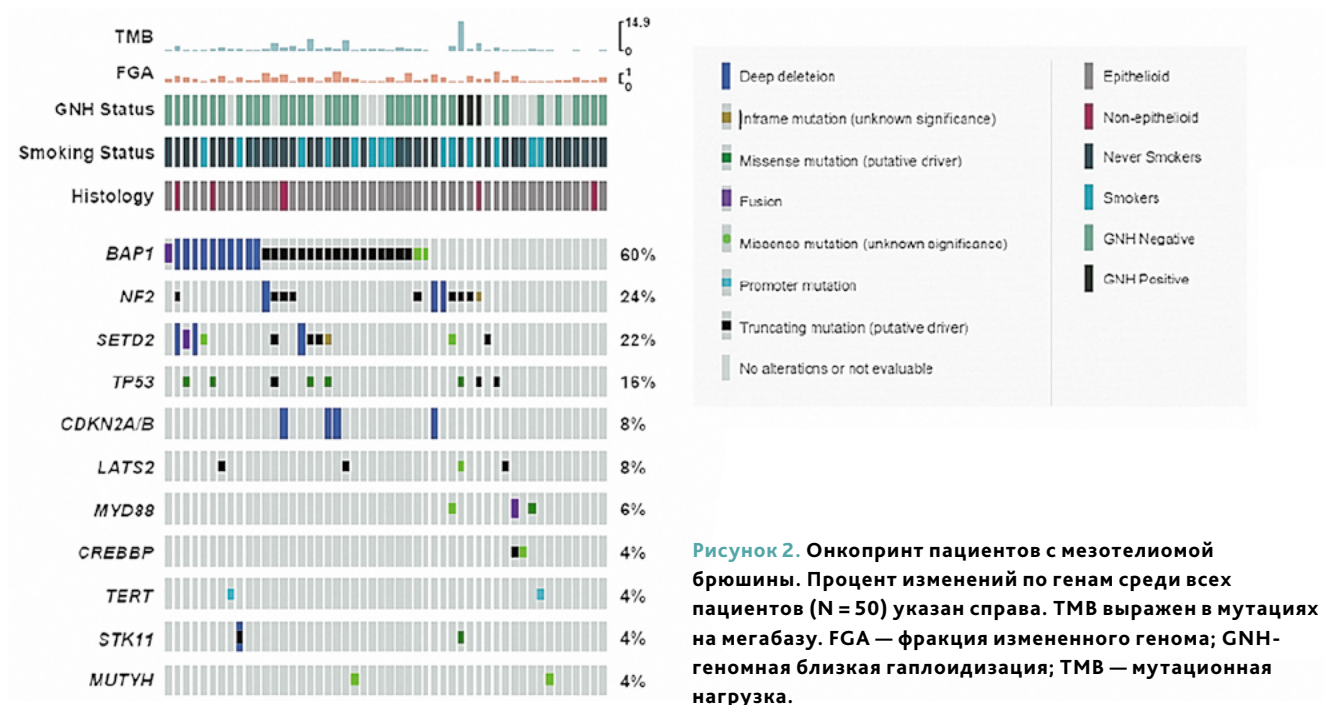
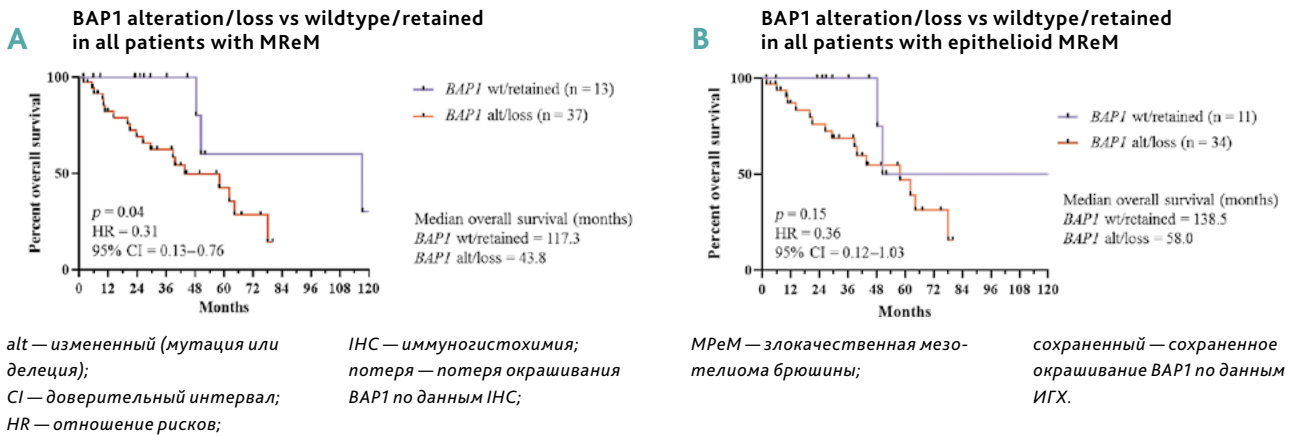


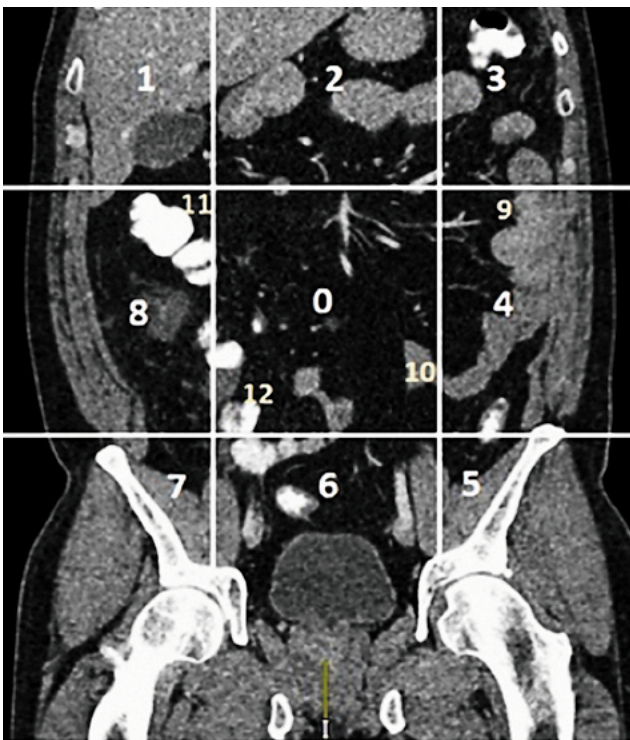
Рисунок 2. Онкопринт пациентов с мезотелиомой брюшины. Процент изменений по генам среди всех пациентов (N = 50) указан справа. TMB выражен в мутациях на мегабазу. FGA — фракция измененного генома; GNH-геномная близкая гаплоидизация; TMB — мутационная нагрузка.

удаление всех видимых очагов, называемое полной циторедукцией. У хорошо отобранных пациентов 5-летняя общая выживаемость (ОВ) приближается к 50–65% [5,6,7,8].

Из-за редкости встречаемости мезотелиомы брюшины не существует достаточно убедительных данных об эффективности того или другого лечебного подхода.



**Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов с мезотелиомой брюшины, имеющих изменение BAP1 и/или потерю BAP1 по данным иммуногистохимии (ИГХ) по сравнению с диким типом/сохраненным А) у всех пациентов (n = 50) и Б) у подгруппы с эпителиоидной гистологией (n = 45)



0	Central	Greater omentum, transverse colon
1	Right upper	Right subphrenic space
2	Epigastrium	Left lobe of liver, lesser omentum, falciform ligament
3	Left upper	Left subphrenic space, spleen, tail of pancreas, anterior and posterior stomach surfaces
4	Left flank	Left paracolic gutter, descending colon
5	Left lower	Pelvic side wall lateral to sigmoid colon, sigmoid colon
6	Pelvis	Ovaries, tubes, uterus in female; prostate and seminal vesicles in males, bladder, pouch of Douglas, recto-sigmoid colon
7	Right lower	Right pelvic side wall, caecum, appendix
8	Right flank	Right paracolic gutter, ascending colon
9	Upper jejunum	Upper jejunum and its mesentery
10	Lower jejunum	Lower jejunum and its mesentery
11	Upper ileum	Upper ileum and its mesentery
12	Lower ileum	Lower ileum and its mesentery

Баллы	Определение
LS0	Нет элементов опухоли
LS1	Образования до 5 мм
LS2	Образования до 25 мм
LS3	Более 25 мм или сливные

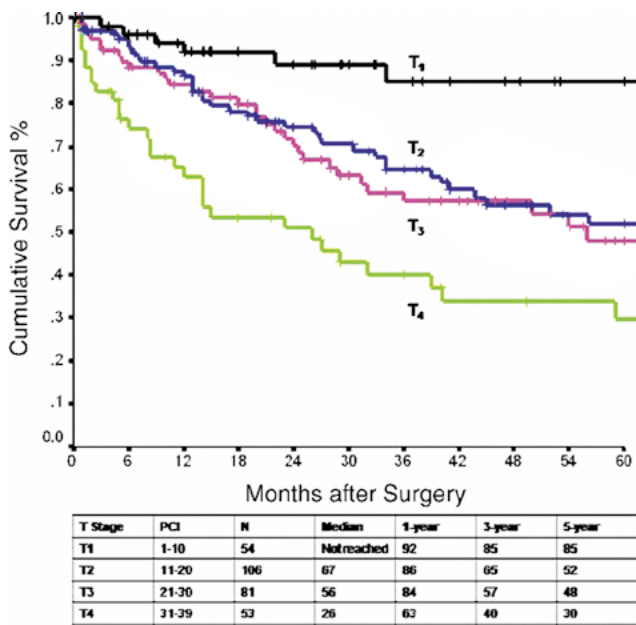
**Рисунок 4.** Радиологический и хирургический индекс канцероматоза Shugabacker PH и Jасquet P. для оценки распространенности поражения брюшины

### ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ЦИТОРЕДУКЦИИ С ВНУТРИБРЮШИННОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Помимо очевидных факторов таких как гистотип опухоли, пол, возраст и ECOG, влияющих на выбор лечения, существует большая проблема в оценке распространенности опухоли в брюшной полости и стадировании заболевания.

Известная шкала расчета индекса канцероматоза брюшины (PCI) предложена Jасquet P. и Shugabacker PH. в 1996 г. Эта оценка объединяет размер опухолевых узлов по брюшине (в балах от 0 до 3) с распределением опухоли в брюшной полости по условным анатомическим зонам (от 0 до 13 зон) для определения опухолевой нагрузки в виде числового показателя (PCI от 0 до 39) (рис. 4).

Но она не в полной мере отражает распространенность заболевания, так как в ней не учитываются экстраабдо-



**Рисунок 5.** Общая выживаемость, стратифицированная по индексу канцероматоза брюшины и стадии "Т" (n = 294)

минальные очаги и пораженные лимфатические узлы, которые играют большую прогностическую роль [9].

Предложена более «удобная» и перспективная, хотя еще и не общепринятая, система стадирования от Tristan D. Yan от 2011 г., где символ Т говорит о степени распространенности заболевания в брюшной полости согласно радиологической оценке PCI [10,11].

Стадия «Т» будет соответствовать индексу канцероматоза: T1 — 1–10 баллов, T2 — 11–20 баллов, T3 — 21–30 баллов и T4 — 31–36 баллов.

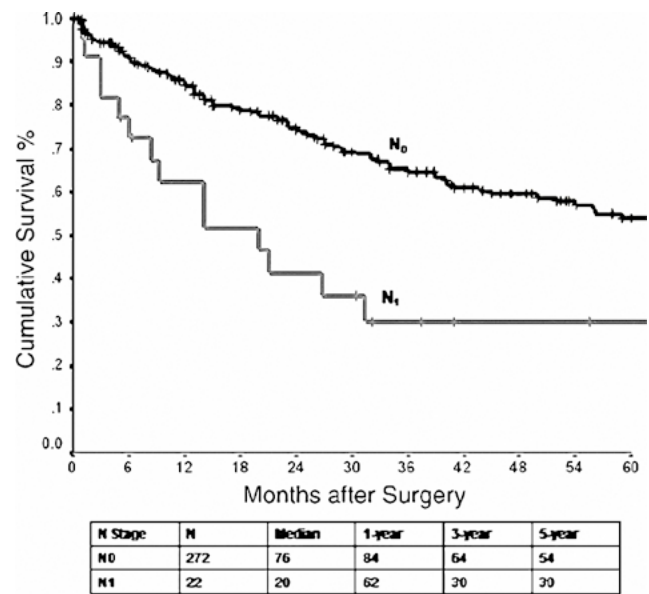
У 294 пациентов с мезотелиомой брюшины, которым была проведена CRS + HIPEC за период с октября 1989 года по февраль 2009 года, был применен данным способ стадирования и пациенты распределены на 3 стадии мезотелиомы брюшины, исходя из возможностей лечения и их влияния на выживаемость: I стадия — T1N0M0, II стадия — T2-T3N0M0 и III стадия — T1-T4N0-N1M1. Стадии IV мезотелиомы брюшины не существует.

На рис. 5 наглядно представлены данные 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости в зависимости от степени поражения брюшины, оцениваемое как символ «Т».

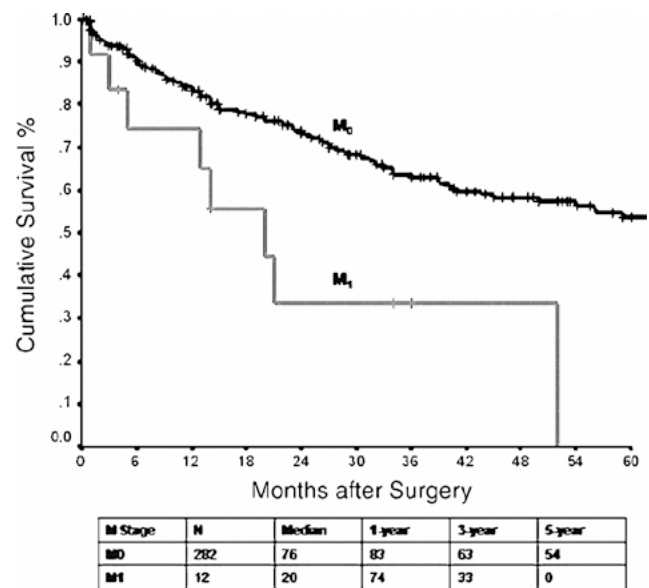
Поражение лимфатических узлов и наличие экстраабдоминальных проявлений болезни значительно повлияли на показатели выживаемости (рис. 6 и 7).

Предложенная система стадирования TNM (рис. 8) в полной мере отразила влияние стадии на показатель общей выживаемости.

В дискуссиях на конференции были подчеркнуты определяющие факты того, что предлагаемая система стадирования TNM включает в себя различные клинические и патологические параметры, где фактор "Т" оценивается только интраоперационно во время диагностической лапароскопии и лапаротомии, фактор "N" подтверждается



**Рисунок 6.** Общая выживаемость, стратифицированная по статусу метастатического поражения лимфатических узлов (n = 294)



**Рисунок 7.** Общая выживаемость, стратифицированная по экстраабдоминальным метастазам (n = 294)

только после операции во время гистологического исследования хирургических образцов, а фактор "M" должен быть оценен до операции с использованием различных методов рентгенологической визуализации. Именно эти методы очень важны на дооперационном этапе при отборе пациентов для CRS + HIPEC.

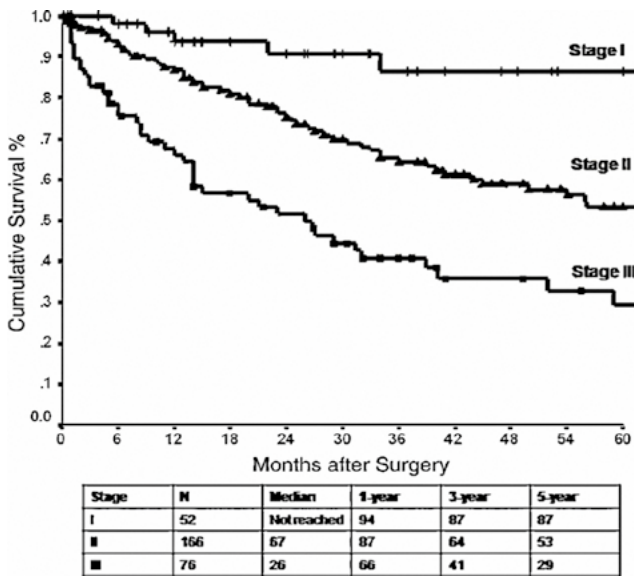


Рисунок 8. Общая выживаемость, стратифицированная по предложенной системе стадирования TNM (n = 294)

### ВАЖНОСТЬ КТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Оценивая данные КТ или МРТ, необходимо обратить внимание на 10 основополагающих факторов, влияющих на отбор пациентов для хирургического лечения [12]. Непроходимость тонкой кишки, наличие спаек и опухолевая инфильтрация брыжейки тонкой кишки, массивное поражение малого таза с очагами более 5 см, значительный асцит, вовлечение ворот печени и малого сальника в опухолевый процесс, а также наличие плеврита значительно препятствуют проведению циторедуктивной операции, делая ее радикальность практически недостижимой, что сказывается на выживаемости (табл. 1).

Таблица 1. КТ-признаки и их предоперационная оценка у 100 пациентов с мезотелиомой брюшины

Concerning CT feature	Incidence (%)	Median survival (months) present/not present	Hazard ratio (95% CI)	P value
Obstructed small bowel	7	29/74	3.93 (1.73, 8.95)	0.0011
Clumped small bowel mesentery	16	17/82	3.13 (1.69, 5.80)	0.0003
Mesentery infiltrated	41	25/101	2.74 (1.65, 4.55)	0.0001
Deep pelvis invaded	21	17/74	2.04 (1.14, 3.68)	0.0173
Infiltrated porta hepatis and/or >5 cm mass in lesser omentum	15	25/74	2.04 (1.10, 3.79)	0.0230
Mass >5 cm adjacent jejunum	15	38/82	2.88 (1.58, 5.25)	0.0006
Pleural effusion	16	18/82	3.32 (1.86, 5.92)	<0.0001
Omental infiltration 2+ and 3+	29	24/85	2.35 (1.40, 3.93)	0.0012
Ascites 2+ or 3+	43	25/101	2.66 (1.60, 4.42)	0.0002
Abdominal mass >5 cm	5	39/72	1.64 (0.59, 4.53)	0.3391

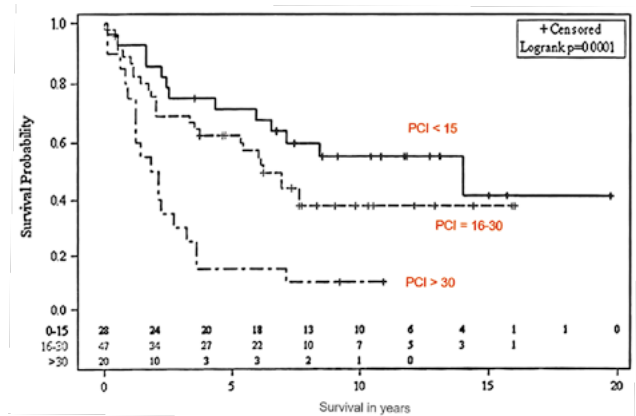


Рисунок 9. Общая выживаемость в зависимости от PCI

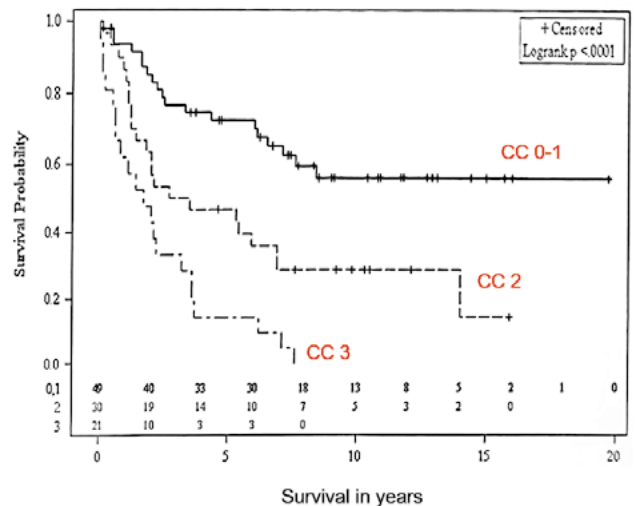
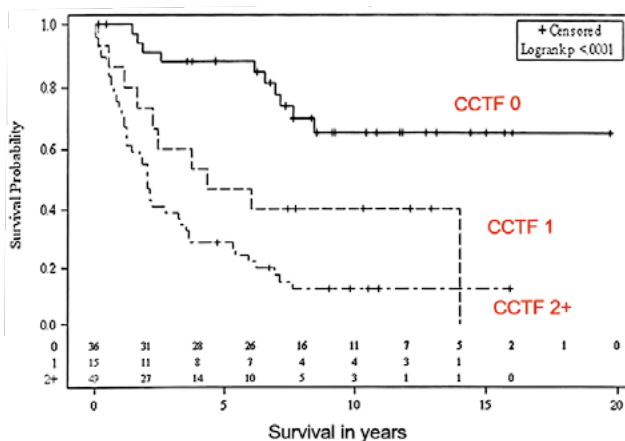


Рисунок 10. Общая выживаемость в зависимости от полноты циторедукции



**Рисунок 11.** Общая выживаемость в зависимости от КТ-признаков: 0 — нет, 1 — один признак, 2+ — более 2

Именно на основании КТ-критериев до операции, индекса канцероматоза, оцениваемого интраоперационно, и полноты циторедукции можно распределить пациентов в группы плохого, промежуточного и хорошего прогноза (рис. 9, 10, 11).

## ВЫБОР МЕТОДА ВНУТРИБРЮШИННОЙ (В/Б) ХИМИОТЕРАПИИ

Споры не утихают именно в отношении наилучшего химиотерапевтического компонента для HIPEC. Ранее Шугарбейкер и Чанг опубликовали ретроспективный анализ 129 пациентов с МБ, которым было проведено CRS + HIPEC на основе паклитаксела в течение 5 дней каждые 5 недель после операции. Показатель 5-летней общей выживаемости составил 75% [13]. На конференции в 2023 г. вновь вернулись к обсуждению наилучших комбинаций лекарственных препаратов для CRS + HIPEC.

Проанализированы результаты лечения 74 пациентов с мезотелиомой брюшины, которым была проведена CRS + HIPEC, а также ранняя послеоперационная нормотермическая в/б (EPIC) химиотерапия и отсроченная сочетанная (bidirection, двунаправленная) химиотерапия: внутрибрюшинная (NIPEC) и внутривенная. Выживаемость оценивалась в двух группах: с NIPEC (n=35) и без нее (n=39).

Сразу после проведения этапа циторедукции начинался этап адьювантной сочетанной химиотерапии. Внутривенно вводился ифосфамид и месна, а для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии использовались доксорубин и цисплатин (рис. 12).

После операции на 1–5 сутки всем пациентам проводилась дополнительная нормотермическая в/б химиотерапия паклитакселом 30 мг/м<sup>2</sup> (максимально 80 мг) + 1000 мл 6% гидроксизилрахмала HESPAN. Именно этот растворитель помогал избежать развитие химического перитонита и формирования спаек.

На этом лечение в контрольной группе завершалось.

Далее в экспериментальной группе пациенты дополнительно через установленный лапаропорт получали

### Sugarbaker regimen for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for malignant peritoneal mesothelioma

#### Intraperitoneal chemotherapy

- Add cisplatin to 3 L 1.5% dextrose peritoneal dialysis solution
- Add doxorubicin in the same 3 L 1.5% peritoneal dialysis solution
- Dose of cisplatin is 50 mg/m<sup>2</sup> and doxorubicin is 15 mg/m<sup>2</sup> for 90-minute HIPEC treatment

#### Intravenous chemotherapy

- Add ifosfamide 1,300 mg/m<sup>2</sup> to 1 L 0.9% sodium chloride. Begin continuous IV infusion over 80 minutes simultaneous with intraperitoneal chemotherapy
- Add mesna disulfide 280 mg/m<sup>2</sup> in 100 mL 0.9% sodium chloride to be given IV as a bolus 15 minutes prior to the start of infusion
- Add mesna disulfide 280 mg/m<sup>2</sup> in 100 mL 0.9% sodium chloride to be given IV as a bolus 4 hours after ifosfamide infusion
- Add mesna disulfide 280 mg/m<sup>2</sup> in 100 mL 0.9% sodium chloride to be given IV as a bolus 8 hours after ifosfamide infusion

**Рисунок 12.** Режим Sugarbaker для гипертермической интраперитонеальной химиотерапии при мезотелиоме брюшины

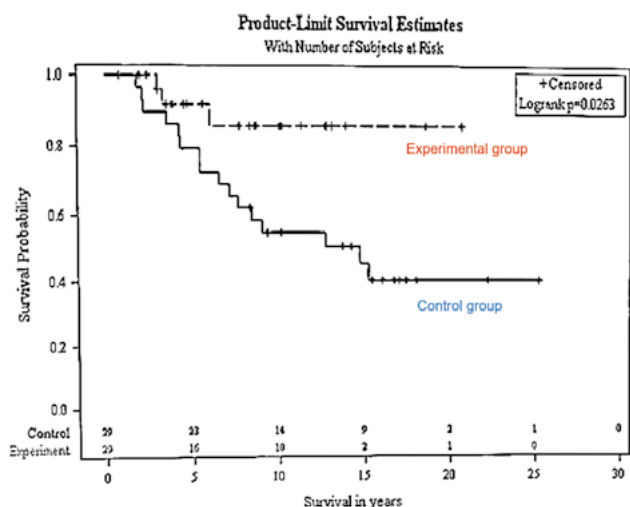
пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + 1000 мл 5% декстрозы в течение 60 мин и в/в введения цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup> + 250 мл физиологического раствора в течение 120 мин. Премедикация фолиевой кислотой, цианокобаламином и гипергидратация являлись обязательными. Курсы отсроченной сочетанной химиотерапии проводились каждые 3 недели до 6 курсов.

Такое локо-региональное лечение продолжается в течение 6 месяцев или любого времени, необходимого для завершения 6 циклов.

Проведены подгрупповые анализы (табл. 2). Факторы, которые имеют прогностическое значение в плане увеличения ОВ — это циторедукция R0–1 (МОВ составила 87,2% по сравнению с 76,9% при R2) и интенсификация лечения (МОВ в группе без NIPEC — 76,9%, тогда как в экспериментальной группе не достигнута). Пол, возраст, пред-

**Таблица 2.** Влияние различных клинических и терапевтических факторов на показатели 5-летней общей выживаемости у 74 пациентов с перитонеальной мезотелиомой

Univariate analysis of clinical- and treatment-related features and their impact on OS of 74 pt with malignant peritoneal mesothelioma				
Feature	N (%)	mOS (% at 5 years)	HR	P-value
Gender				0.4471
Male	37 (50)	16.2 (85.0%)	0.748 (0.354, 1.582)	
Female	37 (50)	15.2 (81.7%)	Reference	
Age				0.0766
≤50	43 (58)	21.1 (82.3%)	Reference	
≥50	31 (42)	9.0 (85.2%)	1.99 (0.929, 4.238)	
Prior surgery score				0.8860
0,1	51 (69)	14.7 (84.4%)	Reference	
2,3	23 (31)	21.1 (81.0%)	0.943 (0.421, 2.111)	
PCI				0.4424
≤20	36 (49)	— (86.6%)	Reference	
≥20	38 (51)	16.2 (80.6%)	1.341 (0.634, 2.837)	
Completeness of cytoreduction				0.0251
0-1	48 (65)	— (87.2%)	Reference	
2	26 (35)	12.7 (76.9%)	2.356 (1.113, 4.989)	
Control (HIPEC+EPIC)	39 (53)	12.7 (76.9%)	3.497 (1.1199, 10.20)	0.0219
Experimental (HIPEC+EPIC+NIPEC)	35 (47)	— (92.7%)	Reference	



**Рисунок 13.** Кривые Каплан-Майера показателей общей выживаемости в контрольной и экспериментальной группах

шестующее хирургическое лечение не оказали явного влияния на отдаленные результаты. Индекс перитонеального канцероматоза не показал значимости в выборе объема лечения.

Медиана общей выживаемости в экспериментальной группе не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 92,7%, что на сегодняшний день является самым высоким показателем по сравнению с другими методами лечения (рис. 13).

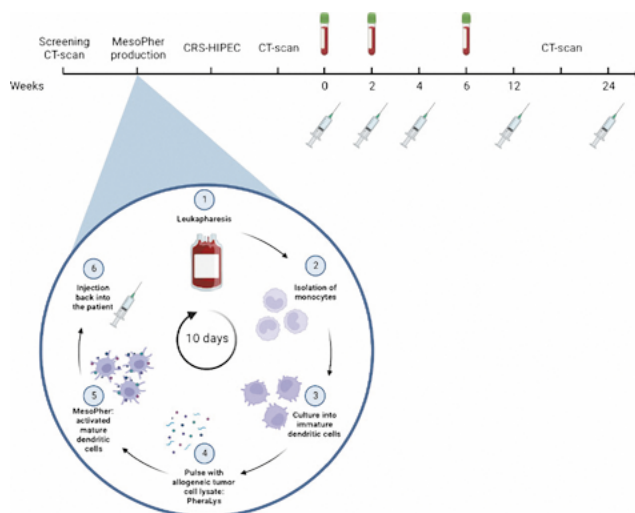
И если все дело в правильном выборе лекарственного компонента для в/б и в/в введений, то почему не коснуться вопроса о клеточной терапии в этом направлении?

### АДЪЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ: ИССЛЕДОВАНИЕ MESOPEC

Иммунотерапия дендритными клетками — это относительно новое направление в онкологии, когда создается индивидуальная вакцина, которая учитывает генетические особенности опухоли у конкретного человека. Представлены результаты исследования из Нидерландов открытого одноцентрового исследования II фазы по изучению адъювантной дендритноклеточно-основанной иммунотерапии после циторедукции с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией у пациентов с мезотелиомой брюшины. Дизайн исследования представлен на рис. 14.

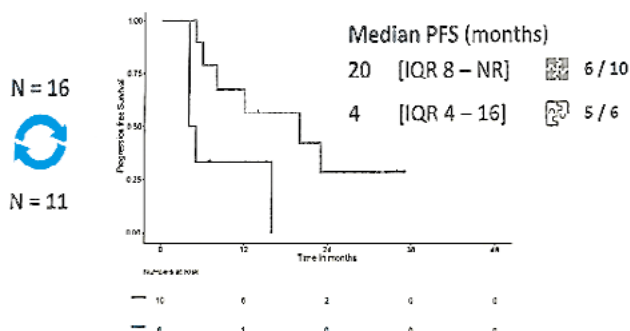
В исследование вошло 18 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст 59 лет), мужчин 14 (78%), женщин 8 (22%), только с эпителиоидным гистотипом и уровнем ki67 от 1 до 70 (средний показатель 8%).

За 4–6 недель до планируемой операции проводился лейкоферез с забором моноцитов для дифференцировки в дендритные клетки с использованием специфических цитокинов. Аутологичные дендритные клетки (ДК), обработанные опухолевым лизатом (МезоФер) в виде вакцины



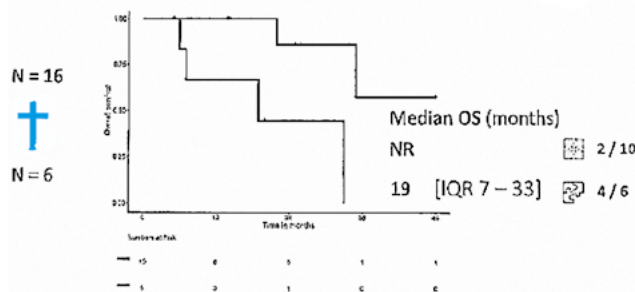
**Рисунок 14.** Дизайн исследования MESOPEC

### MESOPEC trial – survival outcomes



**Рисунок 15.** Кривые Каплан-Майера выживаемости без прогрессирования в исследовании MESOPEC в зависимости от радикальности операции

### MESOPEC trial – survival outcomes



**Рисунок 16.** Кривые Каплан-Майера общей выживаемости в исследовании MESOPEC в зависимости от радикальности операции

вводили подкожно через 8–10 недель после операции с интервалом каждые две недели. После третьей инъекции МезоФера лечение завершалось. Ревакцинация проводилась через 3 и 6 месяцев.

Провести CRS + HIPEC удалось 16 пациентам, в 2 случаях интраоперационно заболевание признано нерезектабельным. В 10 случаях из 16 удалось выполнить радикальную операцию в объеме R0–1. Всем 16 пациентам после операции удалось провести адъювантную иммунотерапию ДК. За период наблюдения 48 мес удалось оценить результаты лечения у 11 пациентов из 16. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 20 мес в случае радикальной операции и 4 мес — при нерадикальной, а медиана общей выживаемости составила 19 мес в группе пациентов при нерадикальной операции и еще не достигнута в группе полной циторедукции (рис. 15 и 16). Исследование продолжается.

### РЕДКОЕ ИЗ РЕДКОГО: МЕЗОТЕЛИОМА TUNICA VAGINALIS TESTIS

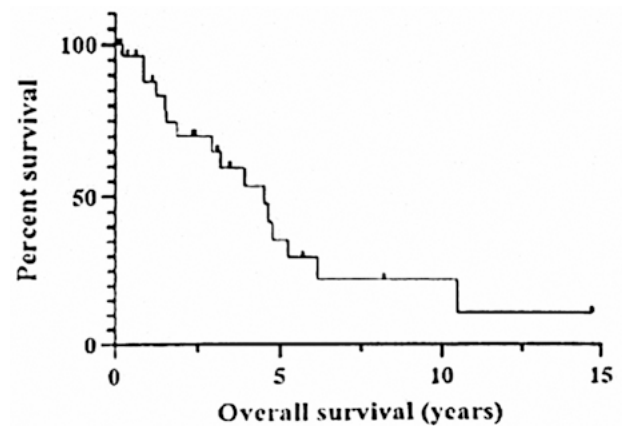
Мезотелиома влажной оболочки яичка — одна из самых редких форм мезотелиом, менее 1% всех локализаций. В настоящее время нет опубликованных рекомендаций по ее лечению, так как сложно изучать и разрабатывать методы лечения из-за редкости наблюдений. В медицинской литературе описано всего несколько сотен клинических случаев. Обобщенные данные наблюдений свидетельствуют, что средний возраст заболевших мужчин составляет 60 лет, медиана ОВ около 6 лет, 5-летняя ОВ 58%, а 10-летняя ОВ 45% [14].

Майкл Оффин из Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга, Нью-Йорк, представил результаты своих наблюдений. За период с 1996 г. по 2023 г. было отобрано 33 пациента с морфологически подтвержденной тестикулярной мезотелиомой с целью анализа клинико-морфологических характеристик, особенностей лечебной тактики и оценки выживаемости. Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Наиболее частыми симптомами болезни были гидроцеле (n=11), боль и отек мошонки (n=16). Хирургическое

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с мезотелиомой влажной оболочки яичка из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга, Нью-Йорк

Характеристика пациентов с мезотелиомой яичка (n=33)	
Средний возраст (диапазон)	62 (24-93)
Статус курения	
Курят/бывшие курильщики (медиана пачка/лет)	17 (20)
Никогда не курили	16
Связь с асбестом (по мнению пациента)	9
Гистологический тип	
Эпителиоидный	16
Бифазный	11
Саркоматоидный	2
Не ясен тип	4



Median OS: 4.5yrs (range 0.1-14.7yrs)  
Median follow up: 5.7yrs

**Рисунок 17.** Общая выживаемость 33 пациентов с мезотелиомой влажной оболочки яичка

лечение в объеме орхиэктомии получили 91% пациентов (n=30), у 2 пациентов диагностирован диссеминированный опухолевый процесс и 1 пациент потерян для наблюдения. Дополнительная паховая или забрюшинная лимфодиссекция была выполнена в 42% случаев (n=14), 4 пациента от предложенного удаления лимфоузлов отказались.

Медиана наблюдения составила 5,7 лет. Не смотря на радикальную операцию в 61% случаев (20/33) в различные сроки отмечено прогрессирование болезни в виде отдаленных метастазов: легкие, печень, паховые и забрюшинные л/у. В дальнейшем пациенты получали различные режимы лекарственной терапии в 1–6 линиях. Схемы лекарственной терапии были таким же как при лечении мезотелиомы плевры. Медиана общей выживаемости составила 4,5 года (диапазон 0,1–14,7 лет) (рис. 17)

К сожалению, не представлены данные о пациентах с первоначально метастатическим заболеванием, об адъювантной лимфодиссекции или лучевой терапии на регионарные лимфоузлы и, конечно, об адъювантной системной химиотерапии. Это предмет для дальнейших дискуссий.

Выводы: результаты лечения МБ и мезотелиомы яичка остаются неудовлетворительными. Полнота циторедукции при МБ с дополнительной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией с дополнительной сочетанной в/в и в/б химиотерапией остаются наилучшим подходом, однако пациенты для этого ультраагрессивного метода лечения должны быть тщательно отобраны.

Пемрексед на сегодняшний день является наилучшим препаратом как для в/в, так и для внутрибрюшинного введения, но особенности его фармакокинетики требуют многократного повторения его внутрибрюшинного введения. К сожалению, технология интраперитонеального доступа сложна и не является рутинной для большинства практикующих врачей, поэтому должна проводиться только в крупных центрах, имеющих опыт подобных процедур.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang J., Chan S.C., Pang W.S., et al. Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. *J Thorac Oncol* 2023;18(6):792–802. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.01.095>
2. Offin M., Yang S-R., Egger J., et al. Molecular Characterization of Peritoneal Mesotheliomas. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):455–460. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.012>
3. Leblay N., Leprêtre F., Le Stang N., et al. BAP1 Is Altered by Copy Number Loss, Mutation, and/or Loss of Protein Expression in More Than 70% of Malignant Peritoneal Mesotheliomas. *J Thorac Oncol* 2017;12:724–733. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.019>
4. Testa J.R., Cheung M., Pei J., et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2012;43(10):1022–1025. <https://doi.org/10.1038/ng.912>
5. Valenzuela C.D., Solsky I.B., Erali R.A., et al. Long-term survival in patients treated with cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma at a single high-volume center. *Ann Surg Oncol* 2023;30(5):2666–2675. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-13061-3>
6. Beal E.W., Srinivas S., Shen C., et al. Conditional survival following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: an analysis from the US HIPEC Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2023;30(3):1840–1849. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12753-0>
7. Ettinger D.S., Wood D.E., Stevenson J., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Mesothelioma: Peritoneal. Version 1.2023. Accessed May 1, 2023. To view the most recent version, visit <https://www.nccn.org>
8. Kusamura S., Kepenekian V., Villeneuve L., et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):36–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.011>
9. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH, editor. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston, MA: Springer; 1996. pp. 359–374.
10. Yan T.D., Deraco M., Elias D., et al. A novel tumor-node metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer* 2011;117(9):1855–63. <https://doi.org/10.1002/cncr.25640>
11. Morris M.C., Cloyd J.M., Hays J., Patel S.H. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Non-colorectal Peritoneal Surface Malignancies. *J Gastrointest Surg* 2021;25(1):303–318. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04771-8>
12. Sugarbaker P.H., Chang D., Jelinek J.S. In 100 patients with malignant peritoneal mesothelioma, concerning CT features predicted outcome of treatment. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(9):2212–2219. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.012>
13. Sugarbaker P.H., Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1228–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.009>
14. Nazemi A., Nassiri N., Pearce S., Daneshmand S. Testicular Mesothelioma: An Analysis of Epidemiology, Patient Outcomes, and Prognostic Factors. *Urology* 2019;126:140–144. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.01.009>

## ORCID АВТОРА

Барболина Татьяна Дмитриевна

<https://orcid.org/0000-0002-4548-1026>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-35-41>



## Агрессивный фиброматоз

Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14 Линия, 63

Для корреспонденции: Любовь Юрьевна Владимирова [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

**Резюме:** Агрессивный фиброматоз (АФ) или десмоидные опухоли (ДО) — это локально агрессивные и инвазивные опухоли мягких тканей мезенхимального происхождения, которые сложно лечить из-за их переменных клинических проявлений, непредсказуемого клинического течения и отсутствия в настоящее время одобренных методов лечения. Это группа ЗНО редко встречается в клинической практике онколога, в связи с чем диагностика и опции лечения данной патологии существенно ограничены. На сегодняшний день, нет стандартного подхода к ведению больных с АФ, поэтому в зависимости от локализации опухоли, ее симптомов и риска развития осложнений и прогрессирования подбирается один из оптимальных методов лечения: хирургическое вмешательство или другие локальные методы, системная терапия или динамическое наблюдение. Лекарственная терапия активно развивается на протяжении последних десятилетий: от химиотерапии до внедрения тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) и одобрения новых молекул. В настоящее время сорафениб и пазопаниб являются одними из наиболее используемых ТКИ. Кроме того, новые ингибиторы гамма-секретазы (нирогастат и AL102) обещают быть эффективными средствами для лечения АФ с управляемым профилем безопасности.

**Ключевые слова:** агрессивный фиброматоз, десмоидные опухоли, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапия.

**Для цитирования:** Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина. Агрессивный фиброматоз. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):35–41. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-35-41>

### ВВЕДЕНИЕ

Агрессивный фиброматоз (АФ) — представляет собой опухоли мезенхимального происхождения, которые возникают из фибробластов, клеток, являющиеся основой соединительной ткани. Заболевание также известно, как десмоидный фиброматоз, глубокий фиброматоз, мышечно-апоневротический фиброматоз и десмоидная опухоль. Это агрессивные новообразования, для которых характерен инфильтративный рост с тенденцией к локальному рецидивированию, вместе с тем они практически никогда не метастазируют. Данные опухоли могут возникать в любой части тела, при этом отдельно выделяют внутрибрюшинные и экстраабдоминальные новообразования — возникающие в органах головы и шеи, грудной клетки, в области верхних и нижних конечностей [1,2]. Частота встречаемости АФ составляет от 2 до 6 случаев на миллион населения, пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 40 лет, чаще встречается у женщин [3,4]. Ежегодно в США регистрируется около 1700 новых случаев, но истинная распространенность заболевания намного выше, поскольку пациенты редко умирают от этого заболевания, что сказывается на статистике.

По данным литературы, разные авторы выделяют следующие факторы риска: предшествующая травма, повышение уровня эстрогенов во время беременности, влияющее на рост опухоли и на ее обратный регресс, а также были зарегистрированы случаи возникновения образования

в месте послеоперационных шрамов [5,6]. 90–95% десмоидных опухолей являются спорадическими, а 5–10% возникают при семейном аденоматозном полипозе (САП) [6,7]. У 8% больных со спорадическим АФ были отмечены случаи возникновения колоректального рака в семейном анамнезе, что свидетельствует о генетической предрасположенности к этому заболеванию [8].

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Десмоидные опухоли характеризуются мутациями в гене  $\beta$ -катенина (CTNNB1) или APC [6,9–11]. Это приводит к дисрегуляции пути WNT, который предотвращает деградацию цитозольного  $\beta$ -катенина [12]. Некоторые из этих генов участвуют в пролиферации и фиброзе (ADAM12, Fap-1 $\alpha$ , WISP1 и SOX11). Напротив, другие участвуют в ангиогенезе (VEGF — фактор роста эндотелия сосудов) и активации рецепторов фактора роста (COX2 (Циклоксигеназа-2), активируя фактор роста тромбоцитов (PDGF) —  $\alpha$  и  $\beta$ ) [13].

При этом по данным ряда авторов большинство больных (85%) имеют мутации в гене CTNNB1: 41A, 45F и 45P в 59%, 33% и 8% случаев соответственно [14]. Мутация 45F ассоциировалась с более высокой частотой возникновения локального рецидива у пациентов с первичными, полностью резецированными спорадическими ДО, и была

наиболее распространена в экстраабдоминальных образованиях [15]. При медиане наблюдения 31 месяц 5-летняя ВБП составили 58% и 74% соответственно для пациентов с мутацией CTNNB1 и с опухолями дикого типа [16].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АФ может протекать длительно бессимптомно. Первые признаки заболевания — это боль, деформация, вызванные компрессией, эрозией и разрушением расположенных рядом структур. ДО обладают инфильтративным ростом, проникая в соседние органы, фасциальные пространства, сжимают кровеносные сосуды и нервы. Поражение мышц, нервов и сосудов приводят к таким симптомам, как боль, ограничение подвижности или их деформацию [5]. Опухоли, поражающие конечности, ограничивают движения суставов и вызывают хромоту или трудности при движении рук или ног.

Клиническое течение непредсказуемо, так как ДО могут расти как очень быстро, так и очень медленно, при этом примерно 10–28% ДО склонны к обратной регрессии (22% для внебрюшных опухолей, 28% для опухолей брюшной полости). 30% имеют циклическое развитие — то растут, то регрессируют, 50% не меняются с момента постановки диагноза, а 10% имеют быструю прогрессию [5,17]. Считается, что опухоли на конечностях локально агрессивны и имеют частоту рецидивов от 24% до 77%. Локальные показатели рецидивов внутрибрюшных опухолей у пациентов с САП выше, чем у внебрюшных образований и составляет 57–86% [5]. Смертность связана с расположением опухоли и влиянием на смежные структуры.

## ДИАГНОСТИКА

При подозрении на АФ диагностический поиск включает изучение анамнеза, физикальный осмотр, клинико-рентгенологические методы, и биопсию, поскольку окончательный диагноз можно поставить только с помощью гистологического анализа [17,18.]. Для обнаружения ядерной гиперэкспрессии  $\beta$ -катенина в опухолевых клетках используется иммуногистохимический анализ, однако этот маркер не специфичен для АФ и не является положительным во всех случаях [19]. Генетическое тестирование применяется для поиска мутации в генах CTNNB1 или APC [20]. Использование методов визуализации зависит от расположения опухоли: например, КТ является методом выбора для внутрибрюшной ДО, в то время как МРТ — предпочтительный метод для внебрюшных опухолей. УЗИ чаще используется при опухолях, расположенных на конечностях или брюшной стенке [21]. Ряд ошибок в диагностике связан с тем, что при проведении гистологического исследования ДО имеют сходство с другими миофибробластными заболеваниями (например, саркомой, стромальной опухолью ЖКТ, узловым фасциитом или лейомиомой) [22].

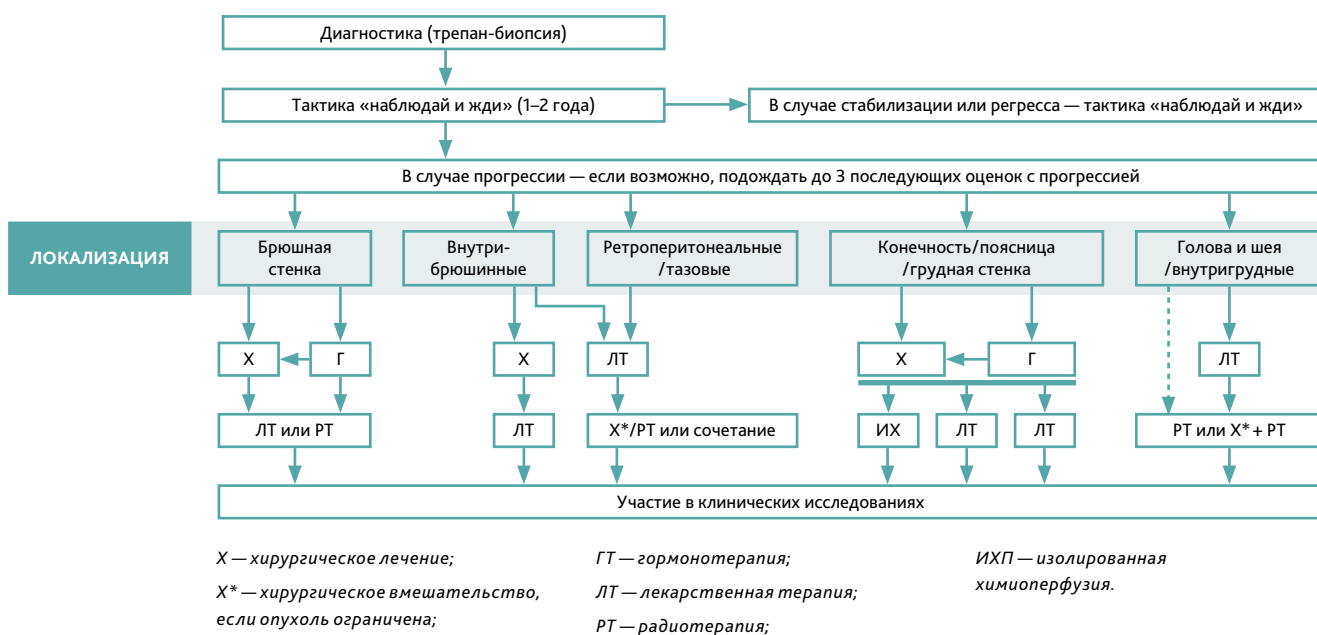
## ЛЕЧЕНИЕ АФ

Из-за редкой встречаемости подходы к лечению данной когорты больных существенно ограничены, одобренные методы лечения отсутствуют. Вместе с тем в 2020 году ESMO опубликовало по результатам проведенного глобального консенсуса алгоритм лечения АФ (рис. 1) В целом, за последние 10 лет в лечении пациентов с АФ произошел сдвиг парадигмы. До этого времени десмоидные опухоли лечили как злокачественные саркомы мягких тканей, часто с помощью очень обширных операций. Теперь подход стал гораздо более консервативным. Исходно у большинства пациентов с АФ предпринимается активное наблюдение. Согласно данным недавних ретроспективных анализов этот подход может быть особенно целесообразным для отдельных пациентов с резектабельными опухолями (при бессимптомном течении, небольшом размере, расположении в местах, где увеличение размеров не изменит результат операции и не приведет к функциональным ограничениям) [8,23]. При продолженном росте опухоли согласно решению консилиума врачей, пациенты могут быть подвергнуты хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии и/или лекарственному лечению.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения пациентов с резектабельными ДО [24]. Расположение и размер опухоли, возраст пациента и состояние краев резекции являются факторами риска, связанными с местным рецидивом после резекции. Внебрюшные опухоли имеют более высокий риск рецидива, чем абдоминальные [25,26].

При неуклонном прогрессировании опухолевого процесса, усилении симптомов или высоком риске рецидива NCCN рекомендуют варианты лечения в зависимости от анатомического расположения образования и его клиники. Хирургическое вмешательство не считается вариантом лечения первой линии, за исключением определенных клинических случаев, если это решение принято междисциплинарной командой. При возможности проведения операции ее цель должна заключаться в том, чтобы попытаться сохранить функцию органа [21].

Также в ряде источников сообщается об использовании других локальных методов лечения. По данным литературы, сообщается о полученных преимуществах у пациентов с прогрессирующими или местно-распространенными ДО при применении изолированной перфузии конечности (ИПК) с фактором некроза опухоли альфа и мелфаланом. При медиане наблюдения 7 лет у 90% из 25 пациентов был достигнут контроль над заболеванием; из них у 40% развилось прогрессирование заболевания спустя 2 года [27]. Использование низкой дозы TNF (1 мг) помогает уменьшить частоту возникновения и степень проявления побочных эффектов. В ряде случаев сообщалось, что криоабляция также является эффективным альтернативным методом лечения при внебрюшных ДО небольшого размера. CRYODESMO-1-это проспективное исследование, в которое включались пациенты с внебрюшными ДО, не подлежащие резекции. Первичная конечная точка — отсутствие



**Рисунок 1. Алгоритм лечения пациентов с АФ (Консенсус EORTC и STBSG, 2020, 2023)**

прогрессирования заболевания в течение 12 месяцев. Из 42 пациентов, 12-достигли полного ответа, 11-частичного ответа, а ОО составил 55%. Отсутствие прогрессирования в течение 12 месяцев было отмечено у 36 из 42 пациентов (86%), что позволило достичь первичной конечной точки исследования. Медиана ВБП не была достигнута при долгосрочном наблюдении. Одним из явных преимуществ криоабляции перед другими методами является визуализация опухоли во время процедуры с помощью КТ, что обычно недоступно при других методах, например, при радиочастотной абляции (РЧА) [28].

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

При нерезектабельных, быстрорастущих, симптоматических или угрожающих жизни новообразованиях предпочтительно использовать химиотерапию. Могут использоваться метотрексат в сочетании с винбластином или винорелбином [29,30] или монотерапия винорелбином [31], а также схемы на основе антрациклинов (аналогичные схемам для пациентов с саркомой мягких тканей) [32] или пегилированного липосомального доксорубина [33–35]. Химиотерапевтическая комбинация метотрексата и винбластина часто используется в педиатрической популяции, так как она имеет наибольшее количество данных у детей. Важно отметить, что рандомизированных исследований при АФ для этих схем химиотерапии не проводилось. Имеются лишь довольно небольшие отчеты о сериях случаев или небольшом количестве пациентов [6]. Выбор схемы химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента, и следует учитывать отсроченную токсичность этих агентов, такие, как кардиотоксичность, гипертония, бесплодие. Для молодых взрослых пациентов

пегилированный липосомальный доксорубин может быть предпочтительным в качестве антрациклинового режима из-за его более низкого риска сердечной токсичности.

Ранее при данной патологии в качестве первой линии терапии широко использовалась гормонотерапия, например, тамоксифен, [36] или ее комбинация с НПВС [37]. Ее преимуществами считались малая токсичность, редкие побочные явления и низкая стоимость. Однако частота ответа на лечение оказалась низкой, кроме того, не удалось продемонстрировать четкой взаимосвязи между изменениями симптомов и размером опухолевых очагов [38]. Поэтому в случае ее использования при прогрессировании на фоне приема гормональной терапии или агрессивном течении заболевания целесообразно проведение низкодозной химиотерапии с метотрексатом и/или винбластином/винорельбином [39], или 6–8 циклов химиотерапии с использованием антрациклиновых режимов [40].

ТКИ хорошо изучены при АФ и являются еще одним вариантом лечения, основанном на достаточном количестве клинических исследований (табл. 1) Было проведено множество небольших проспективных односторонних исследований с использованием ежедневного иматиниба, но показатели ответа были невысокими (6%–19%) [41]. В одном из исследований II фазы проводили оценку эффекта иматиниба при нерезектабельных опухолях. ВБП составила 66%, а ЧОО — 6%, время достижения ответа варьировало от 19 до 26 месяцев [42].

Сорафениб оценивали в исследовании III фазы, включавшем 87 пациентов с прогрессирующими или рецидивирующими ДО. При медиане наблюдения 27 месяцев 2-летняя ВБП составила 81% в группе сорафениба против 36% в группе плацебо, после кроссовера ЧОО в группе сорафениба составила 33% и 20% в группе плацебо. Медиана времени до ответа составила 9,6 месяца в группе сорафениба и 13,3 месяца

Таблица 1. Эффективность ТКИ при АФ

Исследователь	N	Критерии включения	Исследуемый препарат и его доза	Продолжительность лечения	ОО, %	ВБП (6 мес.), %	ВБП (12 мес.), %	ВБП (24 мес.), %
Heinrich	19	Предлеченные пациенты	Иматиниб 800 мг	325 дней	16	53	37	NE
Penel	35	Радиологическое подтверждение прогрессирования заболевания	Иматиниб 400 мг	1 год	11	80	67	55
Chugh	49	Местно-распространенное заболевание	Иматиниб 200–600 мг	До прогрессирования	6	84	66	NE
Kasper	38	Прогрессирование заболевания по RECIST	Иматиниб 800 мг	2 года	19	65	59	45
Gounder	50	Прогрессирование или появление симптомов	Сорафениб 400 мг	До прогрессирования	33	NE	89	81
Toulmonde	48	Прогрессирование заболевания по RECIST	Пазопаниб 800 мг	1 год	37	84	86	67

в группе плацебо [44]. Наиболее часто сообщалось о нежелательных явлениях (НЯ) 1 или 2 степени: ладонно-подошвенный синдром (69%), сыпь (73%), усталость (67%), гипертония (55%), диарея (51%) и тошнота (49%). Несмотря на то, что сорафениб в настоящее время является одним из наиболее распространенных методов лечения ДО, его применение ограничено в связи с его побочными эффектами.

В исследовании II фазы DESMOPAZ, включившим 72 пациента для терапии пазопанибом в сравнении с метотрексатом и винбластином, было выявлено, что у 84% пациентов в группе пазопаниба ВБП сохраняется в течение 6 месяцев по сравнению с 45% пациентов, получавших метотрексат и винбластин [45]. Чаще всего встречались НЯ 1–2 степени: усталость (75%), диарея (65%), тошнота и рвота (54%), головная боль (40%), ладонно-подошвенный синдром (33%) и анорексия (33%). Проспективные исследования, сравнивающие пазопаниб с сорафенибом, не проводились, и выбор между ТКИ часто определяется профилем побочных эффектов и сопутствующей патологией пациента.

Таким образом, при использовании ТКИ, в первую очередь при лечении пазопанибом и сорафенибом отмечается улучшение показателей эффективности и удобство перорального приема этих препаратов, однако их применение иногда затрудняется из-за плохой переносимости и возможности возникновения долгосрочных побочных эффектов (в частности, гипертонии). Также имеются определенные ограничения, связанные с тем, что все эти препараты используются при АФ off-label.

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

В последнее время появились новые стратегии лечения, воздействующие на сигнальный путь NOTCH с помощью ингибиторов гамма-секретазы [46]. Существует четкое обоснование использования ингибиторов гамма-секретазы при АФ. Следует отметить, что эти опухоли в высокой степени экспрессируют Notch [41]. Наблюдалось перекрестное взаимодействие между путем Notch и путем Wnt/ $\beta$ -катенина, а также активация пути Notch в результате нару-

шения регуляции со стороны пути Wnt/ $\beta$ -катенина [47]. Путь Notch можно заблокировать ингибиторами гамма-секретазы [41]. Ингибирование Notch может замедлить пролиферацию клеток и вызвать апоптоз [48]. В настоящее время разрабатываются 2 ингибитора гамма-секретазы для десмоидных опухолей: нирогачестат и AL102.

Первым ингибитором гамма-секретазы, который был испытан при АФ, является нирогачестат. Нирогачестат — селективный пероральный низкомолекулярный ингибитор гамма-секретазы, который продемонстрировал противоопухолевую активность в исследованиях фазы I и II с управляемым профилем побочных эффектов [9,49]. Это стало основой для исследования DeFi, результаты которого были представлены на Конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2022 году. Исследование DeFi было глобальным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием фазы III, сравнивающим эффективность, безопасность и переносимость нирогачестата по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с прогрессирующим АФ. Нирогачестат статистически значимо снизил риск прогрессирования заболевания на 71% по сравнению с плацебо. Медиана ВБП для плацебо составила 15,1 месяца и не была достигнута для нирогачестата из-за малого количества событий (HR: 0,29; 95% ДИ: 0,15–0,55;  $P < 0,001$ ) [49]. ЧОО для нирогачестата составила 41% по сравнению с 8% в группе плацебо ( $P < .001$ ); 5 пациентов (7%), получавших нирогачестат, достигли полного ответа по сравнению с отсутствием полного ответа в группе плацебо. Медиана времени до объективного ответа составила 5,6 месяцев (диапазон: 2,6–19,4 месяца) для нирогачестата по сравнению с 11,1 месяцами (диапазон: 2,8–16,4 месяца) для плацебо [49]. Кроме того, было показано улучшение качества жизни по ряду показателей и уменьшение боли, обусловленной опухолевым процессом. Ингибитор гамма-секретазы продемонстрировал управляемый профиль безопасности, при этом 95% всех НЯ были 1/2 степени [49,50]. Благодаря этим результатам нирогачестат стал первым одобренным препаратом для лечения десмоидных опухолей и стан-

дартом лечения пациентов с десмоидными опухолями, которым требуется системное лечение [50].

Кроме того, на том же Конгрессе были представлены результаты исследования RINGSIDE (NCT04871282) с применением AL102, который является еще одним мощным пероральным ингибитором гамма-секретазы. Это комбинированное исследование фазы II/III, оценивающее AL102 при прогрессирующем АФ. AL102 в целом хорошо переносился с управляемым профилем безопасности, без побочных эффектов 4/5 степени, большинство побочных эффектов были 1/2 степени. В части А (фаза II) была продемонстрирована его эффективность, при этом первый случай ЧО наблюдался на 16 неделе, а 3 случая ПО были отмечены в течение периода наблюдения. Результаты исследования фазы II (Часть А) нашли подтверждение в фазе III (Части В) с начальной дозой 1,2 мг один раз в день для сравнения с плацебо [51].

Однако следует отметить, что выше упомянутые препараты не зарегистрированы для лечения АФ и, следовательно, недоступны в большинстве стран. Для расширения опций системной терапии пациентов с АФ необходимо увеличить включение больных в клинические исследования. В настоящее время проходит исследование, оценивающее нирогастат в популяции пациентов детского возраста (NCT04195399), исследование I/II фазы Тегавивинта, ингибитор  $\beta$ -катенина, при рецидивирующих/рефрактерных солидных опухолях, включая десмоидные (NCT04851119) и другие.

## ВЫВОДЫ

Подводя итог актуальной на сегодня стратегии лечения АФ следует учитывать непредсказуемое течение заболевания, с возможностью к спонтанной регрессии опухолей, что дает возможность в ряде случаев остановиться на динамическом наблюдении. Если все-таки требуется лечение, то необходимо обсуждение выбора оптимальной тактики и решения вопроса о применении локальных методов или системной терапии мультидисциплинарной командой. Для большинства пациентов хирургическое вмешательство больше не является «золотым стандартом». Тщательная разработка тактики лечения может помочь оптимизировать ведение пациента и обеспечить достижения клинической эффективности (например, ВБП) и улучшение качества жизни с помощью лекарственной терапии. Следует отметить, что при АФ больше не рекомендуется использовать гормональную терапию. Лекарственная терапия активно развивается на протяжении последних десятилетий: от химиотерапии до внедрения тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) и одобрения новых молекул. В настоящее время сорафениб и пазопаниб являются одними из наиболее используемых ТКИ. Кроме того, новые ингибиторы гамма-секретазы (нирогастат и AL102) обещают быть эффективными средствами для лечения АФ с управляемым профилем безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Napolitano A., Mazzocca A., Spalato Ceruso M., et al. Recent advances in desmoid tumor therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2135. <https://doi.org/10.3390/cancers12082135>
2. Husson O., Younger E., Dunlop A., et al. Desmoid fibromatosis through the patients' eyes: time to change the focus and organisation of care? *Support Care Cancer* 2019;27(3):965–980. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4386-8>
3. Bektas M., Bell T., Khan S., et al. Desmoid tumors: a comprehensive review. *Adv Ther* 2023;40(9):3697–3722. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02592-0>
4. Bonvalot S., Desai A., Coppola S., et al. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. *Ann Oncol* 2012;23:x158–x166. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds298>
5. Constantinidou A., Scurr M., Judson I., Litchman C. Clinical presentation of desmoid tumors. In: Litchman C, editor. *Desmoid tumors*. Dordrecht, the Netherlands: Springer 2012.p.5–16.
6. Kasper B., Ströbel P., Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist* 2011;16(5):682–693. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0281>
7. Bertario L., Russo A., Sala P., et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1698–1707. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.118>
8. Fiore M., Rimareix F., Mariani L., et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009;16(9):2587–2593. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0586-2>
9. Riedel R.F., Agulnik M. Evolving strategies for management of desmoid tumor. *Cancer* 2022;128(16):3027–3040. <https://doi.org/10.1002/cncr.34332>
10. Hughes D., Kummar S., Lazar A. New, tolerable  $\gamma$ -secretase inhibitor takes desmoid down a notch. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):7–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1660>
11. Zhang Z., Shi J., Yang T., et al. Management of aggressive fibromatosis. *Oncol Lett* 2021;21(1):43. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12304>
12. Zhan T., Rindtorff N., Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene* 2017;36(11):1461–73. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.304>
13. Timbergen M. JM., Smits R., Grünhagen D.J., et al. Activated signaling pathways and targeted therapies in desmoid-type fibromatosis: a literature review. *Front Oncol* 2019;9:397. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00397>

14. Lazar A. J, Tuvin D., Hajibashi S., et al. Specific mutations in the beta- catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008;173(5):1518–1527. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080475>
15. Colombo C., Miceli R., Lazar A.J., et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: An independent, multicenter validation study. *Cancer* 2013;119(20):3696–3702. <https://doi.org/10.1002/cncr.28271>
16. Mullen J.T., DeLaney T.F., Rosenberg A.E., et al.  $\beta$ -Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. *Oncologist* 2013;18(9):1043–1049. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0449>
17. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Soft Tissue Sarcoma V. 1.2023. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. All rights reserved. Accessed March 20, 2023. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
18. Gounder M. The Desmoid Tumor Research Foundation. Diagnosis and treatment. 2021. <https://dtrf.org/diagnosis-and-treatment/>. Accessed 13 December 2021.
19. Kasper B., Baumgarten C., Garcia J., et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017;28(10):2399–2408. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx323>
20. Penel N., Chibon F., Salas S. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol* 2017;29(4):268–74. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000374>
21. Garcia-Ortega D.Y., Martín-Tellez K.S., Cuellar-Hubbe M., et al. Desmoid-type fibromatosis. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1851. <https://doi.org/10.3390/cancers12071851>
22. Penel N., Coindre J.M., Bonvalot S., et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016;58:90–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.008>
23. Bonvalot S., Eldweny H., Haddad V., et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(4):462–468. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.06.006>
24. Ma D., Li S., Fu R., et al. Long-term outcomes of 47 patients with aggressive fibromatosis of the chest treated with surgery. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(11):1693–1698. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.396>
25. Seinen J.M., Niebling M.G., Bastiaannet E., et al. Four different treatment strategies in aggressive fibromatosis: a systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;12:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.03.001>
26. Yang T., Liu H., Liao Z., et al. Postoperative adjuvant radiotherapy can delay the recurrence of desmoid tumors after R0 resection in certain subgroups. *Front Surg* 2021;8:697793. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.697793>
27. Van Broekhoven D.L., Deroose J.P., Bonvalot S., et al. Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor  $\alpha$  and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Br J Surg* 2014;101(13):1674–1680. <https://doi.org/10.1002/bjs.9659>
28. Kurtz J.-E., Buy X., Deschamps F., et al. CRYODESMO-O1: a prospective, open phase II study of cryoablation in desmoid tumour patients progressing after medical treatment. *Eur J Cancer* 2021;143:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.035>
29. Skapek S.X., Ferguson W.S., Granowetter L., et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a pediatric oncology group phase II trial. *J Clin Oncol* 2007;25(5):501–506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2966>
30. Palassini E., Frezza A., Marianai L., et al. Long-term efficacy of methotrexate plus vinblastine/vinorelbine in a large series of patients affected by desmoid-type fibromatosis. *Cancer J* 2017;23(2):86–91. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000254>
31. Mir O., Rahal C., Rimareix F., et al. Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumors: an updated retrospective study of 50 patients. Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016. Abstract 11050
32. de Camargo V.P., Keohan M.L., D'Adamo D.R., et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer* 2010;116(9):2258–2265. <https://doi.org/10.1002/cncr.25089>
33. Constantinidou A., Jones R.L., Scurr M., et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 2009;45(17):2930–2934. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.016>
34. Constantinidou A., Jones R.L., Scurr M., et al. Advanced aggressive fibromatosis: effective palliation with chemotherapy. *Acta Oncol* 2011;50(3):455–461. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2010.509105>
35. Pang A., Gouveia Macedo D.V., Carhini M., et al. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) as an active treatment option for desmoid tumors (DT) patients. Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016. Abstract 11032
36. Fiore M., Colombo C., Radaelli S., et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2800–2807. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.026>

37. Quast D.R., Schneider R., Burdzyk E., et al. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer* 2016;15(1):31–40. <https://doi.org/10.1007/s10689-015-9830-z>
38. Mitra I., Szucs Z., Libertini M., et al. Aggressive fibromatosis response to tamoxifen: MRI features with symptomatic correlation—the Royal Marsden experience. In CTOS Annual Meeting 2016, Lisbon. Abstract 2549467
39. Mir O., Rahal C., Rimareix F., et al. Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: an updated retrospective study in 50 patients. *J Clin Oncol* 2016;34. Abstract 11050
40. Garbay D., Le Cesne A., Penel N., et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* 2012;23(1):182–186. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr051>
41. Kasper B., Raut C.P., Gronchi A. Desmoid tumors: to treat or not to treat, that is the question. *Cancer* 2020;126(24):5213–5221. <https://doi.org/10.1002/cncr.33233>
42. Chugh R., Wathen J.K., Patel S.R., et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multi-center Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 2010;16(19):4884–4891. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1177>
43. Heinrich M.C., McArthur G.A., Demetri G.D., et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol* 2006;24(7):1195–203. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0717>
44. Gounder M.M., Mahoney M.R., Van Tine B.A., et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors, *N Engl J Med* 2018;379(25):2417–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805052>
45. Toulmonde M., Pulido M., Ray-Coquard I., et al. Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1263–1272. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30276-1)
46. Kummar S., O’Sullivan Coyne G., Do K.T., et al. Clinical activity of the  $\gamma$ -Secretase inhibitor PF-03084014 in adults with desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *J Clin Oncol* 2017;35(14):1561–1569. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.1994>
47. Shang H., Braggio D., Lee Y.J., et al. Targeting the Notch pathway: a potential therapeutic approach for desmoid tumors. *Cancer* 2015;121(22):4088–4096. <https://doi.org/10.1002/cncr.29564>
48. Purow B. Notch inhibition as a promising new approach to cancer therapy. *Adv Exp Med Biol* 2012;727:305–319. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4_23)
49. Kasper B., Ratan R., Alcindor T., et al. DeFi: a phase III, randomized controlled trial of nirogacestat versus placebo for progressing desmoid tumors (DT). Presented at: Annual Congress for the European Society for Medical Oncology; September 9–13, 2022. Abstract LBA2
50. Gounder M., Ratan R., Alcindor T., et al. Nirogacestat, a gamma-secretase inhibitor for desmoid tumors. *N Engl J Med* 2023;388(10):898–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210140>
51. Gounder M.M., Jones R.L., Chugh R., et al. Initial results of phase II/III trial of AL102 for treatment of desmoid tumors (DT). Presented at: Annual Congress for the European Society for Medical Oncology; September 9–13, 2022. Abstract 1488M0.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Л. Ю. Владимирова:** научное руководство, написание исходного текста, итоговые выводы;

**А.К. Алькина:** поиск литературы, написание исходного текста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

#### ORCID АВТОРОВ

**Владимирова Любовь Юрьевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-4118-9642>

**Алькина Анна Константиновна**  
<https://orcid.org/0009-0008-2374-9133>

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-42-48>

## Современные возможности сохранения фертильности у пациенток молодого возраста. Взгляд онколога

А. А. Пароконная

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Для корреспонденции:** Анастасия Анатольевна Пароконная [ANAPART@yandex.ru](mailto:ANAPART@yandex.ru)

В последние годы в онкологии с внедрением новых методов комплексного лечения отмечается значительное увеличение продолжительности жизни пациентов. При этом большинство используемых методов лечения потенциально гонадотоксичны и приводят к преждевременной недостаточности яичников, и соответственно к потере фертильности и способности к деторождению у молодых женщин. На момент постановки диагноза все больше пациенток задают вопросы о снижающим фертильность действию лекарственной терапии, радиотерапии, хирургических вмешательств. Недостаточная информированность онкологов и незаинтересованность в изучении вопросов, связанных с потерей репродуктивной функции, нежелание обсуждать вопросы репродукции и после лечения, приводят к психологическому стрессу и зачастую к отказу от предлагаемых вариантов терапии. Целью данной статьи является информирование онкологов о современных методах сохранения фертильности для возможности проведения ознакомительной беседы с пациентками молодого возраста перед планируемым лечением.

**Ключевые слова:** онкология, репродукция, беременность, криоконсервация, фертильность.

**Для цитирования:** Пароконная А.А. Современные возможности сохранения фертильности у пациенток молодого возраста. Взгляд онколога. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):42–48. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-42-48>

### Введение

В 1996 году было отмечено появление нового направления в медицине, названного «Онкофертильность». На сегодняшний день основной задачей направления является развитие междисциплинарного сотрудничества онкологов и специалистов репродуктивной медицины. Целью сотрудничества является объединение усилий по сохранению репродуктивной функции у онкологических пациентов. Необходимость создания подобного направления определена фактом увеличения числа пациентов молодого возраста с эффективно проведенным лечением онкологического заболевания, с благоприятным прогнозом болезни, но при этом не успевших реализовать детородную функцию до постановки диагноза. Риск бесплодия, связанный с гонадотоксичностью используемых препаратов и методов, может вызвать тяжелый психологический стресс и даже влиять на решения пациентов отказаться от предлагаемых вариантов лечения. В связи с актуальностью проблемы сохранения репродуктивных возможностей различные общества и экспертные комитеты, такие как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Европейское общество репродуктивной медицины (ESHRE), Американское общество клинической онкологии (ASCO) и другие, включили рекомендации по сохранению фертильности в свои руководства [1–3].

Отечественные рекомендации по сохранению фертильности у онкологических пациентов до настоящего времени не разработаны. Тем не менее, все чаще к онколо-

гам обращаются молодые женщины с вопросом о возможности сохранить детородную функцию до начала лечения. Однако, недостаток информации по данной проблеме приводит порой к отказу онколога обсуждать с пациенткой данную тему. В нашей статье в краткой форме изложена основная информация по вопросам онкофертильности, которая, возможно поможет онкологам в их работе.

### Влияние методов лечения онкологического заболевания на функцию яичников и фертильность

Гонадотоксичное влияние химиотерапии и радиотерапии зависит от типа препарата, дозы, продолжительности воздействия, овариального резерва и возраста пациентки. Эффект цитостатиков может варьировать от минимального воздействия на яичники, до полной их атрофии. Цитостатики нарушают нормальный клеточный цикл, что приводит к повреждению ДНК и окислительному стрессу как в соматических, так и в половых клетках. Наибольшее воздействие оказывается на растущие фолликулы и в меньшей степени на примордиальные фолликулы. Уменьшение количества растущих фолликулов приводит к снижению факторов роста далее следует привлечение активно растущих фолликулов и уменьшение количества примордиальных фолликулов. Стромальные кровеносные сосуды также подвергаются фиброзу, что еще больше способствует повреждению яичников [4–6].

## Препараты

Различные препараты, используемые при химиотерапии, повреждают гонады в разной степени. В табл. 1 представлен приблизительный расчетный риск потери фертильности, связанный с различными цитостатиками [7–10]. Имеются ограниченные данные о влиянии моноклональных антител и таргетной терапии на функцию гонад и овариальный резерв [11–12].

**Таблица 1. Риск потери фертильности при использовании различных средств противоопухолевой лекарственной терапии.**

Низкий риск < 20%	Средний риск 20–80%	Высокий риск > 80%	Риск не оценен
Винкристин	Карбоплатин	Циклофосфамид	Таксаны
Метотрексат	Цисплатин	Ифосфамид	Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб)
Блеомицин	Доксорубицин	Бусульфан	Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб)
Меркаптопурин		Мелфалан	
Фторурацил		Прокарбазин	
Винбластин		Хлорамбуцил	
Тамоксифен		Хлорметин	

## Возраст

Шансы на восстановление менструального цикла после вызванной химиотерапией аменореи, выше у женщин моложе 40 лет, чем у пациенток старшего возраста. Средняя распространенность нарушения функции яичников среди женщин, получающих алкилирующие препараты, составляет 40% для женщин до 40 лет и около 80% для женщин старше 40 лет. Медиана времени до наступления яичниковой недостаточности в более молодой возрастной группе составляет от 6 до 16 месяцев, а среди женщин старшего возраста — от 2 до 4 месяцев [13–15].

## Влияние эндокринной терапии на фертильность

Как показано во многих исследованиях, тамоксифен независимо связан со снижением вероятности восстановления менструаций и более длительным периодом аменореи, если его назначают после адъювантной или неoadъювантной химиотерапии [16–18]. Тем не менее у пациенток, получающих тамоксифен, средняя концентрация антимюллерова гормона (АМГ) была стабильно выше, чем у тех, кто не принимал препарат. Количество антральных фолликулов у тех, кто получал тамоксифен, было выше чем у тех, кто его не получал. Высказано пред-

положение, что отмечаемая сниженная частота рождения детей среди тех, кто принимает тамоксифен, может быть связана с более коротким репродуктивным периодом, а не со сниженной функцией яичников. Данных о влиянии ингибиторов ароматазы на фертильность мало. Использование экзестана с аГНРГ в сравнении с тамоксифеном дает комбинацию, которая вызывает большее количество гормональных и связанных с сексуальной функцией побочных эффектов, особенно в первые 2 года лечения, но потенциальное отдаленное влияние на фертильность пока не известно (19).

## Влияние лучевой терапии на функцию яичников и фертильность

Ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК фолликулов, что может привести к снижению овариального резерва. Естественное уменьшение количества фолликулов может ускоряться под воздействием ионизирующего излучения, что приводит к снижению выработки гормонов. Снижение уровня эстрогена приводит к дисфункции и преждевременной менопаузе. Примордиальные фолликулы более устойчивы к излучению по сравнению с растущими фолликулами. Степень воздействия ионизирующего излучения на яичники зависит от возраста и подводимой дозы. Так, для необратимого подавления функции яичников в возрасте 10 лет требуется 18,4 Гр, а в возрасте 30 лет — уже 14,0 Гр. Низкая доза  $\leq 2$  Гр способствует уничтожению не менее половины незрелых ооцитов. Доза 25–50 Гр может вызвать бесплодие у большинства женщин старше 40 лет [20–22].

## Фертильность у пациенток с мутацией гена BRCA1

Исследования показали, что мутации в генах BRCA1 связаны со снижением овариального резерва, соответственно проведение химиотерапии повышает риск преждевременной недостаточности яичников по сравнению с пациентками без мутаций. В некоторых исследованиях показано, что менопауза у женщин с мутацией гена BRCA1 наступает раньше, кроме того у этих женщин отмечается тенденция к более низким уровням АМГ, сниженной «плотности» фолликулов и более высокой частотой двунитевых разрывов в ДНК, что в свою очередь играет критическую роль в старении яичников. Однако данные исследований остаются противоречивыми [23–26].

## Консультация специалиста по репродуктивной медицине перед началом лечения онкологического заболевания

Несмотря на опубликованные еще в 2006 году рекомендации ASCO по консультированию в области сохранения фертильности (8), врачи все еще направляют к репродуктологу не более 50% молодых пациентов. Задача репродуктолога совместно с онкологом оценить риски бесплодия, шансы на зачатие в будущем и безопасные

способы сохранения фертильности при активном желании пациентки и благоприятном прогнозе заболевания. Врачам может быть сложно понять, насколько важно сохранение фертильности для их пациентов, если они сами не спросят об этом у больной, поскольку многие пациентки могут и не поднимать эту тему. Происходит это в результате различных факторов: они могут быть подавлены и сосредоточены исключительно на диагнозе рака, они могут не знать о потенциальных рисках потери фертильности. Многие обеспокоены тем, что использование методов сохранения фертильности задержит начало их лечения и ухудшит прогноз болезни.

К проблемам, которые препятствуют решению онколога направить пациентку к специалисту по репродукции можно отнести: недостаточное «информационное взаимодействие» между специалистами по сохранению фертильности и онкологом; высокая стоимость и отсутствие покрытия медицинским страхованием процедур, связанных с репродукцией; опасения самого врача по поводу отсрочки начала лечения; страх пациентки перед негативным влиянием гормональной стимуляции суперовуляции; культурные различия и религиозные соображения. Тем не менее, предложенные рекомендации предполагают как можно более раннее (до начала любого вида лечения) информирование пациентов о возможной потере фертильности. Обсуждение может в конечном итоге уменьшить стресс и улучшить качество жизни больных [27–28].

Повторное обсуждение вопросов репродукции и/или направление к репродуктологу могут потребоваться, когда пациентка вернется после завершения терапии и попросит рассмотреть возможность достижения последующей беременности. Все обсуждения на эту тему следует задокументировать в медицинской карте. Подчеркнем, что у этой категории больных отсутствует возможность использования методов сохранения фертильности за счет государственного финансирования, о чем необходимо предупреждать пациенток.

### Методы сохранения фертильности

На сегодняшний день существует широкие возможности по использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для сохранения генетического материала. Среди них криоконсервация ооцитов, эмбрионов, ткани яичников. В последующем гаметы и эмбрионы могут быть использованы для осуществления отсроченного деторождения путем переноса полученных эмбрионов самой пациентке или в программе суррогатного материнства. Рассматриваются также возможности использования метода созревания ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation, метод IVM), Дополнительным методом сохранения репродуктивной функции рассматривается метод фармакопротекции агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Применяются хирургические методики транспозиции яичников, экранирование — защита гамет перед радиотерапией. Криоконсервация эмбрионов

и ооцитов — стандартные методы сохранения фертильности у женщин с онкологическим диагнозом [29].

В настоящее время доступны два различных метода криоконсервации: медленное замораживание и витрификация. Процедура медленного замораживания была разработана первой: при использовании этого метода яйцеклетки постепенно замораживаются с низкой концентрацией криопротекторных веществ, что минимизирует как структурные повреждения, так и образование внутриклеточного льда. При витрификации используются более высокие концентрации криопротекторов и выполняется «сверхбыстрое» охлаждение.

Ожидается, что при витрификации выживаемость яйцеклеток и частота оплодотворения будут выше, поскольку не возникают структурные повреждения, вызванные образованием кристаллов льда. На сегодняшний день недостаточно долгосрочных данных о результатах замораживания и размораживания ооцитов. Яйцеклетки чрезвычайно чувствительны к температурному и осмотическому «шоку» при оттаивании, что ограничивает применение этого метода также широко, как криоконсервацию эмбрионов. Сообщений об успешной беременности после размораживания яйцеклеток немного [30–32]. Большинство доступных данных о беременностях, полученных с помощью размораживания эмбрионов или яйцеклеток, получены от женщин, не имеющих онкологический диагноз. Частота наступления беременности после размораживания эмбрионов сильно зависит от возраста и колеблется от более чем 40% у женщин моложе 35 лет до менее чем 20% у женщин старше 40 лет. Количество сохраненных яйцеклеток или эмбрионов является еще одним фактором, который сильно влияет на результаты. У онкологических больных может быть более слабая реакция на стимуляцию яичников и получение меньшего количества ооцитов по сравнению с женщинами того же возраста, участвовавших в программе ЭКО.

### Использование метода стимуляции суперовуляции при онкологическом диагнозе

Получение ооцитов для криоконсервации возможно как в естественном цикле (т. е. забору подлежит одна созревшая яйцеклетка), так и при проведении стимуляции суперовуляции (получается большее количество клеток в одном цикле). В стандартных программах ЭКО для криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов доступны различные протоколы с различными препаратами и дозировками. Однако, при проведении стимуляции у онкологических больных следует учитывать два вопроса, связанных с безопасностью метода: первый — возможную задержку начала лечения, и второй — возможное негативное влияние стимуляции яичников на течение заболевания у пациенток с гормоночувствительными опухолями. В последние годы был разработан протокол «контролируемой» стимуляции в режиме “*random-start*», который позволяет начать стимуляцию практически в любой момент менструального цикла, не дожидаясь фолликулярной фазы, и соответственно не откладывать химио-лучевую терапию более

чем на 14 дней. Применяются также альтернативные протоколы с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы (тамоксифен, летрозол,) для снижения риска воздействия высоких уровней эстрадиола во время стимуляции. Антиэстрогены способны опосредованно инициировать секрецию гипофизом ФСГ, стимулирующего фолликулогенез в яичниках. Эти препараты по механизму действия являются непрямыми индукторами, подобными кломифену цитрату (синтетический нестероидный антиэстроген), применяемого на начальном этапе программы ЭКО. Использование ингибиторов ароматазы в качестве альтернативной стимуляции считается одним из самых перспективных направлений ВРТ у больных раком молочной железы. В относительно небольших исследованиях не было выявлено снижения качества собранных яйцеклеток и эмбрионов, а частота наступления беременности была такой же, как и в контрольной группе, проходящей ЭКО, если использовался протокол «контролируемой» стимуляции. Проведенные в последние годы исследования демонстрируют безопасность как проведения контролируемой стимуляции суперовуляции, так и переноса материала после лечения. Данные процедуры не связаны с ухудшением прогноза в том числе и у пациенток с гормоноположительными опухолями в анамнезе и у пациенток с мутацией генов BRCA1/2 [33–36].

#### Метод IVM

Чтобы избежать использования этапа контролируемой стимуляции суперовуляции, возможна криоконсервация незрелых яйцеклеток, созревающих *in vitro* (метод IVM — *in vitro maturation*). Ооциты отбираются без гормональной стимуляции или с короткой стимуляцией продолжительностью 3–5 дней. Собранные незрелые ооциты затем могут быть криоконсервированы после созревания *in vitro* или криоконсервированы на стадии незрелости, а затем созревают *in vitro* после размораживания перед оплодотворением. Этот метод следует считать все еще экспериментальным [30].

#### Метод криоконсервации овариальной ткани

Хотя криоконсервация тканей яичников всё ещё является экспериментальной стратегией, она может быть предложена отдельным пациенткам. И уже есть сообщения об успешных беременностях. В частности, этот метод является единственным доступным способом сохранения фертильности у девочек в препубертатном возрасте, которые готовятся к химиотерапии. Основным преимуществом этого метода перед криоконсервацией яйцеклеток или эмбрионов является его «быстрое выполнение». Требуется всего несколько дней. Забор ткани выполняется с помощью лапароскопии, которая может быть запланирована в ближайшее время после постановки диагноза, или во время лапаротомии, если это необходимо в лечебном процессе. Эта методика

может быть выполнена в любое время менструального цикла и не требует гормональной стимуляции. По этим причинам криоконсервация ткани яичников может быть предложена пациенткам, которые не могут отложить начало противоопухолевого лечения. В последующем размороженная овариальная ткань может быть использована для реимплантации или для выделения ооцитов для дальнейшего использования. Забор ткани яичников может быть также успешно проведён и после нескольких циклов химиотерапии благодаря тому, что значительное количество примордиальных фолликулов всё ещё сохраняется в корковом слое яичника. Полученная ткань доставляется в течение 24 часов в криобанк для криоконсервации. Успех криоконсервации ткани яичников в значительной степени зависит от овариального резерва пациентки. По этой причине пациентки старше 40 лет или со сниженным овариальным резервом не являются подходящими кандидатами для этой методики. Существуют опасения, связанные с теоретической возможностью реимплантации «пораженной опухолевыми клетками» ткани яичника хотя до сих пор не было сообщений о рецидиве. Согласно нескольким систематическим обзорам и мета-анализам, оценивающим риск рецидива после аутотрансплантации ткани яичников, определены абсолютные противопоказания при всех типах рака яичников и лейкозах. Предметом дискуссии является использование метода при раке молочной железы, костей и соединительной ткани, а также при неходжкинских лимфомах и раке желудочно-кишечного тракта [37–40].

#### Фармакопротекция репродуктивной функции

В настоящее время использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) одновременно с химиотерапией является единственным доступным фармакологическим методом сохранения функции яичников. Существуют теории, объясняющие защитное действие препаратов. Одна из них предполагает, что при введении аГнРГ количество первичных фолликулов, попадающих в растущий пул, уменьшается. Соответственно во время проводимой химиотерапии число повреждаемых (преимущественно растущих клеток) уменьшается. Есть также предположения о возможно прямом защитном действии аГнРГ на яичники, включая защиту стволовых клеток зародышевой линии яичников. Текущие клинические рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют использовать аналоги ГнРГ и химиотерапию одновременно; однако точный механизм, с помощью которого эти препараты сохраняют фертильность, остается неясным; более того, этот метод сохранения фертильности не может заменить проверенные методы, такие как криоконсервация и рассматривается как «дополнительный» к ранее утвержденным [41–42].

У каждого из рассматриваемого нами метода есть свои достоинства и недостатки. Сравнение методик приведено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение различных методов сохранения фертильности

Метод	Преимущества	Недостатки
Криоконсервация эмбрионов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признанная процедура</li> <li>Эффективность и исходы хорошо известны</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Длительность 2–3 недели</li> <li>Нужен партнер или донорская сперма</li> <li>При контролируемой стимуляции суперовуляции небольшое количество эмбрионов</li> </ul>
Криоконсервация ооцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признанная процедура</li> <li>Эффективность и исходы хорошо известны</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Длительность 2–3 недели</li> <li>При контролируемой стимуляции суперовуляции небольшое количество ооцитов</li> <li>Требуется опытный врач</li> </ul>
Криоконсервация и трансплантация ткани яичников	<ul style="list-style-type: none"> <li>Восстановление фертильности и возможность самостоятельной беременности</li> <li>Восстановление функции яичников</li> <li>Нет потери времени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экспериментальный метод</li> <li>Требуется опытный врач</li> <li>Риски лапароскопического вмешательства</li> <li>Риск рецидива после трансплантации при новообразованиях яичников</li> </ul>
Созревание клеток in vitro	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экспериментальная процедура (в большинстве стран)</li> <li>Нет потери времени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Небольшое количество криоконсервированных клеток</li> <li>Невысокая способность к развитию клеток</li> <li>Невысокая эффективность метода</li> </ul>
Фармакологическая защита (аГНРГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неинвазивный метод</li> <li>Спонтанное восстановление функции яичников</li> <li>Можно назначать одновременно с первым курсом химиотерапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эффективность доказана только у пациенток с РМЖ</li> <li>Является не основным, а дополнительным к криоконсервации</li> <li>Несмотря на восстановление менструальной функции, фертильность может быть не сохранена</li> </ul>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день, мы можем констатировать, что существуют достаточно широкие возможности к реализации детородной функции у онкологических пациенток после лечения. Единственным препятствием остается субъективное недоверие онкологов к предлагаемым репродуктологом процедурам. Однако, в последние годы наметилась тенденция к преодолению этого «барьера неприятия» и все большее число онкологов и репродуктологов объединяются в междисциплинарные группы для решения вопросов фертильности и последующей беременности у он-

кологических пациенток. В заключение следует напомнить ряд рекомендаций. Во-первых, обсудите вопросы сохранения фертильности со своими пациентками репродуктивного возраста если бесплодие представляет потенциальный риск в предлагаемой Вами схеме лечения. Направляйте пациенток, которые выражают интерес к сохранению фертильности, к репродуктологу. Решайте вопросы фертильности как можно раньше до начала лечения. Документируйте обсуждение по сохранению фертильности в медицинской карте. Выполнение этих несложных рекомендаций значительно улучшит как «психологический статус» ваших пациенток перед началом лечения, так и качество их жизни в последующем.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. et.al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664–1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>
- Anderson R., Amant F., Braat D. et.al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
- Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
- Michalczyk K., Cymbaluk-Płoska A. Fertility preservation and long-term monitoring of gonadotoxicity in girls, adolescents and young adults undergoing cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):202. <https://doi.org/10.3390/cancers13020202>
- Higdon R.E., Marchetti F., Mailhes J.B., Phillips G.L. The effects of cisplatin on murine metaphase II oocytes. *Gynecol Oncol* 1992;47(3):348–352. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90138-9](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90138-9)
- Del-Pozo-Lérida S., Salvador C., Martínez-Soler F., et al. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep* 2019;41(5):2607–2614. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7063>
- Rones H., Kalich-Philosoph L., Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):759–774. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu019>
- Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H., et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917–2931. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.5888>

9. Wang Y., Li Y., Liang J., et al. Chemotherapy-induced amenorrhea and its prognostic significance in premenopausal women with breast cancer: An updated meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859974>
10. Ganz P.A., Land S.R., Geyer Jr C.E., et al. Menstrual history and quality of life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B30 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1110–1116. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7689>
11. Lambertini M., Ceppi M., Anderson R., et al. Impact of anti-HER2 therapy alone and with weekly paclitaxel on the ovarian reserve of young women with HER2-positive breast cancer. *JNCCN* 2023;21(1):33–41. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7065>
12. Winship A.L., Alesi L.R., Sant S., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer* 2022;3(8):1–13. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00413-x>
13. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1718–1729. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.5.1718>
14. Wallace W.H.B., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6(4):209–218. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70092-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70092-9)
15. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5769–5779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.2793>
16. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2365–2370. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2365>
17. Petrek J.A., Naughton M.J., Case L.D., et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1045–1051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3969>
18. Lee S., Kil W.J., Chun M., et al. Chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2009;16(1):98–103. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181844877>
19. Ribí K., Luo W., Bernhard J., et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1601–1610. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8675>
20. Wallace W.H.B., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738–744. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.038>
21. Larsen E.C., Schmiegelow K., Rechnitzer C., et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):96–102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2004.00332.x>
22. Wallace W.H.B., Shalet S.M., Hendry J.H. et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: The radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989;62(743):995–998. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-62-743-995>
23. Titus S., Li F., Stobezki R., et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013;5(172):172ra21. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004925>
24. Govindaraj V., Keralapura Basavaraju R., Rao A.J. Changes in the expression of DNA double strand break repair genes in primordial follicles from immature and aged rats. *Reprod Biomed Online* 2015;30(3):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.010>
25. Stolk L., Perry J.R.B., Chasman D.I., et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. *Nat Genet* 2012;44(3):260–268. <https://doi.org/10.1038/ng.1051>
26. Day F.R., Ruth K.S., Thompson D.J., et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015;47(11):1294–1303. <https://doi.org/10.1038/ng.3412>
27. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility Preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>
28. Peccatori F.A., Azim Jr H.A., Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160–70. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>
29. Gook D.A., Edgar D.H. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):591–605. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm028>
30. Tian Y., Liang Y., Yang X. Successful delivery after in vitro fertilization-embryo transfer in a woman with metachronous primary cancer of ovary and endometrium: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23(1):677.
31. Porcu E., Cipriani L., Dirodi M., et al. Successful pregnancies, births, and children development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1429. <https://doi.org/10.3390/cancers14061429>
32. Arecco L., Blondeaux E., Bruzzone M., et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022 May 3;37(5):954–968. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>
33. Goldrat O., Demeestere I., Azim H. A Jr. Response to ‘Is it safe to perform a controlled ovarian stimulation for assisted reproduction in young breast cancer survivors?’. *Eur J Cancer* 2016;54:165–166. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.002>

34. Arecco L., Blondeaux E., Bruzzone M. et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022;37(5):954–968. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>
35. Oktay K., Demirtas E., Son W.-Y. et al. In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;89(1):228.e19–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.028>
36. Condorelli M., Bruzzone M., Ceppi M., et al. Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer. *ESMO Open* 2021;6(6):100300. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100300>
37. Wallace W.H.B., Smith A.G., Kelsey T.W. et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1129–36.
38. Meirow D., Ra'anani H., Biderman H. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a realistic, effective technology for fertility preservation. *Methods Mol Biol* 2014;1154:455–73. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0659-8\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0659-8_21)
39. Oktay K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1907–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8367>
40. Dolmans M.M., von Wolff M., Poirot C., et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: A review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021;115(5):1102–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.008>
41. Glode L.M., Robinson J., Gould S.F. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981;1(8230):1132–1134. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92301-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92301-1)
42. Lambertini M., Moore H.C.F., Leonard R.C.F., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1981–1990. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0858>.

**ORCID АВТОРА****Пароконная Анастасия Анатольевна**<https://orcid.org/0000-0003-1710-0772>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-49-52>

## Поздние осложнения противоопухолевой терапии. Фертильность. Решение проблемы

М.Ю. Шеремет<sup>3</sup>, А.Э. Протасова<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>3</sup> ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр., 55а, лит. А

**Для корреспонденции:** Марина Юрьевна Шеремет [marina2339@mail.ru](mailto:marina2339@mail.ru)

**Цель исследования:** Анализ публикаций о существующих методах сохранения фертильности у пациентов репродуктивного возраста, перед проведением гонадотоксичной противоопухолевой терапии.

**Материал и методы:** Обзор статей, опубликованных в зарубежной и отечественной литературе за последние 10 лет.

**Результаты:** Проблема сохранения фертильности становится более актуальной с каждым годом. На сегодняшний день все чаще поднимается вопрос не только о проведении наиболее эффективного лечения онкологических заболеваний, но и о последующем качестве жизни таких пациентов. Возрастает необходимость развития методов преодоления бесплодия и их интеграцию в оказание помощи онкологическим пациентам. В данном обзоре освещены основные методы сохранения фертильности, их преимущества и недостатки, а также их место в клинической практике.

**Заключение:** Совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий, информирование пациентов репродуктивного возраста врачом-онкологом о возможности сохранения биологического материала перед началом противоопухолевой терапии, разработка эффективных стратегий сохранения фертильности являются ключевыми звеньями в комплексном лечении онкологических больных.

**Ключевые слова:** фертильность, химиотерапия, криоконсервация, витрификация ооцитов, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)

**Для цитирования:** Шеремет М.Ю., Протасова А.Э. Поздние осложнения противоопухолевой терапии. Фертильность. Решение проблемы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):49–52. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-49-52>

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями. В 2023 г. на территории Российской Федерации впервые выявлены 674587 случаев злокачественных новообразований (в том числе 307909 и 366678 у пациентов мужского и женского пола, соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2022 г. составил 8,0%. Более 80% контингента больных формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (19,1%). Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,8%) [1].

Мировая статистика свидетельствует о том, что ожидаемая продолжительность жизни женщин выше, и тенденция выявляемости злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов увеличивает этот показатель [2].

Достижения современной онкологии приводит к значимому и устойчивому повышению показателей выживаемости пациентов. Не только продолжительность жизни,

но и качество жизни становится крайне актуальной проблемой. Однако выигрыш часто достигается за счет высокой токсичности терапии и сохранение фертильности пациентов перед началом такого лечения требует повышенного внимания. На сегодняшний день несколько исследований показали неоптимальную реализацию данных рекомендаций. Сохранение фертильности и наступление здоровой беременности должны быть основными компонентами комплексного подхода к лечению молодых женщин и требуют междисциплинарного взаимодействия, основанного на тесном сотрудничестве онкологов и репродуктологов [3].

Узнав о наличии тяжелого заболевания, пациенты часто находятся в состоянии выраженного психологического стресса, принятие взвешенных решений происходит с большими трудностями. Пациенты мало осведомлены о базовых вопросах связи фертильности и противоопухолевого лечения [4]. Именно в компетенции врача-онколога направить пациента на консультацию репродуктолога [5].

К основным современным методам сохранения фертильности относят [6]:

- применение агонистов ГнРГ;
- криоконсервация зрелых ооцитов, полученных с помощью протоколов стимуляции овуляции или в естественном цикле;
- криоконсервация незрелых ооцитов, культивируемых IVM (лабораторное дозревание ооцитов);
- криоконсервация эмбрионов (при наличии партнера-мужчины);
- криоконсервация части кортикального слоя яичника и аутоотрансплантация его после завершения лечения.

Онкологический диагноз значительно влияет на отношение к материнству молодых женщин [7]. При этом мнения партнеров-мужчин играют второстепенную роль в принятии решений о сохранении фертильности. Только при выборе варианта криоконсервации эмбрионов, партнеры имеют право голоса, так как используется их генетический материал [7].

## ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА

В настоящее время использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) одновременно с химиотерапией является единственным доступным фармакологическим методом сохранения функции яичников [8]. В гипоталамусе ГнРГ может активировать рецепторы ГнРГ для стимуляции секреции ФСГ и ЛГ [9]. Аналоги ГнРГ также действуют на эти рецепторы и приводят к высвобождению значительного количества гонадотропинов, впоследствии десенсибилизируя рецепторы ГнРГ (эффект вспышки) приблизительно через 3 недели от начала терапии. Хотя механизм, посредством которого аналоги ГнРГ способствуют подавлению функции яичников и потенциальному сохранению фертильности, до конца не ясен [10].

Было проведено пять дополнительных исследований для изучения защитного эффекта гозерелина [11]. Последнее из них, (POEMS)/S0230, проведено в 2015 году, а окончательные результаты были опубликованы в 2019 году. Более 200 пациенток с гормон-отрицательным раком молочной железы были случайным образом распределены на химиотерапию с гозерелином или без него. Основной целью было определить частоту наступления преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и достижение постменопаузального уровня ФСГ через 2 года после терапии. Частота ПНЯ была намного ниже в группе гозерелина — 8% и 22% в группе, получавшей только химиотерапию (OR 0,30;  $p = 0,04$ ). Кроме того, более высокий процент женщин достиг беременности в группе гозерелина (21%) по сравнению с группой химиотерапии (11%,  $p = 0,03$ ). Таким образом, авторы исследования (POEMS)/S0230 пришли к выводу, что гозерелин предотвращает наступление ранней менопаузы и увеличивает вероятность беременности после проведения химиотерапии. (POEMS)/SWOG S0230 выявило значительно более высокую частоту беременностей в группе ГнРГ (23,1% *против* 12,2%,  $p = 0,04$ ) через 5 лет наблюдения.

Это единственное исследование, в котором частота наступления беременности явилась вторичной конечной точкой [12,13]. 330 больных раком молочной железы были включены в Китайское исследование. Все пациенты получали неoadъювантную или адъювантную химиотерапию с или без аГнРГ. Первичной целью был показатель ПНЯ через 1 год после химиотерапии. ПНЯ устанавливалась по уровню антимюллера гормона (АМГ) менее 0,5 нг/мл. Вторичные конечные точки — общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Авторы продемонстрировали значительно более низкую встречаемость ПНЯ в группе использования аГнРГ по сравнению с группой без их применения (10,3% *против* 44,5%,  $p < 0,001$ ). Также, показатель восстановления АМГ был лучше в группе аГнРГ (15 из 25 *против* 6 из 44;  $p < 0,001$ ). При медиане наблюдения 49 месяцев не выявлено существенных различий в 4-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между 2 группами. Анализ подгрупп показал, что у пациентов моложе 35 лет выживаемость без прогрессирования более длительная в группе аГнРГ по сравнению с группой химиотерапии (93% *против* 62%;  $p = 0,004$ ). Ограничением этого исследования явилось то, что в исследовании не рассматривалась фертильность как конечная точка, поскольку авторы не рекомендовали беременность в первые 3 года после постановки диагноза из-за высокого риска рецидива [14]. Существуют противоречивые данные относительно применения аГнРГ для сохранения фертильности. Поэтому только совместное использование аГнРГ и других методов сохранения фертильности при проведении химиотерапии имеет наибольшую эффективность [15].

## КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ТКАНИ ЯИЧНИКА

Криоконсервация ткани яичников является одним из доступных методов восстановления функции яичников у пациентов после гонадотоксичного лечения. Его широкое распространение и множественные исследования и упоминания в мировой литературе привели к тому, что Американское общество репродуктивной медицины недавно обозначило его как «больше не экспериментальный» [16]. Преимуществом криоконсервации ткани яичников и последующая ее трансплантация могут восстановить не только возможность беременности у пациентки, но и естественную эндокринную функцию [17]. Забор проводится лапароскопическим доступом в рамках отдельной операции или в момент хирургического этапа лечения основного онкологического заболевания. Часть кортикального слоя передается непосредственно в операционной эмбриологу, а другая часть — для патоморфологического исследования в рамках онкологической диагностики. Ткань яичника с опухолевыми структурами не может использоваться для последующей трансплантации, но безопасно может быть применена для выделения незрелых ооцитов для методики IVM [18]. Опасения по поводу вероятной передачи злокачественных клеток плоду обоснованы лишь в казуи-

стически редких случаях [18]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2022 г., в мировой литературе сообщается о 61 случае плацентарных и 24 случаях фетальных метастазов [19]. Практически все случаи касались гестационной меланомы и рака легкого. Две трети случаев выявлены в третьем триместре, средний возраст выявления заболевания у новорожденного был 5 месяцев. Выживаемость матери после родов не превышала 1 месяца, а вероятность новорожденного с приобретенным онкологическим заболеванием дожить до одного года жизни составляла 51,1%. Несмотря на крайне неблагоприятные прогнозы, 72 случая в мире за весь период публикаций указывают на исключительную редкость данной патологии [18].

## КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ООЦИТОВ

Криоконсервация ооцитов — это еще одна стратегия сохранения фертильности у женщин. Этот процесс требует применения контролируемой овариальной стимуляции (КОС) и получения до 20 яйцеклеток. Протоколы стимуляции овуляции гонадотропинами с использованием летрозола существенно снижают пиковые уровни эстрадиола без сопутствующего негативного влияния на созревание ооцитов, что увеличивает безопасность применения в случаях эстроген-чувствительных типов онкологических заболеваний [20]. Также появились данные о использовании протоколов стимуляции с применением тамоксифена, преследуя ту же цель. Эффективность КОС не различалась между протоколами с использованием тамоксифена и летрозола или только гонадотропина [21]. Однако результаты крупных исследований в клинической практике показывают, что частота имплантации и наступления беременности может быть ниже при использовании замороженных яйцеклеток по сравнению с криоконсервацией эмбрионов [22].

## КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ

Для женщин, у которых есть партнер-мужчина или тот, кто готов предоставить донорский биологический материал, криоконсервация эмбрионов — это технология, которая обеспечивает предсказуемую вероятность успеха последующей реализации репродуктивной функции, основанную на количестве и качестве сохраненных эмбрионов [23]. Этот процесс также включает в себя стимуляцию овуляции гонадотропинами и забор ооцитов, которые затем оплодотворяются *in vitro*, культивируются в течение 2–7 дней и криоконсервируются. При выборе данного варианта сохранения фертильности следует информировать пациента о том, что генетический материал партнера в дальнейшем может использоваться только при его согласии. Как и в случае криоконсервации яйцеклеток, частота наступления беременности после криоконсервации эмбрионов снижается с возрастом женщины [24]. Преимуществом данного метода является преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, что снижает вероятность передачи ребенку значимых мутаций.

Выводы. На сегодняшний день лидируют не только новые методы эффективного лечения онкологических пациентов. Позитивные тенденции к сохранению качества жизни таких больных занимают значимое место в исследованиях и подходах к лечению. Только комплексное взаимодействие специалистов может обеспечить хороший результат [25]. Своевременная оценка факторов, которые могут повлиять на фертильность, консультирование по вопросам влияния лечения на репродуктивную функцию является необходимым в настоящее время и входит в задачи врача-онколога при первичной постановке диагноза. Выбор метода сохранения фертильности остается за репродуктологом и уверенно входит в этапы подготовки к качественному оказанию помощи при злокачественных заболеваниях.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
2. Trias-Llimós S., Rentería E., Rutigliano R., et al. Deciphering the Sex gap in global life expectancy: the impact of female-specific cancers 1990–2019. *J Natl Cancer Inst* 2024; djae191. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae191>
3. Razeti M.G., Soldato D., Arecco L., et al. Approaches to fertility preservation for young women with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2023; 23(3):241–248. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.01.006>
4. Chan J.L., Letourneau J., Salem W., et al. Regret around fertility choices is decreased with pretreatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv* 2017; 11(1):58–63. <https://doi.org/10.1007/s11764-016-0563-2>
5. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023; 13(3s2):157–200. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
6. Rodgers R.J. Fertility preservation in breast cancer patients. *Minerva Ginecol* 2019 Jun; 71(3):196–206. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04409-5>
7. Taniskidou A.M., Voultos P., Tarlatzis V., Timotheadou E. Perceptions and experiences of fertility preservation in female patients with cancer in Greece. *BMC Womens Health* 2024; 24(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02955-x>

8. Glode L.M., Robinson J., Gould S.F. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981;1(8230):1132–1134. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92301-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92301-1)
9. Kumar P., Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci* 2014;7(3):170–174. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.142476>
10. Sanders J.E., Hawley J., Levy W., et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulphan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(7):3045–3052. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.7.3045.bloodjournal8773045>
11. Cvetanovic A.S., Lambertini M., Punie K., et al. Pharmacological methods for ovarian function and fertility preservation in women with cancer: A literature review. *Oncol Res* 2024;32(8):1309–1322. <https://doi.org/10.32604/or.2024.049743>
12. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A., et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>
13. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A., et al. Final analysis of the prevention of early menopause study (POEMS)/SWOG intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):210–213. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy185>
14. Zong X.Y., Yu Y., Yang H.J., et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone analogs on ovarian function against chemotherapy-induced gonadotoxic effects in premenopausal women with breast cancer in China randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022;28(2):252–258. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6214>
15. Oktay K., Harvey B., Partridge A., et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>
17. Mercier A., Johnson J., Kallen A.N. Prospective solutions to ovarian reserve damage during the ovarian tissue cryopreservation and transplantation procedure. *Fertil Steril* 2024;122(4):565–573. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.330>
18. Адамян Л.В., Носов В.Б., Степанян А.А. Лечение, сохраняющее фертильность у онкологических пациентов: чем мы можем помочь в XXI веке? *Проблемы репродукции* 2024;30(1):26–63. <https://doi.org/10.17116/repro20243001126>
19. Khazzaka A., Rassy E., Sleiman Z., et al. Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2022;104:102356. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102356>
20. Bonardi B., Massarotti C., Bruzzzone M., et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:574669. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574669>
21. Yoshida T., Takahashi O., Suzuki Y., et al. The effectiveness of controlled ovarian stimulation with tamoxifen for patients with estrogen-sensitive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol* 2023;22(1):e12543. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12543>
22. Levi-Setti P.E., Borini A., Patrizio P., et al. ART results with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005–2013). *J Assist Reprod Genet* 2016;33(1):123–128. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0629-5>
23. Society for Assisted Reproductive Technology. 2017 Clinic summary report. *ClinicPKID*. Accessed September 9, 2019
24. Borini A., Levi Setti P.E., Anserini P., et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril* 2010;94(5):1662–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.029>
25. Massarotti C., Cimadomo D., Spadoniet V., et al. Female fertility preservation for family planning: a position statement of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR). *J Assist Reprod Genet* 2024;41(9):2521–2535. [10.1007/s10815-024-03197-4](https://doi.org/10.1007/s10815-024-03197-4).

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**М. Ю. Шеремет:** сбор и обработка материалов, написание текста статьи;

**А.Э. Протасова:** сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

#### ORCID АВТОРОВ

**Марина Юрьевна Шеремет**  
<https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

**Анна Эдуардовна Протасова**  
<https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-53-62>

## Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления: клиническая характеристика, подходы к диагностике и лечению

Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, О.С. Пасечнюк<sup>1</sup>, Н.И. Польшина<sup>1</sup>, Э.А. Хачатурян<sup>2</sup>, К.С. Гречухина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное ш., 18А, стр. 7

**Для корреспонденции:** Катерина Сергеевна Гречухина [k.grechukhina@mknc.ru](mailto:k.grechukhina@mknc.ru)

Внедрение иммунотерапии позволило при ряде злокачественных опухолей (ЗНО) значительно увеличить продолжительность жизни пациентов в сравнении с «классической» химиотерапией. Способность иммунотерапевтических препаратов активировать Т-лимфоциты позволяет, с одной стороны, добиться противоопухолевого эффекта, с другой — может приводить к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). Наиболее распространенными иоНЯ являются эндокринные (гипо- или гипертиреоз), гастроинтестинальные (колит, гепатит) и дерматологические (зуд, сыпь) реакции. Редкие, но потенциально угрожающие жизни иоНЯ требуют особого внимания.

Особое место занимает перекрестный синдром, включающий миокардит, миастению и миозит, который отличается быстрыми темпами прогрессирования и высокой летальностью. Миокардит проявляется болями в груди, одышкой и тахикардией, с повышением уровня тропонина — важного диагностического маркера. Сопутствующие миозит и миастения гравис проявляются миалгией и слабостью конечностей. Для разрешения этих иоНЯ требуется применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и иногда плазмафереза.

Среди неврологических иоНЯ особо выделяют энцефалит и синдром Гийена-Барре. Энцефалит проявляется различными общемозговыми симптомами: изменениями психического статуса, головной болью, судорогами и т. д. Синдром Гийена-Барре при этом проявляется мышечной слабостью и парестезиями. Диагностика включает люмбальную пункцию, электроэнцефалограмму и ряд лабораторных исследований. Лечение основано на высоких дозах ГКС, при резистентности к ГКС — использование ритуксимаба.

Офтальмологические иоНЯ могут проявляться сухостью глаз, увеитом и невритом зрительного нерва, иногда приводя к серозной отслойке сетчатки. Для диагностики требуется доступность узкоспециализированных методов, таких как офтальмоскопия и оптическая когерентная томография. Лечение включает топические и местные инъекционные ГКС.

Редкие иоНЯ подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода в лечении ЗНО, учитывая сложности диагностики и ведения подобных пациентов. Эта проблема становится все более актуальной с расширением показаний к применению иммунотерапии, что требует разработки эффективных методов управления этими особыми и иногда фатальными осложнениями.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, нежелательные явления, иммуноопосредованные нежелательные явления

**Для цитирования:** Жукова Л.Г., Пасечнюк О.С., Польшина Н.И. и соавт. Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления: клиническая характеристика, подходы к диагностике и лечению. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):53–62. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-53-62>

Иммунотерапия (ИТ) значительно изменила подходы к лечению различных злокачественных опухолей, таких как меланома, рак почки, немелкоклеточный рак легкого и гепатоцеллюлярный рак. В настоящее время применяются препараты, блокирующие CTLA-4 (ипилимумаб) или PD-1/PD-L1 (пембролизумаб, пролголимаб, ниволумаб и атезолизумаб) как в монотерапии, так и в комбинации между собой (например, ипилимумаб + ниволумаб), с таргетными или химиопрепаратами [1].

Одной из характерных черт опухолевых клеток является их способность ускользать от иммунного надзора. Иммунотерапия направлена на восстановление способности иммунной системы распознавать опухолевые клетки, что проявляется клиническим противоопухолевым эффектом. Ингибиторы контрольных точек активируют механизм ингибирования апоптоза Т-лимфоцитов, снижают истощение периферических Т-эффекторных клеток и усиливают активацию CD8+ лимфоцитов,

что в свою очередь способствует гибели опухолевых клеток [2,3].

Из-за неспецифической активации иммунной системы могут возникать иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ). Эти реакции могут затрагивать любые органы и системы, и классифицируются по критериям СТСАЕ. [4]. На сегодняшний день клинические предикторы развития иоНЯ не установлены, однако в литературе появляются данные о возможной генетической предрасположенности. Например, Noha и соавторы описали восемь генов, полиморфизмы которых связаны с повышенным риском развития иоНЯ [5]. Сроки развития иоНЯ варьируют от нескольких дней до месяцев уже после завершения ИТ. Наибольший опыт в отношении характера и времени развития накоплен при применении ипилиму-маба — первого из одобренных к применению представителя ингибиторов контрольных точек иммунитета. Так, установлено, что при его применении дерматологические и гастроинтестинальные проявления возникали в первую очередь (через 3–5 недель от начала терапии), и их частота снижалась к 10-й неделе, в то время как эндокринопатии и гепатотоксичность развивались позже, как правило, между 6-й и 8-й неделями, а пневмонит — только на 10–12 неделе [6–9]. Отсроченные иоНЯ могут возникать в течение 90 и более дней после завершения терапии. Они, вероятно, возникают в результате замедленного выведения препаратов, несмотря на их короткий период полувыведения, что может объяснять отсроченность проявлений [10].

Учитывая уникальность спектра иоНЯ, необходимы специализированные подходы к их раннему выявлению и коррекции. Первые рекомендации по управлению иоНЯ были разработаны Европейским обществом клинической онкологии, за которыми последовали рекомендации других международных организаций и сообществ, таких как ASCO, NCCN и RUSSCO. Общие принципы ведения иоНЯ включают [11–13]:

- глюкокортикостероиды (ГКС) — основа лечения большинства иоНЯ;
- большинство иоНЯ 1-й степени позволяет продолжить терапию под тщательным наблюдением (за исключением некоторых случаев гематологической, сердечной и неврологической токсичности);
- при развитии иоНЯ 2-й степени следует приостановить терапию и возобновить ее при разрешении иоНЯ до 1-й степени или менее. Если симптомы сохраняются в течение недели, необходимо добавить глюкокортикостероиды;
- при развитии иоНЯ 3-й степени терапию необходимо приостановить, а также немедленно назначить глюкокортикостероиды в высоких дозах (преднизолон или метилпреднизолон). Минимальная продолжительность терапии ГКС составляет от 4 до 6 недель и может быть продлена до 8 недель, особенно при ио-пневмонитах или гепатитах. При рефрактерности к ГКС-терапии (т. е. при отсутствии разрешения симптомов в течение 48–72 часов с начала терапии) следует назначить

инфликсимаб. В отдельных случаях, при отсутствии терапевтических альтернатив, может рассматриваться возвращение к иммунотерапии, однако это требует строгого контроля за состоянием пациента;

- иоНЯ 4-й степени требуют отмены иммунотерапии, за исключением случаев эндокринопатий, которые могут контролироваться специальной заместительной терапией.

Наиболее распространенные иоНЯ включают эндокринные (гипо-/гипертиреоз), дерматологические (сыпь, зуд) и гастроинтестинальные (гепатит, колит). Однако существуют редкие иоНЯ, которые наблюдаются менее чем в 1% случаев и требуют особого внимания в научной среде из-за высокой смертности и трудностей диагностики (Рисунок 1). При этом некоторые исследования показывают, что развитие редких иоНЯ связано с увеличением частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования у пациентов по сравнению с теми, у кого иоНЯ не развились [14–17].

## ПЕРЕКРЕСТНЫЙ СИНДРОМ: МИОКАРДИТ, МИАСТЕНИЯ И МИОЗИТ

Миокардит является редким, но жизнеугрожающим осложнением терапии ингибиторами контрольных точек, с частотой встречаемости от 0.27% до 1.14% и смертностью 25–50% [19,20]. Нередко ему сопутствуют миозит и/или миастения гравис (МГ), образуя так называемый перекрестный синдром. Развитие триады «М» предсказывает крайне неблагоприятный исход с высокой летальностью [20].

Самыми частыми симптомами миокардита являются боли в груди, одышка, сердцебиение, усталость, отеки ног, синкопальные или пресинкопальные состояния. При этом клиническая картина может варьировать от бессимптомных лабораторных отклонений и находок на ЭКГ до развития декомпенсированной сердечной недостаточности [21]. Наиболее частый лабораторный маркер миокардита — повышение тропонина, встречается в 94% случаев [22]. Важно учитывать, что в диагностике миокардита предпочтительно определение именно тропонина I, так как тропонин T, будучи менее специфичным для повреждения кардиомиоцитов, может быть также повышен при миозите [23]. Реже отмечается повышение мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (66%), а также воспалительных маркеров крови. Различные нарушения сердечного ритма могут быть выявлены на ЭКГ: тахикардии, АВ-блокады, инверсии зубца T и другие. Отклонения на ЭКГ определяются в 89% случаев ио-миокардита [22]. Эхокардиография позволяет определить наличие снижения фракции выброса левого желудочка и нарушения локальной сократимости сердечной стенки. Важно понимать, что вышеперечисленные отклонения не являются специфическими для ио-миокардита и могут также выявляться при самостоятельной сердечной патологии, например, ОКС, что делает диагностику миокардита не-

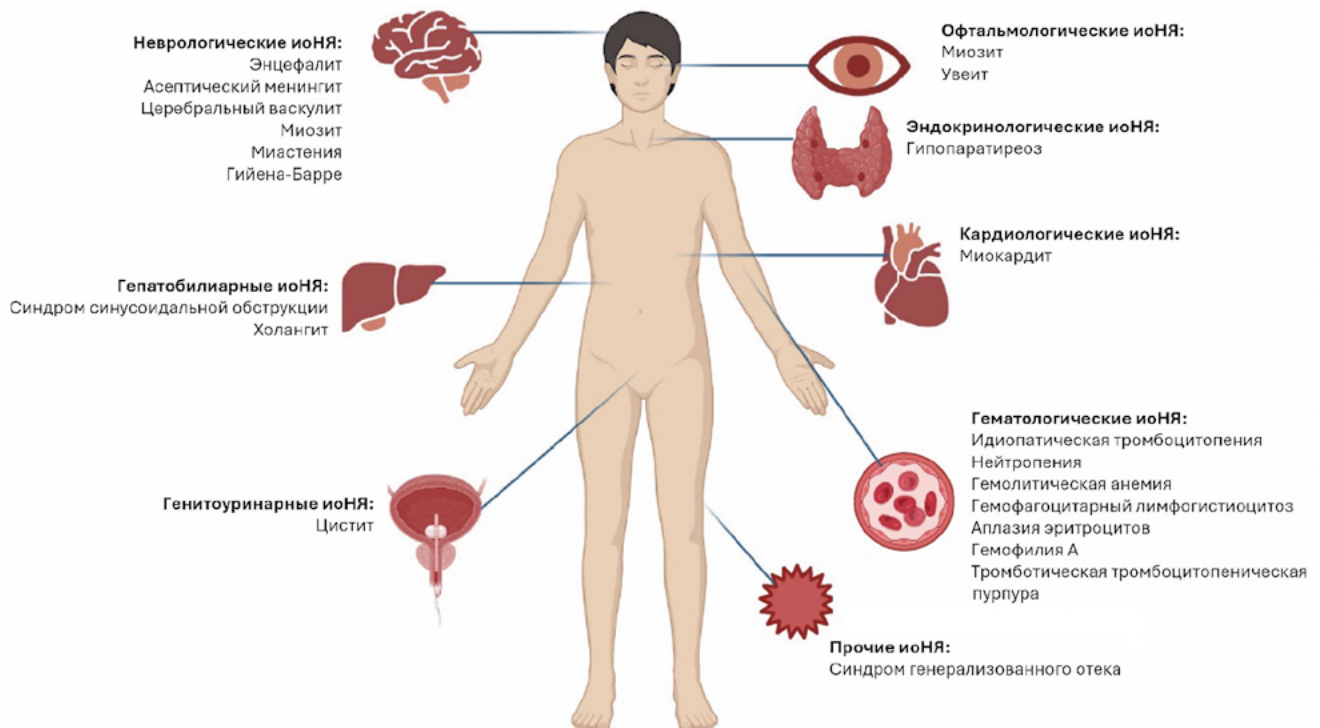


Рисунок 1. Представлены схематично редкие иоНЯ, адаптировано [18]

простой клинической задачей, а сам миокардит — «диагнозом исключения». Более специфическими методами подтверждения воспалительного повреждения миокарда являются магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца или  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-ПЭТ-КТ. В то же время золотым стандартом подтверждения диагноза миокардита остается морфологический — посредством проведения эндокардиальной биопсии. Принимая во внимание ограниченную доступность подобных диагностических процедур даже в условиях многопрофильных стационаров, разработаны диагностические критерии миокардита, опубликованные в консенсусе интернационального общества кардиоонкологов по кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии [23]. Согласно данным критериями, диагноз миокардита считается подтвержденным при наличии морфологической верификации, или сочетания повышения тропонина с МР-картиной, характерной для миокардита, или сочетания повышения тропонина с двумя малыми критериями, к которым относятся: наличие клинических проявлений, желудочковые аритмии и/или нарушения проводимости, снижение ФВ, наличие другого иоНЯ (в частности, миастении или миозита), CMR-картина, подозрительная в отношении миокардита. Тем не менее при клиническом ухудшении пациента предлагается начинать терапию согласно алгоритмам лечения миокардита, не дожидаясь подтверждения диагноза [23].

Терапия миокардита заключается в пульс-терапии метилпреднизолоном и возможном назначении микофенолата мофетила при резистентном течении.

Миозит — не менее редкое иоНЯ с частотой развития около 1% [21]. Клиническая картина миозита представ-

лена миалгиями, слабостью проксимальных отделов конечностей, и такими миастеническими симптомами как прозек, что затрудняет дифференциальный диагноз с миастенией гравис. Миозит (как и МГ) становится жизнеугрожающим при вовлечении респираторных мышц. Лабораторно при миозите определяются повышенные креатинфосфокиназа, трансаминазы и альдолаза, поэтому биохимический анализ крови с включением этих показателей должен быть первым тестом при клиническом подозрении на это иоНЯ. Для последующего уточнения диагноза назначаются электромиография и биопсия мышц. Как и для других иоНЯ, ключевую роль в лечении этого осложнения играет преднизолон, назначаемый в высоких дозах, а при стероид-рефрактерности может быть рассмотрено применение плазмафереза, в/в иммуноглобулина и микофенолата мофетила [21]. Примечательно, что биопсия мышц может служить не только для подтверждения диагноза, но и для поиска потенциальных терапевтических мишеней, при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии [24].

Иммуноопосредованная МГ проявляется схожими с миозитом жалобами, однако клиническая картина более часто включает бульбарную симптоматику и парез лицевых мышц [25]. Исследование антител к ацетилхолиновому рецептору и к мышечно-специфической тирозинкиназе (анти-MuSK) используется в диагностике этого иоНЯ, однако положительный результат выявляется существенно реже, чем при классической миастении гравис [26]. При отрицательных антителах назначается электромиография. Оценка функции внешнего дыхания является обязательной в мониторинге пациента с миастенией для своевремен-

ной диагностики вовлечения респираторной мускулатуры. Помимо преднизолона, в лечении МГ рекомендован ингибитор холинэстеразы пиридостигмин. При тяжелой МГ также используются плазмаферез, в/в применение иммуноглобулина [21].

Каждое из иоНЯ по отдельности, а в особенности их сочетание могут иметь фульминантное течение с быстрым прогрессированием симптомов. Вкупе с высокой летальностью это определяет критическую важность диагностики данного синдрома на ранних стадиях. Выявление любого из элементов триады в отдельности требует высокой настороженности относительно развития остальных ее элементов и низкого порога принятия решения о назначении дополнительных диагностических тестов. Терапия синдрома должна проводиться мультидисциплинарной командой с включением онколога, невролога, кардиолога и ревматолога.

## ЭНЦЕФАЛИТ

Несмотря на относительно низкую частоту возникновения неврологических иммуноопосредованных нарушений, которая составляет от 4 до 6% при монотерапии анти-CTLA4 и анти-PD-1, и около 12% при комбинированной терапии, их развитие представляет собой угрожающее жизни состояние. Одним из наиболее серьезных типов неврологических иоНЯ является иммуноопосредованный энцефалит, который составляет примерно 13% от общего числа случаев [27–29]. Уровень смертности в данной группе остается высоким и варьирует от 5 до 32% по различным литературным данным [30,31]. В рамках ретроспективного анализа, охватывающего более 1800 пациентов, было установлено, что частота серьезных неврологических иоНЯ (степени 3–5) составила 2,2% среди пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, 1,0% среди тех, кто применял ингибиторы PD-1/PD-L1, и 2,8% среди пациентов на комбинированной терапии [32].

Клинические проявления энцефалита включают изменения психического статуса, а также могут проявляться головной болью, слабостью, лихорадкой и судорогами. Показано, что энцефалит чаще развивается у пациентов со злокачественными новообразованиями легких, в то время как другие неврологические иоНЯ чаще наблюдаются у пациентов с меланомой. Как правило, энцефалит возникает в течение 8 недель с момента начала терапии; однако имеются отдельные клинические случаи, свидетельствующие о развитии энцефалита на протяжении 6 месяцев от начала терапии и даже после ее завершения [33–35].

Важное значение в диагностике иммуноопосредованного энцефалита имеет люмбальная пункция, по результатам которой в спинно-мозговой жидкости могут быть выявлены признаки воспаления, повышенный уровень белка и лимфоцитарный плеоцитоз, что, в свою очередь, требует тщательного дифференциального диагноза с инфекционным энцефалитом [29,31]. К дополнительным,

но информативным методам диагностики относятся магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием и электроэнцефалография. К сожалению, в ряде случаев результаты этих исследований могут находиться в пределах нормы, что значительно усложняет процесс диагностики и требует участия мультидисциплинарной команды [36].

Основные методы лечения включают использование высоких доз глюкокортикостероидов, что является базовым для любого тяжелого иоНЯ. Некоторые литературные источники подчеркивают значимость назначения ритуксимаба в ситуациях, устойчивых к стероидной терапии, когда лечение в течение 7–14 дней не привело к улучшению состояния [37].

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ ГИЙЕНА-БАРРЕ

Частота возникновения синдрома Гийена-Барре составляет примерно 0,1–0,3% и описана как при моноиммунотерапии, так и при комбинированной ИТ [34]. Уровень смертности остается на достаточно высоком уровне (11–27%), а патогенез данного состояния не является полностью изученным. Предполагается, что антигены Шванновских клеток обладают структурным сходством с опухолевыми неоантигенами, что описано в литературе, например, при лечении меланомы [38,39].

Клинические проявления включают прогрессирующую мышечную слабость, гипо- или арефлексию и парестезии. Классический синдром Гийена-Барре, как правило, связан с предшествующим инфекционным триггером, который вызывает иммуноопосредованную демиелинизацию периферических нервов. Тем не менее, синдром Гийена-Барре в контексте иоНЯ имеет ряд специфических клинических особенностей. Согласно данным опубликованного исследования, 79% случаев синдрома Гийена-Барре развиваются у мужчин [36]. Медиана времени до появления данного иоНЯ составила 8,2 недели после первого введения иммунотерапии, что значительно превышает время, необходимое для развития синдрома Гийена-Барре, возникающего на фоне инфекционного процесса. Анализ ликвора демонстрирует воспалительные изменения у 63,9% пациентов, с отмеченным повышением уровня белка и типичной альбуминно-цитологической диссоциацией. В связи с этим таким пациентам наряду с классической высокодозной терапией ГКС рекомендуется проведение плазмафереза. Согласно опубликованным данным, это приводит к разрешению симптомов у 70% пациентов [29].

## ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Офтальмологические иммуноопосредованные нежелательные явления возникают относительно редко и могут сочетаться с другими системными НЯ. Их общая частота

составляет примерно 1% — 2,8%, однако раннее выявление этих явлений имеет решающее значение для предотвращения значительного ухудшения зрения и потери качества жизни пациентов [40]. Показано, что офтальмологические иммуноопосредованные НЯ часто ассоциированы с развитием НЯ в других локализациях, таких как кожа (10,4%), эндокринная система (9,0%) и нервная система (8,5%) [41]. Чаще всего они регистрируются у пациентов, получающих лечение по поводу меланомы (более 60% случаев), рака легкого (20%) и рака почки [42].

К наиболее распространенным офтальмологическим иммуноопосредованным нежелательным явлениям относятся:

- сухость глаз, проявляющаяся жжением, зудом, покраснением и ощущением песка в глазах. В тяжелых случаях это может привести к перфорации роговицы [43];
- гипотония или макулярный отек, при котором пациенты отмечают размытость изображения;
- неврит зрительного нерва, вызывающий зрительные нарушения, такие как скотомы или выпадение полей зрения [44,45];
- серозная отслойка сетчатки [46];
- увеит, среди которого выделяют четыре формы [47]:
  - передний увеит (передний циклит, ирит или иридоциклит), при котором воспаляются структуры передней камеры глаза. Он характеризуется светобоязнью, нечеткостью зрения и болью/дискомфортом. Типичные признаки воспаления передней камеры включают конъюнктивальную конгестию, отек роговицы, кератиновые преципитаты, наличие клеток и бликов, а также синехии радужки [48];
  - промежуточный увеит, связанный с воспалением стекловидного тела, проявляющийся нечеткостью зрения и плавающими помутнениями;
  - задний увеит (ретинит, нейроретинит, хориоретинит или хориоидит), касающийся воспаления сетчатки, сосудов сетчатки и сосудистой оболочки глаза. Основные симптомы включают вспышки света, плавающие помутнения и потерю зрения;
  - панувеит, возникающий при воспалении более чем в одном из вышеописанных отделов [49].

В опубликованном ретроспективном анализе было установлено, что частота иммуноопосредованного увеита составляет 0,45% среди всех пациентов, получавших анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4 или комбинацию анти-PD-1 + анти-CTLA-4, в то время как у пациентов с меланомой этот показатель достигает 1,2%, что почти в три раза выше [42]. Клинические факторы риска включают предшествующие эпизоды увеита или другие воспалительные заболевания глаза: у 38,9% пациентов с известным анамнезом переднего увеита наблюдались рецидивы заболевания после начала иммунотерапии [50]. Наличие травмы глаза или хирургического вмешательства также связано с повышенным риском развития иммуноопосредованного увеита [51]. Риск возникновения увеита значительно увеличивается при комбинированной иммунотерапии. Например, среди пациентов раком легкого риск развития увеита был более чем в семь раз выше при использова-

нии комбинации ипилимумаба и ниволумаба по сравнению с пациентами, получавшими моноиммунотерапию [52]. Наиболее вероятно, что основной вклад в развитие увеита вносит анти-CTLA-4. При монотерапии ипилимумабом увеит развивается в среднем в три раза быстрее, чем при использовании других иммунопрепаратов [50].

Иммуноопосредованный увеит обычно диагностируется клинически при исключении других причин, таких как инфекционные или аутоиммунные заболевания, а также с учетом временной связи с началом иммунотерапии. В качестве дополнительного инструмента для дифференциации диагноза могут быть использованы критерии Naranjo. Хотя на сегодняшний день они не валидированы и применяются преимущественно в научных исследованиях, они могут быть полезны для врачей-клиницистов при оценке вероятности развития иоНЯ [53,54]. Лабораторные исследования должны включать определение антиядерных антител (ANA), антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), антител к двуцепочечной ДНК (dsDNA) и ревматического фактора, а также антигенов HLA-B27, HLA-B51, сывороточного ангиотензин-превращающего фермента (ACE) для исключения истинных аутоиммунных заболеваний [55,56]. Всем пациентам с неинфекционными увеитами выполняется биомикроскопия глазного дна или офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза для выявления изменений на глазном дне, мониторинга и выбора оптимальной тактики лечения. Дополнительно рекомендуется оптическое исследование сетчатки с использованием компьютерного анализатора (оптическая когерентная томография) для количественной и качественной оценки макулярного отека, изменений сетчатки и хориоидеи, состояния зрительного нерва и мониторинга эффективности лечения [57].

При переднем увеите в качестве первой линии терапии рекомендуются топические ГКС [58,59]. Местные способы введения стероидов при иммуноопосредованном увеите не ограничиваются глазными каплями. К местной терапии относятся также субконъюнктивальные, перибульбарные, ретробульбарные инъекции, интравитреальные имплантаты дексаметазона и инъекции триамцинолона в периокулярное пространство [60]. При развитии заднего увеита в первой линии лечения назначаются системные ГКС. При тяжелых формах увеита могут быть назначены другие иммуносупрессанты, используемые в стандартных клинических ситуациях, резистентных к стероидам. В терапии увеита также применяются азатиоприн, микофенолат мофетила, циклоспорин С и метотрексат. Исследования, непосредственно сравнивающие профили безопасности препаратов для иммуноопосредованного увеита, отсутствуют; однако опубликованные данные о ювенильном увеите при идиопатическом артрите указывают на то, что метотрексат является препаратом выбора благодаря своей эффективности при благоприятном профиле безопасности [61–63].

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) 1 типа, индуцированный иммунотерапией, встречается менее чем в 1% случаев. Как правило, такая форма сахарного диабета клинически проявляется в широком временном диапазоне: от нескольких недель до 12 месяцев после начала терапии. В литературе встречаются случаи, описывающие развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как диабетический кетоацидоз [64,65]. Согласно недавнему систематическому анализу, подавляющее большинство (71%) случаев диабета 1 типа, вызванного иммунотерапией, возникает в результате монотерапии анти-PD-1 препаратами, тогда как в комбинированных режимах это нежелательное явление наблюдается лишь в 15% случаев [66].

Для своевременного выявления данного иоНЯ требуется контроль уровня глюкозы в плазме крови натощак перед каждым введением иммунотерапии, поскольку уровень глюкозы входит в стандартную панель биохимического анализа крови перед проведением терапии. В случае выявления гипергликемии у пациента необходимо дополнительно определить уровень С-пептида, антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) и уровень антител к островковым клеткам. Ведение пациентов с диабетом, индуцированным иммунотерапией, включает необходимость модификации образа жизни и диеты, а также возможное назначение инсулина. При возникновении данного осложнения следует критически подходить к назначению глюкокортикостероидов, так как они обладают гипергликемическим эффектом.

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Несмотря на то, что гематологическая токсичность традиционно ассоциируется с лечением классическими цитостатиками, она может также возникать в результате иммунотерапии, что наблюдается в менее чем 5% случаев

[67,68]. В ряде случаев диагностика этих иоНЯ представляет значительную сложность, учитывая, что современные схемы лечения часто включают сочетание иммунотерапии с таргетными препаратами и классической химиотерапией. Гематологические иоНЯ, как правило, затрагивают один гемопоэтический росток, но проявляются в разнообразных формах, среди которых можно выделить иммунопосредованную нейтропению, приобретенную гемофилию А и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру [69–73]. Большинство цитопений, возникающих на фоне иммунотерапии, характеризуются тяжёлым течением (44–89% — G4). Гематологические иоНЯ могут проявляться в течение 6–8 недель с начала терапии, однако этот срок может варьироваться в зависимости от описанных клинических случаев [74,75]. Пациентам с подозрением на гематологические иоНЯ необходимо проведение анализа периферической крови с микроскопией мазка, прямого антиглобулинового теста, определения маркеров гемолиза, проведения вирусной серологии, а при необходимости — пункции или трепан-биопсии костного мозга.

К числу прочих редких иоНЯ относятся синдром синусоидальной обструкции (при котором поражаются мельчайшие печеночные вены), иммунопосредованный холангит, тяжёлые формы эндокринопатий (например, гипопаратиреоз), неинфекционный цистит, синдром генерализованного отека и другие. Вероятно, это далеко не полный спектр нежелательных явлений, известных на сегодняшний день, и данный список будет лишь пополняться.

Иммунотерапия получает всё больше показаний и применяется как в неoadъювантных, так и в адъювантных режимах, что подразумевает, что в ближайшие несколько лет научное сообщество продолжит расширять свои знания о иммунопосредованных нежелательных явлениях и, в перспективе, научится точнее предсказывать их развитие и разработает эффективные методы управления этими особыми и, к сожалению, пока иногда фатальными осложнениями.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Darnell E.P., Mooradian M.J., Baruch E.N. et al. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep* 2020;22(4):39–39. <https://doi.org/10.1007/S11912-020-0897-9>
2. Francisco L.M., Salinas V.H., Brown K.E., et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009;206(13):3015–29. <https://doi.org/10.1084/JEM.20090847>
3. Amarnath S., Mangus C.W., Wang J.C.M., et al. The PDL1-PD1 Axis Converts Human Th1 Cells Into Regulatory T Cells. *Sci Transl Med* 2011;3(111):111ra120. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3003130>
4. Vaddepally R., Doddamani R., Sodavarapu S., et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)-Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines* 2022;10(4):790. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10040790>
5. Abdel-Wahab N., Diab A., Yu R.K., et al. Genetic determinants of immune-related adverse events in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(7):1939–49. <https://doi.org/10.1007/S00262-020-02797-0>
6. Nishino M., Ramaiya N.H., Awad M.M., et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 2016;22(24):6051–60. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>

7. Delaunay M., Cadranel J., Lusque A., et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50(2):1700050. <https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2017>
8. Naidoo J., Wang X., Woo K.M., et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(7):709–717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005>
9. Weber J.S., Kähler K.C., Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2691–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750>
10. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L., et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2004–12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3708>
11. Schoenfeld S.R., Aronow M.E., Leaf R.K., et al. Diagnosis and Management of Rare Immune-Related Adverse Events. *Oncologist* 2020;25(1):6–14. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0083>
12. Puzanov I., Diab A., Abdallah K., et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95. <https://doi.org/10.1186/S40425-017-0300-Z>
13. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
14. Kuusisto S., Koivunen J.P., Iivanainen S. Association of Rare Immune-Related Adverse Events to Survival in Advanced Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Real-World Single-Center Cohort Study. *Cancers (Basel)* 2022;14(9):2276. <https://doi.org/10.3390/cancers14092276>
15. Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A., et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391(10124):933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)
16. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
17. Park B.C., Narayanan S., Gavraldis A., et al. Rare immune-related adverse events in patients with melanoma: incidence, spectrum, and clinical presentations. *Oncoimmunology* 2023;12(1):2188719. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2023.2188719>
18. Javid A., Bennett C., Rao A., Spain L. Rare Immune-Related Adverse Events (irAEs): Approach to Diagnosis and Management. *Pharmaceut Med* 2024;38(1):25–38. <https://doi.org/10.1007/S40290-023-00508-5>
19. Haanen J., Obeid M., Spain L., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217–38. <https://doi.org/10.1016/J.annonc.2022.10.001>
20. Palaskas N., Lopez-Mattei J., Durand J.B., et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9(2):e013757. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013757>
21. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
22. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V., et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(16):A699. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(18\)31240-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(18)31240-3)
23. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43(4):280–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
24. Nelke C., Pawlitzki M., Kerkhoff R., et al. Immune Checkpoint Inhibition-Related Myasthenia-Myositis-Myocarditis Responsive to Complement Blockade. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;11(1):e200177. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200177>
25. Albarrán-Artahona V., Laguna J.C., Gorriá T., et al. Immune-Related Uncommon Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Immunotherapy. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(9):2091. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092091>
26. Huang Y.T., Chen Y.P., Lin W.C., et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020;11:528324. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00634/bibtex>
27. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D., et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist* 2017;22(6):709–718. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0487>
28. Kao J.C., Brickshawana A., Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(10):63. <https://doi.org/10.1007/S11910-018-0878-7>
29. Marini A., Bernardini A., Gigli G.L., et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology* 2021;96(16):754–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011795>

30. Thouvenin L., Olivier T., Banna G., et al. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: a case-series and narrative review. *Ther Adv Drug Saf* 2021;12:20420986211004745. <https://doi.org/10.1177/20420986211004745>
31. Müller-Jensen L., Zierold S., Versluis J.M., et al. Characteristics of immune checkpoint inhibitor-induced encephalitis and comparison with HSV-1 and anti-LGI1 encephalitis: A retrospective multicentre cohort study. *Eur J Cancer* 2022;175:224–235. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2022.08.009>
32. Dubey D., David W.S., Reynolds K.L., et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol* 2020;87(5):659–669. <https://doi.org/10.1002/ANA.25708>
33. Velasco R., Villagrán M., Jové M., et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *JAMA Neurol* 2021;78(7):864–873. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0249>
34. Johnson D.B., Manouchehri A., Haugh A.M., et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):134. <https://doi.org/10.1186/S40425-019-0617-X>
35. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(9):563–580. <https://doi.org/10.1038/S41571-019-0218-0>
36. Salam S., Lavin T., Turan A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2016215012. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215012>
37. Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J., et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):255–289. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0013>
38. Xu M., Nie Y., Yang Y., et al. Risk of Neurological Toxicities Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurologist* 2019;24(3):75–83. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000230>
39. Li Y., Zhang X., Zhao C. Guillain-Barré Syndrome-Like Polyneuropathy Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of 33 Cases. *Biomed Res Int* 2021;2021:9800488. <https://doi.org/10.1155/2021/9800488>
40. Abdel-Rahman O., Oweira H., Petrusch U., et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(4):387–394. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1296765>
41. Anquetil C., Salem J.E., Lebrun-Vignes B., et al. Evolving spectrum of drug-induced uveitis at the era of immune checkpoint inhibitors results from the WHO's pharmacovigilance database. *J Autoimmun* 2020;111:102454. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102454>
42. Bomze D., Meirson T., Hasan Ali O., et al. Ocular Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(1):191–197. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1773867>
43. Nguyen A.T., Elia M., Materin M.A., et al. Cyclosporine for Dry Eye Associated With Nivolumab: A Case Progressing to Corneal Perforation. *Cornea* 2016;35(3):399–401. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000724>
44. Hahn L., Pepple K.L. Bilateral neuroretinitis and anterior uveitis following ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2016;6:14. <https://doi.org/10.1186/S12348-016-0082-3>
45. Wilson M.A., Guld K., Galetta S., et al. Acute visual loss after ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2016;4:66. <https://doi.org/10.1186/S40425-016-0170-9>
46. Zhang H., Houadj L., Wu K.Y., Tran S.D. Diagnosing and Managing Uveitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Diagnostics (Basel)* 2024;14(3):336. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030336>
47. Bloch-Michel E., Nussenblatt R.B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103(2):234–235. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)74235-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74235-7)
48. Chang C.J., Chen S.J., Hwang D.K., Liu C. Bilateral anterior uveitis after immunotherapy for malignant melanoma. *Taiwan J Ophthalmol* 2018;8(3):173–175. [https://doi.org/10.4103/tjo.tjo\\_88\\_17](https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_88_17)
49. Deschenes J., Murray P.I., Rao N.A., Nussenblatt R.B. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(1):1–2. <https://doi.org/10.1080/09273940801899822>
50. Sun M.M., Kelly S.P., Mylavarapu BS A.L., et al. Ophthalmic Immune-Related Adverse Events after Anti-CTLA-4 or PD-1 Therapy Recorded in the American Academy of Ophthalmology Intelligent Research in Sight Registry. *Ophthalmology* 2021;128(6):910–919. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.001>
51. Braun D., Getahun D., Chiu V.Y., et al. Population-Based Frequency of Ophthalmic Adverse Events in Melanoma, Other Cancers, and After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Am J Ophthalmol* 2021;224:282–291. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2020.12.013>
52. Zhou L., Wei X. Ocular Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer. *Front Immunol* 2021;12:701951. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.701951>
53. Guex-Crosier Y. Do Naranjo Criteria Still Apply to Ipilimumab-induced Uveitis? *Klin Monbl Augenheilkd* 2016;233(4):356. <https://doi.org/10.1055/S-0042-104249>

54. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/CLPT.1981.154>
55. Boyd S.R., Young S., Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol* 2001;46(3):209–233. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(01\)00275-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(01)00275-2)
56. Pasadhika S., Rosenbaum J.T. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36(4):669–683. <https://doi.org/10.1016/J.CCM.2015.08.009>
57. Regatieri C.V., Alwassia A., Zhang J.Y., et al. Use of optical coherence tomography in the diagnosis and management of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2012;52(4):33–43. <https://doi.org/10.1097/IIO.0B013E318265D439>
58. Parikh R.A., Chaon B.C., Berkenstock M.K. Ocular Complications of Checkpoint Inhibitors and Immunotherapeutic Agents: A Case Series. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29(7–8):1585–1590. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1766082>
59. Mazharuddin A.A., Whyte A.T., Gombos D.S., et al. Highlights on Ocular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors at a US Tertiary Cancer Center. *J Immunother Precis Oncol* 2022;5(4):98–104. <https://doi.org/10.36401/JIPO-22-14>
60. Martens A., Schauwvlieghe P.P., Madoe A., et al. Ocular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors, a scoping review. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2023;13(1):5. <https://doi.org/10.1186/S12348-022-00321-2>
61. Dick A.D., Rosenbaum J.T., Al-Dhibi H.A., et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology* 2018;125(5):757–773. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.017>
62. Karim R., Sykakis E., Lightman S., Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1109–1144. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S40268>
63. Heiligenhaus A., Minden K., Tappeiner C., et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(1):43–55. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.004>
64. De Filette J.M.K., Pen J.J., Decoster L., et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* 2019;181(3):363–374. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0291>
65. Mellati M., Eaton K.D., Brooks-Worrell B.M., et al. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(9):e137–138. <https://doi.org/10.2337/DC15-0889>
66. Godwin J.L., Jaggi S., Sirisena I., et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer* 2017;5:40. <https://doi.org/10.1186/S40425-017-0245-2>
67. Delaney N., Michot J.M., Comont T., et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019;6(1):e48–e57. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30175-3)
68. Michot J.M., Lazarovici J., Tieu A., et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer* 2019;122:72–90. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2019.07.014>
69. Mullally W.J., Cooke F.J., Crosbie I.M., et al. Case Report: Thrombotic-Thrombocytopenic Purpura Following Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy for Metastatic Melanoma. *Front Immunol* 2022;13:871217. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.871217>
70. Zaremba A., Kramer R., De Temple V., et al. Grade 4 Neutropenia Secondary to Immune Checkpoint Inhibition - A Descriptive Observational Retrospective Multicenter Analysis. *Front Oncol* 2021;11:765608. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.765608>
71. Kramer R., Zaremba A., Moreira A., Ugurel S., et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2021;147:170–181. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2021.01.013>
72. Delyon J., Mateus C., Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab. *N Engl J Med* 2011;365(18):1747–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMC1110923>
73. Nosedà R., Bertoli R., Müller L., Ceschi A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):117. <https://doi.org/10.1186/S40425-019-0598-9>
74. Davis E.J., Salem J.-E., Young A., et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist* 2019;24(5):584–588. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0574>
75. Martin M., Nguyen H.M., Beuvon C., et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytopenias: About 68 Cases from the French Pharmacovigilance Database. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):5030. <https://doi.org/10.3390/cancers14205030>

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Каждый автор внес равнозначный вклад в написание рукописи и ее подготовку к публикации

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**ORCID АВТОРОВ**

**Жукова Людмила Григорьевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

**Пасечнюк Ольга Сергеевна**  
<https://orcid.org/0009-0002-8509-5944>

**Польшина Наталья Ивановна**  
<https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>

**Хачатурян Элина Артуровна**  
<https://orcid.org/0009-0002-4945-9181>

**Гречухина Катерина Сергеевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-63-71>

## Мультицентровое рандомизированное исследование пролонгированной антибиотикопрофилактики при цистэктомии в клиниках, работающих по протоколу раннего послеоперационного восстановления (ERAS)

М.В. Беркут<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>, Т.Ю. Галунова<sup>1</sup>, Н.И. Тяпкин<sup>2</sup>, С.А. Рева<sup>3</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45, корп. 1, лит. А;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Для корреспонденции:** Мария Владимировна Беркут [berkutv91@gmail.com](mailto:berkutv91@gmail.com)

Стандартная 24-часовая антибиотикопрофилактика (АП) широко используется для минимизации риска осложнений с инфекцией в течение 30 дней после радикальной цистэктомии (РЦЭ). Однако значительное разнообразие протоколов, комбинаций антибактериальных препаратов и продолжительность назначения не предотвращают высокий уровень инфекционных осложнений после операции, частота которых может достигать 37–67%.

Целью настоящего исследования является оценка риска развития инфекционных осложнений в период 30 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS при сравнении стандартного 24-часового режима АП в сравнении с 120-часовым (пролонгированный режим).

**Материалы и методы:** 92 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 на стандартный 24-часовой режим антибиотиков (стандартная АП) и пролонгированный режим с применением меропенема в течении 120 часов. В данной работе были рассмотрены вторичные конечные точки — динамика биомаркеров системного воспалительного ответа и частота развития приобретенных карбапенемаз на фоне пролонгированной АП.

**Результаты:** Исходные и периоперационные характеристики были сбалансированы между группами. Анализ системного воспаления не выявил значимых изменений уровня системного воспалительного ответа в динамике на 1-е и 14-е сутки после операции ( $p = 0,791$  и  $p = 0,219$ ). При этом динамика уровня СРБ была менее интенсивная в группе пролонгированной АП, особенно на 1-е сутки после операции ( $p = 0,020$ ). Чаще всего выявлялись карбопенемазы классов В и D, ассоциированные с повышенным риском инфекционных осложнений. Кроме того, в группе пролонгированной АП отмечено снижение встречаемости карбопенем-продуцирующих штаммов ( $p = 0,111$ ), где регрессионный анализ показал связь между выявлением карбопенемаз и развитием инфекционных осложнений (ОР 2,73,  $p = 0,024$ ).

**Выводы:** Данное проспективное рандомизированное исследование демонстрирует, что пролонгированная антибиотикопрофилактика эффективно снижает 30-дневные послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии, при этом обеспечивая менее выраженный подъем С-реактивного белка и не увеличивая частоту антибиотикорезистентности, что открывает новые горизонты для обновления протоколов в онкохирургии.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, антибиотикопрофилактика, инфекционные осложнения, ERAS протокол

**Для цитирования:** Беркут М.В., Беляев А.М., Галунова Т.Ю. и соавт. Мультицентровое рандомизированное исследование пролонгированной антибиотикопрофилактики при цистэктомии в клиниках, работающих по протоколу раннего послеоперационного восстановления (ERAS). Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):63–71. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-63-71>

### ВВЕДЕНИЕ

В современной онкоурологии радикальная цистэктомия (РЦЭ) с разнообразными методами деривации мочи представляет собой лидирующий подход к лечению мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования (МНИРМП), а также метаста-

тического мышечно-инвазивного рака (МИРМП) [1]. Этот метод лечения нередко ассоциируется со значительным числом периоперационных и отдаленных осложнений, среди которых лидирующее положение занимают инфекции мочевыводящих путей или хирургического доступа [2–5]. Одним из подходов к уменьшению данных осложнений может послужить применение протокола раннего

послеоперационного восстановления (ERAS) [6–8]. Кроме того, для уменьшения риска инфекционных осложнений активно используется антибиотикопрофилактика [9,10].

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, входит в число ключевых направлений внутреннего контроля за качеством и безопасностью медицинской деятельности. Антибактериальная профилактика (АП) представляет собой одну из ведущих стратегий контроля антимикробной терапии в стационарных условиях, цель которой заключается в снижении риска развития послеоперационной или послепроцедурной локальной или системной инфекции за счет использования системных антибиотиков в периоперационном периоде. В соответствии с критериями оценки риска инфекционных осложнений на основе классификации Altemeier W.A. (1972), радикальная цистэктомия относится к категории плановых условно-чистых хирургических вмешательств (более двух баллов) и потому требует проведения антибактериальной профилактики [11].

В рамках современной концепции адекватной периоперационной АП, основанной на принципах доказательной медицины и клинических рекомендациях, необходимо ввести первую дозу антибиотика за 30–60 минут до начала операции. Временные рамки применения антибиотика ограничены 24 часами после завершения хирургического вмешательства [10]. Однако, в работе Атдуева В.А. и соавт. (2019) была продемонстрирована смена парадигмы РЦЭ на «высоко-контаминированную» операцию за счет доказательства высокого риска интраоперационного инфицирования брюшной полости в 3,4 раза с развитием пареза кишечника, инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде ( $p < 0,001$ ) [11]. Полученные данные ставят под сомнение современный выбор антибактериальных препаратов (АБП), режим и продолжительность введения АБП только в течение 24 часов после РЦЭ. С учетом удручающей статистики развития инфекционных осложнений, которые достигаю 63% — поиск оптимального АБП препарата и продолжительности АП представляет собой практический интерес до сих пор.

Указанные выше факты подчеркивают необходимость проспективного исследования эффективности режимов АП при РЦЭ. Поэтому целью настоящего исследования является оценка риска развития инфекционных осложнений в период 30 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS при сравнении стандартного 24-часового режима АП в сравнении с 120-часовым (продолженный режим).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

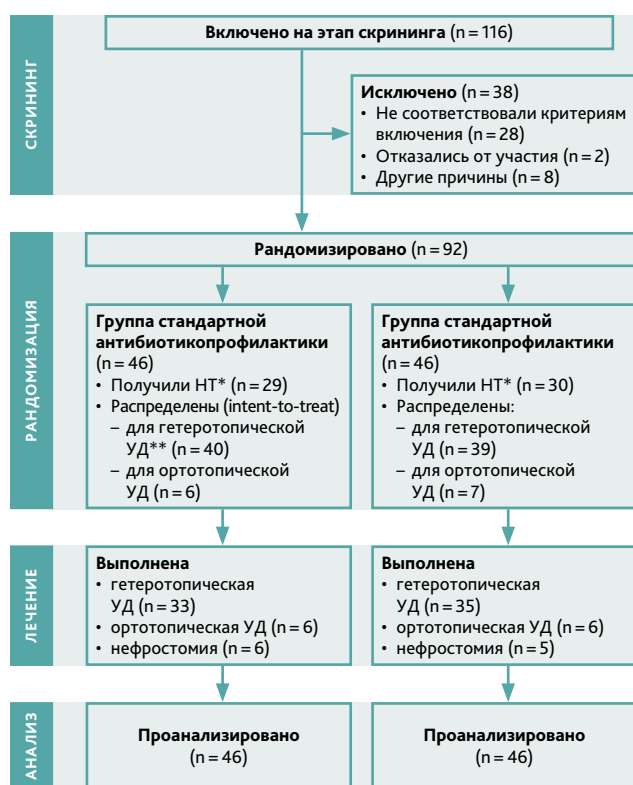
Данное исследование является проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием третьей фазы, оценивающим эффективность пролонгированной антибиотикопрофилактики (120 часов) в качестве меры снижения частоты развития инфекционных послеоперационных осложнений (инфекции мочевыводящих

путей, инфекция области хирургического вмешательства, сепсис и т. п.) в период 30 дней после РЦЭ. Работа получила одобрение Локального этического комитета № 1/129 от 28.04.2022 года. Критерии включения и исключения опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05392634) и подробно представлены в протоколе исследования [12].

Исследование MACS проходило в трех клинических центрах г. Санкт-Петербурга, работающих по протоколу ERAS, где в период с 30.05.2022 г. по 29.03.2024 г. были включены 92 пациента мужского ( $n = 84$ ) и женского ( $n = 8$ ) полов с морфологически подтвержденным диагнозом уротелиального рака МНИРМП (cT1NoMo) высокого риска прогрессирования без/после БЦЖ терапии, а также пациенты с подтвержденным МИРМП (cT2–4NxM0–1), которым планировалось выполнение РЦЭ. Стратификация пациентов осуществлена по факту проведения неoadъювантной терапии и варианту уродеривации мочи при планировании хирургического лечения (ортотопическая; гетеротопическая). Все пациенты, удовлетворяющие критериям включения и исключения, подписавшие информированное согласие, получили оперативное лечение с применением малоинвазивных технологий по основному онкологическому заболеванию в объеме радикальной цистэктомии с уродеривацией.

Рандомизация происходила 1:1 в две группы лечения до операции. Первая группа стандартной антибиотикопрофилактики (АП), где назначение антибактериального препарата (АБП) выполнялось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [8,9]. В данной группе АБП (амоксциллин/клавулановая кислота 1,2 г или цефуроксим 1,5 г) вводился парентерально за 30 минут до разреза и общей продолжительностью профилактики не более 24 часов. При продолжительности операции более 4 часов или интраоперационной кровопотере более 1,5 литров выполнялось интраоперационное введение дополнительной дозы АБП. Длительность периоперационной АП в данной группе было не более 24 часов. Продление терапии в данной группе не допускалось. Во второй группе пролонгированной антибиотикопрофилактики в качестве АБП использовался АБП из группы карбопенемов (меропенем по 1 г каждые 8 часов) и длительность АП составляла 120 часов. Дополнительное назначение АБП разрешено было в случае возникновения осложнения, требовавшего антибактериальную терапию (рис. 1).

Первичными конечными точками исследования были частота развития инфекционных осложнений в период 30 дней после РЦЭ и время до их развития. Результаты представлены в предшествующих публикациях [13,14]. В качестве вторичной конечной точки исследована динамика биомаркеров системного воспалительного ответа и частота развития приобретенных карбапенемаз на фоне пролонгированной АП, которые представлены в настоящем анализе.



\* НТ — неоадъювантная терапия.

\*\* УД — уродеривация мочи.

**Рисунок 1. Дизайн исследования рандомизированного исследования (диаграмма CONSORT)**

В качестве аналитических измерений выполнен посев мочи на наличие микроорганизмов (БП1) интраоперационно в стерильных условиях до разреза кожи. Второй забор биологического материала (БП2) выполнен после полного удаления мочеточниковых интубаторов/уретрального катетера (в случае ортотопической уродеривации). Третий анализ (БП3) выполнялся только в случае развития инфекционного осложнения. Результат расценивался, как позитивный при микробиологическом титре  $\geq 10^5$  КОЕ/л. С целью определения устойчивости изолированной бактериальной колонии к антибиотикам группы карбапенемов был выполнен иммунохроматографический анализ (ИХА) методом экспресс-теста "NG-Test CARBA 5" (NG Biotech Z.A., Франция), который позволяет выявить карбапенемазы КРС, ОХА, VIM, IMP и NDM в бактериальной колонии из культуры, выделенной во время забора БП1–3 [15].

Для определения изменений системного иммунновоспалительного ответа, который развивается после РЦЭ, выполнялся контроль показателей общего анализа крови в 1-е сутки после операции и на 14-е сутки пребывания в стационаре и уровень С-реактивного белка (мг/л) в 1, 3 и 9-е сутки. SII — системный индекс иммунного воспаления — в работе был определен, как количество тромбоцитов  $\times$  (количество нейтрофилов/количество лимфоцитов)

## Статистический анализ

Расчет статистической выборки осуществлен на основе литературной оценки частоты развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней- 63% (RR1 = 0,63). Ожидаемое снижение риска развития осложнений в группе В составит 32% (RR2 = 0,32). Расчеты выполнены в электронном калькуляторе, где число пациентов, необходимое для включения в исследование, составляет 92 человека [16,17]. Статистическая ошибка первого типа составляет 5%, ошибка второго типа — 20%. Сбор данных из исследовательских центров, а также процесс рандомизации, выполнен при помощи агрегатора REDCap 12.2.3 Vanderbilt University, США. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сбалансированы по полу, возрасту, ИМТ, проводимому предшествующему лекарственному лечению, наличию ранее установленных дренажей. В каждой группе более 65,0% пациентов получили неоадъювантную лекарственную терапию в случае выявленного МИРМП, при этом превалировало назначение цисплатин-содержащей схемы лекарственного лечения. В качестве второго стратификационного фактора использован был тип уродеривации, который планировался в момент подписания пациентом

согласия на оперативное лечение (intent-to-treat): в группе стандартной АП в большинстве случаев — 40 (87,0%) планировалась гетеротопическая уродеривация, у 6 (13,0%) пациентов ортотопическая; в группе пролонгированной АП наблюдались аналогичные показатели — гетеротопическая уродеривация запланирована была у 39 (84,8%) пациентов, ортотопическая в 7 случаях (15,2%). Группы были сбалансированы (точный критерий Фишера  $p = 1,0$ ).

При оценке послеоперационных показателей (as treated) нам не удалось установить статистически значимых различий между выполненными вариантами уродеривации ( $p = 0,822$ , Хи-квадрат Пирсона) в зависимости от группы АП, несмотря на то что у 12 пациентов операция была завершена наложением нефростомического дренажа. Подробно базовая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Базовая характеристика включенных пациентов**

Параметр	Стандартная АБ, n = 46	Пролонгированная АБ, n = 46	P value	
Пол мужской, abs, (%)	42 (91,3)	42 (91,3)	1,0	
Возраст, M ± SD (95% CI), лет	63,4 ± 8,8 (60,8–66,0)	66,7 ± 8,3 (64,2–69,2)	0,067	
BMI, Me (Q1–Q3)	26,9 (24,2–30,0)	26,2 ± (24,0–29,2)	0,475	
ECOG статус, abs, (%)	40 (87,0)	40 (87,0)	1,0	
— 0	6 (13,0)	6 (13,0)		
— 1				
Наличие дренажей <sup>1</sup> , abs, (%)	7 (41,2)	10 (58,8)	0,592	
Неoadъювантная терапия <sup>2</sup> , abs, (%)	30 (65,2)	30 (65,2)	1,0	
— GC, abs, (%)	26 (56,5)	28 (60,9)	0,672	
— MVAC, abs, (%)	2 (4,3)	0 (0,0)	0,495	
— Иммунотерапия abs, (%)	2 (4,3)	2 (4,3)	1,0	
Уродеривация (intent-to-treat)	40 (87,0)	39 (84,8)	1,0	
— гетеротопическая, abs, (%)	6 (13,0)	7 (15,2)		
— ортотопическая, abs, (%)				
Уродеривация (as-treated)	33 (71,7)	35 (76,1)	0,822	
— гетеротопическая, abs, (%)	6 (13,0)	6 (13,0)		
— ортотопическая, abs, (%)	7 (15,2)	5 (10,9)		
Нефростомия, abs, (%)				
Лапароскопический доступ, abs, (%)	44 (95,7)	43 (93,5)	1,0	
Дополнительное дренирование брюшной полости после РЦЭ, abs, (%)	11 (23,9)	13 (28,3)	0,635	
Удаление мочеточниковых стентов, Me (Q1–Q3), дней	9,0 (7,0–11,0)	10,0 (8,0–12,0)	0,162	
Удаление уретрального катетера <sup>3</sup> , M ± SD (95% CI), дней	21,8 ± 12,7 (6,1–37,6)	20,2 ± 8,0 (10,4–30,0)	0,817	
Дополнительное назначения антибактериальной терапии, abs, (%)	22 (47,8)	8 (17,4)	0,002	
Продолжительность госпитализации Me (Q1–Q3), дней	19,0 (13,0–22,0)	17,0 (14,0–21,8)	0,398	
30-дневная летальность, abs, (%)	2 (4,3)	1 (2,2)	1,0	
Маркерный анализ				
ИВИ 1 сутки, Me (Q1–Q3)	531,05 (292,25–1311,97)	557,50 (295,73–1115,53)	0,791	
ИВИ 14 сутки, Me (Q1–Q3)	1139,40 (865,80–1637,88)	983,10 (608,12–1596,03)	0,219	
СРБ 1 сутки, Me (Q1–Q3), мг/мл	89,60 (74,58–119,30)	54,05 (39,60–99,11)	0,020	
СРБ 3 сутки, Me (Q1–Q3), мг/мл	172,25 (136,44–278,68)	143,74 (97,75–219,47)	0,067	
СРБ 9 сутки, Me (Q1–Q3), мг/мл	60,05 (34,65–77,36)	47,31 (18,01–103,55)	0,352	
БП1 <sup>4</sup> (есть рост), abs, (%)	16 (34,8)	18 (39,1)	0,666	
БП2 (есть рост), abs, (%)	22 (47,8)	14 (30,4)	0,087	
БП3 (есть рост), abs, (%)	11 (23,9)	4 (8,7)	0,088	
Карбапенемазы в БП1, abs, (%)	1 (2,2)	1 (2,2)	0,111	
Карбапенемазы в БП2–3, abs, (%)	6 (13,0)	1 (2,2)		
Тип карбапенемазы	ОXA 48, NDM	7 (15,2)	1 (2,2)	0,050
	VIM, NDM	0 (0,0)	1 (2,2)	

<sup>1</sup> Наличие установленной нефростомы до цистэктомии.

<sup>2</sup> GC gemcitabine + cisplatin, MVAC- methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; Иммунотерапия проводилась в рамках клинических исследований.

<sup>3</sup> Уретральный катетер установлен при ортотопической уродеривации.

<sup>4</sup> БП1 — бактериальный посев выполнен интраоперационно, БП2 — в момент удаления стентов/катетера, БП3 — при развитии инфекционного осложнения.

Маркерный анализ показателей системного воспаления не выявил значимых различий в динамике уровня системного ИВИ на 1-е и 14-е сутки после операции ( $p = 0,791$  и  $p = 0,219$ , соответственно). Показатели представлены в таблице 1. При анализе уровня СРБ на 1-е, 3-е и 9-е сутки после РЦЭ во всех случаях отмечено значимое отклонение от верхней границы нормы ( $> 5$  мг/л). При этом отмечено повышение СРБ до 100,57 (73,99–132,25) г/л с первых суток у категории пациентов, у которых впоследствии развивались любые осложнения ( $p < 0,001$ ). В то же время, в группе пролонгированной АП подъем уровня СРБ на 1-е сутки был менее выраженным: 54,05 мг/л против 89,6 мг/л ( $p = 0,020$ ), однако на 3–9 сутки значимой разницы между группами установить не удалось.

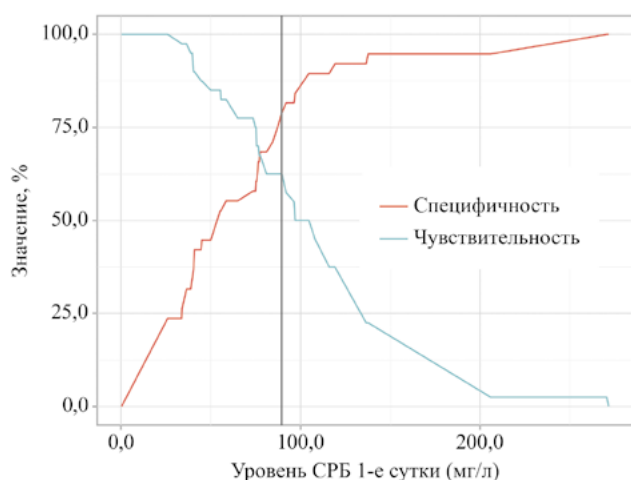
Вероятность развития любого инфекционного осложнения после РЦЭ в зависимости от уровня СРБ была оценена с помощью ROC-анализа (рис. 2,3). На 1-е сутки после РЦЭ площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,75 \pm 0,05$  (95% ДИ: 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ), что указывает на умеренную точность модели. Чувствительность и специфичность модели составили 62,5% и 78,9% соответственно, а пороговое значение уровня СРБ в точке cut-off, соответствующее наивысшему индексу Юдена, было равно 89,60 мг/л. Оценка СРБ на 3-и сутки также продемонстрировала статистически значимую модель (AUC  $0,72 \pm 0,06$ ; 95% ДИ: 0,61–0,83;  $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность составили 77,5% и 63,2%, а пороговое значение СРБ в точке cut-off достигло 148,80 мг/л. Модель, построенная на основе данных СРБ, взятых на 9-е сутки, была статистически не значима.

При ИХА экспресс-тестом «NG-Test Carba 5» не выявлено значимого повышения штамм-продуцентов карбапенемаз при проведении пролонгированной АП ( $p = 0,111$ ). Однако, было выявлено несколько особенностей. Во-первых, карбапенемазы в 3,95 раза реже встречались в группе

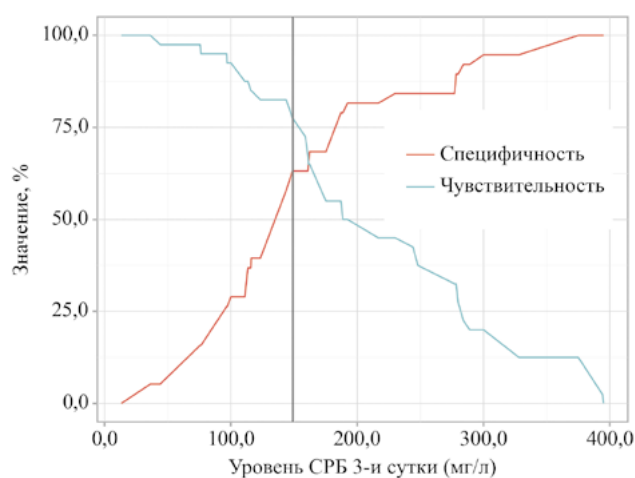
пролонгированной АП, где в качестве АБП использовался меропенем, чем в стандартной группе: 15,2% (7/46 случаев) против 4,3% (2/46 случаев). Во-вторых, при регрессионном анализе установлена значимая зависимость между выявлением любой карбапенемазы и развитием события, представляющего клинический интерес (раневая инфекция, пиелонефрит, сепсис) в послеоперационном периоде: ОР 2,73 (1,14–5,62  $p = 0,024$ ). В-третьих, чаще выявлялись карбапенемазы В и D классов (8,7%) — OXA 48, NDM, которые значимо были ассоциированы с риском развития инфекционных осложнений независимо от варианта АП: ОР 2,75 (1,15–6,58,  $p = 0,023$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Радикальная цистэктомия с деривацией мочи в сегмент кишечника сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений в ранний послеоперационный период. Согласно данным крупнейшего наблюдательного эпидемиологического исследования Hemelrijck M. et al., включающего анализ 7608 операций, частота развития инфекции мочевых путей составляет 90,4 на 1000 человеколет, что характеризует РЦЭ как операцию высокого риска [16]. В другом исследовании, проведенном Clifford T. G. в 2018 году, из 1133 выполненных операций в объеме цистэктомии у 123 пациентов была выявлена инфекция мочевыводящих путей, и у 25 (20,3%) из них она была диагностирована на стадии уросепсиса [17]. В недавней работе Pellegrino F. (2024), при стандартизации методологии сбора данных о послеоперационных осложнениях при роботизированной РЦЭ, частота осложнений показала еще более высокий уровень — 225 пациентов из 246 операций (91,0%). Наиболее распространенными осложнениями были инфекционные (72,0%) и связанные с мочевыводя-



**Рисунок 2.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений СРБ в 1-е сутки после радикальной цистэктомии (пороговое значение СРБ 89,600 мг/л, чувствительность 62,5% и специфичность 78,9%)



**Рисунок 3.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений СРБ на 3-и сутки после радикальной цистэктомии (пороговое значение СРБ 148,8 мг/л, чувствительность 77,5% и специфичность 63,2%)

щими путями (35,0%), причем половина из них возникала в первые 10 дней после операции [18].

Ключевым методом профилактики послеоперационных осложнений при РЦЭ, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, является применение мультимодальной программы ранней реабилитации (протокол ERAS), которая может улучшить состояние здоровья пациента перед операцией и снизить частоту послеоперационных осложнений [19]. Однако, доказательная база по этому вопросу ограничена из-за небольшого количества рандомизированных контролируемых исследований. В России в рамках первого многоцентрового исследования по анализу эффективности протокола ERAS при цистэктомии (всего выполнено 134 операции) было установлено, что несмотря на различия в применении пунктов протокола ERAS между клиниками, результаты по осложнениям, летальности и времени пребывания в стационаре были сопоставимы. Результаты факторного анализа показали, что отсутствие стандартизированной антибактериальной профилактики (ОР 0,44,  $p = 0,015$ ), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ОР 1,47,  $p = 0,025$ ) и возраст пациентов старше 75 лет (ОР 2,66,  $p = 0,053$ ) являются основными предикторами увеличения частоты осложнений в 90-дневном послеоперационном периоде [6]. Эти данные подчеркивают необходимость проведения проспективных исследований эффективности режимов антибактериальной профилактики при радикальной цистэктомии, в том числе в клиниках, работающих по протоколу ERAS.

В настоящее время при поддержке Фонда научных исследований в онкологии и Российского общества клинической онкологии проведено проспективное рандомизированное исследование (NCT05392634) по оценке риска развития инфекционных осложнений в течение 30 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS, с учетом сравнения стандартного и пролонгированного режимов антибиотикопрофилактики [12]. В исследовании MACS установлено, что в течение 30 дней после операции осложнения возникли у 45 пациентов (48,9%). Из них у 11 пациентов (12,0%) была выявлена инфекция мочевыводящих путей, а в 6 случаях (6,5%) — раневая инфекция. При этом риск развития любого нежелательного события оказался на 45,0% ниже в группе пролонгированного режима (ОР = 0,55; 95% ДИ 0,35–0,87;  $p = 0,005$ ). Количество осложнений, представляющих клинический интерес, также было выше в группе стандартной АП по сравнению с пролонгированным режимом: 47,8% (22 из 46) против 17,4% (8 из 46) соответственно ( $p = 0,002$ ). При анализе влияния режима АПФ на частоту инфекций мочевых путей выявлено значительное преимущество пролонгированного режима (ОР = 0,10; 95% ДИ 0,01–0,75;  $p = 0,012$ ), что подтвердило гипотезу исследования [14].

В данной работе представлен детальный анализ вторичных конечных точек, обусловленный значительным интересом медицинского сообщества к использованию карбапенемов в качестве препарата для антибиотикопрофилактики. Проблема устойчивости микроорганизмов к карбапенемам является одной из наиболее актуальных

в здравоохранении. Основной механизм резистентности граммотрицательных патогенов к этим антибиотикам — это продукция карбапенемаз. Гены, ответственные за синтез карбапенемаз, часто распространяются между микроорганизмами через плазмиды, что способствует быстрому появлению фенотипа множественной лекарственной устойчивости [20]. Одновременно отмечается необходимость пересмотра классификации ряда хирургических вмешательств (в том числе радикальная цистэктомия) с «условно контаминированных» на «высоко-контаминированные» ввиду доказанной связи между интраоперационным инфицированием брюшной полости и развитием инфекционных осложнений, таких как парез кишечника, инфекции области хирургического вмешательства. Современные исследования показали, что карбапенемы позволяют преодолеть проблемы неадекватности антибиотикотерапии, особенно в контексте выбора и длительности применения антибактериальных препаратов [11,21].

Говоря об устойчивости к карбапенемам, важно отметить, что она опосредована несколькими механизмами. К ним относятся потеря поринов внешней мембраны, что снижает проницаемость клетки для антибиотиков, а также активный вывод антибактериальных препаратов из бактериальной клетки с помощью эффлюксных насосов. Однако наиболее распространённым механизмом является продукция карбапенемаз — ферментов, разрушающих карбапенемы и тем самым нейтрализующих их действие. Этот механизм является основным фактором развития устойчивости к карбапенемам среди граммотрицательных бактерий [22].

Согласно классификации Амблера, сериновые карбапенемазы включают классы А, С и D, а цинк-зависимые — класс В. Наиболее распространены карбапенемазы классов В (IMP-, VIM- и NDM-типы), класса А (KPC-тип) и класса D (OXA-тип) [23]. Распространенность карбапенемазопродуцирующих штаммов в стационарах России составляет около 9,9% среди всех протестированных изолятов Enterobacterales. В большинстве случаев (около 7,7%) это сериновые карбапенемазы типа OXA-48, а 1,9% приходится на металло-бета-лактамазы типа NDM [24]. Кроме того, отмечаются региональные различия: в Санкт-Петербурге преобладают штаммы *K. pneumoniae* с геном NDM-бета-лактамазы, тогда как в Екатеринбурге более половины штаммов продуцируют OXA-48. В Москве наиболее часто встречаются штаммы с бета-лактамазой OXA-48 [20,24].

В данной работе при иммунохроматографическом анализе было выявлено 9 случаев (9,8%) наличия карбапенемаз. У 2 пациентов (2,2%) карбапенемазы были обнаружены при заборе первой бактериологической пробы в момент операции, а остальные 7 случаев — в БП2–3 после проведенного хирургического лечения. Чаще всего выявлялись карбапенемазы классов В и D, такие как OXA-48 и NDM, которые были зарегистрированы в 8 случаях (8,7%). Наличие этих ферментов было значимо связано с повышенным риском развития инфекционных осложнений, независимо от варианта антибиотикопрофилактики (ОР 2,75; 95% ДИ: 1,15–6,58;  $p = 0,023$ ). Все случаи выявленных карба-

пенемаз были ассоциированы с ростом таких микроорганизмов, как *E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium* и *K. pneumoniae*, что также соответствует результатам других аналогичных исследований. Кроме того, в работе не было отмечено увеличения частоты выявления карбапенемаз в группе пролонгированной АП: было зафиксировано всего 2 случая против 7 в группе стандартной профилактики ( $p = 0,050$ ). Эти данные косвенно свидетельствуют в пользу пролонгированной АП, что она не приводит к повышению риска развития антибиотикорезистентности.

При оценке изменений системного иммуно-воспалительного ответа удалось выявить разницу между группами АП только по степени интенсивности подъема уровня СРБ в 1-е сутки которая составила 35,55 мг/мл ( $p = 0,020$ ) и разницу между при уровне СРБ на 3-и сутки 28,51 мг/мл ( $p = 0,067$ ). Дополнительно в исследовании была проанализирована вероятность возникновения любого из инфекционных осложнений после РЦЭ на основе уровня СРБ в ранний послеоперационный период на основе ROC-анализа. Уровень СРБ на 1-е и 3-и сутки после РЦЭ является важным предиктором риска развития инфекционных осложнений, что подчеркивает необходимость его мониторинга в раннем постоперационном периоде. В то время, как данные, полученные на 9-е сутки, не показали статистической значимости, что может свидетельствовать о снижении прогностической ценности уровня СРБ на поздних этапах послеоперационного периода.

В аналогичных работах также была подчеркнута роль СРБ в качестве важного предиктора для выявления инфекционных осложнений после больших хирургических операций, включая РЦЭ. Исследования показывают, что динамика уровня СРБ может помочь в ранней диагностике послеоперационных осложнений, таких как инфекции или несостоятельность анастомоза, особенно в первые 3–7 дней после операции. Например, в двух смежных хирургических работах установлено, что уровни СРБ именно на 3-и сутки после операции могут с высокой точ-

ностью предсказать развитие инфекционных осложнений, что делает его полезным инструментом для клинического мониторинга и принятия решений о дальнейшей диагностике или лечении [25,26]. В работе Straatman J. и соавт. (2015) было выявлено два критически важных пороговых значения СРБ для прогнозирования серьезных послеоперационных осложнений, таких как перитонит и сепсис. Уровень СРБ ниже 75 мг/л имел отрицательную прогностическую ценность 97,2%, что позволяло безопасно выписать пациента. Однако при уровне СРБ 215 мг/л вероятность осложнений возрастала до 20%, и пациентам рекомендовалось срочное проведение дополнительной КТ-визуализации для исключения или подтверждения осложнений [27]. Таким образом, использование СРБ как предиктивного маркера в клинической практике значительно улучшает возможности ранней диагностики инфекционных осложнений и оптимизирует лечение пациентов после хирургических вмешательств.

## ВЫВОДЫ

Данное проспективное рандомизированное исследование является позитивной работой, подчеркивающей потенциальные преимущества пролонгированного режима антибиотикопрофилактики для снижения 30-дневных послеоперационных осложнений после радикальной цистэктомии. При оценке вторичных конечных точек, нам удалось установить менее интенсивный подъем С-реактивного белка в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики, а также продемонстрировать предиктивное значение уровня белка при выявлении осложнений. Важно отметить, что данный режим не увеличивал частоту антибиотикорезистентности, несмотря на выявление карбапенемаз, что делает его перспективным для обновления протоколов антибиотикопрофилактики в онкохирургии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* 2021;79(1):82–104. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.055>
2. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184(3):990–1235. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.037>
3. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). *Вестник РГМУ* 2013;4:49–53.
4. Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(6):983–1001. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.024>
5. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология* 2015;11(3):71–78. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78>
6. Котов С.В., Хачатрян А.А., Котова Д.П. и соавт. Анализ результатов применения протокола ERAS в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России). *Урология* 2019;6:60–66. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.6.60-66>
7. Peerbocus M., Wang Z.J. Enhanced Recovery After Surgery and Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Rep Urol* 2021;13:535–547. <https://dx.doi.org/10.2147/RRU.S307385>

8. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации под редакцией Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б. и соавт. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье» 2018:72
9. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. и соавт. Принципы организации периоперационной антибиотико-профилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М; 2014:42
10. Altemeier W.A., Burke J.F., Pruitt V.A.Jr., Sanduskiy W.R. Manual on control of infection in surgical patients. Philadelphia: Lippincott 1972:20–32
11. Атадуев В.А., Гасраталиев В.Э., Ледяев Д.С., Шевелев И.С., Бельский В.А. Предикторы послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии. Онкология, Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(5):348–357. <https://dx.doi.org/10-17116/onkolog20198051348>
12. Беркут М. В., Мамиев Э.М., Галунова Т.Ю. и соавт. Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS). Вопросы онкологии 2023;69(3):415–421. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-415-421>
13. Berkut M.V., Belyaev A.M., Galunova T.Yu., et al. Effectiveness of Prolonged Antibiotic Prophylaxis in Radical Cystectomy: Preliminary Analysis of the MACS Randomized Clinical Trial. Bladder Cancer 2024;1–12. <https://doi.org/10.3233/BLC-240012>
14. Berkut M.V., Belyaev A.M., Galunova T.Y. et.al. Prolonged 120-h meropenem antibiotic prophylaxis in radical cystectomy compared to 24h standard antibiotic prophylaxis: Final analysis of the randomized clinical trial. Arab J Urol 2024;22(4):235–242. <https://doi.org/10.1080/20905998.2024.2373399>
15. Volland H., Girlich D., Laguide M., et al. Improvement of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 Assay for the Detection of IMP Variants Previously Undetected. Antimicrob Agents Chemother 2019;64(1):e01940–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01940-19>
16. Van Hemelrijck M., Thorstenson A., Smith P. et.al. Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. BJU Int 2013;112(8):1113–1120. <https://doi.org/110.1111/bju.12239>
17. Clifford T.G., Katebian B., Van Horn C.M., et al. Urinary tract infections following radical cystectomy and urinary diversion: a review of 1133 patients. World J Urol 2018;36(5):775–781. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2181-2>
18. Pellegrino F., Leni R., Basile G., et al. Peri- and post-operative outcomes of robot-assisted radical cystectomy after the implementation of the EAU guidelines recommendations for collecting and reporting complications at a high-volume referral center. World J Urol 2024;42(1):270. <https://doi.org/10.1007/s00345-024-04970-x>
19. Williams S.B., Cumberbatch M.G.K., Kamat A.M., et al. Reporting Radical Cystectomy Outcomes Following Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Eur Urol 2020;78(5):719–730. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.039>
20. Черненькая Т.В., Борисова Л.А., Воробьева Т.Ю. и соавт. Карбапенемазы, продуцируемые полирезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, выделенными от пациентов реанимационного профиля. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь 2024;13(1):22–28. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-1-22-28>
21. Radko M, Guzek A, Syruło T, Rybicki Z, Zieliński H. Preliminary trial of 24 vs 72 hour perioperative meropenem in patients with ESBL-producing Enterobacterales bacteriuria scheduled for urological procedures. Cent European J Urol 2022;75(2):209–215. <https://doi.org/10.5173/ceju.2022.0109>
22. Невежина А.В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам. Acta biomedica scientifica 2020;5(6):95–105. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.11>
23. Полищук А.Г., Якубович Е.И., Полухина О.В. и соавт. Карбапенемаза-продуцирующие грамотрицательные бактерии в специализированном стационаре Санкт-Петербурга. Инфекция и иммунитет 2017;7(2):181–192. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-181-192>
24. Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2024;26(1):67–78. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>
25. Platt, J.J., Ramanathan, M.L., Crosbie, R.A., et al. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2012;19(13):4168–4177. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2498-9>
26. Charbonneau J., Brind'Amour A., Sideris L., et al. Predictive Value of C-Reactive Protein for Infectious Complications After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Single-Center Prospective Study. Ann Surg Oncol 2024. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15986-3>
27. Straatman J., Harmsen A.M.K., Cuesta M.A. et.al. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. PLoS One 2015;10(7):e0132995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132995>

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Носов А.К., Беляев А.М.:** разработка концепции исследования, руководство проектом;

**Беркут М.В.:** сбор клинических данных, участие в проведении операций, анализ результатов лечения, написание текста публикации;

**Тяпкин Н.И., Рева С.А.:** сбор клинических данных, участие в проведении операций;

**Галунова Т.Ю.:** проведение лабораторных исследований, подготовка и анализ биоматериалов.

**Соблюдение правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ № 1/129 от 28.04.2022 года.

#### ORCID АВТОРОВ

**Беркут Мария Владимировна**  
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

**Беляев Алексей Михайлович**  
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

**Галунова Татьяна Юрьевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-4588-6496>

**Тяпкин Николай Иванович**  
<https://orcid.org/0000-0002-2479-0436>

**Рева Сергей Александрович**  
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

**Носов Александр Константинович**  
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке гранта РакФонда от 22.05.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-72-79>

## Что надо знать о редко встречающихся возбудителях инфекций у онкологических больных?

И. Н. Петухова<sup>1</sup>, З. В. Григорьевская<sup>1</sup>, Н. С. Багирова<sup>1,2</sup>, В. В. Агинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Для корреспонденции:** Ирина Николаевна Петухова [irinapet@list.ru](mailto:irinapet@list.ru)

Работа посвящена редко встречающимся бактериальным и грибковым возбудителям инфекций. Эти микроорганизмы создают трудности в диагностике и лечении в связи с возможными ошибками идентификации возбудителя, природной или приобретенной лекарственной резистентностью.

Возбудители редких инфекций могут колонизировать больных, образовывать биопленки, персистировать в окружающей среде, передаваться от больного к больному и приводить к развитию вспышек инфекции. Они нередко ухудшают прогноз лечения онкологического больного и приводят к летальному исходу.

Информация об особенностях редко встречающихся микроорганизмов и возможных подходах к их лечению позволит врачам-онкологам оказывать своевременную квалифицированную помощь подобным пациентам.

**Ключевые слова:** актиномицеты, нокардии, *Mycobacterium tuberculosis*, нетуберкулезные микобактерии, криптококки, сахаромикозы, *Geotrichum spp.*, *Trichosporon spp.*, фузариозы, сцедоспории, онкологические больные

**Для цитирования:** Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Агинова В.В. Что надо знать о редко встречающихся возбудителях инфекций у онкологических больных? Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):72–79. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-72-79>

### ВВЕДЕНИЕ

Онкологическое заболевание — независимый фактор риска развития инфекции. Причем у больных солидными опухолями преобладают бактериальные инфекции (> 95%). У онкогематологических, трансплантационных и других больных, имеющих высокую степень иммуносупрессии, помимо бактериальных инфекций, в большом проценте случаев (до 20–30%) возникают грибковые инфекции.

Среди редких микроорганизмов наиболее трудно диагностике поддаются актиномицеты, нокардии, микобактерии, сахаромикозы, геотрихиозы и др.

В виду отсутствия клинического опыта, разрозненности и недостатка литературных данных, инфекции, вызываемые редко встречающимися патогенами, также сложны в лечении.

В данной работе мы приводим сводные литературные данные в отношении некоторых редко встречающихся бактериальных и грибковых возбудителей инфекций применительно к онкологическим больным.

### РЕДКИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ

#### Актиномицеты [1–5]

Актиномицеты — это факультативно анаэробные бактерии, напоминающие «лучистые грибки». Отсюда их название. 8 из 30 видов актиномицетов патогенны для человека.

Частыми возбудителями инфекции являются *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*.

Уязвимым контингентом являются пациенты с гемобластомами и солидными опухолями, реципиенты ТГСК, ВИЧ-инфицированные лица.

Факторами риска служат сахарный диабет, пожилой возраст, туберкулез, травмы с нарушением кожных покровов, оперативные вмешательства.

Актиномицеты считаются низковирулентными, неконтагиозными и нерезистентными микроорганизмами. Возможна колонизация этими микроорганизмами полости рта, дыхательных путей, мочеполового тракта, ЖКТ. В 79% случаев имеет место ко-инфекция другими бактериями.

Основными формами актиномикоза являются шейно-лицевой, торакальный, абдоминальный актиномикоз, актиномикоз мочеполовых органов, кожи, ЦНС, диссеминированный актиномикоз.

Инфицирование возможно при нарушении кожных покровов и слизистых, редко — с вдыхаемым воздухом или пищей.

Для актиномикоза характерно хроническое течение болезни. Течение заболевания стадийное, включающее развитие инфильтрата, образование гранулемы, нагноение, вскрытие гнойника с образованием свищей.

Препаратами выбора являются пенициллины. В терапии может быть использован Пенициллин G внутривенно в течение 2–6 недель, затем амоксициллин (либо амоксициллин-клавуланат) внутрь в течение 6–12 месяцев.

С учетом чувствительности *in vitro* при обострении могут использоваться цефтриаксон, имипенем-циластатин, клиндамицин курсами по 2–3 недели. При наличии показаний антибиотикотерапию сочетают с хирургическим лечением.

Общая летальность у онкологических больных от актиномикоза составляла 21%.

### Нокардии [6–15]

Всего существует более 50 видов нокардий. Это — медленно растущие грамположительные аэробные бактерии, родственные актиноциетам. Клинически значимыми являются *Nocardia asteroides complex*, включающие 5 видов нокардий.

Нокардиозом, как правило, болеют пациенты с гемобластомами (реже — с солидными опухолями), реципиенты ТГСК и солидных органов, ВИЧ-инфицированные.

Факторами риска являются длительная (3–6 недель) терапия глюкокортикоидами, ХОБЛ, сахарный диабет, пожилой возраст, рефрактерность к химиотерапии.

Путь передачи — воздушно-капельный или попадание микроорганизма при нарушении кожных покровов.

Нокардии вызывают пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, абсцессы мозга, диссеминированные инфекции. Рентгенологическая картина при пневмонии неспецифична.

В 40% случаев пациенты с нокардиозом ко-инфицированы другими микроорганизмами.

Основным препаратом для лечения нокардиоза при наличии *in vitro* чувствительности является триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) в монорежиме, либо его комбинация с имипенемом и (дополнительно) с амикацином, однако в последнее время резистентность некоторых нокардий к TMP-SMX достигает 50%.

Возможны прорывные случаи нокардиоза при наличии чувствительности к TMP-SMX.

Альтернативой TMP-SMX в случае резистентности или аллергии к нему, является линезолид.

При развитии абсцессов проводится хирургическое лечение.

Длительность лечения легочного нокардиоза составляет минимум 6–12 недель, абсцессов и диссеминированных форм — 6–12 месяцев. Летальность при легочном нокардиозе — 7–44%, при абсцессах мозга — 20–55%.

### *Mycobacterium tuberculosis* [16–25]

В настоящее время в *Mycobacterium tuberculosis complex* входит 10 подвидов, включая *Mycobacterium tuberculosis* (98%), *M. bovis* и др. Это медленно растущие микроорганизмы (2–8 недель), при микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену микобактерии имеют вид кислотоустойчивых бактерий.

Онкологическое заболевание — независимый фактор риска активного туберкулеза (ТБК).

В 85% случаев имеет место ТБК легких, в остальных — ТБК других органов.

Путь инфицирования — чаще всего эндогенный (реактивация ТБК). Возможно развитие латентного или манифестного заболевания.

Микобактерии туберкулеза вызывают инфекции как у пациентов с гемобластомами и реципиентов ТГСК, так и у пациентов с солидными опухолями. При этом у больных с онкогематологическими заболеваниями, опухолями головы и шеи, раком легкого частота развития ТБК в 9 раз выше, чем у больных без онкозаболеваний, у больных с солидными опухолями — в 4,7 раз по сравнению со здоровыми лицами, а у детей с онкозаболеваниями частота ТБК в 22 раза выше, чем у детей без онкозаболеваний.

В сравнении с общей популяцией в зависимости от вида лечения онкологического заболевания, риск реактивации ТБК у больных с трансплантацией солидных органов повышен в 15 раз, у пациентов с ТГСК — в 8–12 раз, у пациентов, получающих анти-TNF препараты, — в 5–7 раз, а при ВИЧ-инфекции — в 50 раз.

Факторами риска являются проведение иммунотерапии препаратами — ингибиторами контрольных точек, туберкулез в анамнезе, возраст старше 60 лет, ХОБЛ, курение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, пониженное питание.

Реактивация ТБК может быть прямым осложнением иммунотерапии таргетными препаратами, действующими на PD-1/PD-L1 (ипилимуаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб), либо результатом использования кортикостероидов и/или анти-TNF препаратов, используемых для лечения иммуно-опосредованных осложнений. При этом частота ТБК у больных, получающих таргетные препараты — ингибиторы контрольных точек — в 8 раз выше, чем в общей популяции.

Учитывая, что ингибиторы PD-1/PD-L1 могут способствовать реактивации ТБК, в этой группе больных необходим таргетный скрининг в отношении латентного ТБК, особенно у онкологических больных с сопутствующими заболеваниями. Поэтому до проведения коррекции схемы химио-иммунотерапии при предполагаемом прогрессировании онкологического заболевания или до начала терапии кортикостероидами по поводу предполагаемых иммуноопосредованных осложнений всех больных с соответствующей симптоматикой необходимо протестировать на наличие ТБК, проверить их контакты с больными ТБК и оценить другие факторы риска (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.).

Относительно химиопрофилактики у пациентов, получающих лечение ингибиторами контрольных точек, данных недостаточно, но можно руководствоваться рекомендациями по химиопрофилактике у больных, получающих анти-TNF препараты. Также существуют рекомендации о том, что профилактика реактивации ТБК при лечении ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1/PD-L1) может быть начата за 2 недели до начала применения таргетных препаратов и включает применение изониазида (4 недели).

В случае латентного ТБК на фоне онкозаболевания лечение проводится рифампицином (4 месяца) или изониазидом (9 месяцев) или их комбинацией (3 месяца).

При решении вопроса о целесообразности лечения латентного ТБК необходимо взвесить вопросы, касающиеся риска лекарственных взаимодействий и прогноз онкологического заболевания.

При активном ТБК лечение ингибиторами контрольных точек должно быть прекращено, а спустя 2 недели от начала противотуберкулезной терапии может быть возобновлено.

Рутинный скрининг латентного ТБК у онкологических больных может быть необходим в эндемичных по ТБК зонах.

Лечение онкологических больных с ТБК сопровождается развитием лекарственных взаимодействий противотуберкулезных и противоопухолевых препаратов, особенно при назначении рифампицина.

Так, при одновременной химиотерапии и лечении ТБК повышен риск гепатотоксичности. Поэтому необходим тщательный мониторинг функции печени.

При низком риске гепатотоксичности скрининг на предмет выявления латентного ТБК должен проводиться у больных с ожидаемой 5-летней выживаемостью > 25%, а при высоком риске гепатотоксичности — при ожидаемой 5-летней выживаемости — > 50%.

По литературным данным летальность от ТБК на фоне онкологического заболевания составляет 25–28%.

### Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) [26–31]

Из более чем 170 видов НТМБ 74 вида патогенны для человека. Контингентом риска являются онкологические больные, реципиенты ТГСК, ВИЧ-инфицированные.

У них могут развиваться микобактериальные пневмонии, раневые инфекции (в т. ч. имплант-ассоциированные), диссеминированные инфекции.

Факторами риска также являются химиотерапия, терапия моноклональными антителами (ритуксимаб, алемтузумаб), ХОБЛ, туберкулез в анамнезе (в 76% случаев при инфекциях, вызванных НТМБ). Химиотерапия и ВИЧ-инфекция также были факторами риска бактериемии, вызванной *Mycobacterium avium*.

Таблица 1. Классификация нетуберкулезных микобактерий

Классификация в зависимости от скорости роста на питательных средах	
Медленнорастущие	Быстрорастущие
<p><b>Потенциально патогенные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC):</li> <li><i>M. avium</i>; <i>M. intracellulare</i>; <i>M. paratuberculosis</i>;</li> <li><i>M. chimerae</i>; <i>M. vulneris</i>; <i>M. timonense</i> и др.</li> <li><i>Mycobacterium kansasii</i></li> <li><i>Mycobacterium xenopi</i></li> <li><i>Mycobacterium scrofulaceum</i></li> <li><i>Mycobacterium ulcerans</i></li> <li><i>Mycobacterium marinum</i></li> <li><i>Mycobacterium simiae</i></li> <li>и другие.</li> </ul>	<p><b>Потенциально патогенные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Mycobacterium fortuitum</i></li> <li><i>Mycobacterium chelonae</i></li> <li><i>Mycobacterium abscessus</i></li> </ul> <p><b>Потенциально непатогенные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Mycobacterium flavescens</i></li> <li><i>Mycobacterium terrae</i></li> <li><i>Mycobacterium vaccae</i></li> <li><i>Mycobacterium smegmatis</i></li> <li><i>Mycobacterium gastrii</i></li> <li>и другие.</li> </ul>

Путь инфицирования — аэрогенный, контактный, фекально-оральный. Также возможны контаминация и инфицирование при татуаже, иглоукалывании, установке грудных имплантов.

Известно, что частота колонизации НТМБ высока и составляет более 75%.

В зависимости от скорости роста в посевах НТМБ классифицируются на медленнорастущие (2–6 недель) и быстрорастущие (7–10 дней). Их классификация представлена в таблице 1.

Симптомами НТМБ-микобактериоза являются хроническая утомляемость (76,6%), кашель (95,3%), выделение мокроты (90,6%), кровохарканье (28,1%), одышка при физической нагрузке (31,3%), лихорадка (9,4%), боли в грудной клетке (10,9%), потеря веса (26,6%). При КТ/рентгенографии выявляются инфильтрация (79,7%), фиброз (70,3%), узловые образования (51,6%), полости в легких (43,8%) и др.

Все НТМБ устойчивы к пиперазиду. *M. abscessus* и *M. chelonae* часто мультирезистентны.

В лечении инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями, используются противотуберкулезные и антибактериальные препараты. Лечение осуществляется под наблюдением фтизиатра.

В начальной фазе лечения (1–2 месяца или до достижения клинического или рентгенологического эффекта) используется не менее 3 препаратов сразу, например, макролиды (в частности, кларитромицин) + этамбутол + рифампицин. При последующем лечении (6–12 месяцев) — комбинация из двух препаратов.

Известно, что для *Mycobacterium avium complex* чувствительность к кларитромицину является предиктором терапевтического ответа.

Таблица 2. Препараты, которые могут использоваться в лечении инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ)

Параметр	Противотуберкулезные препараты	Антибиотики
Лечение микобактериозов, вызванных быстро растущими НТМБ	Опционно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Макролиды (азитромицин, кларитромицин)</li> <li>Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин)</li> <li>Тетрациклины (доксциклин)</li> <li>Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)</li> <li>Линезолид</li> <li>Тигециклин</li> <li>Имипенем</li> <li>Триметоприм-сульфаметоксазол</li> </ul>
Лечение микобактериозов, вызванных медленно растущими НТМБ	Изониазид Рифампицин Рифабутин Этамбутол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аминогликозиды (амикацин)</li> <li>Макролиды</li> <li>Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)</li> <li>Триметоприм-сульфаметоксазол</li> </ul>

## РЕДКИЕ ГРИБКОВЫЕ ПАТОГЕНЫ

### Криптококки [32–37]

Основные возбудители криптококкоза — дрожжеподобные грибы *Cryptococcus neoformans* и *C. gattii*.

Контингент риска — ВИЧ-инфицированные, онкогематологические больные, реципиенты трансплантатов солидных органов, пациенты длительно получающие кортикостероиды, иммунодепрессанты. У больных солидными опухолями выделяется крайне редко.

Основные виды инфекций — менингит и менингоэнцефалит, криптококкоз легких.

Путь инфицирования — аэрогенный (ингаляции спор криптококка).

Криптококки природно резистентны к эхинокандинам.

В лечении криптококкоза используются липидные формы амфотерицина В +/- флуцитозин в течение 2–6 недель, затем флуконазол — до 1 года. Активны также вориконазол, позаконазол, изавуконазол. Летальность от криптококкоза составляет 20–30%.

### *Trichosporon spp.* [38–43]

*Trichosporon spp.* — дрожжеподобные грибы в количестве более 50 видов, из которых 16 видов патогенны для человека. Наиболее известный вид — *Trichosporon asahii*.

Наиболее подвержены данной инфекции онкогематологические больные (острые лейкозы).

Факторами риска инфекции являются нейтропения, применение кортикостероидов, наличие ЦВК, пребывание в ОРИТ, перитонеальный диализ, химиотерапия, антибиотикотерапия, антифунгальная терапия.

*Trichosporon spp.* часто колонизируют кожу, особенно перианальную область, иногда слизистые верхних дыхательных путей и ЖКТ. Путь инфицирования — эндогенный.

Трихоспороноз имеет 2 формы — локализованную и диссеминированную с поражением кожи, мягких тканей, легких, суставов, ЦНС.

Также характерно развитие фунгемии с последующей диссеминацией (75%) в органы и ткани. В 50% случаев наблюдаются септикопиемические очаги на коже. При этом в основном поражается кожа нижних конечностей, туловища и лица. Клинические проявления варьируют от эритематозных пятен до макулопапулезной сыпи, способной к прогрессии вплоть до некротических язв.

Для *Trichosporon spp.* характерна природная устойчивость к эхинокандинам, низкая активность амфотерицина В. Препаратом выбора является вориконазол.

Летальность у онкогематологических больных составляет 55–80%.

### Геотрихии [44–45]

*Geotrichum spp.* относятся к классу сахаромикетов и включают более 100 видов. Среди них наиболее изве-

стен *Geotrichum capitatum* (ранее классифицировался как *Trichosporon capitatum*, *Blastochizomyces capitatus*).

*Geotrichum spp.* может являться компонентом нормальной микрофлоры кожи, ЖКТ и дыхательных путей, и в этих случаях трудно отличить колонизацию от инфекции.

Факторы риска развития инфекции — глубокая и длительная нейтропения, использование кортикостероидов, широкого спектра антибиотиков, химиотерапия, наличие ЦВК.

У иммунокомпрометированных (в частности, онкогематологических) больных этот патоген может вызывать фунгемии, эндокардиты, остеомиелиты, менингиты, инфекции легких, печени почек. При нейтропении, как правило, развиваются диссеминированные инфекции, а также возможно поражение легких. КТ/рентгенологическая картина геотрихоза с поражением легких может напоминать таковую при аспергиллезе (симптом ореола и симптом серпа).

Острый диссеминированный геотрихоз может проявляться кожными поражениями с первоначально пурпурными узлами которые прогрессируют с появлением некроза в центре. Также возможно вовлечение слизистых полости рта, глотки, пищевода.

Среди антифунгальных препаратов высоко активны амфотерицин В и вориконазол. Данные по эхинокандинам ограничены.

Летальность при диссеминированном геотрихозе — 57–80%.

### Сахаромикеты [46–48]

Основные представители сахаромикетов — это филогенетически родственные микроорганизмы: *Saccharomyces cerevisiae* (пекарские дрожжи) и *S. boulardii* (продается как пробиотик).

Контингент риска — больные с острыми лейкозами, реципиенты ТГСК, пациенты, перенесшие абдоминальные операции, ВИЧ-инфицированные.

Факторами риска являются прием пробиотика, содержащего *S. boulardii*, пребывание в палате с больным, получающим подобный пробиотик, глубокая нейтропения, кахексия, наличие ЦВК, приём антибиотиков, антимикотиков (флуконазола).

Инфицирование происходит путем транслокации со слизистой ЖКТ при поступлении с пищей, с лекарством (прием пробиотика), через руки медицинского персонала (при обработке ЦВК).

Основной вид инфекции — фунгемия.

Лечение включает отмену пробиотика, из антифунгальных препаратов может использоваться амфотерицин В или липидные формы амфотерицина В, эхинокандины. Чувствительность к азолам переменна.

Летальность от инфекций, вызываемых сахаромикетами, составляет более 30%.

### Фузарии [49–55]

Фузарии относятся к мицелиальным (плесневым) грибам и, как правило, являются возбудителями инфекций у расте-

ний. У человека встречается ~ 25 из 300 видов, чаще других выделяется и наиболее вирулентный из них — *Fusarium solani*.

Болеют фузариозом преимущественно онкогематологические больные (острые лейкозы), реципиенты алло-ТГСК.

Факторы риска — нейтропения, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Путь инфицирования — аэрогенный, нарушение кожных барьеров.

Заболевание протекает в виде фунгемии с образованием септикопиемических очагов на коже, поражением легких, пазух.

Кожные проявления фузариоза наблюдаются в 70–75% случаев и, как правило, предшествуют выделению фузарий из крови (на 0–10 дней). Как правило, это эритематозные либо коричневато-фиолетовые узлы с эритемой вокруг, нередко с изъязвлением и черным струпом (некрозом) в центре очага. Нередко требуется хирургическая обработка очагов.

Одним из симптомов фузариоза также могут быть миалгии (15%).

Фузарии имеют природную устойчивость к эхинокандинам.

В лечении используются вориконазол, позаконазол, липосомальный амфотерицин В, а также комбинация вориконазола и амфотерицина В (при необходимости).

Общая летальность при фузариозе — 50–70%.

### Сцедоспории [56–58]

*Scedosporium spp.* — род мицелиальных (плесневых) грибов, который включает около 10 видов сцедоспорий. Основные возбудители — *Sceposporium (Lomentospora) prolificans* и *S. apiospermum* (ранее — *Pseudoallesheria boydii*).

Контингент больных, поражаемых сцедоспориями, — это онкогематологические пациенты, реципиенты ТГСК, солидных органов. Факторы риска — сахарный диабет, ХОБЛ, иммуносупрессивная терапия.

Инфицирование происходит при вдыхании спор, повреждении кожи, при проглатывании загрязненной воды.

Сцедоспориоз может протекать как фунгемия, пневмония, синусит, кожная инфекция, остеомиелит, абсцесс мозга, эндофтальмит, диссеминированная инфекция (40% случаев).

Возможны прорывные инфекции на фоне антифунгальной профилактики.

Сцедоспории обладают природной резистентностью к полиенам, *S. prolificans* часто панрезистентен, возможно использование комбинации вориконазола и тербинафина.

При инфекции, вызванной *S. apiospermum*, препаратом выбора является вориконазол, альтернатива — липидные формы амфотерицина В или позаконазол.

Есть данные о синергидном действии комбинаций вориконазола с эхинокандинами.

По показаниям проводится хирургическое лечение.

Длительность лечения составляет несколько месяцев. Возможны рецидивы на фоне лечения (в результате развития резистентности к терапии).

Летальность при сцедоспориозе, вызванном *Scedosporium (Lomentospora) prolificans*, достигает 85%, в отличие от других видов сцедоспорий, при которых летальность ниже (45%)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота инфекций, вызываемых редкими возбудителями, выросла за последние десятилетия и имеет тенденцию к увеличению.

Редкие патогены — это те, которые нередко также называют «появившимися» или «вновь возникшими» возбудителями, что соответствует английскому термину “emerging”. В эту группу входят как впервые выделенные (новые для человека), так и известные ранее микроорганизмы, но лишь недавно идентифицированные как патогенные [59].

Основные сложности в диагностике и лечении редких грибковых микроорганизмов в значительной степени обусловлены недостатком информации о подобных патогенах и ограниченным спектром активных антифунгальных препаратов, особенно учитывая природную резистентность возбудителей. Диагноз часто устанавливается на основании визуализирующих исследований, которые не могут четко высказаться в пользу конкретного возбудителя в виду схожести картины.

Что же касается редких бактериальных инфекций, то в ряде случаев, как например, при микобактериозах и туберкулезе, необходимо четкое знание эпидемиологического анамнеза, участие в лечении врача-фтизиатра, а в отдельных случаях и изоляция пациента.

Несвоевременная диагностика, неспецифическая клиническая картина, сложность взятия материала для микробиологического исследования в отдельных случаях, природная и растущая приобретенная устойчивость редких микроорганизмов — это те «подводные камни», которые приходится преодолевать врачу-онкологу в борьбе с редкими инфекциями.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mobedi I., Daee-Ghazvini F., Nakhjavani F.A., et al. Actinomyces naeslundii patients with hematological malignancies. Acta Medica Iranica 2006;44(5):345–348.
2. Pierre I., Zarrouk V., Noussar L., et al. . Invasive actinomycosis: a surrogate marker of a poor prognosis in immunocompromised patients. Int J Infect Dis 2014;29:74–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.06.012>

3. Dos Santos Menezes A.C., Daltro Borges Alves L., de Assis Ramos G., et al. The multiple presentation of oral actinomycosis in post-hematopoietic stem cell transplantation patients: case series. *Hematol Transfus Cell Ther* 2023;1–7. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.11.003>
4. Бурова С.А. Актиномикоз. *РМЖ* 2001;3:146–148
5. Чернеховская Н.Е., Бурова С.А., Поваляев А.В. Актиномикоз бронхов и легких. *Пульмонология* 2008;3:107–109. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-107-109>
6. Torres H.A., Reddy B.T., Raad I.I., et al. Nocardiosis in cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):388–97. <https://doi.org/10.1097/00005792-200209000-00004>
7. Lopes K., Montenegro C., Vilchez J., et al. IMAGES: Nocardia pneumonia – A surprising and rare pulmonary infection mimicking lung cancer. *Pulmonology* 2022;28(5):415–417. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2022.03.013>
8. Kao H., Tsai C.A., Sun M.H., et al. Nocardia brain abscess in a patient of lung cancer. *Int J Clin Med Imaging* 2016;3(10):512. <https://doi.org/10.4172/2376-0249.1000512>
9. Petitgas P., Lesouhaitier M., Boukthir S., et al. Cerebral nocardiosis in a patient treated with pembrolizumab: a first case report. *BMC Infect Dis* 2022;22:306. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07288-4>
10. Lee E.K., Kim J., Park D.H., et al. Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia farcinica* in a patient with colon cancer. A case report and literature review. *Medicine* 2021;100:29(e26682). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026682>
11. Yang M., Xu M., Wei W., et al. Clinical findings of 40 patients with nocardiosis: A retrospective analysis in a tertiary hospital. *Exp Ther Med* 2014;8(1):25–30. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1715>
12. Al Akhrass F., Hachen R., Mohamed J.A., et al. Central venous catheter-associated *Nocardia* bacteremia in cancer patients. *Emerg Infect Dis* 2011;17(9):1651. <https://doi.org/10.3201/eid1709.101810>
13. Cattaneo C., Antoniazzi F., Caira M., et al. *Nocardia* spp. infections among hematological patients: results of a retrospective multicenter study. *Int J Infect Dis* 2013;17:e610–e614. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.013>
14. Miyaoka C., Nakamoto K., Shirai T., et al. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia exalbida* mimicking lung cancer. *Respirology Case Reports* 2019;7(7):e00458. <https://doi.org/10.1002/rcr2.458>
15. Ansari S.R., Safdar A., Han X.Y., O'Brien S. *Nocardia veterana* bloodstream infection in a patient with cancer and a summary of reported cases. *Int J Infect Dis* 2006;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.03.005>
16. Kmeid J., Kulkarni P.A., Batista M.V., et al. Active *Mycobacterium tuberculosis* infection at a comprehensive cancer center, 2006–2014. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):934. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4586-y>
17. Комиссарова О., Михайловский А., Абдуллаев Р. Туберкулез легких и злокачественные новообразования. *Врач* 2020;2:3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-01>
18. Kamboj M., Sepkowitz K.A. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 6;42(11):1592–5. <https://doi.org/10.1086/503917>
19. Dobler C.C., Cheung K., Nguen J., Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017;50(2):1700157. <https://doi.org/10.1183/13993003.00157-2017>
20. Siewchaisakul P., Nanthanangkul S., Santong C., et al. Survival of cancer patients with co-morbid tuberculosis in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22(8):2701–2708. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.8.2701>
21. Kato Y., Watanabe Y., Yamane Y., et al. Reactivation of TB during administration of durvalumab after chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer: a case report. *Immunotherapy* 2020;12(6):373–378. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0061>
22. Anastasopoulou A., Ziogas D.C., Samarkos M., et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):239–251. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0717-7>
23. Hirashima T., Tamura Y., Hashimoto S., et al. Efficacy and safety of concurrent anti-cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in cancer patients with active *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective study. *BMC Cancer* 2018;18(1):975–984. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4889-1>
24. Tadmori I., Benmiloud S., Habibi M., Hida M. Active tuberculosis in children receiving chemotherapy. *Open Journal of Pediatrics* 2022;12(1):75–78. <https://doi.org/10.4236/ojped.2022.121009>
25. Aldabbah M.A., Abughasham A., Alansari G.A., et al. The prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection among cancer patients, receiving chemotherapy in a tertiary care center. *Cureus* 2022;14(11):e32068. <https://doi.org/10.7759/cureus.32068>
26. Pennington K.M., Vu A., Ghallener D., et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *J Clin Tub Other Mycobact Dis* 2021;24:100244. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100244>
27. Addisu A., Alok A., Binkam M., et al. Nontuberculous Mycobacterial isolates among cancer patients: A single-center 5-year experience. *Infect Dis Clin Practice* 2023;31(1):e1195. <https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000001195>
28. Al-Anazi K.A., Al-Jasser A.M., Al-Anazi W.K. Infections caused by non-tuberculous mycobacteria in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol* 2014;4:311. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00311>

29. Redelman-Sidi G., Sepkowitz K.A. Rapidly growing mycobacteria infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2010;51(4):422–434. <https://doi.org/10.1086/655140>
30. Yoon H.J., Choi H.Y., Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):432. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2532-4>
31. Da Costa A.R.F., Falkinham J.O. 3rd, Lopez M.L., et al. Occurrence of nontuberculosis mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(7):e2340. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002340>
32. Goswami P.N., Kishore A. Infections with yeast and yeast like fungi in cancer patients with special emphasis on non-neoformans cryptococcal infections: Retrospective study. *Indian J Microbiol Res* 2019;6(3):213–220. <https://doi.org/10.18231/j.ijmr.2019.047>
33. Patel V., Desjardins M., Cowan J. Shift in epidemiology of Cryptococcal infections in Ottawa with high-mortality in Non-HIV immunocompromised patients. *J Fungi* 2019;5(4):104. <https://doi.org/10.3390/jof5040104>
34. Coussement J., Heath C.H., Roberts M.B., et al. Current epidemiology and clinical features of *Cryptococcus* infection in patients without human immunodeficiency virus: a multicenter study in 46 hospitals in Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis* 2023;77(7):976–86. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad321>
35. Kontoyiannis D.P., Peitsch W.K., Reddy B.T., et al. Cryptococcosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32(11):e145–50. <https://doi.org/10.1086/320524>
36. Gangadharan S.S., Raveendranath S. Cryptococcosis in oncology patients: a case series in a tertiary care cancer centre. *Iran J Microbiol* 2023;15(6):821–825. <https://doi.org/10.18502/ijm.v15i6.14163>
37. Liu K., Ding H., Xu B., et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis. *J Thorac Dis* 2016;8(10):2813–2821. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.36>
38. Li H., Guo M., Wang C., et al. Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. *Epidemiol Infect* 2020;148:e169. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001624>
39. Mehta V., Nayyar C., Gulati N., et al. A comprehensive review of *Trichosporon* spp.: An Invasive and Emerging Fungus. *Cureus* 2021;13(8):e17345. <https://doi.org/10.77/cureus.17345>
40. Montoya A.M., Gonzalez G.M. *Trichosporon* spp.: an emerging fungal pathogen. *Medicina Universitaria* 2014;16(62):37–43
41. Abbas A.A., Alamri A.W., Almofti A.H. *Trichosporon asahii* infection mortality in pediatric oncology patients: a report of six patients. *J Microbiol Infect Dis* 2020;10(3):167–172. <https://doi.org/10.5799/jmid.790293>
42. Robles-Tenorio A., Rivas-Lopez R.A., Bonifaz A., Tarango-Martinez V.M. Disseminated mucocutaneous trichosporonosis in a patient with histiocytic sarcoma. *An Bras Dermatol* 2021;96(5):595–597. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.01.003>
43. Байбак О.И., Абугова Ю.Г., Пирумова Р.П. и соавт. Инвазивный микоз, вызванный *Trichosporon mucoides*. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;16(1):49–53. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-49-53>
44. El Omri H., Fathallah-Mili A., Ben Youssef Y., et al. *Geotrichum capitatum* septicemia in neutropenic patient, case report and review. *Journal de Mycologie Medicale* 2005;15(4):242–246. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2005.09.002>
45. Gao G.X., Tang H.L., Zhang X., et al. Invasive fungal infection caused by *Geotrichum capitatum* in patients with acute lymphoblastic leukemia: a case study and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):14228–14235.
46. Sulik-Tyszka B., Snarski E., Niedzwiedzka M., et al. Experience of *Saccharomyces boulardii* probiotic in oncohaematological patients. *Probiotics & Antimicro Prot* 2018;10(2):350–355. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9332-4>
47. Enache-Angoulvant A., Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005;41(11):1559–68. <https://doi.org/10.1086/497832>
48. Chakravarty S., Parashar A., Acharyya S. *Saccharomyces cerevisiae* sepsis following probiotic therapy in an infant. *Indian Pediatr* 2019;56(11):971–972
49. Батманова Н.А., Багирова Н.С., Григорьевская З.В. и соавт. Успешная диагностика и лечение фузариоза у больной острым лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(1):139–149. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-139-149>
50. Nucci M., Anassie E.J., Queiros-Telles F., et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer* 2003;98(2):315–319. <https://doi.org/10.1002/cncr.11510>
51. Hoyos-Pulgarin J.A., Arias-Ramos D., Gonzalez-Diaz J.A., Ramirez N.M. Unusual finding in Gram staining of blood cultures in a patient with prolonged febrile neutropenia and acute myeloid leukemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020;38(7):338–340. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.015>
52. Hayashida M.Z., Seque C.A., Simoes e Silva Enokihara M.M., Porro A.M. Disseminated fusariosis with cutaneous involvement in hematologic malignancies: report of six cases with high mortality rate. *An Bras Dermatol* 2018;93(5):726–9. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187476>
53. Liu Y.S., Wang N.C., Ye R.H., Kao W.Y. Disseminated *Fusarium* infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014;7(2):334–336. <https://doi.org/10.3892.ol.2013.1738>

54. Tortorano A.M., Prigetano A., Esposto M.C., et al. European Medical Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to *Fusarium* species in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(9):1623–30. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2111-1>
55. Ferreira Chagas D., Martins Diniz L., Almeida Lucas E., Emerich Noguera P.S. Disseminated fusariosis in a patient with bone marrow aplasia. *An Bras Dermatol* 2020;95(5):609–614. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.12.008>
56. Marinovic D.A., Bhaimia E., Forrest G.N., et al. *Scedosporium* infection disseminated “from toe to head” in allogeneic stem cell transplant recipient: a case report. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):353. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08345-2>
57. Seidel D., Meissner A., Lackner M., et al. Prognostic factors in 264 adults with invasive *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans* infection reported in the literature and Fungiscope®. *Crit Rev Microbiol* 2019;45(1):1–21. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1514>
58. Goldman C., Akiyama M.J., Torres J., et al. *Scedosporium apiospermum* and the role of combination antifungal therapy and GM-CSF: a case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep* 2016;11:40–43. <https://doi.org/j.mmc.2016.04.005>
59. Woolhouse M.E. Population biology of emerging and reemerging pathogens. *Trends Microbiol* 2002;10(10, Suppl.):S3–S7. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(02\)02428-9](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(02)02428-9)

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Петухова И.Н.:** обзор публикаций по теме статьи, перевод и анализ литературы, написание текста статьи;

**Григорьевская Э.В.:** ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации;

**Багирова Н.С.:** критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания;

**Агинова В.В.:** обзор публикаций по теме статьи, помощь в оформлении статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

#### ORCID АВТОРОВ

**Петухова Ирина Николаевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

**Григорьевская Злата Валерьевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

**Багирова Наталия Сергеевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>

**Агинова Виктория Викторовна**  
<https://orcid.org/0000-0003-1787-2676>

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава Российской Федерации в рамках НИР по теме 123021600103–5.

## Интеграция знаний об онкологических заболеваниях в учебный процесс на стоматологическом факультете

А.Э. Киселева<sup>1</sup>, М.А. Анцупова<sup>1</sup>, А.С. Фатьянова<sup>1,2</sup>, И.И. Быков<sup>2</sup>, И.В. Решетов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Россия, 125371 Москва, Волоколамское ш., 91

**Для корреспонденции:** Алевтина Эдуардовна Киселева [kis-alevtina@yandex.ru](mailto:kis-alevtina@yandex.ru)

В данной статье рассматривается проблема изучения дисциплины «Онкология» на стоматологическом факультете. В небольшом количестве вузов России данная дисциплина введена в учебную программу будущих стоматологов. Врачи стоматологи играют важную роль в области ранней диагностики онкологических заболеваний головы и шеи. Данное исследование направлено на изучение информированности студентов-стоматологов до и после прохождения цикла по дисциплине «Онкология». Поперечное исследование было проведено среди студентов для оценки текущего уровня осведомленности о ранней диагностике рака полости рта путем анализа их знаний и навыков. Перед проведением исследования был изучен зарубежный опыт проведения подобных исследований и составлено тестирование из 40 вопросов о проявлениях онкологических заболеваний головы и шеи. Разница в общей осведомленности о раке полости рта между студентами до прохождения цикла «Онкология» и после была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). До изучения онкологии всего 28% студентов стоматологов понимали, как заподозрить рак полости рта у пациента. Таким образом, полученные данные указывают на необходимость введения дисциплины «Онкология» на стоматологических факультетах медицинских вузов РФ. Данная учебная программа онконастороженности среди студентов необходима для реализации и повышения раннего выявления предраковых состояний, а также снижение заболеваемости и смертности среди населения.

**Ключевые слова:** образование, стоматология, цифровизация, обучение студентов, онкология, ротовая полость

**Для цитирования:** Киселева А.Э., Анцупова М.А., Фатьянова А.С. и соавт. Интеграция знаний об онкологических заболеваниях в учебный процесс на стоматологическом факультете. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):80–83. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-80-83>

### ВВЕДЕНИЕ

Рак головы и шеи — это обширная группа злокачественных образований, которая включает в себя злокачественные образования следующих локализаций: ротовая полость, губы, гортань и других. По данным GLOBOCAN [1,2], на данную группу заболеваний приходится более 878348 подтвержденных случаев. Наиболее распространенный тип рака в данной группе — это опухоли ротовой полости [3]. Основными факторами риска считают чрезмерное курение и употребление алкоголя [4], а также инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5]. В последние годы также появляются данные об ассоциации развития рака полости рта и плохого общего состояния ротовой полости. Потеря зубов, заболевания пародонта, некачественная и редкая чистка зубов, отсутствие посещения стоматолога — все это приводит к чрезмерной травматизации слизистой, появлению хронических очагов воспаления и изменение микробиомы рта [2,6]. На ранних стадиях рак ротовой полости может протекать бессимптомно или напоминать доброкачественные новообразо-

вания. Показано, что почти у половины пациентов диагноз ставится на 3 или 4 стадии, при которых общая 5-летняя выживаемость составляет менее 28% [7].

Первичные минимальные изменения слизистой оболочки ротовой полости могут быть идентифицированы исключительно в условиях прямого и близкого контакта с пациентом, что возможно только в процессе оказания стоматологической помощи. Однако, как свидетельствуют исследования, уровень осведомленности стоматологов об онкологических образованиях в данной области остается неудовлетворительным [6,8]. Причины этого низкого уровня осведомленности могут быть связаны с недостаточной подготовкой студентов старших курсов стоматологических факультетов в области онконастороженности. Обеспечение должного уровня знаний и навыков у будущих стоматологов в отношении ранней диагностики онкологических заболеваний является одним из ключевых факторов, способствующих улучшению исходов лечения и повышению качества жизни пациентов. Повышение качества образования врачей, воспитание в них онкологической настороженности является одной из важнейших

задач. От уровня образования студентов медиков зависит жизнь пациента [18–19].

В университетах необходимо пересмотреть теоретические и практические подходы к содержанию учебных программ в изучении онкологии на стоматологическом факультете, провести профессиональную переподготовку преподавателей на кафедре, чтобы все могли использовать новые методы обучения [18].

### Цель

Оценить уровень знаний студентов стоматологов до и после прохождения цикла по дисциплине «Онкология».

### Материалы и методы

Первым этапом была изучена актуальность исследования путем поиска литературы по базам данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, РИНЦ. Было проанализировано 80 статей, опубликованных с 2019 по 2024 год, в которых рассматривалась проблема изучения онкологии на стоматологических факультетах. На основе полученных данных был разработан дизайн и проведено поперечное исследование среди студентов стоматологического факультета до прохождения цикла «Онкология» и после. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Сеченовского Университета. Перед проведением исследования были созданы специальные тестовые задания о проявлении онкологических заболеваний головы и шеи. Данное тестирование включало в себя данные анамнеза пациентов, диагностику и различные фотографии рака полости рта. Все студенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Всего в исследовании приняло участие 129 студентов выпускного курса стоматологического факультета. Цели исследования были объяснены студентам перед заполнением анкеты. Студентам сообщили, что все результаты анкетирования будут анонимными и не повлияют на учебную деятельность. Участникам было выделено 60 минут для прохождения тестирования. Тестирование состояло из 40 закрытых вопросов. Вопросы были направлены на выявление знаний о факторах риска развития рака полости рта, клинических проявлений онкологического заболевания, методах диагностики, маршрутизации пациентов. На первом этапе было проведено тестирование на 20 студентах для оценки правильного понимания вопросов, часть вопросов была скорректирована. Внутренняя согласованность анкеты, проверенная с помощью альфа Кронбаха, была приемлемой ( $\alpha > 0,80$ ). Анкета была проверена путем измерения адекватности выборки с использованием теста Кайзера-Мейера-Олкина (полученное значение 0,87 является адекватным), и тест сферичности Бартлетта оказался статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Результаты были проанализированы с использованием критерия хи-квадрат Пирсона для изучения различий между группами. Линейная регрессия использовалась для оценки предикторов, связанных со зна-

нием рака полости рта. Любое обнаруженное различие и/или взаимосвязь считалось значимым при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом, разница в общей осведомленности о раке полости рта между студентами до прохождения цикла «Онкология» и после была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Наибольшая разница наблюдалась, когда студентов спрашивали: «Знаете ли Вы как понять, что у пациента рак ротовой полости?», поскольку только 37 (28,6%) студентов ответили положительно до цикла, а после — 124 (96,1%). Большинство (> 90%) студентов-стоматологов смогли определить факторы риска рака полости рта еще до прохождения цикла. До изучения «Онкологии» более 50% студентов не указывали такую локализацию рака, как небо и слизистая внутренней стороны щек. А также всего лишь 20% студентов знали о такой процедуре, как биопсия. В целом, более высокий процент студентов стоматологического факультета знал признаки и симптомы рака полости рта после прохождения цикла по дисциплине «Онкология».

### ОБСУЖДЕНИЕ

В 2022 году в России было зарегистрировано более 24 тысяч новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи (злокачественные новообразования губы, полости рта, глотки и гортани). По статистике, в 60% случаев рак головы и шеи выявляется на поздней стадии заболевания, 60% пациентов умирают в течение пяти лет [20]. Осведомленность стоматологов о факторах риска онкологических заболеваний полости рта и в целом органов головы и шеи могут помочь предотвратить обнаружение данных заболеваний на поздних стадиях и улучшить показатели выживаемости среди пациентов. Было проведено множество исследований по всему миру, в которых изучали осведомленность стоматологов о профилактике и ранней диагностике онкологических заболеваний головы и шеи.

Обзор литературы выявил неудовлетворенность учебной программой и даже отсутствие такой дисциплины, как «Онкология» на стоматологическом факультете во многих университетах. Например, в Турции в 2022 году провели кросс-опросное исследование у студентов стоматологического факультета. В исследовании участвовало 311 студентов, которые отвечали на 48 вопросов. Вопросы были направлены на выявления знаний о факторах риска рака полости рта, диагностику рака, действия врача при обнаружении рака. Настоящее исследование показало, что будущие стоматологи не имели достаточных знаний о факторах риска рака полости рта, а также не хватало знаний, чтобы при осмотре полости рта заподозрить онкологическое заболевание. Одним из основных выводов является то, что существует необходимость в более структурированной учебной программе с большим акцентом на ранние признаки и факторы риска рака полости рта у стоматологов [21]. Еще одно

исследование в 2023 году провели в Индии. Анкетирование проводилось среди 193 студентов стоматологического факультета и 218 студентов лечебного факультета, которые должны были ответить на 19 вопросов. Знания о раке полости рта оценивались путем включения вопросов о клинической картине заболеваний, этиологических факторах, осведомленности об изменениях, связанных со слизистой оболочкой, таких как лейкоплакия, диагностических процедур для раннего выявления рака полости рта. По результатам, конечно, онконастороженность и выявление рака полости рта были выше у студентов, будущих стоматологов, чем у будущих врачей общей практики, однако уровень знания остается на невысоком уровне и требует дополнительного обучения [22]. В Европе в 2021 году провели исследование не среди студентов, а среди управляющих стоматологическими школами. Анкета, состоящая из 20 вопросов о содержании учебных программ и методов обучения, была распространена среди деканов всех 234 членов Ассоциации стоматологического образования в Европе. По результатам исследования: все стоматологические школы включали в свои учебные программы практику скрининга рака головы и шеи. Изучение вируса папилломы человека (ВПЧ) как фактора риска рака ротоглотки был включен в 94% учебных программ, и 87% также содержали информацию о стратегиях профилактики рака, связанного с ВПЧ. Только треть учебных программ (35%) имела специальный курс, охватывающий изучение онкологических заболеваний головы и шеи. Учебные программы по раку головы и шеи демонстрируют значительные различия в европейских стоматологических школах. Разработка единой учебной программы, подходящей для всех европейских стоматологических школ, кажется оправданной [23]. Результаты нашего исследования не противоречат выводам в других исследованиях.

Стоматолог — это врач который может заметить первые признаки онкологического заболевания в области головы и шеи и помочь правильно направить пациента на дальнейшее обследование и лечение. Онконастороженность

стоматолога поможет обратить внимание на такие симптомы, как необычные болящие язвы во рту, длительное кровотечение из десен, необычные опухоли или утолщения в области рта и шеи, постоянные боли в области лица или шеи, изменения в расцветке слизистой оболочки рта, а также затрудненное глотание или жевание. Знание онкологии позволяет стоматологам оказывать качественную медицинскую помощь, предупреждать развитие опухолей и сохранять здоровье своих пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующие стоматологи играют ключевую роль в диагностике рака полости рта и в целом онкологических заболеваний головы и шеи. Знания и осведомленность студентов стоматологов о ранних признаках рака должны изучаться в университете. Кроме того, обучение будущих стоматологов должно включать важные аспекты междисциплинарного взаимодействия, позволяющего эффективно работать с коллегами из других областей медицины, такими как онкологи, челюстно-лицевые хирурги. Формируя такие навыки, мы сможем создать более комплексный подход к уходу за пациентами и улучшить результаты лечения. Таким образом, интеграция дисциплины онкологии в образовательные программы стоматологических факультетов поможет сформировать новое поколение врачей, способных незамедлительно реагировать на тревожные симптомы и направлять пациентов на дальнейшее обследование и лечение вовремя. Сформированный таким образом подход не только способствует улучшению здоровья пациентов, но и повышает общий уровень осведомленности о серьезности онкологических заболеваний.

Для будущих исследований мы предлагаем провести широкомасштабное межуниверситетское исследование для оценки знаний студентов-стоматологов о раке головы и шеи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Gormley M., Creaney G., Schache A., et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J* 2022;233(9):780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
3. Tasoulas J., Farquhar D.R., Sheth S., et al. Poor oral health influences head and neck cancer patient survival: an International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2024;116(1):105–114. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad156>
4. Thakral A., Lee J.J., Hou T., et al. Smoking and alcohol by HPV status in head and neck cancer: a Mendelian randomization study. *Nat Commun* 2024;15(1):7835. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51679-x>
5. Tan R., Zhu X., Sun Y., et al. The association of HBV infection and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2024;24(1):225. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-11967-7>
6. Radman M., Glavina A., Sabol I., et al. Knowledge of Oral Cancer among the Fourth and Fifth Year Dental Students. *Acta Stomatol Croat*. 2018;52(4):340–347. <https://doi.org/10.15644/asc52/4/8>
7. Hoffman M.J., Hale D.D., Hale E.W. Patient Characteristics in Oral Cancer Staging. *Front Oral Health* 2022;3:923032. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.923032>

8. Tunç S.K., Toprak M.E., Yüce E., et al. Comparison of knowledge, awareness, and behaviors toward oral cancer among dental students and dentists: an online cross-sectional questionnaire in Türkiye. *BMC Oral Health* 2024;24(1):502. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04241-6>
9. Rai P., Goh C.E., Seah F., et al. Oral Cancer Awareness of Tertiary Education Students and General Public in Singapore. *Int Dent J* 2023;73(5):651–658. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.11.021>
10. Shamala A., Halboub E., Al-Maweri S.A., et al. Oral cancer knowledge, attitudes, and practices among senior dental students in Yemen: a multi-institution study. *BMC Oral Health* 2023;23(1):435. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03149-x>
11. Ozdemir-Ozenen D., Tanriover O., Ozenen G., et al. Dental Education for Prevention of Oral Cancer in Turkey: Needs for Changing the Curriculum. *J Canc Educ* 2022;37(5):1496–1503. <https://doi.org/10.1007/s13187-021-01989-1>
12. Sallam M., Al-Fraihat E., Dababseh D., et al. Dental students' awareness and attitudes toward HPV-related oral cancer: a cross sectional study at the University of Jordan. *BMC Oral Health* 2019;19(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0864-8>
13. Jafer M., Crutzen R., Moafa I., et al. What Do Dentists and Dental Students Think of Oral Cancer and Its Control and Prevention Strategies? A Qualitative Study in Jazan Dental School. *J Cancer Educ* 2021;36(1):134–142. <https://doi.org/10.1007/s13187-019-01609-z>
14. Dixit A., Parekh N.H., Anand R., et al. An Online Survey to Examine the Dental Students Awareness, Knowledge, Prevention and Early Detection of Oral Cancer. *J Pharm Bioallied Sci* 2023;15(Suppl 2):S984–S986. [https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_258\\_23](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_258_23)
15. Sharma P., Wadhwan V. Appraisal of elementary knowledge and awareness of oral cancer among dental and medical undergraduates. *Indian journal of dental research*. *Indian J Dent Res* 2023;34(3):312–316. [https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr\\_1070\\_21](https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_1070_21)
16. Poelman M.R., Brand H.S., Foppen L., et al. Evaluation of head and neck cancer education at European dental schools. *Eur J Dent Educ* 2022;26(2):239–247. <https://doi.org/10.1111/eje.12692>
17. Kanmodi K.K., Fagbule O.F., Ogbeide M.E., et al. Knowledge of senior secondary school students in Nigeria about Head and Neck Cancer: Implications on prevention strategies. *Malawi Med J* 2022;34(3):162–169. <https://doi.org/10.4314/mmj.v34i3.4>
18. Киселева А.Э., Анцупова М.А., Фатьянова А.С. и соавт. Инновационное образование будущих онкологов РФ. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s1):80–84. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-80-84>
19. Сериков В.С. Оценка осведомленности о проявлениях онкологии полости рта среди студентов-стоматологов. *Азимут научных исследований: педагогика и психология* 2021;10(3):247–249. <https://doi.org/10.26140/anip-2021-1003-0062>
20. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал* 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>
21. Ozdemir-Ozenen, D., Tanriover, O., Ozenen, G., et al. Dental Education for Prevention of Oral Cancer in Turkey: Needs for Changing the Curriculum. *J Canc Educ* 2022;37(5):1496–1503. (2022). <https://doi.org/10.1007/s13187-021-01989-1>
22. Sharma P., Wadhwan V. Appraisal of Elementary Knowledge and Awareness of Oral Cancer among Dental and Medical Undergraduates. *Indian J Dent Res* 2023;34(3):312–316. [https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr\\_1070\\_21](https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_1070_21)
23. Poelman MR, Brand HS, Foppen L, de Visscher JGAM, Jager DHJ. Evaluation of head and neck cancer education at European dental schools. *Eur J Dent Educ* 2022;26(2):239–247. <https://doi.org/10.1111/eje.12692>

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Киселева А.Э.:** сбор и обработка материалов, написание текста статьи;

**Анцупова М.А.:** написание текста статьи, статистическая обработка;

**Фатьянова А.С.:** редактирование текста статьи;

**Быков И.И.:** редактирование текста статьи;

**Решетов И.В.:** концепция и дизайн исследования

#### ORCID АВТОРОВ

**Киселева Алевтина Эдуардовна**

<https://orcid.org/0000-0002-6930-1261>

**Анцупова Марина Андреевна**

<https://orcid.org/0000-0002-4632-1446>

**Фатьянова Анастасия Сергеевна**

<https://orcid.org/0000-0002-5004-8307>

**Быков Игорь Игоревич**

<https://orcid.org/0000-0001-8391-8885>

**Решетов Игорь Владимирович**

<https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

**Конфликт интересов отсутствует.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-84-89>

## Профессиональная психологическая подготовка врачей-онкологов: мастер-класс

В. А. Чулкова<sup>1</sup>, Е. В. Пестерева<sup>1,2,3</sup>, Г. А. Ткаченко<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Минздрава России; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

<sup>3</sup> ВГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., 2;

<sup>4</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

<sup>5</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А

**Для корреспонденции:** Ткаченко Галина Андреевна [mitg71@mail.ru](mailto:mitg71@mail.ru)

В рамках Российского онкологического конгресса проводились мастер-классы, общая цель которых — повышение профессиональной психологической подготовки врача-онколога.

В 2021 году мастер-класс «Как говорить с больным и его родственниками или основные положения общения врача с онкологическим пациентом и его родственниками» знакомил врачей с основными положениями общения врача с онкологическим пациентом и его родственниками: затрагивались вопросы смысла общения врача с пациентом, обсуждались составные части взаимодействия врача-онколога с больным и его родственниками, а также обращалось внимание на адекватное информирование больного и коммуникативные навыки врача при взаимодействии. При проведении мастер-класса использовались мини-лекции и обсуждались примеры из практики.

В 2022 году мастер-класс «Профессиональная позиция и коммуникативные навыки врача-онколога» был ориентирован на обсуждение с врачами особенностей профессионального взаимодействия с пациентами: рассмотрены вопросы профессиональной и непрофессиональной позиции врача-онколога, обсуждались какие личные потребности реализует врач в процессе взаимодействия с пациентом и как это противоречит его профессиональной позиции. Наряду с мини-лекциями и обсуждением примеров из практики, использовались ролевые игры. Результатом обсуждения явилось осознание и понимание врачами, что для эффективного взаимодействия с пациентами владеть только коммуникативными техниками недостаточно.

В 2023 году на мастер-классе «Эмпатия в работе врача-онколога» обсуждалось значение коммуникативного навыка эмпатии в профессиональном взаимодействии врача с онкологическими пациентами: определение эмпатии, необходимость ее в работе врача-онколога, каким образом проявляется эмпатия в вербальном и невербальном поведении, является ли эмпатия врожденным качеством или навыком, которому можно обучиться, связь эмпатии с эмоциональным интеллектом и существует ли связь эмпатии с эмоциональным выгоранием. В ролевых играх были продемонстрированы реальные клинические случаи эффективного и неэффективного взаимодействия врача и пациента, в основе которого лежало присутствие или отсутствие эмпатии.

**Ключевые слова:** врач-онколог, пациент, лечение, профессиональное взаимодействие, информирование, эмоциональная поддержка, эмоциональное выгорание, профессиональная позиция, коммуникативные навыки.

**Для цитирования:** Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Ткаченко Г.А. Профессиональная психологическая подготовка врачей-онкологов: мастер-класс. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):84–89. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-84-89>

.....

Проблема взаимоотношения врача и пациента актуальна на протяжении всей истории медицины и остается таковой в настоящее время. Так, отмечается, что содержанием жалоб от населения в инстанции, связанные с медицинской деятельностью, в большинстве случаев являются не претензии к медицинской диагностике и лечению заболеваний, а невнимание врачей к больному, отсутствие у него адекватной информации о болезни, получаемой от врача, рассогласованность в действиях

и словах различных специалистов во взаимодействии врача с пациентом [1]. Таким образом, если за результатами лечения упускаются психологические аспекты врачебной деятельности, то следствием этого является снижение качества медицинского обслуживания.

В рамках Российского онкологического конгресса (РОК-2021, РОК-2022, РОК-2023, г. Москва) проводились мастер-классы, общая цель которых — повышение профессиональной психологической подготовки врача-онколога.

В 2021 году прошёл мастер-класс «Как говорить с больным и его родственниками или основные положения общения врача с онкологическим пациентом и его родственниками». Уже само название мастер-класса подчеркивает, что каждое взаимодействие врача и больного индивидуально и уникально, поэтому на мастер-классе невозможно рассмотреть все случаи этого взаимодействия, но есть положения, которые могут быть ориентиром для врача в каждом конкретном случае. Кстати, на это указывал основоположник отечественной онкологии Н.Н. Петров (1876 г. — 1964 г.): «Больной — это всегда человеческая личность, со всеми ее сложными переживаниями, а отнюдь не безличный случай» [2].

Одно из положений общения врача с онкологическим пациентом состоит в том, что невозможно лечить больного, не взаимодействуя и не общаясь с ним. Общаться — это значит делать что-то общее. Для врача и для больного этим общим является лечение. Лечение — это особый вид деятельности по преодолению заболевания и его последствий, в которую включены и врач, и пациент, проявляющий при этом свою индивидуальность и активность [3].

Следующие положения во взаимодействии врача и пациента заключаются в том, что врачу важно понимать ситуацию онкологического заболевания и состояние больного, то есть врачу-онкологу необходимо учитывать, что:

- Ситуация онкологического заболевания сопровождается сверхсильными переживаниями больного, но только в процессе переживаний возможно принятие пациентом происходящего: благодаря переживаниям больной приспосабливается к изменившейся жизненной ситуации.
- Ситуация онкологического заболевания разрушает стабильную привычную картину мира человека (которая была до болезни) и является потенциально травмирующей ситуацией может быть симптоматика как непсихотического уровня (по типу невротических срывов), так и психотического (например, острая реакция на стресс в связи с информацией о диагнозе с витальной угрозой). Следует отметить, что данная психогенная симптоматика нередко выполняет защитную функцию в условиях непосредственной угрозы жизни, а ее отсутствие, напротив, повышает риск психологической травматизации больного и возникновения отставленных болезненных состояний [4]

При взаимодействии с пациентом врач решает следующие задачи: информирование больного, ориентированное на его психологическое состояние, и эмоциональная поддержка больного. Не бывает так, чтобы сначала врач проинформировал больного о заболевании, а потом эмоционально поддержал — это одновременный процесс.

В процессе информирования врач может, как поддерживать, так и усугубить состояние больного, когда возникает ситуация, что общение с врачом для пациента тяжелее, чем лечение вплоть до того, что ему страшен не сколько рак, сколько контакт с врачом. Примером такого общения служат слова одной пациентки: «На самом деле стресс

получила не от диагноза по большей мере, а от отношения врача».

Информирование осуществляется в режиме постоянного взаимодействия врача и пациента в процессе лечения, и оно не является однократным. При адекватном информировании происходит разделение ответственности между врачом и пациентом: за что отвечает врач, и за что несет ответственность сам пациент, если мы говорим об активном участии пациента в процессе лечения. Врач ответственен за осуществление своей профессиональной деятельности (диагностика, лечение, амбулаторное наблюдение и др.), которая включает в себя ее психологические аспекты. Пациент ответственен за то, насколько он включен в процесс лечения — насколько мотивирован на лечение, как он выполняет рекомендации врача, за свое отношение к лечению, за свой образ жизни в процессе лечения. Процесс лечения предполагает коалицию врача и пациента, поскольку они вместе делают общее дело. Даже если у пациента может быть субъективное представление о болезни и лечении, навеянное мифами, предрассудками, собственными страхами (это представление не всегда адекватно), врачу важно не критиковать пациента и не поддерживать его видение болезни и лечения, а предложить медицинский подход к лечению заболевания.

В процессе информирования, как указывалось выше, врач осуществляет эмоциональную поддержку больного, которая состоит в понимании им состояния пациента, признании нормальности его чувств, какими бы они не были, и в выражении ему сочувствия, проявляемом вербально и невербально.

Человек в ситуации болезни стремится организовать себе пространство внешней поддержки, и в этой связи он нередко выделяет одного — двух родственников, с которыми у него доверительные отношения. Близкие для больного люди — это те, с кем он так или иначе совещается по поводу своего лечения, те, кому больной озвучивает свои опасения и ожидания. Эти родственники информированы о диагнозе больного и стремятся быть в курсе всех нюансов его лечения. При этом они хотят взаимодействовать с врачом. Таким образом, общение с такими родственниками больного становится неотъемлемой частью работы врача.

Для чего врачу нужно общаться с родственниками больного, разве им недостаточно того, что рассказывает сам больной? И у больного, и у родственника формируется субъективная картина болезни, которая основана на информации о заболевании. Нередко бывает так, что больной «дозирует», бессознательно используя психологическую защиту, информацию о заболевании для родственника. В результате у родственника не всегда реалистичная информация о болезни близкого, он не понимает всей сложности ситуации и в соответствие с этим стоит свое взаимодействие с ним. А бывает, что родственник читается различной популистической медицинской и психологической информацией и активно обращается за помощью к врачам различных клиник, целителям, психологам (причем нередко это происходит за спиной больного),

такое восприятие заболевания и поведение родственника усугубляет состояние больного. В том и другом случае взаимодействие больного и его родственника происходит из разных реальностей, что ещё больше нарушает психическое равновесие больного. Таким образом, если больной и его родственник ориентируются на информацию, полученную от лечащего врача, то поддержка родственника будет более адекватной и качественной.

Врач, информируя больного, учит его жить в условиях болезни. Врач, информируя родственника, учит его жить с больным, так как для врача важно, чтобы родственник направил свою энергию на помощь больному в лечении, а не на оспаривание своего взгляда на лечения.

Лечение — это вид деятельности по преодолению заболевания и его последствий, в который включены и врач, и пациент, и нередко родственник больного. В триаде «врач — больной — родственник» каждый выполняет свою функцию и каждый несет свою ответственность. При этом родственник несет ответственность за эмоциональную поддержку больного, которая основана на адекватном понимании состояния больного, а также нередко за организацию посещения врача (сопровождение), помощь в быту.

Следует отметить, что родственник не является полноценным членом этой триады: главным субъектом внимания врача является больной. Если родственник стремится разговаривать с врачом за больного, то врачу нужно определить — «кто для него в данный момент является главным во взаимодействии?», «является ли поведение родственника поддерживающим в данной ситуации, а не заменяющим пациента в общении?» — и корректно показать это родственнику, ведь родственник не лечится сам и не лечит больного.

В 2022 году мастер класс «Профессиональная позиция и коммуникативные навыки врача-онколога» был ориентирован на обсуждение с врачами особенностей профессионального взаимодействия с пациентами.

В любом взаимодействии, в том числе профессиональном, всегда проявляется личность человека (его темперамент, характер, какие-то личностные свойства, убеждения и ценности). При этом следует иметь в виду, что личность человека многогранна — это не набор отдельных его качеств и свойств, а целостная многогранная структура.

В психологии имеются различные описания структуры личности: З. Фрейд (Ид, Эго, Супер-Эго), К. Юнг (Персона/Маска, Тень, Анима/Анимус, Самость), У. Джеймс (Физическая личность, Социальная личность, Духовная личность), С.Л. Рубинштейн (направленность личности, задатки и способности, темперамент и характер), Э. Берн (три Эго-состояния: Ребенок — Родитель — Взрослый), Б.Г. Ананьев (Индивид, Субъект деятельности, Личность, Индивидуальность) и др.

Для объяснения взаимодействия между людьми, в том числе профессионального, обратимся к идее о сублимностях Р. Ассаджоли, которая показывает, что человек в своем внутреннем пространстве не одномерен, а имеет разные сублимности (например, критик, наставник, жертва, спасатель и др.), каждая из которых характеризуется сво-

ими мыслями, установками, чувствами, поведением [5]. Так, на мастер-классе, отвечая на вопрос «Кто я в профессии по отношению к больному?», врачи-онкологи дали следующие ответы — «хороший человек», «эксперт», «спасатель», «начальник», «исследователь», «экспериментатор», «учитель, который знает, как жить человеку в ситуации болезни», «специалист, тянущий лямку» и др. Да, врач в профессиональной деятельности может проявляться через «спасателя», «наставника», «строгую руководителя» и даже «родителя». Однако, если «врач — начальник», то это совершенно другие отношения с пациентом, чем, когда «врач — спасатель» или «врач — исследователь». С эти невозможно не согласиться.

Кроме того, профессиональная деятельность для любого человека — это сфера удовлетворения его различных потребностей, таких как материальное благополучие, уважение окружающих и самоуважение, социальный статус, общение в профессиональной среде, самореализация. Врач, исходя из различных сублимностей, удовлетворяет разные потребности (осознаваемые или неосознаваемые): например, «врач начальник», скорее всего, удовлетворяет свою потребность в доминировании и во власти, «врач-спасатель» — в значимости и нужности. Все эти потребности не чужды человеку. Но, если врач во взаимодействии с больным фокусирован, прежде всего, на своих потребностях, то он не может психологически заботиться о своем пациенте.

Профессия, являясь сферой удовлетворения потребностей, имеет и смысловую составляющую для человека. Сужение своей профессиональной деятельности только до конкретного навыка или только до зарабатывания денег лишает человека смысловой составляющей его работы. Иначе говоря, смысловая составляющая профессии позволяет специалисту не фокусироваться только на своих личных потребностях и учитывать во взаимодействии личность другого человека — больного, включая особенности его ситуации и его состояние в этой ситуации. Это и есть профессиональная позиция.

Профессиональная позиция — это сложное и не до конца разработанное понятие, которое в настоящее время носит скорее описательный характер. Профессиональная позиция врача — это интегральная характеристика личности, которая проявляется в отношении врача к своей профессии и к себе как к специалисту, она обуславливает определенные способы самореализации врача в профессиональной среде. Именно профессиональная позиция дает врачу устойчивость в общении с каждым пациентом.

Профессиональная позиция не является жесткой конструкцией, она формируется у врача, начиная с обучения в медицинском вузе, в течение всей профессиональной жизни за счет собственной рефлексии специалиста («Кто я как врач?» «Каков смысл моей работы врачом?»).

Профессиональная позиция, включающая осознание врачом значение взаимодействия с пациентом и своей роли в этом взаимодействии, осознание и разделение ответственности между врачом и пациентом, знание врачом эмоциональных реакций и психологических трудностей

больного в процессе лечения, — это основа эффективного взаимодействия с больным. Владение же профессиональными коммуникативными навыками является «инструментом», с помощью которых врач осуществляет общение с пациентом.

В рамках мастер-класса были выделены и обсуждались такие коммуникативные навыки как присутствие, эмпатия, разделение чувств, пространственные и временные границы [6].

Присутствие, являясь важнейшим условием контакта, включает в себя не только физическое присутствие (рядом, в одном помещении), но и психологическое, которое подразумевает включенность в ситуацию пациента в настоящий момент. На мастер-классе была использована ролевая игра, иллюстрирующая психологическое отсутствие (не присутствие) врача: врач, предлагая больному рассказать о заболевании, его симптомах и самочувствии, как бы слушает пациента и одновременно может, заполняя медицинскую карту предыдущего пациента. В процессе обсуждения случая врачи отметили, что, если врач психологически полностью сосредоточен на конкретном пациенте, не отвлекаясь на внешние (звонки, обращение коллег и др.) и внутренние (мысли о незавершенных личных проблемах) факторы, то это отражается на качестве общения, особенно это актуально в ситуациях лимита времени.

Эмпатия. По роду своей профессиональной деятельности перед врачом стоит психологическая задача — выстроить взаимоотношения со страдающей личностью. Врачу необходимо стремиться к психологическому пониманию больного. Это становится возможным при наличии у него эмпатии (от греч. *empathia* — сопереживание). Эмпатию можно определить как способность «поставить себя на место другого человека». Обсуждение данного коммуникативного навыка на мастер-классе вызвало у врачей-онкологов много вопросов: «Является ли эмпатия врожденным качеством?», «Если эмпатия является навыком, то, как ему можно научиться?», «Как эмпатия проявляется на вербальном и невербальном уровнях?», «Существует ли связь эмпатии и эмоционального выгорания?». В ходе дискуссии было предложено обсудить более подробно значение эмпатии в профессиональном взаимодействии врача с онкологическими пациентами на мастер-классе следующего года.

Разделение чувств. Врач-онколог находится в одной ситуации с пациентом, которая наполнена сверхсильными переживаниями больного, и он произвольно вовлекается в эти переживания. Эмпатически понимая чувства пациента и выражая ему сочувствие, врачу также необходимо осознавать свои чувства и переживания, возникающие в процессе взаимодействия с пациентом.

Врачу важно не только осознавать свои чувства, но и уметь их конструктивно выражать. На мастер-классе был проиллюстрирован случай, когда врач в разговоре с больным, испытывая сильное эмоциональное напряжение, вызванное различными внешними и внутренними причинами, не может сдержать свое напряжение, и выра-

жает его неконструктивно. Например, повышает голос на больного, резко прекращает разговор или показывает неуместность чувств, вопросов больного и т. п. После этого, как правило, у врача возникает не всегда осознаваемое чувство вины, которое он пытается рационализировать (объяснить свою несдержанность приемлемым для себя способом, например, «врач ведь тоже человек»). Проблема состоит не в том, что врач не имеет право иметь чувства, а в том, что он должен уметь их конструктивно выражать при взаимодействии с больным.

Таким образом, общаясь с онкологическим больным, врачу важно уметь отделять свои чувства от чувств пациента. Процесс разделения чувств непростой, ему предшествует их осознание и понимание, что напрямую связано со способностью специалиста к рефлексии.

Пространственные и временные границы. Осмотр врачом больного и беседа с ним всегда происходит в каком-то помещении, поэтому врачу важно учитывать соответствие выбранного места целям беседы. Обозначенное пространство для взаимодействия с больным позволяет врачу быть более включенным в это взаимодействие. Пренебрежение врачом места нередко приводит к ненормированному и неформальному разговору с больным, вследствие которых врач может стать объектом манипуляции со стороны больного.

Практикующие врачи нередко жалуются на нехватку времени для бесед с больным. За этим может стоять опасение врача быть втянутым в длительный, неконструктивный и незапланированный разговор с больным. При этом врач испытывает естественное раздражение, так как у него нарушается распорядок рабочего дня: в данный момент у него нет времени, и он не готов беседовать на волнующую больного тему. На мастер-классе были продемонстрированы случаи, показывающие, что обозначение врачом временных границ взаимодействия с пациентом может помочь врачу справиться с этой проблемой.

Еще одной распространенной проблемой, встречающейся во взаимодействии врача с пациентом, является трудность завершения разговора с больным, даже если он происходит в отведенное для этого время. В данном случае врач сталкивается с проблемой неумения отказать другому человеку, особенно если это тяжело больной человек, и сказать ему «нет». В основе трудностей врача могут лежать его психологические проблемы, свидетельствующие о личностной неуверенности. Подчеркиваем, что речь идет не о профессиональной неуверенности, а именно о личностной, которая проявляется в его профессиональном взаимодействии. Это может быть также связано с проблемой установления личных границ, в том числе временных. Эти процессы, как правило, человеком не осознаются, но болезненно переживаются в виде ощущений, что его «используют».

Таким образом, на мастер-классе, наряду с мини-лекциями, использовались ролевые игры, которые демонстрировали как отсутствие, так и эффективное использование того или иного коммуникативного навыка. Использование на мастер-классе ролевых игр наглядно-

показало необходимость и важность владения врачом профессиональными психологическими коммуникативными навыками.

В 2023 году прошел мастер-класс «Эмпатия в работе врача-онколога», целью которого являлось определение и обсуждение значения коммуникативного навыка эмпатии в профессиональном взаимодействии врача с онкологическими пациентами. Выбор данной темы мастер-класса был обусловлен выраженным интересом врачей-онкологов к феномену эмпатии на предыдущем мастер-классе (РОК-2022).

Эмпатия — это способность понимать другого человека, а не оценивать его, сочувствовать ему и принимать его чувства в расчет. В отличие от симпатии и антипатии, которые являются оценочными суждениями по отношению к другому человеку (нравится — не нравится), эмпатия — это безоценочное суждение: врач видит, понимает эмоции и реакции больного в ситуации заболевания, но не оценивает, хороши они или плохи, нравятся ему или нет.

Эмпатия включает в себя понимание чувств и трудностей другого человека и понимание происходит на уровне того, что, хотя мы все разные, тем не менее мы все являемся людьми, и все человеческое нам понятно.

Американский психотерапевт Карл Роджерс писал [7]: «Быть эмпатичным — это значит воспринимать внутреннюю систему координат другого человека, сохраняя точность, эмоциональные компоненты и значения, принадлежащие этому человеку, как будто сам им являешься, но при этом ни в коем случае не забывая об условии «как будто». Таким образом, это означает ощущать боль или радость другого человека так, как он их ощущает, и ощущать их причины так, как ощущает их он, при этом никогда не забывая, что это именно «как будто» — как будто я был ранен, как будто я радовался и тому подобное. Если это «как будто» утрачивается, происходит идентификация».

Эмпатия позволяет видеть и понимать не только внешне проявляемое поведение пациента, но и его внутреннее состояние, которое явно не проявляется. Существует два вида внешнего поведения человека: невербально и вербально:

- Невербальное поведение включает в себя позу, жесты, мимику, взгляд, кивки головы и т. д., то есть «язык тела». Необходимо учитывать, что невербальное поведение менее осознаваемое, поэтому оно более правдиво. Так, врач в процессе беседы, наблюдая за пациентом, может получить информацию о его состоянии. Следует подчеркнуть, что взаимодействие всегда двухстороннее: больной тоже может «считывать» информацию по невербальным реакциям врача: отведенный в сторону взгляд, мрачные интонации в голосе, которые могут быть обусловлены усталостью врача или последствием разговора с другим пациентом, личными проблемами врача — всё это может быть замечено больным и влиять на состояние пациента и на контакт. Онкологические больные очень чуткие к невербальному поведению врача: грустный взгляд, удивленные глаза при осмотре пациента или выразительный взгляд в сторону коллег

или родственников — всё это воспринимается нередко больными как «приговор».

- Вербальное поведение подразумевает словесное общение: вопросы, ответы, то есть разговор, беседу.

Внешнее поведение — это то, что можно наблюдать. Однако внешнее поведение не всегда соответствует внутреннему состоянию человека, его чувствам, мыслям, намерениям. Например, больной может не выразить словами свои страхи и тревоги по поводу того, что увидел, наблюдая за поведением врача, но он проинтерпретировал (внутри себя) увиденное как устрашающую для себя информацию. Также не все вопросы, которые задает больной, следует воспринимать врачу однозначно. Например, за вопросом: «Сколько мне осталось жить?» — скрывается не желание больного услышать конкретные сроки своей жизни, а предложение поговорить о болезни и услышать поддерживающие слова врача. Врачу важно слышать, что стоит за невербальными и вербальными сообщениями больного. Именно наличие эмпатии у врача позволяет ему строить адекватные отношения с пациентом и оказывать ему психологическую поддержку.

Таким образом, эмпатия для врача является необходимой составляющей его профессионализма: от врача требуется психологическое понимание больного при выстраивании с ним отношений, что отражается на психологическом состоянии больного. Психологическое состояние больного, в свою очередь, влияет на эффективность и нередко на результат лечения, качество жизни больного в процессе лечения. С помощью эмпатии врач может: эмоционально поддержать пациента, помочь пациенту осознать и выразить свои чувства, признать их нормальность в ситуации заболевания, дать понять, что он страдает пациенту.

Эмпатия — это врожденное качество или коммуникативный навык, которому можно научиться? Считается, что каждый человек в той или иной мере обладает эмпатией, даже если она очень слабо выражена. Также установлено, что эмпатическая способность человека в течение жизни может развиваться.

Эмпатия и эмоциональный интеллект. Профессиональной деятельностью врача требует интеллектуальных усилий. Интеллект — интегральная характеристика личности. Выделяют разные виды интеллекта: когнитивный, телесный, эмоциональный, социальный. Основопологающей характеристикой интеллекта является духовный интеллект, содержание которого проявляется в способности человека поступать мудро, иметь сострадание, находиться в спокойном состоянии при любых обстоятельствах, находить смысл своей деятельности.

Эмпатия имеет непосредственную связь с эмоциональным интеллектом, который проявляется в способности человека осознавать свои эмоции, обозначать их (называть мысленно) и управлять ими. Именно осознание и обозначение врачом своих эмоций, а также управление ими (например, переключение одних эмоций на другие), а не «застывание» на них препятствуют его эмоциональному выгоранию.

Эмоциональное выгорание — это выработанный личностью механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия: отчасти симптоматика выгорания позволяет специалисту дозировать свои энергетические ресурсы. Исследование авторов [1] показывает, что у врачей-онкологов наиболее сформирована фаза резистенции (от лат. *resistentia* — сопротивление), которая проявляется в виде «неадекватного избирательного реагирования» (у врачей преобладала тенденция ограничивать эмоциональную отдачу за счет выборочного реагирования в процессе взаимодействия с больными по принципу «нравится — не нравится»), «расширение сферы экономии эмоций» (эмоциональное поведение по типу избирательность эмоционального реагирования проявлялось не только на работе, но и в других сферах жизни врача), «редукция профессиональной деятельности» (врач, в целом, стремился сократить обязанности, требующие эмоциональных затрат).

В заключение хочется отметить, что проведение мастер-классов с врачами-онкологами в рамках Российского онкологического конгресса является пионерским проектом. В этой связи ведущим мастер-классы была

важна обратная связь врачей, чтобы в дальнейшем корректировать темы и формы проведения встреч. Обратная связь с участниками осуществлялась в виде вопросов после завершения мастер-классов, писем по электронной почте, отзывов среди их коллег и участия в последующих мастер-классах.

Обратная связь врачей-онкологов показала:

- интерес к рассматриваемым темам, что свидетельствовало о наличии у врачей трудностей в профессиональном взаимодействии и огромном желании их преодолеть.
- форма обучения через мастер-классы является для врачей наиболее приемлемой, так как они могут высказывать свое мнение, обсуждать его, выражать свои чувства в связи с демонстрацией случаев из практики.
- некоторые участники делились тем, что после прохождения мастер-классов, несмотря на увеличение рабочей нагрузки, стали меньше уставать. Это еще раз подчеркивает, что понимание врачом своих профессиональных трудностей и проблем, возникающих при общении с пациентом, способствует осознанному выбору врачом той или иной стратегии поведения с пациентом.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Карпова Э.Б. и соавт. Эмоциональное выгорание и вопросы профессиональной психологической подготовки врачей-онкологов. Вопросы онкологии 2020;66(2):127–133. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-2-127-134>
2. Петров Н.Н. «Вопросы хирургической деонтологии», - Л.,1945. - 48 с.
3. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Психология отношений. Концепция В.Н. Мясищева и медицинская психология. - СПб.: Сенсор, 1999. -76 с.
4. Александровский Ю.А., Лобастов О.С., Спивак Л.И., Шукин Б.П. «Психогении в экстремальных условиях». Александровский Ю. А «Реакции на катастрофические события». М. 1991. -96с.
5. Ассаджиоли Р. Психосинтез. Принципы и техники. Пер. с англ. Е. Перовой. - М.: Изд-во ЭКСМО- Пресс, 2002. -416 с.
6. Чулкова В.А., Пестерева Е. В, Комяков И.П. и соавт. Профессиональная позиция врача-онколога. Учебное пособие. - СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2014. -28 с.
7. Мастерство психологического консультирования. Институт психотерапии и консультирования «Гармония» под ред. А. А. Бадхена, А. М. Родиной. СПб.: ООО Береста», 2004. -184 с.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Чулкова В.А.:** научное руководство, написание текста статьи, критическая оценка интеллектуального содержания статьи.

**Пестерева Е.В.:** обоснование написания статьи, разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

**Ткаченко Г.А.:** редактирование окончательного варианта статьи

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## ORCID АВТОРОВ

**Чулкова Валентина Алексеевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-3213-1294>

**Пестерева Елена Викторовна**  
<https://orcid.org/0009-0000-5790-3698>

**Ткаченко Галина Андреевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**XXVIII**

РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС 2024

# ТЕЗИСЫ

## постерных докладов и принятые к публикации

91	Тезисы, отобранные из заявок на доклады
99	Меланома и опухоли кожи
102	Рак молочной железы
129	Рак легкого
135	Опухоли желудочно-кишечного тракта
149	Онкогинекология
159	Онкоурология
173	Онкохирургия
181	Нейроонкология
189	Опухоли головы и шеи
195	Онкогематология
196	Онкогенетика
203	Саркомы
204	Сопроводительная терапия и онкопсихология
208	Экспериментальная онкология
215	Морфология опухолей
217	Лучевая терапия
223	Эпидемиология и аспекты организации здравоохранения
226	Другое
230	Детская онкология

■ Тезисы, отобранные из заявок на доклады

## ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

В.А. Суворов

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

**Эл. почта:** [oncologist.suvorov@gmail.com](mailto:oncologist.suvorov@gmail.com)

**Цель:** выявление и оценка взаимосвязи факторов, оказывающих влияние на возникновение осложнений III–IV степени по шкале Clavien–Dindo после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) по поводу доброкачественных и злокачественных опухолей периапулярной зоны.

**Материалы и методы:** Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 147 пациентов, которым выполнены панкреатодуоденальные резекции (ПДР) на клинической базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России — ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» в период с марта 2018 по июнь 2024 года. Для градации послеоперационных осложнений использовали шкалу Clavien–Dindo. Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS v. 26. Предиктивное исследование и построение прогностических моделей выполняли с помощью классической бинарной логистической регрессии и машинного обучения с применением двухслойного перцептрона. Устанавливали наличие статистически значимой разницы между прогностическими моделями при помощи сравнительного анализа ROC-кривых тестом ДеЛонг.

**Результаты:** Осложнения после ПДР возникли у 72 (49%) пациентов. При этом III–IV степень осложнений по градации Clavien–Dindo установлена в 42 (28,6%) случаях. Среди наиболее частых осложнений следует отметить гастростаз — 33 (22,5%), панкреатический свищ — 22 (15%) и билиарную фистулу — 16 (10,9%). Релапаротомии выполнены 6 (4,1%) больным: по поводу внутрибрюшного кровотечения — 4 (2,7%) и забрюшинного абсцесса — 2 (1,4%). Летальность после ПДР составила 4,1% (6 человек): от аррозивного кровотечения — 2 (1,4%), перитонита — 2 (1,4%), инфаркта миокарда — 1 (1,4%), тромбоэмболии лёгочной артерии — 2 (1,4%). В ходе прогностического мультивариантного исследования установлено, что среди потенциальных факторов развития послеоперационных осложнений III–IV степени по шкале Clavien–Dindo после ПДР статистическую значимость демонстрировали наличие ожирения (ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, анемия до операции (уровень гемоглобина крови менее 100 г/л, мягкая структура поджелудочной железы, ранняя стадия заболевания (T1A/BN0M0), длительность операции более 240 минут и кровопотеря более 500 мл.

При сравнительном анализе предиктивных моделей определено, что применение искусственного интеллекта даёт возможность повысить точность прогнозирования в сравнении с классической бинарной регрессией: площадь под кривой нейросети (AUC) составила 0,92, 95% ДИ 0,84–0,96, AUC логистической регрессии — 0,81, 95% ДИ 0,76–0,95,  $p = 0,004$ . **Заключение:** Частота осложнений и летальность при проведении ПДР в специализированном онкологическом стационаре сопоставима с общероссийским и мировым уровнем. Технологии предиктивного анализа, в том числе с использованием искусственного интеллекта, дают возможность с высокой точностью прогнозировать возникновение серьёзных осложнений III–IV степени.

## ИТОГИ РАБОТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ В ОБЛАСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ УЧРЕЖДЕНИЯ «ЗАМКНУТОГО ЦИКЛА»

Ю.Д. Удалов

**Место работы:** ФГБУ «ФНКЦРиО ФМБА России», Дмитровград, Россия

**Эл. почта:** [kadyrovaam@fvcmrfmba.ru](mailto:kadyrovaam@fvcmrfmba.ru)

На сегодняшний день развитие ядерной медицины и лучевой терапии стало перспективным направлением для здравоохранения России. Высокая специфичность, контролируемость процессов, высокая точность подведения дозы к клиническим объемам позволяют добиваться повышения эффективности лечения и уменьшения воздействия на критические органы.

**Цель работы:** Анализ развития ядерной медицины и протонной терапии в системе ФМБА России.

**Материалы и методы:** В ФМБА России по профилю «Ядерная медицина» специализируются 6 учреждений, в которых реализуются научно-исследовательские работы и клинические исследования 1, 2 и 3 фаз в области онкологии, кардиологии и неврологии; осуществляется внедрение зарегистрированных РФЛП в клиническую практику; осуществляется научно-методическое сопровождение клинических исследований новых РФЛП; осуществляется разработка, наработка опытных образцов, регистрация и серийное производство РФЛП.

Была проведена колоссальная работа по организации и становлению клинической базы, уделено большое внимание научному и образовательному направлению, развитию межрегионального, международного сотрудничества и экспорта медицинских услуг с использованием протонной лучевой терапии, и методов ядерной медицины в рамках национального проекта «Здравоохранение».

**Результат:** Общий коечный фонд отделений радионуклидной терапии в Российской Федерации составляет 219оек, 66 из которых (30%) — в медицинских организациях, подведомственных ФМБА России.

За три года около 30000 диагностических исследований с использованием радионуклидов было выполнено в системе ФМБА России, проведено более 7000 курсов радионуклидной терапии, более 4700 случаев лечения протонной и фотонной терапии, более 1500 случаев лечения брахитерапией.

Количество пациентов, получающих протонную терапию, ежегодно увеличивается, так в 2020 году лечение получило 350 пациентов, а в 2023 году — уже 994 пациента. Результатом развития международного сотрудничества стало заключение соглашения о проведении мероприятия Союзного государства «Лечение граждан Беларуси и России с использованием протонной терапии» на 2018–2025 год. В рамках данного соглашения за 2022 и 2023 год пролечен 101 пациент — 64 гражданина Российской Федерации, 37 граждан Беларуси (из них 16 пациентов детского возраста) а в 2024 году планируется к лечению еще 76 пациентов.

**Выводы:** Совершенствование алгоритмов применения протонной терапии в системе ФМБА России позволяет эффективно и безопасно реализовать программу лучевого лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Применение современных методов радионуклидной диагностики и терапии позволяет реализовать персонализированный подход к лечению, отвечающий актуальным перспективным направлениям научно-технологического развития.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК В ОБРАЗЦАХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ МЕЛАНОМА КОЖИ

Ю.Ю. Стефанова

**Место работы:** ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия  
**Эл. почта:** stefanovajulia676@rambler.ru

Меланома — самая смертоносная форма рака кожи. Текущие проблемы, стоящие перед лечением меланомы, включают точное прогнозирование, а также раннее выявление рецидивов. Эти и другие проблемы побудили нас к исследованию микроРНК как биомаркеров, которые можно было бы использовать в качестве диагностических, прогностических и терапевтических средств.

**Цель исследования:** Изучить экспрессию микроРНК hsa-miR-205, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-146a-5p в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи.

**Материал и методы:** Мы количественно оценивали экспрессию hsa-miR-205, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-146a-5p с помощью метода ПЦР в реальном времени в биоптатах пациентов с меланомой (n = 14). Для всех образцов была выбрана величина порогового значения Ct — 0,1 (программа qPCRsoft 3.0). Статистический анализ был выполнен с помощью программы Statistica 7.0.

**Результаты:** В результате исследования в группе больных меланомой кожи идентифицировали 2 из 3 исследуемых микроРНК — hsa-miR-205, hsa-miR-146a-5p. В обеих группах — контрольной и группе пациентов с меланомой — идентифицирована 1 из 3 исследуемых микроРНК — miR-146a-5p. Показатель  $\Delta\text{Ct}$  miR-146a-5p составил  $3,81 \pm 2,03$  в контрольной группе и  $2,26 \pm 1,34$  у пациентов с меланомой. Из-за широкого разброса значений в контрольной группе и группе пациентов с меланомой кожи микроРНК miR-146a-5p нельзя рассматривать в качестве информативного биомаркера. В то же время мы выявили высокие значения экспрессии miR-205 в группе пациентов с меланомой кожи.

**Заключение:** Таким образом, было установлено, что особую ценность для диагностики меланомы может представлять hsa-miR-205. Однако, необходимы дополнительные исследования с увеличением выборки пациентов и дополнительной стратификацией по гистопатологическим особенностям.

## КОРРЕЛЯЦИЯ ДАННЫХ МЕЖДУ pH-МЕТРИЕЙ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЭО ЖЕЛУДКА

А.О. Богданова, Ю.П. Кувшинов, И.А. Карасев, В.В. Делекторская, А.А. Маркович, И.Н. Перегородиев

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

**Цель работы:** Оценить корреляцию данных pH-метрии и наличия и степени выраженности распространенности атрофического гастрита по системе OLGA у пациентов с морфологически верифицированными НЭО желудка.

**Материалы и методы:** Этапы морфологической диагностики НЭО включали цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Обязательно определялась степень злокачественности (Grade) на основе оценки пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67) в соответствии с классификацией ВОЗ и рекомендациями ENETs. В исследовании в качестве иммуногистохимических маркеров использовали ассоциированные с секреторными гранулами: хромогранин А (CgA) — один из наиболее характерных неспецифических маркеров нейроэндокринной дифференцировки, связанный с плотными эндокринными гранулами (LDCV), и синаптофизин (Syn) — маркер мелких везикул с нейротрансмитерами (SLMV). Учет экспрессии в клетках цитоплазматических маркеров проводился полуколичественным методом (отсутствие экспрессии — 0; слабая — «+»; умеренно выраженная — «++»; интенсивная — «+++»). За 4 месяца на базе НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина было обследовано 85 пациентов, средний возраст которых был 56 лет, как с направительным диагнозом НЭО желудка,

так и впервые выявленным. 80 (94,1%) женщин и 5 (5,8%) мужчин. Всем пациентам было выполнено комплексное эндоскопическое обследование, ЭГДС с осмотром в узкоспектральном режиме с оптическим увеличением, биопсия по OLGA и измерение кислотности желудочного сока в момент исследования.

На базе эндоскопического отделения онкологического центра был использован Ацидогастрометр микропроцессорный «АГМ-03», который является базовым прибором, предназначен для исследования базальной и стимулированной кислотности ЖКТ, проведения щелочных, кислотных и других тестов, а также для подбора лекарственных препаратов. Отдельной областью его применения является топографическая интраэндоскопическая pH-метрия с помощью зонда.

Результаты интерпретировались с помощью указанной ниже шкалы оценки:

- $\text{pH} \leq 1,5$  — гиперацидность;
- $\text{pH} \geq 1,6$ – $\text{pH} \leq 2,0$  — нормацидность;
- $\text{pH} > 2,1$ – $\text{pH} \leq 5,9$  — гипоацидность;
- $\text{pH} \geq 6,0$  — анацидность.

**Результаты:** При измерении кислотности у 59 (69,4%) пациентов определялась анацидность ( $\text{pH} \geq 6,0$ ), характерная для атрофии слизистой оболочки желудка. По данным гистологического заключения по системе OLGA — картина выраженного хронического атрофического гастрита. У 21 пациента определялась гипоацидность вплоть до анацидности, по данным гистологического заключения — хронический слабовыраженный неактивный антральный гастрит, с фовеолярной гиперплазией и слабовыраженной атрофией за счет неполной кишечной метаплазии и очагового фиброза собственной пластинки слизистой оболочки, у 2 пациентов по данным гистологического заключения биоптатов по OLGA атрофия отсутствует, однако имеется наличие умеренно выраженного хронического воспаления с очаговыми лимфоидными скоплениями в собственной пластинке слизистой оболочки. У 2 пациентов с ( $\text{pH} \geq 1,6$ – $\text{pH} \leq 2,0$ ;  $\text{pH} > 2,1$ – $\text{pH} \leq 5,9$ ) — гипо- и нормацидность; По морфологическому заключению хронический умеренно выраженный неактивный гастрит тела желудка, со слабовыраженной атрофией. 2 пациентов картина pH-метрии была неоднозначной с участками как гиперацидности, гипо-, так и анацидностью по данным гистологического заключения у 1 пациента хронический неактивный гастрит, без атрофии, без кишечной метаплазии. У пациента № 2 хронический умеренно выраженный неактивный гастрит тела желудка с фовеолярной гиперплазией и умеренно выраженной атрофией за счет псевдопилорической и полной кишечной метаплазии, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки. 1 пациент с гипер-, гипо- и нормацидностью, гистологически: хронический атрофический гастрит без признаков активности, со слабо выраженной атрофией в теле желудка. У 11 пациентов по данным гистологического исследования по системе OLGA в собственной пластинке слизистой оболочки определялись очаги линейной и микронодуляр-

ной ECL-гиперплазии, демонстрирующие цитоплазматическую экспрессию Synaptophysin, ChromograninA ( $\text{Ki-67} < 1\%$ ), у 24 определялись гнездовые скопления клеток, или подозрительные в отношении роста нейроэндокринной опухоли или с ростом мышечной пластинки слизистой оболочки высокодифференцированной опухоли органоидного строения, которая представлена мелкими гнездовыми структурами из относительно мономорфных клеток с умеренным количеством слабозозинофильной цитоплазмы и округлыми ядрами средних размеров, с мелкодисперсным хроматином, с минимальной степенью ядерной атипии. Что соответствует нейроэндокринной опухоли желудка различной степени злокачественности G1 и G2. При оценке сопутствующей патологии у 43 пациентов (50,5%) определялись в сопутствующей патологии аутоиммунные заболевания или их сочетание — заболевания щитовидной железы: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит 29 (33,0%) и у 1 (0,87%) пациента рак щитовидной железы с последующей тиреоидэктомией. У 4 (4,6%) пациентов хроническая анемия, у 2 (2,3%) ревматоидный артрит и у нескольких человек ревматоидный артрит, либо сочетание вышеописанных системных аутоиммунных заболеваний. **Заключение:** Исходя из вышеописанного исследования, определяется четкая корреляция данных pH-метрии и гистологической картины атрофического гастрита при нейроэндокринных опухолях желудка. При нейроэндокринных опухолях желудка, а также ECL-гиперплазии определяется гипоацидность и анацидность или их сочетание в 94,1% случаев. Учитывая частое наличие сопутствующей аутоиммунных заболеваний целесообразно комплексное эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с pH-метрией, осмотром в режиме узкого спектра, а также увеличения подозрительных участков, для своевременной диагностики как аутоиммунного гастрита, так и нейроэндокринных опухолей (НЭО).

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПИГМЕНТ-СОДЕРЖАЩИХ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ

А. О. Богданова, Ю. П. Кувшинов, М. А. Крыловецкая,  
Н. А. Козлов, И. Г. Комаров, В. А. Комарова, И. А. Карасев

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** linakr@bk.ru

В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина на базе эндоскопического отделения были проанализированы данные эндоскопического и морфологического исследований группы из 29 пациентов.

Всем пациентам было выполнено комплексное обследование, включающее — эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с применением всех уточняющих методов осмотра (узкоспектральный режим, осмотр в режиме увеличения,

а также их сочетание), сопровождающееся взятием биопсийного материала с целью морфологической верификации диагноза.

Большинство метастатических поражений ЖКТ протекало бессимптомно, лишь у 4 (13,8%) пациентов заболевание сопровождалось такими жалобами как затруднение прохождения пищи и в 2 (6,9%) были выявлены эпизоды желудочно-кишечного кровотечения. У остальных 23 (79,3%) пациентов заболевание протекало бессимптомно.

Дифференциальная диагностика пигмент-содержащих метастазов меланомы в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке обычно не вызывает затруднений, так как других образований, содержащих включения меланина серо-черного цвета в желудке не встречается.

Случаи меланоза, псевдомеланоза или антракоза желудка в мировой литературе не описаны. При выявлении во время эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ беспигментных экзофитных образований в желудке заключение об их генезе обычно вызывает затруднения. Множественные эрозированные или изъязвленные экзофитные образования желудка в форме бляшек, помимо метастазов меланомы, могут указывать на бляшковидную форму первичной экстраганальной неходжкинской лимфомы, мультицентричный синхронный ранний рак желудка, нейроэндокринные опухоли и даже гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), а также метастатическое поражение желудка при опухолях молочной железы. Учитывая сохраняющуюся тенденцию к редкому выявлению поражения ЖКТ меланомой, целесообразно включать в обследование тотальное эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию (КС) и видеокапсульную эндоскопию для пациентов с подтвержденным диагнозом меланомы.

## ВОЗМОЖНОСТЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОЦЕНКЕ РАДИКАЛЬНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

**А. А. Салимова**

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** Alina.Salimova@gmail.com

Рак прямой кишки занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. В соответствии с многочисленными международными рекомендациями стандартом лечения рака прямой кишки является комбинированная или комплексная терапия, включающая неoadъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) с последующим оперативным вмешательством или наблюдением, при доказанной радикальности ХЛТ. В связи с этим принципиально важным является объективность оценки

радикальности ХЛТ, определяющей дальнейшую тактику. Клиническая оценка регресса опухоли у пациентов, проходящих неoadъювантное лечение, как правило проводится путем применения ректального исследования, МРТ малого таза и эндоскопического исследования. При выполнении эндоскопического исследования в зависимости от наличия или отсутствия тех или иных критериев выставляется определённая степень клинического ответа: полный, неполный (частичный) ответ и отсутствие клинического ответа. К визуальным критериям полного клинического ответа относится наличие плоского рубца, телеангиоэктазий, а также отсутствие язв и узелков в области ранее определяемой опухоли. К критериям не полного клинического ответа относят наличие неровностей слизистой оболочки, узелков и различного рода аномалий слизистой оболочки, легкую персистирующую эритему а также наличие остаточной опухоли. Однако визуальная эндоскопическая оценка не имеет 100% специфичности для образований данной локализации, и как ложно-положительные так и ложно-отрицательные результаты способствуют выбору неправильной тактики ведения пациента. Поэтому наиболее оптимальным решением является выполнение ректоскопии с взятием материала на гистологическое исследование, дополненное МРТ, позволяющим получить наиболее достоверные данные при оценке наличия остаточной опухоли, а также оценке наличия подслизистых, брыжеечных и узловых образований.

**Цель:** Определение чувствительности и специфичности эндоскопического метода в оценке радикальности неoadъювантной ХЛТ у пациентов с диагнозом рак прямой кишки.

**Материалы и методы:** Проведено ретроспективное исследование у 75 пациентов, с морфологически подтвержденным диагнозом рак прямой кишки, которым на первом этапе лечения была проведена неoadъювантная химиолучевая терапия. С целью оценки клинического ответа всем пациентам по окончании ХЛТ было проведено комплексное обследование, включающее ректоскопию с взятием материала на морфологическое исследование.

**Результаты и обсуждение:** У 57 (76%) пациентов в соответствии с вышеизложенными критериями визуальная эндоскопическая картина соответствовала полному клиническому ответу, у 18 (24%) пациентов — частичному клиническому ответу. Отсутствие клинического ответа в данной когорте пациентов не выявлено. Результаты морфологического исследования в первой группе больных подтвердили отсутствие опухоли в 51 случае (92.7%), таким образом, у 6 пациентов по результатам колоноскопии был выставлен ложно-отрицательный результат. Во второй группе при наличии визуальных признаков остаточной опухоли морфологическое подтверждение получено у 14 из 18 пациентов (77.8%). У 4 (22.2%) пациентов второй группы наличие остаточной опухоли не подтверждено морфологически, что может являться ложно-отрицательным методом, доказывающим важность соблюдения правил забора материала на морфологическое

исследование. На общую группу морфологическая верификация остаточной опухоли получена у 26.6%. Визуальные критерии отсутствия остаточной опухоли являются более достоверными (92.7%), чем критерии ее наличия (77.8%). Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV) составили 70%, 92%, 70% и 92.7% соответственно.

**Вывод:** Эндоскопическое исследование имеет ряд преимуществ в оценке клинического ответа после проведенной ХЛТ, позволяя произвести забор материала для гистологического исследования, а также непосредственно визуализировать опухоль, что может способствовать установлению критериев отбора пациентов, для обоснованного выбора наблюдательной тактики и без последующего оперативного вмешательства и связанных с ним возможных осложнений и ухудшения качества жизни. Таким образом, на основании проведенного анализа, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего проведения исследований с целью более точной формулировки эндоскопических критериев оценки регрессии опухоли, а также о необходимости дополнения результатов эндоскопического исследования, данными проведенного гистологического исследования

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬЮ ЭЗОФАГОГАСТРОАНАСТОМОЗА

О.Т. Имаралиев

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** c.valeriya2017@yandex.ru

В 2023 году в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проходили лечение вакуумной системой два пациента с несостоятельностью анастомоза после операции по типу Льюиса.

В обоих представленных клинических случаях мы использовали гидрофильную мелкопористую губку из полиуретана и выставляли отрицательное давление на вакуумной системе — от 125 до 165 мм. рт. ст. в режиме non stop. В первом случае губка максимально позиционирована внутрь слепо заканчивающегося дефекта (внутриполостное положение), во втором случае из-за неправильной формы и глубины дефекта было принято позиционировать губку на уровне эзофагогастроанастомоза (внутрипросветное положение), тем самым максимально перекрывая дефект несостоятельности анастомоза между оставшейся частью пищевода и желудка. При каждом сеансе вакуумной терапии в обоих случаях производилась санация дефекта и полостей антисептическим раствором (нами был использован спиртовой 0,5% раствор хлор-

гексидина), мелкопористая губка изготавливалась индивидуально с учетом конфигурации, размеров дефекта и динамики процесса.

Эндоскопическая вакуумная терапия является высокоэффективным, доступным и безопасным методом лечения несостоятельности эзофагогастроанастомоза после операции типа Льюиса. ВАК — система позволяет адекватно дренировать отделяемое и ускорять регенераторные процессы за счет образования избыточной грануляционной ткани, что, в свою очередь способствует более быстрому заживлению и избавляет пациента от повторного хирургического лечения.

## СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ СОЛНЦА И ДЫМА ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ С ЧАСТОТОЙ САРКОМ СКЕЛЕТА В РОССИИ

С.К. Пинаев<sup>1</sup>, В.В. Старинский<sup>2</sup>, А.Я. Чижов<sup>3,4</sup>, Р.С. Пинаев<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия; 2. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия; 4. ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** pinaev@mail.ru

**Материалы и методы:** Данные о частоте сарком скелета в России в 1990–2019 гг. предоставлены МНИОИ им. П.А. Герцена. Сведения об активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) и числе лесных пожаров получены из открытых источников. Методом регрессионного полиномиального анализа определены пики по возрастной заболеваемости. Проведен корреляционный анализ по Пирсону динамических рядов интенсивности факторов внешней среды и заболеваемости в 11 итерациях с временной задержкой (лагом) 0–10 лет.

**Результаты:** Саркомы скелета характеризуются преобладанием пациентов старше 15 лет (90,5%). На группу 0–4 года приходится лишь 1,5% всех случаев, а число лиц до 14 лет включительно составляет 9,5% в структуре впервые зарегистрированных больных с данной патологией. Уточнено положение пиков по возрастной заболеваемости саркомами скелета в России (16 лет, и 73 года). Обнаружена корреляция числа лесных пожаров, от значительной до сильной, с заболеваемостью саркомами скелета во всех возрастных группах населения России: у детей младшего возраста 0–4 года ( $r = 0,632$ ;  $p = 0,001$ ; лаг 2), в детской популяции 0–14 лет ( $r = 0,774$ ;  $p = 0,000$ ; лаг 1), и в популяции 0–85+ лет ( $r = 0,614$ ;  $p = 0,001$ ; лаг 0). Связь активности Солнца с частотой сарком скелета оказалась наиболее сильной в возрасте 0–85+ лет. Корреляция в этой возрастной группе в динамике в 1990–

2019 гг. продемонстрировала тенденцию к увеличению, составив в 1-й декаде 0,820 ( $p = 0,004$ , лаг 10), во 2-й декаде 0,844 ( $p = 0,002$ , лаг 10), и достигнув в 3-й декаде уровня очень сильной — 0,980 ( $p \leq 0,001$ , лаг 9).

**Заключение:** Обнаружена связь частоты саркома скелета в России с дымом лесных пожаров и активностью Солнца. Усиление в динамике корреляции заболеваемости с числами Вольфа может быть обусловлено сенсibilизацией субпопуляции с низкой неспецифической резистентностью к колебаниям геомагнитного поля, с исходом в дизадаптацию и канцерогенез. Исходя из авторской модели патогенеза с ключевыми ролями экологически обусловленного окислительного стресса и гема, предложены меры профилактики путем стимуляции аутофагии, и иммунореабилитации пептидными препаратами трансфер фактора.

### ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ И ОЦЕНКА ИХ ПРЕДИКТИВНОГО ЗНАЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КРИОАБЛАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

К. С. Николаев<sup>1</sup>, В. Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, Г. Г. Прохоров<sup>1</sup>, П. В. Криворотко<sup>1</sup>, Н. А. Ефремова<sup>1</sup>, Т. Л. Нехаева<sup>1</sup>, М. Н. Юрова<sup>1</sup>, И. А. Балдуева<sup>1</sup>

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** kirill.nikolaev87@gmail.com

**Цель:** Оценка предиктивного значения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных ранним раком молочной железы при криоаблации первичной опухоли

**Материалы и методы:** На базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в период с 2021 г. по 2023 г проводилась апробация клинического исследования «Метод лечения больных раком молочной железы стадии T1–2N0M0 с применением пункционной криоаблации и ультразвуковой навигацией при невозможности хирургического вмешательства». В исследовании приняли участие 30 пациентов женского пола. Средний возраст пациентов составил  $78,5 \pm 7,3$  лет. Всем пациентам проводилась криоаблация первичной опухоли с последующим наблюдением. Далее через 6 мес. пациенты подвергались контрольной трепан-биопсии с гистологическим исследованием. При отсутствии данных за злокачественный процесс по данным биопсии криоаблация расценивалась как полная. При выявлении злокачественной опухолевой ткани в трепан-биоптатах — как рецидив заболевания. При выявлении рецидива пациенты подвергались стандартному хирургическому вмешательству. Недавние исследования показывают, что криоаблация (КА) не только вызывает прямое повреждение опухолевой

ткани, но и индуцирует специфический клеточно-опосредованный иммунный ответ на опухолевые антигены, которые высвобождаются при криогенной аблации опухоли. Для решения задачи по изучению иммунологической оценки воздействия КА на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных раком молочной железы проведено исследование динамики уровня Т-лимфоцитов (CD3+/CD19–), Т-хелперов (CD3+/CD4+), активированных Т-хелперов (CD3+/CD4+/HLA DR+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+), активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+/HLA DR+), В-лимфоцитов (CD3–CD19+).

Имунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto™ II в образцах периферической крови, взятых до криоаблации, через 1 мес., 6 мес. и 12 мес. после её выполнения. Для обработки данных использовали программное обеспечение BD FACSDiva (версия v 8.0.1). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Первым этапом проведён анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у всех пациентов, подвергшихся криоаблации. Имунофенотипирование лимфоцитов до КА выполнено всего 27 пациентам, через 1 мес. после КА — 26 пациентам, через 6 мес. — 18 пациентам, через 12 мес. — 12 пациентам. Рецидив опухоли зарегистрирован у 5 пациентов.

Статистически значимого роста отдельных субпопуляций лимфоцитов после криоаблации среди всех больных получено не было. Далее вторым этапом выполнены промежуточные подгрупповые анализы среди пациентов без рецидива и с рецидивом заболевания.

Проведен анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в группе больных без рецидива заболевания в контрольных временных точках. Среднее количество Т-лимфоцитов (CD3 + CD19–) до КА составило  $1,516 \pm 0,69$ , через 1 мес. —  $1,558 \pm 0,794$ , через 6 мес. —  $1,435 \pm 0,538$ , через 12 мес. —  $1,374 \pm 0,439$ . Среднее количество Т-хелперов CD3+/CD4+ до КА составило  $0,955 \pm 0,427$ , через 1 мес. —  $0,91 \pm 0,39$ , через 6 мес. —  $0,885 \pm 0,396$ , через 12 мес. —  $0,873 \pm 0,309$ . Среднее количество активированных Т-хелперов CD3+/CD4+/HLA DR+ до КА составило  $0,145 \pm 0,123$ , через 1 мес. —  $0,119 \pm 0,101$ , через 6 мес. —  $0,145 \pm 0,109$ , через 12 мес. —  $0,138 \pm 0,098$ . Среднее количество цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+/CD8+ до КА составило  $0,556 \pm 0,4$ , через 1 мес. —  $0,659 \pm 0,566$ , через 6 мес. —  $0,568 \pm 0,295$ , через 12 мес. —  $0,526 \pm 0,306$ . Среднее количество активированных цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+/CD8+/HLA DR+ до КА составило  $0,239 \pm 0,184$ , через 1 мес. —  $0,262 \pm 0,223$ , через 6 мес. —  $0,241 \pm 0,115$ , через 12 мес. —  $0,220 \pm 0,116$ . Среднее количество В-лимфоцитов CD3–CD19+ до КА составило  $0,191 \pm 0,138$ , через 1 мес. —  $0,219 \pm 0,259$ , через 6 мес. —  $0,157 \pm 0,087$ , через 12 мес. —  $0,178 \pm 0,096$ .

Проведена оценка динамики уровня различных субпопуляций лимфоцитов в группе больных с рецидивом заболевания до криоабляции, через 1 мес. и 6 мес. после её выполнения. Среднее количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) до КА составило  $1,236 \pm 0,663$ , через 1 мес. —  $1,186 \pm 0,471$ , через 6 мес. —  $1,280 \pm 0,549$ . Среднее количество Т-хелперов CD3+/CD4+ до КА составило  $0,694 \pm 0,329$  ( $p < 0,05$ ), через 1 мес. —  $0,564 \pm 0,104$ , через 6 мес. —  $0,618 \pm 0,229$ . Среднее количество активированных Т-хелперов CD3+/CD4+/HLA DR+ до КА составило  $0,088 \pm 0,034$  ( $p < 0,05$ ), через 1 мес. —  $0,091 \pm 0,045$ , через 6 мес. —  $0,072 \pm 0,040$ .

Среднее количество цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+/CD8+ до КА составило  $0,486 \pm 0,266$ , через 1 мес. —  $0,457 \pm 0,179$ , через 6 мес. —  $0,568 \pm 0,272$ . Среднее количество активированных цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+/CD8+/HLA DR+ до КА составило  $0,173 \pm 0,085$ , через 1 мес. —  $0,165 \pm 0,078$ , через 6 мес. —  $0,179 \pm 0,073$ . Среднее количество В-лимфоцитов CD3-CD19+ до КА составило  $0,159 \pm 0,117$  ( $p < 0,05$ ), через 1 мес. —  $0,152 \pm 0,086$ , через 6 мес. —  $0,159 \pm 0,088$ .

**Заключение:** Статистически значимого роста различных субпопуляций лимфоцитов у больных после криоабляции в группе без рецидива заболевания, как и в общей группе всех больных, получено не было ( $p > 0,05$ ).

До криоабляции и в процессе наблюдения через 6 мес. в группе больных с рецидивом опухоли отмечалось сниженное содержание Т-лимфоцитов за счет снижения количества Т-хелперов ( $p = 0,0344$ ) и активированных Т-хелперов ( $p = 0,0315$ ) по сравнению с больными без рецидива заболевания. Кроме того, у данной категории больных до начала лечения наблюдалось выраженное снижение В-лимфоцитов ( $p = 0,01$ ), которое сохранялось через 6 мес. после криоабляции.

Таким образом, угнетение Т-клеточного и В-клеточного звена иммунной системы у больных раком молочной железы, определяемое до выполнения криоабляции первичной опухоли, может служить предиктивным фактором возникновения рецидива заболевания в течение первого года наблюдения.

В настоящее время продолжается дальнейший набор материала и оценка субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов в рамках данного исследования. Необходимо большее количество наблюдений для получения более достоверных результатов. Окончательные результаты ожидаются.

## ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВПЧ-ПОЗИТИВНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ПОДХОДА

П. В. Голубев<sup>1</sup>, Л. В. Болотина<sup>2</sup>, А. Р. Геворков<sup>2</sup>, Е. С. Кузьмина<sup>1</sup>, И. А. Покатаев<sup>1</sup>, В. Н. Галкин<sup>1</sup>.

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** golubev194@gmail.com

**Цель:** Улучшить результаты лечения пациентов с местно-распространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки путем оптимизации режима ИХТ в комбинированном лечении за счет снижения токсичности этапа индукции.

**Материалы и методы:** Основу работы составило проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности двухкомпонентного режима ИХТ по схеме TP (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, цикл 21 день), в сравнении со стандартным режимом TRF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут 96-часовая инфузия, цикл 21 день) с последующей ХЛТ у больных местно-распространенным (T3–4N0–1M0, либо T0–4N2–3M0) ассоциированным плоскоклеточным раком ротоглотки. Работа была выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ГБУЗ ГКОБ№1 ДЗМ (Онкологический центр №1 ГКБ имени С. С. Юдина).

В работу включены 2 группы пациентов:

1 группа (исследуемая, проспективная): 34 пациента, получавших на первом этапе комбинированного лечения 3 курса ИХТ по схеме TP;

2 группа (контрольная, проспективная): 34 пациента, получавших на первом этапе комбинированного лечения 3 курса ИХТ по схеме TRF.

На втором этапе комбинированного лечения пациентам обеих групп проведена стандартная ХЛТ СОД 66–70Гр, на фоне радиомодификации карбоплатином АUC1,5–2,0 еженедельно.

Всего в исследование включено 17 женщин (25%) и 51 мужчина (75%). В исследовательскую группу вошли 24 мужчины (70,6%) и 10 женщин (29,4%), а в контрольную группу 27 (79,4%) и 7 (20,6%) соответственно,  $p = 0,5754$ .

Возраст пациентов в обеих группах варьировался от 36 до 70 лет. Среднее значение для исследовательской группы — 53,61 лет (стандартное отклонение 8,13,  $p = 0,9166$ ), для группы контроля — 52,58 лет (стандартное отклонение 7,82,  $p = 0,9096$ ). Все больные имели удовлетворительный соматический статус, соответствующий компенсированную сопутствующую патологию.

Для классификации рака ротоглотки в работе была использована 8 версия международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (2017 год). Распределение больных относительно стадий заболевания было равнозначным в обеих группах. Так, в исследовательской и контрольной группах, у 21 пациента была II стадия заболевания и у 13 пациентов — III стадия,  $p = 0,3$ . Таким образом, исследовательская и контрольная группы являются абсолютно сопоставимыми по всем изученным характеристикам (возрасту, полу, распространенности опухолевого процесса и соматическому статусу).

**Результаты:** Объективный ответ оценивался согласно критериям RECIST 1.1 по данным инструментальных методов исследования. Всем больным обеих групп реализован весь запланированный объем ИХТ. Контроль над заболеванием достигнут у 33 больных (97%) из исследовательской группы и у 34 пациентов (100%) из группы контроля. Полный регресс опухоли отмечен у 3 больных (8,8%) из исследовательской группы и у 4 (11,8%) из группы контроля,  $p = 0,7055$ . Частичный ответ по критериям RECIST 1.1 определялся у 22 пациентов (64,7%) из группы двухкомпонентной и у 24 больных (70,6%) из группы трехкомпонентной ИХТ,  $p = 0,7681$ . Стабилизация процесса зафиксирована у 8 (23,5%) и 6 (17,6%) пациентов соответственно,  $p = 0,593$ . Таким образом, ЧОО в исследовательской группе составила 73,5%, а в группе контроля 82,4%. Стоит отметить, что оба режима ИХТ продемонстрировали высокие показатели непосредственной эффективности, и статистически значимых отличий в ЧОО обеих групп отмечено не было,  $p = 0,2133$ . Одним из важных критериев эффективности противоопухолевого лечения является качество жизни пациентов. Оценка токсичности на фоне ИХТ проводилась с использованием шкалы токсичности NCI CTCAE v5.0. Частота развития гематологической токсичности не имела статистически значимых различий. Наиболее выраженные отличия наблюдались при оценке частоты развития мукозитов. В исследовательской группе данный вид токсичности 1–2 степени развился у 4 больных (12%) и не было зафиксировано ни одного случая, соответствующего 3 степени. В группе контроля мукозиты 1–2 степени встречались у 10 больных (29%), а у 3 пациентов (9%) отмечалось развитие токсичности 3 степени. Данные различия являются статистически значимыми,  $p = 0,025$ . Медиана времени наблюдения в группе TP составила 13 месяцев (8–15 месяцев), а в группе TPF 12 месяцев (8–14 месяцев). Данный показатель не имеет статистически значимых различий,  $p = 0,387$ . 1-годичная ВВП в исследовательской группе составила 94%, а в группе контроля 91%. Данные показатели не имели значимых отличий,  $p = 0,6547$ . Показатель 1-годичной ОВ был одинаков в обеих группах и составил 100%.

**Выводы:** Исследовательский режим ИХТ продемонстрировал высокие показатели объективного ответа, 1-годичной ОВ и БРВ, сопоставимые со стандартной схемой TPF. При этом, достигнуто статистически значимое снижение профиля токсичности. Однако, для однозначного рассмотрения предложенного режима в качестве альтернативной схемы индукции, необходимы более крупные рандомизированные исследования с большим количеством больных и более длительным сроком наблюдения.

## ПРОЕКТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА «ОНКЕТА»

А. В. Рыбникова<sup>1</sup>, Е. П. Каманова<sup>2</sup>, К. В. Голосов<sup>2</sup>, Л. Д. Исеева<sup>2</sup>, М. Г. Гордиев<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «Новые программные системы (Novel)», Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований ДЗМ», Москва, Россия

**Эл. почта:** alinav\_95@mail.ru

**Цель:** Приложение «ОНКЕТА» решает важные задачи. Во-первых, проведение оценки риска развития наследственного онкологического заболевания у здоровых людей. Во-вторых, оценка целесообразности мультигенного тестирования методом NGS у пациентов с установленным онкологическим диагнозом. В-третьих, подбор рекомендаций для профилактики и скрининга наследственных онкологических заболеваний, а также подбор таргетной терапии в практике врача-онколога.

**Методы исследования:** Алгоритм «Онкета» разработан на базе рекомендаций NCCN, ESMO, RUSSCO и Ассоциации Онкологов России. Логика последовательности вопросов определяется графом состояний и ответами на предыдущие вопросы. Приложение создано на языке программирования Python с использованием фреймворка Aiogram для связи с платформой Telegram.

**Результаты:** В настоящее время разработано 2 основных блока программы: по определению риска развития злокачественных образований у здоровых людей и для пациентов онкологического профиля. Разработаны рекомендации по профилактике и скринингу наследственных онкологических заболеваний и синдромов.

Для прохождения тестирования человеку необходимо пройти по ссылке в бот мессенджера "Telegram" ([t. me/test\\_opceta\\_fsm\\_bot](https://t.me/test_opceta_fsm_bot) (бот в режиме тестирования)). Данная платформа удобна для использования тем, что доступна в любом мобильном устройстве и на компьютере с интернетом. Для группы здоровых людей после разделения по полу и возрасту производится оценка семейного анамнеза человека. В случае необходимости алгоритм выдает тестирование на наследственные генетические синдромы, такие как Синдром Линча, Синдром Коудена, Синдром Ли–Фраумени.

Для группы пациентов с уже установленным онкологическим диагнозом также задаётся ряд вопросов в соответствии с нозологией. Основными критериями является гистологический подтип опухоли, молекулярно-биологический подтип, лечение, которое ранее получал тестируемый. В ходе тестирования Opqueta был использован 1551 кейс из базы данных «Наследственные онкологические синдромы в Российской Федерации». Алгоритм продемонстрировал чувствительность 94% и специфичность 97,5%.

**Заключение:** Предварительные результаты демонстрируют высокую точность алгоритма и высокий потенциал применения приложения. Необходимо продолжить исследовательскую работу, доработку приложения и приступить к пилотному внедрению.

## ■ МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Ю.Е. Зуева, Ю.А. Конусова, М.Б. Белогурова

**Место работы:** ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** yulichka.ch@mail.ru

**Цель:** Изучение характеристик диагностики и лечения образований кожи у детей на основе анализа клинической практики в одном центре.

**Материалы и методы:** Для проведения анализа мы использовали данные ретроспективного изучения образований кожи у детей за период с января по декабрь 2021 года. Всего было зафиксировано 178 случаев обращения детей в возрасте от 0 до 18 лет. Средний возраст пациентов: 0,9 лет. В 48 случаях обращений (26,9%) проведена эксцизионная биопсия с целью верификации патологического процесса, в то время как 130 пациентов (73%) оставлены под наблюдением. После получения гистологического заключения, в случае доброкачественного характера образования, дальнейшая диагностика не проводилась.

Однако, при выявлении злокачественных опухолей, были выполнены МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием участков, ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, а также биопсия сторожевого лимфоузла для определения степени распространенности опухолевого процесса. Кроме того, проведено молекулярно-генетическое исследование гистологического материала на наличие мутаций: BRAF, c-Kit, NRAS, TRT. У всех пациентов была диагностирована локальная стадия (T1N0M0). В течение 4 недель после операции была проведена расширенная резекция послеоперационного рубца в соответствии с толщиной поражения по системе Breslou. Пациенты оставлены под динамическим наблюдением согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

**Результаты:** Доброкачественные образования кожи преобладали в нашей выборке: из 178 пациентов 99% (176 случаев) имели доброкачественные образования кожи. Среди них встречались меланоцитарные невусы, гемангиомы, атеромы, дермоидные кисты, ретикулогистиоцитомы, дерматофибромы и другие доброкачественные опухоли кожи. Всего 1% (2 случая) пациентов были диагностированы с меланомой кожи на локальных стадиях T1N0M0.

**Заключение:** Диагностика опухолей кожи, как доброкачественных, так и злокачественных, должна проводиться в специализированных клиниках специалистами данной области. Манифестация меланомы в детском возрасте представляет собой крайне редкую ситуацию, требующую мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ I–IV СТАДИИ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛЕЧЕНИЯ ЗА 2022 ГОД

В.И. Соловьев, Т.И. Зайцева

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия  
**Эл. почта:** tanya\_zaytseva\_pochta@mail.ru

**Цель:** Изучить отдельные аспекты благополучия как составляющие качества жизни больных меланомой кожи I–IV стадии на территории Смоленской области после различных видов лечения.

**Материалы и методы:** Нами тщательно изучена официальная учетно-отчетная документация (истории болезни, статистические талоны, амбулаторные карты). Кроме того, проанализированы данные территориального канцеррегистра Смоленской области за 2022 год. Статистическая обработка результатов включала методы описательной статистики, которые проводились с помощью MS. Excel 16.

**Результаты:** В 2022 году в Смоленской области было зарегистрировано 92 больных меланомой кожи.

При анализе данных было установлено, что преобладали городские жители (84,4%), при этом число заболевших среди женщин оказалось выше, чем мужчин.

У 10 больных из 92 была установлена меланома III–IV стадии, что составило 10,9%. У 82 человек (89,1%) была выявлена меланома I–II стадии, из них 14,6% (12 человек) жили в сельской местности, а 85,4% (70 человек) — в городах. Анализируя данные, можно заметить, что люди, в возрастной категории 61–80 лет заболевали меланомой чаще других возрастов.

При характеристике больных по методам лечения, установлено, что: 64,1% получили только хирургическое лечение (59 человек), 10,9% — комбинированное, хирургическое гормонотерапия (10 человек) 6,5% — комбинация хирургическое ПХТ (6 человек) 2,17% человека получили только химиотерапевтическое лечение (2 человека), 1,1% человек прошел курс химиотерапии и лучевой терапии (1 человек). 15,2% больных лечения не получили (14 человек). При оценке качества жизни онкобольных по шкале ESOГ ВОЗ была составлена таблица, где каждому пациенту были присвоены баллы в зависимости от их состояния.

Сравнивая физическую активность пациентов на разных стадиях можно сделать выводы, что меланома кожи на I–II стадии мало влияет на рабочие возможности людей и в основном они ограничены лишь в выполнении тяжелой работы. А больные меланомой III–IV стадии в основном получили 2 балла, что говорит об ограничении какой-либо трудовой деятельности, но при этом, даже будучи на IV стадии пациенты могут позаботиться о себе сами и проводят более 50% времени вне постели.

С каждым годом отмечается стабильный рост числа пациентов, которым при первичном освидетельствовании

нии присвоена I группа (с 28.5% в 2018 году до 32.3% в 2022 году) и III группа инвалидности (с 13.1% в 2018 году до 21.2% в 2022 году). В то же время удельный вес пациентов со II группой уменьшился (с 54.4% в 2018 году до 46.4% в 2022 году), что может означать ухудшение здоровья людей и смену группы.

**Заключение:** Меланома, являясь агрессивным заболеванием, которая быстро дает метастазы, при этом существенно не влияет на качество жизни больных. Большая часть людей физически активны и даже способны работать, но при определенных условиях.

При сравнении I–IV стадий, было выявлено, что люди особо не отличаются по физическим показателям, а некоторые порой даже не замечают, что у них развивается меланома вплоть до IV стадии, что и несет в себе главную опасность. Ведь ранняя диагностика способствует большей выживаемости среди больных. Изучая инвалидизацию, мы заметили стабильный рост пациентов, которым присваивают различные группы инвалидности, что может указывать на позднюю диагностику и более радикальное лечение опухоли. И стоит подчеркнуть, что распространенность меланомы с каждым годом возрастает, поэтому нужно интенсивнее проводить санитарно-просветительскую работу, обучать людей самообследованию, особенно находящихся в группе риска по данному заболеванию и увеличить кратность их обследования (один раз в год), чтобы они сами могли вовремя заподозрить возникновение злокачественного новообразования.

## НЕОБХОДИМОСТЬ ИММУНОГИСТО-ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

М.С. Ханкишиев, Е.П. Белоглазова, М.И. Магдалянова,  
В.В. Петкау

**Место работы:** ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия; ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия  
**Эл. почта:** len168288@gmail.com

**Цель:** Биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ) позволяет определить стадию и прогноз заболевания при меланоме кожи, что отражается на тактике лечения пациента. Проведение иммуногистохимического анализа (ИГХ) после БСЛУ может позволить выявить микрометастазы, которые не удаётся обнаружить при обычном гистологическом исследовании. Целью работы является выявление поражения сторожевых лимфоузлов (ЛУ) как предиктора раннего прогрессирования заболевания и оценка значимости применения ИГХ после БСЛУ при меланоме.

**Материалы и методы:** Отобрана группа пациентов, которым за 2023 г была выполнена БСЛУ, в результате гисто-

логического анализа метастазов в ЛУ выявлено не было. Впоследствии у больных наблюдалось прогрессирование заболевания, ввиду чего им была проведена лимфодиссекция. Критериям включения в исследование соответствовали 12 пациентов, средний возраст составил 62 года, 67% женщин и 33% мужчин. Также была сформирована контрольная группа сравнения, включившая в себя больных, сходных по характеристикам, у которых прогрессирование заболевания не наблюдалось: в неё вошли 12 человек, 75% женщин, 25% мужчин, средний возраст — 53,7 лет. Пациентам обеих групп ретроспективно выполнено ИГХ исследование с целью выявления микрометастазов. ИГХ проводилось с использованием одного маркера из перечисленных: SOX10 (EP268) — 66,7%, HMB45 — 29,2%, MelanA — 4,2%.

**Результаты:** В первой группе пациентов среднее время до прогрессирования составило 10,6 месяцев. Средняя толщина первичной опухоли — 11,5 мм, размер — 1,7 см. Изъязвление было характерно для 67% меланом, наличие BRAF-мутации — для 42%. Сходные характеристики для контрольной группы: средняя толщина первичной опухоли — 15 мм, размер — 1,8 см. 8,3% пациентов имели BRAF-мутацию, 58% — опухоль с изъязвлением. В обеих группах у большинства пациентов (70,8%) при проведении БСЛУ были удалены 2 и более ЛУ. Количество удалённых при лимфодиссекции ЛУ в группе с прогрессированием в среднем равнялось 8, а количество выявленных метастазов — 3. После проведения ИГХ исследования микрометастаз в ЛУ в группе пациентов с прогрессированием был обнаружен у 1 больного. В контрольной группе результат был идентичен.

**Заключение:** Мы не обнаружили различий в результатах между группой пациентов с прогрессированием заболевания и контрольной группой, что может быть обусловлено окрашиванием образцов при выполнении ИГХ анализа только одним маркером и малым количеством больных, включённых в исследование.

## ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЦИТОЛОГА

О.Г. Григорук<sup>1,2</sup>, Т.А. Москвина<sup>1</sup>, И.В. Вихлянов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия  
**Эл. почта:** cytolakod@rambler.ru

**Цель:** Оценить возможности цитологического метода диагностики карциномы Меркеля в практике врача-цитолога.

**Материалы и методы:** Изучены данные цитологических исследований злокачественных опухолей кожи 3618 па-

циентов, диагностированных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение 3-х лет. Преобладали базальноклеточные карциномы — 2879 пациентов; 739 пациентов с различными видами карцином кожи и меланомой. Применяли традиционные методики приготовления цитологических препаратов, окрашивали по методу Паппенгейма. С использованием медицинских документов, результатов гистологического исследования, данных канцер-регистра, уточняли окончательный диагноз.

**Результаты:** Карцинома Меркеля диагностирована у восьми пациентов (0,2% от числа всех злокачественных опухолей кожи). Возраст пациентов: от 54 до 87 лет, медиана  $72,75 \pm 12,40$ . Мужчин было трое, женщин — пятеро. Цитологическим материалом только в двух наблюдениях были соскобы кожи щеки и бедра. В остальных случаях карцинома Меркеля диагностирована по пунктирному материалу лимфатических узлов (шейно-надключичный и паховый); пунктатах мягких тканей (голена, бедра, ягодицы, щеки).

При цитологическом исследовании препаратов оценены клеточные признаки карциномы Меркеля: скопления из округлых клеток, расположенных преимущественно солидно; присутствие митозов, клеточных структур, напоминающих железистоподобные. Отличительными чертами клеток опухоли являлись признаки нейроэндокринной дифференцировки ядер, имеющих мелкозернистый хроматин, напоминающий нейроэндокринные мелкоклеточные карциномы легкого. Нуклеолы отсутствовали или просматривались плохо. Цитоплазма неравномерно распределена вокруг ядра с участками, выступающими с одного из его краев. Оценить значимость каждого признака с использованием методов статистики ввиду небольшого количества наблюдений не представлялось возможным.

Клеточные характеристики определялись нейроэндокринными признаками. Дифференцировали, прежде всего, с нейроэндокринной мелкоклеточной карциномой легкого, особенно при метастазах в лимфатические узлы. С учетом клинических данных исключали неходжкинскую лимфому.

Критерием достоверности цитологической диагностики явились последующие исследования удаленного образования с применением иммуногистохимических методов. При иммуногистохимическом исследовании отмечена позитивная реакция на CK20, синаптофизин, хромогранин А.

**Заключение:** Карцинома Меркеля составила 0,2% от числа всех злокачественных опухолей кожи. Применение цитологического метода представляется целесообразным при обследовании пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью в онкологическое учреждение.

## ПОВЫШЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА НА МЫШИНЫХ МОДЕЛЯХ МЕЛАНОМЫ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ОНКОЛИТИЧЕСКИМИ ВИРУСАМИ

Гаурав

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

**Эл. почта:** gauravkumar1040@gmail.com

**Цель:** Меланома — это очень агрессивный вид рака кожи, заболеваемость которым растет. Иммунотерапия, в частности ингибиторы контрольных точек, произвела революцию в лечении, но лекарственная устойчивость остается серьезной проблемой. Онколитические вирусы (ОВВ) стали перспективными препаратами для лечения рака благодаря их способности избирательно размножаться и лизировать опухолевые клетки, стимулируя иммунный ответ. Мы предположили, что сочетание IC1 и OVс позволит повысить терапевтическую эффективность при лечении меланомы.

**Материалы и методы:** Мы исследовали синергетический эффект сочетания ингибиторов контрольных точек и онколитических вирусов (ОВВ) на мышинных моделях меланомы. Мышей, у которых были обнаружены опухоли меланомы B16F10, лечили антителом против PD-1, яйцеклеткой laherparepvec (T-VEC) или комбинацией вышеперечисленных препаратов. Оценивали рост опухоли, выживаемость и иммунные реакции. В механистических исследованиях оценивалась роль CD8 T-клеток и NK-клеток.

**Результаты:** Комбинированная терапия анти-PD-1 и T-VEC значительно ингибировала рост опухоли и увеличивала продолжительность жизни по сравнению с монотерапией любым из этих препаратов ( $p < 0,001$ ). Комбинированная терапия увеличивала количество внутриопухолевых CD8 T-клеток и NK-клеток, усиливала цитотоксичность и повышала регуляцию маркеров активации T-клеток и функции NK-клеток. Уменьшение количества CD8 T-клеток сводило на нет противоопухолевый эффект комбинации препаратов, в то время как уменьшение количества NK-клеток оказывало частичное действие.

**Заключение:** Результаты исследования подчеркивают потенциал выбранного терапевтического подхода для преодоления лекарственной устойчивости и улучшения результатов лечения пациентов с меланомой. Сочетание IC1 с OVс является многообещающей стратегией для улучшения результатов лечения меланомы. Синергический противоопухолевый эффект частично обусловлен усилением реакции CD8 T- и NK-клеток. Эти данные дают веские основания для клинической оценки этого комбинированного подхода.

## ■ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ  
КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА БИОПСИИ  
СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ РАННЕМ  
РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А. М. Коростелев, О. С. Терешин, Д. Н. Булынский, И. В. Удовиченко, М. И. Боровинских, В. В. Самылов, Н. В. Захарова

**Место работы:** ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия  
**Эл. почта:** alexorostelev.ak@gmail.com

**Цель:** Определить непосредственные результаты поиска и выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого с контролем радиоизотопным методом у пациентов ранним раком молочной в рутинной клинической практике ГАУЗ «ЧОКЦОИЯМ» (Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» г. Челябинск).

**Материалы и методы:** В исследуемую группу были включены 25 пациенток с гистологически верифицированным раком молочной железы (РМЖ) 0-IIA (Tis-T2 N0 M0) стадий, средний возраст — 61,9 (38–82) лет, набор проведен с 30.01.2024г по 29.02.2024 г. Всем пациенткам проведена биопсия сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) аксиллярной области под общим обезболиванием комбинированным методом: флуоресцентным с применением индоцианина зеленого (ICG) (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК») и Системы «МАРС» (ОАО «Исток-Аудио Интернэшнл»), и радионуклидным с применением радиоактивного нанокolloида (RT) Технеция [<sup>99m</sup>Tc] фитат («Технефит», ООО «ДИАМЕД»), гамма-зонд GammaFinderII.

Радиоактивный нанокolloид вводился в день операции, активность порядка 50 Мбк, внутривожно параареолярно в двух точках на 3 и 9 часах условного циферблата, с последующим проведением лимфосцинтиграфии. Индоцианин зеленый вводился в условиях операционной в дозе 2,5 мг (подготовленный раствор индоцианина зеленого в воде для инъекций, 1 мл раствора, содержащий 2,5 мг индоцианина зеленого) внутри- и подкожно параареолярно в две точки на 3 и 9 часах условного циферблата; далее производился легких массаж молочной железы и путей лимфоотока к аксиллярной зоне. Операция проводилась под общим обезболиванием. Первым этапом выполнялась биопсия сигнальных лимфоузлов в аксиллярной области с применением флуоресцентной навигации, дополнительно выявленные ответно флуоресцирующие сигнальные лимфоузлы проверялись гамма-зондом для регистрации эмитируемой ими радиоактивности. После выделения и удаления выявленных сигнальных лимфоузлов, зоны лимфоотока также проверялись на отсутствие зон свечения ICG и гамма-зон-

дом для исключения наличия сигнальных лимфоузлов, не определенных с помощью ICG.

**Результаты:** Успешная детекция сигнальных лимфоузлов комбинированным методом (флуоресцентным радиоизотопным) в указанной группе была проведена у всех пациенток (100%). При этом, успешная детекция сигнальных лимфоузлов флуоресцентным методом (ICG) проведена у всех пациенток, 100% (25/25). Успешная детекция сигнальных лимфоузлов радионуклидным методом проведена в 96% случаев (24/25). Среднее количество сигнальных лимфоузлов, определяемых флуоресцентным методом (ICG) — 3,2, радионуклидным методом (RT) — 2,3. Удаленные сигнальные лимфоузлы во всех случаях направлялись на срочное гистологическое исследование, проводимое методом микроскопии замороженных срезов. В 1 из 25 случаев при срочном исследовании выявлено метастатическое поражение сигнального лимфоузла (4%).

**Заключение:** По данным иностранных и отечественных исследователей, БСЛУ является безопасной альтернативой подмышечной лимфаденэктомии при раннем РМЖ. Проведение БСЛУ у больных ранним РМЖ не сопровождается повышением риска местного рецидива, не ухудшает общей выживаемости. БСЛУ снижает риски ятрогенных осложнений, в том числе лимфатического отека руки, обеспечивает скорейшую реабилитацию и более высокое качество жизни пациентов.

Помимо общеизвестных возможностей в иных диагностических процедурах, в том числе для оценки кровоснабжения органов, перемещенных лоскутов и тканей, флуоресцентная навигация с индоцианином зеленым может успешно применяться для поиска сигнальных лимфоузлов. При РМЖ комбинация методик закономерно повышает вероятность проведения успешной биопсии сигнальных лимфоузлов.

Флуоресцентный метод поиска сигнального лимфоузла (ICG) принципиально не уступает радионуклидному методу по частоте обнаружения СУ в рутинной практике, по нашим результатам в 1 случае позволил успешно провести биопсию сигнальных лимфоузлов при отсутствии накопления радиофармпрепарата в лимфоузлах. При ICG отсутствует дополнительная лучевая нагрузка на пациента и персонал, и не требуется проведение дополнительных исследований.

**ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА  
РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДАННЫХ  
ПАЦИЕНТА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

Н. Г. Степанянц, М. Ш. Зугумова

**Место работы:** ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** stepanianc@inbox.ru

**Цель:** Осветить собственный опыт в различных вариантах реконструкции молочной железы (TDL-лоскут, билатеральный TDL-лоскут, TRAM-лоскут, MS-TRAM-лоскут, DIEP-лоскут, SIEA-лоскут, качество жизни.), а также возможность и рациональность использования модифицированных методик и вспомогательных платформ для объективизации оценки, что станет для хирургов дополнительной помощью в расчётах, от которых зависит качество жизни пациента.

**Материалы и методы:** Нами проанализированы результаты лечения и качество оказания медицинской помощи пациенткам с диагнозом рак молочной железы, которым нами выполнена реконструкция с использованием различных вариантов лоскутом. Клиническая работа проводилась на базе онкохирургического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 2021–2023 гг. Реконструкция молочной железы торакодорзальным кожно-мышечным лоскутом выполнена 200 пациенткам (2021 г — 64 пациентки, 2022г — 66 пациенток, 2023г — 70 пациенток).

**Результаты:** Выработка подходов к определению индивидуальной тактики хирургического лечения злокачественных заболеваний молочных желез у пациентов путём совершенствования общепризнанных стандартов позволяет более эффективно бороться как с самим заболеванием, так и с самыми разнообразными психоэмоциональными проблемами, возникающими после мастэктомии. Современная онкопластическая и реконструктивная хирургия молочной железы вовлекает пациентов в процесс принятия решения о необходимости постмастэктомической реконструкции. В тех клинических ситуациях, когда перед онкохирургическим вмешательством у пациентки положительный настрой на органосохранный вариант хирургического лечения или реконструкцию (одномоментную, при возможности, или отсроченную), необходимо проведение разъяснительной беседы со всеми возможными в данном клиническом случае вариантами, их положительными и отрицательными характеристиками. Решение пациентки по итогу этой беседы является основополагающим, так как реконструктивная часть лечения решает проблемы, в первую очередь, психоэмоционального здоровья. Однако сам выбор хирургического метода реконструкции молочной железы должен осуществить лечащий доктор на основе индивидуальных данных пациента. Тремя основными параметрами, влияющими на форму молочной железы, являются площадь соприкосновения с поверхностью грудной клетки, площадь поверхности кожного покрова и объём паренхимы молочной железы. Дополнительными, но от этого не менее важными, факторами являются форма основания молочной железы, эластичность кожи и соотношение структурных элементов в составе паренхимы здоровой молочной железы. Молочная железа в современное время рассматривается как пространственная геометрическая форма, которая не имеет определённых классических параметров, правильных идеальных шаблонов.

Именно пропорциональность груди и фигуры женщины в целом определяет хорошую эстетическую форму. Это и определяет важность правильного выбора реконструкции в определенной клинической ситуации, целью которой является частичная или полная замена отсутствующей ткани молочной железы с достижением максимально возможной симметрии со здоровой молочной железой. Одним из основных пунктов успешной реконструкции молочной железы является точное вычисление несоответствия объёмов молочной железы. В процессе оперативного вмешательства оценка этого несоответствия в основном проводится хирургом субъективно.

**Заключение:** Каждый хирург должен развивать свой собственный хирургический стиль. Для достижения этой цели необходимо освоить ряд реконструктивно-пластических методик, что позволяет хирургу адекватно оценивать конкретный клинический случай с последующим выбором наиболее правильного реконструктивного пути.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕИНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

А.В. Сойнов<sup>1</sup>, В.В. Воротников<sup>1</sup>, Р.А. Пахомова<sup>1</sup>,  
М. В Шаравина<sup>1,2</sup>, А.С. Гугнина<sup>3</sup>, И.В. Копытич<sup>1</sup>, С. А Абду-  
гаффоров<sup>1</sup>, М.И. Мукуева<sup>1,2</sup>, С.Э. Цалко<sup>1,2</sup>, Б.Ж. Касенова<sup>4</sup>,  
Т.Г. Мчедлидзе<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ЧУЗ «Центральная клиническая больница РЖД Медицина», Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №1 Приморского района», Санкт-Петербург, Россия; 4. *Kimyo University Hospital, Ташкентский Международный Университет Кимё, Ташкент, Республика Узбекистан*

**Эл. почта:** stzalko@mail.ru

**Актуальность:** Наиболее изученным и чаще всего применяемым методом визуализации БСЛУ остается применение радиоактивного коллоида технеция <sup>99m</sup>Tc. Высокая чувствительность и специфичность радиоизотопного исследования позволяют считать его методом сравнения (референс). Вместе с тем, существуют ограничения для реализации исследования: дороговизна, техническая сложность и недоступность в большинстве клиник из-за несоответствия требованиям радиационной безопасности. Данные обстоятельства делают актуальным поиск альтернативных методик визуализации БСЛУ. Индоцианин зеленый (ICG) также имеет высокую чувствительность и был рекомендован в качестве альтернативы радиоизотопу. Недостатками этого метода является высокая стоимость красителя, дорогостоящее дополни-

тельное оборудование (камера ближнего инфракрасного диапазона) и опосредованная визуализация операционного поля.

Флуоресцеин является доступным и безопасным флуоресцирующим красителем, который успешно применяется в офтальмологии и нейрохирургии. Несмотря на потенциальные преимущества, для подтверждения эффективности и безопасности флуоресцеина для маркирования лимфатических узлов при БСЛУ недостаточно данных.

**Цель:** Оценить диагностическую точность, безопасность и переносимость проведения биопсии «сигнальных» лимфатических узлов с помощью флуоресцеина и LED лампы у пациентов с раком молочной железы.

Задачами данного исследования были: 1) выявить лимфатические узлы, маркированные с использованием флуоресцеина, выявить лимфатические узлы, маркированные с использованием радиофармпрепарата технеций  $^{99m}\text{Tc}$ ; 2) сравнить количество случаев выявления «сигнальных» лимфатических узлов с помощью флуоресцеина и LED лампы с количеством случаев выявления «сигнальных» лимфатических узлов с помощью препарата технеций  $^{99m}\text{Tc}$  и гамма-детекторного зонда.

**Материалы и методы:** 20 пациенткам с диагнозом рак молочной железы, которым показана процедура биопсии «сигнальных» лимфатических узлов, была выполнена биопсия «сигнальных» лимфатических узлов с комбинированной визуализацией с использованием флуоресцеина и радиофармпрепарата технеций  $^{99m}\text{Tc}$ . Флуоресцеин и радиофармпрепарат технеций  $^{99m}\text{Tc}$  вводили внутривожно в ареолу пораженной молочной железы каждой пациентки. «Сигнальные» лимфатические узлы, окрашенные флуоресцеином, сначала были обнаружены с помощью LED датчика, а затем с помощью гамма-детекторного зонда, а затем удалены. В дальнейшем была проанализирована частота выявления «сигнальных» лимфатических узлов и исследовано наличие осложнений.

**Результаты:** Всего с помощью технеция  $^{99m}\text{Tc}$  и гамма-детекторного зонда выявлено и удалено 60 «сигнальных» лимфатических узлов (2–3 лимфатических узла у каждой пациентки). В 57 из 60 удаленных лимфатических узлов при использовании синего светодиодного излучения определялось наличие флуоресцеина. Ни у одного из пациентов не отмечено возникновение осложнений, связанных с использованием флуоресцеина или синего светодиодного излучения.

**Выводы:** На основе предварительных данных можно сделать вывод о потенциальной высокой эффективности и безопасности применения флуоресцеина для маркирования лимфатических узлов при БСЛУ у пациентов с РМЖ. С учетом доступности метода — низкая стоимость препарата и оборудования (ультрафиолетовая лампа), флуоресцеин может стать альтернативой ICG. Для подтверждения эффективности и безопасности флуоресцеина требуется дальнейшее исследование на большем числе пациентов, а также сравнение флуоресцеина с другими флуоресцирующими красителями.

## ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D НА РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ ДО УЛУЧШЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ

В.С. Скосырский, В.С. Кузовкова, П.И. Зеленченкова, Е.А. Попова, Д.А. Стрибунов

**Место работы:** ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** a84astana@gmail.com

**Актуальность:** Витамин D (Вит. D) играет важную роль в регуляции иммунной системы и клеточного роста. Эпителий молочной железы также подвержен влиянию вит. D.

**Цель:** Определить как сывороточный уровень вит. D и его совместное принятие с химиотерапией влияет на исход пациентов с раком молочной железы. Изучить влияние вит. D на развитие и прогрессирование рака молочной железы (РМЖ). Определить прогностическую значимость уровня вит. D в крови для клинических исходов.

**Материалы и методы:** Проведен анализ статей базы PubMed.

**Результаты:** Дефицит вит. D у 60 пациентов из 162 был связан с раком молочной железы, а более низкие уровни вит. D с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) по сравнению с доброкачественными заболеваниями груди, а также коррелировал с высокой маммографической плотностью (MD). Однако в 4 других исследованиях, не было найдено связи между концентрацией вит. D и MD. В 1 исследовании высокий уровень вит. D коррелировал с низкой плотностью MD в пременопаузе. Высокий уровень вит. D был связан с лучшей выживаемостью по сравнению с низким уровнем. Высокий уровень вит. D были связаны с лучшей выживаемостью, а низкие были связаны с высоким риском смерти и отдаленными рецидивами.

8 исследований показали корреляцию низкого уровня вит. D с худшей выживаемостью и более высокой степенью злокачественности. Добавление вит. D увеличивало общую антиоксидативную емкость (ТАС), что может снижать рецидив РМЖ. Высокие дозы вит. D был связан с подавлением сигнализации IGF, что может снижать пролиферацию клеток и увеличивать апоптоз. Прием высоких доз вит. D у пациенток, получающих терапию анастрозолом, может уменьшать мышечно-суставные симптомы, вызванные ингибиторами ароматазы.

Обработка клеток вит. D привела к увеличению экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP1/2 и снижение MMP2/9, а также снижала VEGF, TGF- $\beta$ 1 и амфирегулин, что в конечном итоге привело к снижению миграции и инвазии клеток по сравнению с контрольными образцами, а также снизило васкулогенную мимикрию в ТНРМЖ. Добавление вит. D приводило к снижению Ras/MEK/ERK в клеточных линиях ER+/-, и может усилить терапевтический эффект фотодинамической терапии (ALA-PDT) в сочетании с паклитакселом на рост опухоли и апоптоз клеток.

Недостаточность вит. D до начала терапии может служить предиктором развития периферической невропатии от паклитаксела. Соединения вит. D подавляли популяцию стволовых клеток в клеточной линии ТНРМЖ, сигнальные молекулы Notch1/2/3, JAG1/2, HES1 и Nf- $\kappa$ B, а также оказывали антиметастатическую активность за счет снижения MMP2/9. Вит. D ингибировал рост стволовых клеток, уменьшая объем и вес опухоли *in vivo*, а также снижал экспрессию NLRP3, SOX-2 и OCT4 в опухолевых тканях.

**Заключение:** Результаты многочисленных исследований подчеркивают важную роль витамина D в профилактике и лечении РМЖ. Дефицит вит. D связан с повышенным риском развития РМЖ, особенно ТНРМЖ, связь между дефицитом вит. D и маммографической плотностью остается неясной. Высокие уровни вит. D коррелируют с лучшей выживаемостью и снижением риска рецидивов. Введение вит. D, подавляет сигнализацию IGF, популяцию стволовых клеток и оказывает антиметастатический эффект. вит. D уменьшает мышечно-скелетные симптомы у пациенток, получающих терапию анастрозолом, и усиливает эффект фотодинамической терапии и потенциально может служить профилактикой периферической невропатии.

## НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПЛОТНОСТИ ПАРЕНХИМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Ю. Карпов<sup>1</sup>, Е. А. Котомина<sup>2</sup>, Г. С. Шиферсон<sup>3</sup>,  
М. Е. Короткова<sup>4</sup>

**Место работы:** 1. ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9», Ярославль, Россия; 2. ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия; 4. ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9», Ярославль, Россия

**Эл. почта:** karpovay.53@mail.ru

**Цель:** Определить критерии для оценки плотности паренхимы молочной железы с точки зрения выполнения электроимпедансной маммографии. Отличительной особенностью данного способа оценки строения молочной железы является количественное выражение ее анатомо-гистологического строения.

**Материал и методы:** Были проанализированы данные 1632 электромаммографических исследований, полученных у здоровых женщин разных возрастных групп. Критериями отбора женщин для исследования являлись: отсутствие жалоб со стороны молочных желез, нормальный менструальный цикл, неосложненный перименопаузальный период, отсутствие хронических соматических и гинекологических заболеваний, отсутствие приема гормональных контрацептивов и проведения гормонозаместительной терапии. По возрасту женщины распределялись следующим образом: 20–30 лет — 380 женщин,

31–40 лет — 428 женщин, 41–50 лет — 449 женщин, 51–60 лет — 375 женщин.

Для создания электроимпедансного изображения использовали электроимпедансный компьютерный маммограф МЭИК v. 5.6 (Россия), позволяющего получать изображения срезов трехмерных распределений электропроводности в тканях молочной железы на глубину до 5 сантиметров. Маммограф МЭИК v. 5.6 имеет неинвазивную, томографическую, нелокализованную технологию создания изображения и относится к категории мягко-полевой томографии. Одновременно проводилось ультразвуковое исследование молочных желез с использованием ультразвуковых сканеров "UltrasonixSP" и "GELogiq 6P". Была выполнена визуальная и количественная оценка электроимпедансных маммограмм (EIM) с вычислением индекса электропроводности (IC), выраженного в условных единицах. В дальнейшем использовались значения IC, полученные со 2-й томографической плоскости (глубина 20 мм), где расположены основные структуры молочной железы. Количественные данные IC молочных желез обработаны с использованием метода перцентильных лимитов.

**Результаты:** Распределение IC (индекс электропроводности) молочных желез в женской популяции (продольное исследование). Для выявления структуры распределения IC в женской популяции были выделены девять диапазонов IC с шагом 0,09 и подсчитаны число наблюдений в каждом диапазоне без учета возраста женщин. Колоколообразная форма гистограммы, близкие значения среднего, медианы и моды позволяют говорить о нормальном распределении количественного признака, в данном, случае IC. Для характеристики распределения IC использовали 10-й, 25-й, 50-й, 75-й и 90-й перцентили. Низкий IC (< 10 перцентиль) характерен для молочной железы, содержащей большое количество клеточных элементов, что обычно наблюдается у молодых женщин. Поэтому строение молочных желез с перцентильным лимитом IC < 0,22 (< 10 перцентиль) следует расценивать как железисто-протоковый тип строения молочной железы. Высокий IC (> 90 перцентиль) характерен для молочной железы, содержащей большое количество жировых долек и соединительной ткани, что типично для женщин менопаузального периода.

Поэтому строение молочных желез с перцентильным лимитом IC > 0,66 (> 90 перцентиль) следует расценивать как аморфный тип строения молочной железы. Строение молочных желез с перцентильным лимитом IC = 0,3–0,56 (25–75 перцентиль) следует расценивать как смешанный тип строения. Новая количественная классификация плотности паренхимы молочной железы, основанная на электрическом биоимпедансе, соответствует типам плотности согласно классификации ACR (American College of Radiology). Электроимпедансная оценка возрастной электропроводности (поперечное исследование). Обработка электроимпедансных маммограмм здоровых женщин в следующих возрастных диапазонах: 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет перцентильным методом позволила оценить возрастную электропровод-

ность молочной железы с точки зрения электроимпедансной маммографии. В каждой возрастной группе были вычислены 5, 50 и 95 перцентильные лимиты IC.

Это было представлено в виде диагностической таблицы и в виде перцентильных кривых возрастной электропроводности молочной железы. Формирование группы риска по развитию рака молочной железы. Для формирования группы риска следует использовать перцентильные лимиты возрастной электропроводности. В группу риска следует отнести пациентов, имеющих аномально низкие значения возрастной электропроводности молочной железы, т. е. IC менее 5-го перцентиля, что свидетельствует об увеличенном содержании железисто-протокового компонента в структуре молочной железы среди женщин данного возрастного диапазона. Таким образом, методика позволяет выявить риск образования опухоли у женщины еще до проявления самого заболевания, что позволяет четко сформировать группы риска для динамического наблюдения и коррекции состояния молочной железы.

**Заключение:** Приведенные данные электроимпедансного сканирования молочных желез среди женщин разных возрастных групп показали, что возможна оценка плотности паренхимы молочной железы по IC с точки зрения электроимпедансной маммографии. Отличительной особенностью данного способа оценки строения молочной железы является количественное выражение ее анатомо-гистологического строения. Электроимпедансная маммография выполняет свои функциональные задачи скрининга без использования ионизирующего излучения и других по тенциально опасных средств. С ее помощью можно проводить обследования женщин всех возрастных групп в амбулаторно-поликлинических учреждениях, школах, женских консультациях, родильных домах, санаториях, т. е. в местах нахождения женщин. Метод электроимпедансной маммографии следует использовать для скринингового исследования на больших группах населения с низким преваเลนсом для формирования групп риска по раку молочной железы.

## НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МАСТОПАТИИ

**Р.М. Шабаетв<sup>1,2</sup>, И.В. Колядина<sup>2,3</sup>, Д.А. Благовестнов<sup>2</sup>, П.М. Староконь<sup>1</sup>**

**Место работы:** 1. Филиал Военно-медицинской академии им. С.И. Кирова Министерства обороны РФ, Москва, Россия;  
2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;  
3. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава Россия, Москва, Россия  
**Эл. почта:** kampramis@mail.ru

**Цель:** Создание нового, современного, консервативного способа лечения мастопатии с доброкачественной дисплазией молочных желез (ДДМЖ), состоящего в оказании

лечебного действия на проявления масталгии, а также возможности избежать применения хирургических методов лечения ДДМЖ, избавить от риска озлокачествления.

**Материалы и методы:** Нами разработан новый «Способ лечения мастопатии». (Шабаетв Р.М., Староконь П.М. Способ лечения мастопатии. Заявка на патент в ФИПС РФ № 2023105737/14). Особенностью нового способа, является то, что пациенткам с мастопатией (ДДМЖ) назначают пероральный прием препарата «Масло Примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день, с курсом лечения не менее 6 месяцев.

В целях оценки эффективности нового способа лечения мастопатии с ДДМЖ, нами проведено в ЛПУ слепое, рандомизированное контролируемое исследование в течение 6 месяцев, за период 2022–2023 года. В данное исследование вошли  $n = 144$  пациентки с жалобами на мастопатию, которые были поделены случайным образом на 2 группы. В I группу (группа активного лекарственного средства) вошли  $n = 71$  (50%) пациенток, которым назначался на протяжении 6 месяцев препарат (перорально) «Масло Примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день. Во II группу (группа приема плацебо-препаратов) вошли  $n = 72$  (50%), которым назначался по аналогичной схеме приема препарата — плацебо.

Пациентки были репродуктивного возраста с пролиферативными заболеваниями МЖ. До начала лечения и после 6 месяцев, женщины оценивали степень выраженности болевого синдрома в МЖ (молочных желез) по шкале ВАШ (Визуально-аналоговая шкала). Считается, что при значении ВАШ более 5 баллов имеет место значимое снижение качества жизни данных групп женщин. Следовательно, масталгию (мастопатию) можно отнести к состояниям, снижающим качество жизни женщин и ее необходимо лечить. Все наблюдения и исследования были рутинными, широко используемыми в повседневной клинической практике, а именно: рентгеновская маммография проводилась пациенткам старше 39 лет, УЗИ молочных желез выполнялось всем исследуемым вне зависимости возраста.

**Результаты:** Средний возраст исследуемых женщин ( $n = 144$ ) составил  $43,4 \pm 2,1$  года, пациентки данного возраста потенциально могут активно трудиться, создавать семью, растить детей, а тенденция последнего десятилетия — рожать детей. Поэтому наличие такого заболевания как мастопатия, может значительно влиять на их социальную и трудовую значимость и в целом на общее состояние здоровья. Перед началом лечения всем пациенткам было проведено УЗИ молочных желез — по результатам которого был установлена категория BI — RADS: у I группы ( $n = 72$ ) пациенток с диагнозом диффузная мастопатия составило  $n = 24$  женщины, у которых была установлена категория BI — RADS II–III у 14 пациенток, а 10 пациенткам поставили категорию BI — RADS: II. Узловая мастопатия (солитарная киста) выявлена у  $n = 20$  женщин, среди которых 14 пациенток имели категорию BIRADS II–III, 6 женщин — BIRADS II. Со смешанной формой диффузной мастопатии выявили  $n = 28$  пациенток, у всех была установлена категория

BIRADS II. У II группы (n = 72) пациенток (контрольная группа) с диагнозом диффузная мастопатия выявлены n = 26 (36,1%) женщин, среди которых установлена категория BI — RADS I–III — у 16 женщин, а у 10 пациенток BI — RADS: II. С диагнозом узловая мастопатия (солитарная киста) выявлено у n = 22 женщин, из которых у 6 пациенток имели категорию BIRADS II–III, а у 16 женщин — BI-RADS II. Со смешанной формой диффузной мастопатией выявлено у n = 24 пациенток, у всех них была установлена категория BIRADS II. У всех женщин I группы, спустя 6 месяцев от начала лечения была отмечена положительная динамика, 80,5% женщин отметили улучшение качества жизни и психоэмоционального состояния. У 63,9% женщин наблюдалось купирование болевого синдрома, и лишь у 36,1% женщин сохранялись слабо выраженные болевые ощущения. Что мы не можем сказать про II группу, где с положительной динамики мы не наблюдали у всех пациенток. Через 6 месяца от начала лечения в I группе с диагнозом «узловая мастопатия» (n = 20), 14 пациенток (19,4%) из категории BIRADS II–III перешли в BIRADS II, а женщины с изначальной BIRADS II — n = 6, перешли в BIRADS I. У n = 24 пациенток с диагнозом «диффузная мастопатия» спустя 6 месяцев было отмечено улучшение клинической картины, замедление пролиферативных изменений. У 14 пациенток с BI — RADS II–III после повторного УЗ-исследования была установлена категория BI-RADS II, а 10 пациенток категория BI — RADS: II, перешла в BI — RADS: I. У женщин со смешанной формой диффузной мастопатии спустя 6 месяца лечения отмечено заметное замедление пролиферативных изменений. Спустя шесть месяцев — 14 пациенток из категории BIRADS II, перешли в категорию BI-RADS I. Через 6 месяцев после проведения обследования во II группе у 32 (44,4%) женщин не наблюдалось изменений тяжести заболевания, а у 40 (56,6%) пациенток зарегистрировано его прогрессирование. Так, пациентки изначально с диагнозом диффузная мастопатия выявлены n = 26 (36,1%) женщин, среди которых установлена категория BI — RADS II–III — у 16 (22,2%) женщин, 10 (13,9%) перешли в категорию BI — RADS III. А из 10 (13,9%) пациенток с категории BI — RADS: II, перешли 6 (8,3%) в категорию BI — RADS III. С диагнозом узловая мастопатия (солитарная киста) из n = 22 (30,5%) женщин, из которых у 6 (8,3%) пациенток имели категорию BIRADS II–III, все 6 пациентки перешли в категорию BI — RADS III, а из 6 (22,2%) женщины — с BIRADS II, 10 (13,8%) женщин перешли в категорию BI — RADS III. Со смешанной формой диффузной мастопатией выявлено было ранее n = 24 пациенток, у всех них была установлена категория BIRADS II. По истечению 6 месяцев, 8 (11,1%) женщин с категории BIRADS II, перешли в категорию BIRADS III. У I группы пациенток (n = 72) «до» использования данного способа и «после» с оценкой ВАШ мы получили позитивные результаты проведенного лечения с применением нашего предлагаемого способа. До лечения среднее арифметическое значение ВАШ составило — 7,2 бал. (сильная боль — более 70%). А после проведенного лечения, сред-

нее арифметическое значение ВАШ составило — 1,8 бал. (слабая боль — до 40%). Полученные нами среднее арифметические результаты значений ВАШ «до» и «после» доказывают эффективность данного способа лечения мастопатии. Что нельзя сказать про II группу, где показатели ВАШ не снизились за весь период наблюдения. До лечения среднее арифметическое значение ВАШ составило 7,3 балла (сильная боль). А после проведенного лечения среднее арифметическое значение ВАШ составило 7,1 балла (сильная боль). Через 6 месяцев от начала исследования ухудшение состояния наблюдалось у 55,6% пациенток, при этом болевой синдром по шкале ВАШ у всех пациенток не изменился.

**Заключение:** Анализируя проведенные наблюдения и полученные нами среднее арифметические результаты ВАШ «до» и «после» проведенного лечения, можно утверждать, что новый способ лечения мастопатии доказал свою эффективность. Отмечен значимый регресс мастопатии при ДДМЖ в сравнении с контрольной группой. Данный способ можно рекомендовать для применения в терапии I линии пациенткам с ДДМЖ (мастопатии). Способ позволяет проводить лечебно-профилактические мероприятия мастопатии в короткие сроки в амбулаторном режиме, при этом отмечался минимальный болевой синдром после проведения курсового приема препарата, отсутствует аллергическая реакция на данное растительное средство при его применении и других побочных реакций. Таким образом, применение данного способа лечения мастопатии позволяет проводить консервативное лечение в короткие сроки без оперативного лечения в амбулаторном режиме.

## АДАПТИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ

Р.М. Шабаетов<sup>1,2</sup>, И.В. Колядина<sup>2,3</sup>, Д.А. Благовестнов<sup>2</sup>,  
П.М. Староконов<sup>1</sup>, И.В. Рагозина<sup>1</sup>, Н.С. Богданов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. Филиал Военно-медицинской академии им. С.И. Кирова Министерства обороны РФ, Москва, Россия;  
2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;  
3. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** kampramis@mail.ru

**Цель:** Внедрение нового протокола эластографического исследования с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы.

**Материалы и методы:** В период с 2020 по 2024 гг. проведено проспективное, контролируемое исследование с включением n = 61 пациентки с доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной желе-

зы (PMЖ), которые находились на стационарном лечении в ЛПО г. Голицыно. Женщины (средний возраст 43 года) были разделены на две группы: в первую (группа I) включены  $n = 33$  пациентки (54%) с PMЖ; во вторую группу —  $n = 28$  пациенток (46%) с доброкачественными заболеваниями молочной железы (ДЗМЖ). Все пациентки были трудоспособного возраста, возрастной диапазон составил от 29 до 56 лет, средний возраст составил 43 года. Всем женщинам с целью верификации диагноза проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) новообразований МЖ под УЗ — навигацией; биопсия опухоли молочной железы для гистологической верификации диагноза выполнялась всем больным I группы (PMЖ), во II группе — при необходимости уточнения окончательного диагноза. Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала с целью определения ключевых характеристик опухоли и ее биологического подтипа.

На основании оцениваемых характеристик опухоли при выполнении УЗИ с эластографией нами был разработан и впервые внедрён новый протокол эластографического исследования МЖ, который был использован у всех пациенток в нашем исследовании. На разработанный нами протокол было получено рационализаторское предложение № 712 от 19 октября 2023 года: «Адаптированный протокол эластографического исследования молочных желез в условиях военного госпиталя».

**Результаты:** Все пациентки в нашем исследовании были трудоспособного возраста. Средний возраст женщин и локализация новообразований значимо не отличались в исследуемых группах. Как было отмечено ранее, пациентки I группы имели PMЖ в 100% случаев, а пациентки II группы — доброкачественную патологию (внутрипротоковую папиллому — 32,1%, фибroadеному — 64,2%, кисту молочной железы — 3,7%).

При УЗИ распределение категорий BI-RADS было следующим: в группе I только у 1 пациентки выявленные изменения соответствовали категории BI-RADS 1 (3%), в 24% была установлена категория BI-RADS 4 и в 73% — BI-RADS 5. В противоположность этому, у пациенток II группы (ДЗМЖ) выявленные изменения в молочных железах соответствовали категориям BI-RADS 2/3 и 4-в 8%/46% и 46%, соответственно,  $p < 0,001$ .

При проведении эластографии нами была использована шкала эластичности университета Цукубы с включением пяти категорий эластотипа, согласно которой большинство злокачественных образований (PMЖ) соответствует 4 и 5 категориям, а большинство доброкачественных образований соответствует категориям 1 и 2. По результатам нашей оценки в I группе (PMЖ) опухоли с эластотипом 1 и 2 типа отсутствовали, а доминировали новообразования с эластотипом 4 (27,3%) и 5 типа (66,7%). В противоположность этому, в группе II (ДЗМЖ) выявленные новообразования молочной железы имели жесткость ткани, соответствующие 2, 3 или 4 категориям эластотипа в 25%, 32,1% и 42,9%, соответственно,  $p = 0,034$ .

Таким образом, в нашем исследовании в группе I (PMЖ) у двух пациенток (6%) эластотип не соответствовал злокачественной опухоли (ложноотрицательный результат), в то время как в группе II (ДЗМЖ) в 42,9% случаев наблюдался ложноположительный результат (эластотип соответствовал злокачественной опухоли (категория 4) при отсутствии подтверждения PMЖ при гистологическом исследовании), что говорит о необходимости комплексной оценки данных ультразвукового исследования при дифференциальной диагностики новообразований молочной железы.

Окончательный морфологический диагноз у наших пациенток был установлен по результатам выполненной биопсии и при анализе операционного материала. В I группе у всех пациенток подтвержден инвазивный PMЖ; люминальный A подтип — в 13 случаях, люминальный B HER2-негативный — у 9 больных, HER2+ рак был установлен у 9 пациенток и в 1 случае наблюдался тройной негативный рак. Исследуемые уровни онкомаркеров (РЭА, СА 125, СА 15-) оказались в пределах нормальных референтных значений в обеих группах, что подтверждает отсутствие необходимости их исследования у больных с патологией молочной железы.

**Заключение:** При наличии подозрения на ЗНО МЖ по данным инструментальных методов морфологическая верификация диагноза (биопсия опухоли) является обязательной. УЗ-исследование с использованием эластографии не позволяет с высокой достоверностью проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований молочных желез: частота ложноотрицательного результата при эластографии при наличии инвазивного рака составляет 6%, а ложноположительного у пациенток с доброкачественной патологией достигает 43%, что требует от врача инструментальной диагностики комплексного и последовательного подхода в оценке данных ультразвукового исследования. Внедренный нами новый протокол эластографического исследования «Адаптированный протокол эластографического исследования молочных желез в условиях военного госпиталя» позволяет врачу инструментальной диагностики более отчетливо систематизировать и интерпретировать полученные данные. Целью нового протокола является обеспечение адекватной преемственности, полученной медицинской информации, между различными медицинскими специалистами (по типу протокола первичной медицинской карточки МО РФ «Форма 100»).

## МИНИИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ГОСПИТАЛЕ

Р.М. Шабаетв<sup>1,2</sup>, И.В. Колядина<sup>2,3</sup>, Д.А. Благовестнов<sup>2</sup>,  
П.М. Староконь<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. Филиал Военно-медицинской академии  
им. С.И. Кирова Министерства обороны РФ, Москва, Россия;

2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;

3. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: kampramis@mail.ru

**Цель:** Оценка эффективности миниинвазивных методов лечения фиброзно-кистозной болезни.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ лечения  $n = 471$  женщин по поводу доброкачественных заболеваний молочной железы, а именно с ФКБ с преобладанием кистозного компонента. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от характера выполненных оперативных вмешательств. I группа женщин получало оперативное лечение виде секторальной резекции молочных желез (МЖ). II группе женщин проводилось лечение малоинвазивным методом, а именно лазерная коагуляция-абляция кист МЖ под УЗ-навигацией гольмиевым лазером. III группе женщин, проводилась склеротерапия кист МЖ 1% раствором Натрия тетрадецилсульфата под УЗ-навигацией. Данный метод лечения кист МЖ нами впервые разработан и запатентован как «Способ хирургического лечения кист молочной железы» (Патент № RU2669048C1). Акт внедрения № 632 от 29 мая 2017 года.

Проведен сравнительный анализ эффективности малоинвазивных методом хирургического лечения с рутинными (традиционными) методами оперативного лечения ФКБ. Оценены показатели качества жизни (КЖ) пациенток с ФКБ в отдаленном послеоперационном периоде, а также интенсивность болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

**Результаты:** 81,3% ( $n = 384$ ) женщин, вошедших в исследование ( $n = 471$ , 100%), были трудоспособного, репродуктивного возраста. Средний возраст составил  $42,5 \pm 2,1$  г. Исключительно все пациентки жаловались на наличие кист в МЖ. Свыше 36,9% ( $n = 174$ ) женщин предъявляли жалобы на зеленоватые выделения из сосков МЖ, 25,9% ( $n = 122$ ) женщин отмечали масталгию в правой МЖ, 34% ( $n = 160$ ) — в левой МЖ, 32,1% ( $n = 151$ ) — в обеих МЖ. 14% ( $n = 66$ ) пациенток жалоб не предъявляли, данные кисты были выявлены впервые при УЗИ МЖ в момент нахождения в ЛПО. 85,9% ( $n = 405$ ) женщин жаловались на появления психоэмоциональных расстройств, связанных с состоянием своего здоровья со стороны МЖ. 64,5% ( $n = 304$ ) женщин ранее назначалось консервативное лечение ФКБ. Длительность ФКБ в среднем составляла  $5,3 \pm 0,6$  года.

При анализе топографической локализации кист МЖ установили, что из  $n = 471$  (100%) пациенток локализация кист в правой МЖ составила 27,5%, в левой — 21,4%, с двух сторон — 51,2%. Множественные кисты МЖ при ФКБ выявили у 312 (66,2%) пациенток. Единичные кисты МЖ — у 125 (26,6%) пациентки, а у 34 (7,2%) женщин выявили по 2–3 солитарных кист. Всего пролечено малоинвазивным хирургическим способом  $n = 316$  (100%) пациенток

по поводу ФКБ с преобладанием кистозного компонента, из них  $n = 152$  (48,1%) — выполнена лазерная коагуляция-абляция,  $n = 164$  (51,9%) женщинам — склеротерапия кист МЖ 1% раствором Натрия тетрадецилсульфата. В I группе ( $n = 155$ ) длительность пребывания в ЛПУ составила  $9,1 \pm 0,8$  койко-день.

Продолжительность хирургического пособия составило  $31,1 \pm 2,2$  минут. Из развившихся осложнений в раннем послеоперационном периоде болевой синдром разной степени выраженности, сохранявшийся в среднем до 48 часов, отмечался у всех пациенток 100%. У 49 женщин (31,6%) отмечена субфебрильная гипертермия. Ограниченное скопление раневого отделяемого отмечено у 36 пациенток (23,2%), что потребовало эвакуацию серозно-геморрагического отделяемого в проекции операционной раны. Развившиеся осложнения в раннем послеоперационном периоде потребовало назначение фармакотерапии сопровождения (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства), активного ведения послеоперационных ран МЖ. Из эстетических дефектов: у 101 пациенток (65,1%) развился грубый периареолярный рубец; у 5 пациенток (3,2%) келлоидный рубец; у 27 пациенток (17,4%) визуально определялась деформация формы МЖ в зоне выполненной операции в виде западения тканей, всего — 133 женщины с эстетическими дефектами (85,8%). Рецидив кист, обусловленный нарушением целостности протоковой системы МЖ, отмечен у 79 пациенток (51%).

Во II группе, длительность лазерной коагуляции-абляции —  $8,1 \pm 0,9$  мин. Нахождение в ЛПУ составило —  $3,3 \pm 0,1$  койко — день. Болевой синдром разной степени выраженности, сохранявшийся в среднем до 6 часов у 43 (28,3%) пациенток за счет лазерной коагуляции-абляции тканей МЖ (ожог). Спустя 24 мес. после проведенной лазерной коагуляции-абляции кист МЖ у всех исследуемых пациенток  $n = 152$  (100%) не выявлено эстетических дефектов (деформации, асимметрии) МЖ, что позитивно отражалось на показателях КЖ и психоэмоционального состояния женщин. В III группе, при выполнении склерозирования кист МЖ 1% раствором Натрия тетрадецилсульфатом среднее пребывание в ЛПУ составило  $3,2 \pm 0,3$  койко — дней. Длительность выполнения склеротерапии в среднем составило  $5,1 \pm 0,3$  мин. Более 53,6% ( $n = 88$ ) III группы ( $n = 164$ , 100%) болевой синдром отсутствовал, что не требовало применение обезболивающих препаратов.

Достигнут существенный экономический результат в виде уменьшения себестоимости лечения ДЗМЖ. Спустя 2 года после склерозирования кист МЖ, также не выявлено эстетических дефектов, что позитивно отражалось на показателях КЖ. Для оценки эффективности миниинвазивных методов лечения спустя 24 мес. выполнялось маммографическое исследование и ультразвуковое исследование МЖ. Рецидивов заболевания у женщин более 2 лет после лечения — не выявлено. Применение у  $n = 316$  женщин миниинвазивных способов хирургического лечения ФКБ позволили исключить эстетические дефекты со стороны

МЖ, уменьшить сроки пребывания пациенток на стационарном лечении, оптимизировать лекарственную терапию сопровождения. При анализе интенсивности боли по ВАШ у женщин в раннем послеоперационном периоде (первые 6 часов после проведения того или иного оперативного пособия) у I группы,  $n = 155$  женщин (выполнена операция: секторальная резекция МЖ) среднее арифметическое значение оценки по ВАШ составило 7,2 баллов (сильная боль в МЖ — более 70%), здесь необходимо отметить дальнейшее снижение интенсивности боли до «умеренной» (40–70%) ввиду назначения НПВС.

У II группы,  $n = 152$  пациентки (проведена лазерная абляция-коагуляция кист МЖ гольмиевым лазером) среднее арифметическое значение оценки по ВАШ составило 2,7 балла (слабая боль — до 40%, до 4,0 см.), НПВС не применялись. В III группе,  $n = 164$  пациентки (выполнялась склеротерапия 1% раствором Натрия тетрадецилсульфата) среднее арифметическое значение оценки по ВАШ составило — 1,5 балла (слабая боль — до 40%), НПВС не применялись. Сравнительная оценка интенсивности боли по ВАШ в раннем послеоперационном периоде показал, что у малоинвазивных методов хирургического лечения кист МЖ есть довольно значимые преимущества лечения, а именно не высокий болевой порог во время и после проведения лечения, что как правило ассоциируется со значимым уменьшением показателей качества жизни женщин. При анализе показателей КЖ пациенток через 2 года после проведенного лечения отмечено их увеличение, причем в группе пациенток с малоинвазивными хирургическими методами лечения — выявлена более значимая положительная динамика. Такие важные показатели психического компонента у пациенток III группы были достоверно выше, чем у I группы пациенток. Тем самым полученные позитивные данные «психический компонент здоровья (VT, SF, RE, MH)» после проведенных малоинвазивных методов лечения подтверждают повышения КЖ и психоэмоционального статуса женщин.

**Заключение:** Полученные нами результаты доказывают эффективность и необходимость применения миниинвазивных методов хирургических операций при оперативном лечении женщин с фиброзно-кистозной болезнью.

## НОВЫЙ СПОСОБ УДАЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕРЕЗ ЕДИНЫЙ ДОСТУП: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Р.М. Шабаев<sup>1,2</sup>, И.В. Колядина<sup>2,3</sup>, Д.А. Благовестнов<sup>2</sup>,  
П.М. Староконь<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. Филиал Военно-медицинской академии им. С.И. Кирова Министерства обороны РФ, Москва, Россия;  
2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;

3. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** kampramis@mail.ru

**Цель:** Оценка эффективности нового способа удаления множественных новообразований молочных желез через единый доступ в сравнении с двусторонней секторальной резекцией молочных желез.

**Материалы и методы:** Нами впервые разработан и внедрен новый «Способ удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом». (Шабаев Р.М., Староконь П.М., Ходырев С.А. и соавт. Патент на изобретение RU 2815765 C1, от 21.03.2024 г.). Способ осуществляется следующим образом: перед операцией в положении стоя производится фотофиксация исходного состояния МЖ в пяти стандартных положениях, предоперационная разметка. С помощью ультразвукового аппарата в положении лежа на спине с отведенной верхней конечностью под углом 90° по отношению к туловищу производится визуализация расположения ДНМЖ. В положении стоя определяется и отмечается верхняя граница железистой ткани МЖ и вертикальный меридиан. Новое место ареолы определяется установкой указательного пальца в субмаммарной складке и отметкой проекции его кончика на передней поверхности молочной железы по ходу оси МЖ. С использованием маневра Lejour отмечаются вертикальные границы редукции кожных лоскутов МЖ, составляющие длину 11–12 см.

Соответственно определяются границы дезэпидермизации ниже-центральной дермогlandулярной питающей ножки. Далее размечаются границы мобилизации полусферического glandулярного лоскута, а также границы ретромаммарной мобилизации верхнего дермогlandулярного лоскута. Интраоперационно в пределах размеченных границ острым способом производится дезэпидермизация и выкраивание ниже-центральной дермогlandулярной питающей ножки с сохранением сосково-ареолярного комплекса диаметром 4,5–5 см. Далее поэтапно производится подкожная диссекция кожно-жировых лоскутов и удаление ранее размеченных множественных доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ.

Выкраивается полусферический glandулярный лоскут, который мобилизуется по верхней полуокружности на уровне II–III межреберья от фасции большой грудной мышцы ретромаммарно с сохранением горизонтальной фиброзной септы, медиальной и латеральной связок, располагающихся на уровне IV межреберья. Далее производится мобилизация верхнего дермогlandулярного лоскута МЖ на 2–4 см выше ранее размеченной границы верхнего контура в ретромаммарном пространстве от большой грудной мышцы краниально, кранио-латерально и кранио-медиально. Затем накладывается первый ряд узловых нерассасывающихся швов между верхним краем полусферического

гландулярного лоскута и фасцией большой грудной мышцы, при этом первый шов располагается на уровне пересечения оси молочной железы и II межреберья, второй и третий швы располагаются на расстоянии 2 см от первого латерально и медиально на уровне II межреберья, четвертый и пятый швы на расстоянии 2 см от предыдущих швов на уровне III межреберья.

Вторым рядом узловых нерассасывающих швов фиксируется ниже-центральная дермогландулярная питающая ножка к фасции грудных мышц на уровне IV межреберья, при этом производится её пликация без нарушения кровоснабжения полусферического glandулярного лоскута. Далее после тщательного гемостаза производится послойное ушивание вертикального и горизонтального фрагментов операционной раны, циркулярным маркером размечается новая позиция сосково-ареолярного комплекса, сосково-ареолярный комплекс фиксируется узловыми длительно рассасывающими швами, завершающим накладывается внутрикожный шов по типу «Т-инверс» в комбинации с циркуляреолярным швом. На операционную рану накладываются спиртовые повязки. В послеоперационном периоде пациентка носит специальное компрессионное белье в течение 1,5–2 месяцев, снятия швов не требуется. С помощью ультразвукового исследования операционной области в динамике контролируется наличие сером и, при необходимости, проводится их эвакуация.

Проведено перспективное рандомизированное контролируемое исследование с включением  $n = 154$  женщин с доброкачественными новообразованиями молочных желез (ДЗМЖ), находившиеся на лечении с 2022 по 2024 гг. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от характера выполненной операции: в группу I включено ( $n = 78$ ) женщин с удалением множественных новообразований молочных желез через единый оперативный доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом; в группу II ( $n = 76$ ) включены пациентки, которым проводилась с двухсторонняя секторальная резекция молочных желез. Проведен сравнительный анализ данных видов хирургического пособия доброкачественных новообразований молочных желез, оценены показатели качества жизни (КЖ) пациенток «до» операции и спустя один год «после» хирургического лечения.

**Результаты:** Средний возраст составил в I группе  $43,3 \pm 0,9$  года, во II группе  $39,2 \pm 0,8$  года соответственно,  $p < 0,001$ . Ключевыми жалобами женщин было наличие новообразований молочной железы и наличие птоза МЖ II–III степени. У всех пациенток доброкачественные новообразования были обнаружены в обеих молочных железах. При сравнении раннего послеоперационного периода не выявлено значимых различий между новым способом удаления множественных новообразований через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и двухсторонней резекцией МЖ по показателям койко-дня, болевому синдрому и чув-

ствительности сосково-ареолярного комплекса. Проведение оперативного лечения с одномоментной коррекцией птоза позволило у всех пациентов достичь хорошего долгосрочного эстетического результата, избежать асимметрии, грубой деформации со стороны молочных желез, в то время как в группе II эстетические дефекты после операции имели 71% больных,  $p < 0,001$ . До начала оперативного пособия, показатели КЖ — физический компонент здоровья (PH) и психический компонент здоровья (MH) в обеих группах были одинаковыми. Невысокие показатели КЖ наблюдались у всех (100%) пациенток всех исследуемых групп. Оценка психического компонента КЖ (MH, RE, SF, VT) спустя 1 год после операции показала значимое преимущество выполнения хирургического лечения в группе I по сравнению с таковыми показателями в группе II,  $p < 0,001$ , что вероятно всего связано с удалением множественных новообразований молочных желез с одномоментным устранением птоза молочных желез, что позитивным образом отразилось на психоэмоциональном состоянии и качестве жизни женщин.

**Заключение:** Применение нового способа удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом позволяет радикально удалить патологию молочной железы, предотвратить риск ее озлокачествления, добиться долгосрочного эстетического результата в результате ремоделирования МЖ путем многоуровневой фиксации полусферического glandулярного лоскута с сохранением адекватного наполнения верхнего контура МЖ без использования силиконового импланта, сохранить нейроваскуляризацию сосково-ареолярного комплекса и лактирующую функцию МЖ. Одномоментное устранение птоза и улучшение эстетического вида молочных желез положительным образом отражается на повышении качества жизни и психоэмоционального состояния женщин.

## НЕГАТИВНАЯ РОЛЬ АКТИВИРОВАННЫХ NLRP3-КЛЕТОК ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТН РМЖ)

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

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** kad-zaira@yandex.ru

**Цель исследования:** Определить взаимосвязь исходного уровня В-клеток периферической крови больных ТН РМЖ с эффективностью неоадъювантной химиотерапии цисплатином в сочетании с доксорубицином или паклитакселом.

**Материалы и методы:** В исследование были включены пациентки со II–III стадиями ТН РМЖ ( $n = 75$ ). До лечения определяли субпопуляционный состав лимфоцитов

периферической крови методом проточной цитофлуориметрии. Исследовалась взаимосвязь исходного уровня CD3–CD19+, CD3–HLA-DR+ и HLA-DR+ лимфоцитов с непосредственными (степень лечебного патоморфоза опухоли по Лавниковой Г.А. — ЛПО  $n = 61$  и отдаленными результатами лечения (прогрессирование заболевания — ПЗ, общая выживаемость — ОВ  $n = 67$ ). Период наблюдения составил 66,9 месяцев. В качестве cut-off point использовали значение Медианы (Me) для каждой популяции лимфоцитов. Исходный уровень показателя у конкретного больного расценивали как «повышенный» при его значении  $\geq$  Me или «сниженный» при его значении  $<$  Me. Для статистического анализа данных применяли непараметрические критерии [коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ), двусторонний критерий Фишера (F)] с использованием «Статистики 7».

**Результаты:** Исходное количество CD3–CD19+ и активированных CD3–HLA-DR+ В-клеток периферической крови отрицательно коррелировало со степенью ЛПО:  $\rho = -0,281$ ,  $\rho = 0,030$  и  $\rho = -0,317$ ,  $\rho = 0,013$ , соответственно. В большинстве случаев число больных с рецидивом или умерших пациенток было выше в группах с уровнем HLA-DR+ и CD3–HLA-DR+ клеток  $\geq$  Me, чем в группах с их значениями  $<$  Me. Результаты представлены в виде соотношения: число больных с рецидивом (или умерших)/общее число больных в группе.

ПЗ. CD3–CD19+  $\geq$  Me 11/34 (32,4%),  $<$  Me 10/33 (30,3%)  
 $\rho = 1,000$ .  
CD3–HLA-DR+  $\geq$  Me 13/33 (39,4%),  $<$  Me 8/34 (23,5%)  
 $\rho = 1,194$ .  
HLA-DR+  $\geq$  Me 13/33 (39,4%),  $<$  Me 8/34 (23,5%)  
 $\rho = 1,194$ .  
ОВ. CD3–CD19+  $\geq$  Me 9/34 (26,5%),  $<$  Me 5/33 (15,1%)  
 $\rho = 0,369$ .  
CD3–HLA-DR+  $\geq$  Me 11/33 (33,3%),  $<$  Me 3/34 (8,8%)  
 $\rho = 0,017$ .  
HLA-DR+  $\geq$  Me 11/33 (33,3%),  $<$  Me 3/34 (8,8%)  
 $\rho = 0,017$ .

Активационный маркер HLA-DR помимо В-клеток экспрессируют Т- и NK-клетки. Анализ выявил положительную статистически значимую корреляционную связь HLA-DR+ и CD3–HLA-DR+ лимфоцитов только с CD3–CD19+В-клетками ( $\rho = 0,370$ ,  $\rho = 0,001$  и  $\rho = 0,713$ ,  $\rho = 0,000$ , соответственно,  $n = 75$ ).

**Заключение:** В-клетки могут играть двойную роль — противоопухолевую и проопухолевую. В нашем исследовании неблагоприятное значение для результатов химиотерапии больных ТН РМЖ имели В-клетки, экспрессирующие маркер поздней активации HLA-DR. Повышенный исходный уровень этих клеток сочетался с низким ЛПО, снижением ОВ пациенток. Таким образом, у больных со II–III стадиями ТН РМЖ, имеющих до лечения повышенное количество HLA-DR+ и CD3–HLA-DR+ лимфоцитов, неоадъювантная химиотерапия цисплатином и паклитакселом/доксорубицином будет менее эффективна, чем у больных со сниженным исходным числом этих клеток.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ В РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.М. Шабаетов<sup>1,2</sup>, И.В. Колядина<sup>2,3</sup>, Д.А. Благостнов<sup>2</sup>,  
П.М. Староконов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. Филиал Военно-медицинской академии им. С.И. Кирова Министерства обороны РФ, Москва, Россия;  
2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;  
3. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** kampramis@mail.ru

**Цель:** Оценить эффективность применения гидроксипропилдиметилдигидропиримидина в реконструктивно-восстановительной хирургии молочной железы.

**Материалы и методы:** Первым этапом проведено исследование опухолевых клеток аденокарциномы молочной желе (in vitro) с применением гидроксипропилдиметилдигидропиримидина. Далее проведена разработка оригинальной модели на мышах BALB/c Nude, имитирующей реконструктивно-пластические операции у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) после радикального хирургического лечения. Мышам самкам BALB/c Nude ( $n = 15$ ) за 2 дня до трансплантации клеток аденокарциномы молочной железы (МЖ) человека MCF-7 были имплантированы таблетки, содержащие 1,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиола валерата и 24,0 мг холестерина подкожно в область холки. Клетки MCF-7 были трансплантированы ортотопически в жировую клетчатку МЖ в количестве  $5 \times 10^6$  клеток/мышь. Энграфмент опухоли определяли, как появление видимых пальпируемых образований в месте трансплантации. Измерение линейных размеров опухоли проводили с помощью цифрового штангенциркуля. Во время операции по удалению опухоли проводили ее взвешивание. Техника операции имитировала хирургическое вмешательство у человека, эквивалентное простой мастэктомии. После удаления опухоли устанавливали имплантат грудной гелевый круглый, высокий профиль. Случаев несостоятельности швов не было. Эвтаназию животных выполняли на 15 день после операции по установке имплантата. В ходе плановой некропии у всех животных извлекали установленные имитаторы силиконового грудного имплантата en bloc со всеми окружающими тканями, включая кожный лоскут для ориентации материала для дальнейшего гистологического исследования. Оценивали следующие морфометрические параметры парротезной капсулы: толщина соединительнотканной капсулы в мкм при ув.  $\times 200$ ; площадь коллагеновых волокон в мкм<sup>2</sup> при ув.  $\times 200$ .

Вторым этапом проведено клиническое исследование результатов лечения  $n = 75$  женщин, перенесших РВО

в ходе лечения РМЖ. В 1 группе (45,3%) гидроксипиримидин назначался за сутки «до» операции и с 1 до 8 суток «после» оперативного пособия по 0,5 грамм 4 раза в сутки. Во 2 группе (54,7%) препарата не применялся. Всем (100%) женщинам резекционный этап выполнялся в объеме кожесохранной радикальной мастэктомии с сохранением САК. Симметризирующие операции на контрлатеральной МЖ применяли 44 женщинам (58,7%). Из лабораторных показателей — за сутки «до» операции, а также на третьи, седьмые и десятые сутки после хирургического пособия оценивался уровень лейкоцитов, лимфоцитов, процентное соотношение ЛФ/СН, фибриногена, СРБ, IL-6. Анализ показателей КЖ пациенток с использованием русскоязычного опросника MOS SF-36 позволил оценить эффективность применения гидроксипиримидина в раннем послеоперационном периоде.

**Результаты:** Первый этап. Исследование опухолевых клеток аденокарциномы молочной желе (in vitro) с применением гидроксипиримидина показало, что данный препарат не оказывает влияние на рост клеток аденокарциномы МЖ. Степень энграфтмента MCF-7 составила 100%, средний объем опухоли составил  $168 \pm 63,2$  мм<sup>3</sup>. При проведении некропсии у всех мышей на момент плановой эвтаназии наблюдалось заживление послеоперационной раны и отсутствовало обнажение имплантата. Таким образом, заживление послеоперационной раны произошло у 100% животных. У исследованных животных материал представлен лоскутом кожи с подлежащими мягкими тканями, в которых располагается полость, окруженная плотной фиброзной капсулой. Капсула хорошо сформирована, представлена тонкой, хорошо выраженной при окраске трихром по Массону соединительно тканной структурой, полностью окружающей имплант. В области дна (ложе) стенка капсулы тонкая, прилежит к мышцам, воспалительная реакция крайне слабая. Кроме того, со стороны поверхности наблюдается более выраженная реакция тканей на инородный объект в виде умеренной инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и фибробластами, но признаки острого или гнойного воспаления отсутствуют, а формирование соединительной ткани также хорошо выражено. В рамках гистологического анализа оценивали толщину капсулы и площадь фиброзной ткани. Толщина капсулы в среднем составила  $46 \pm 16$  мкм, общая площадь в двенадцати полях зрения составила  $\approx 209 \pm 96$  мкм<sup>2</sup>. Таким образом, в ходе исследования была отработана техника оперативного вмешательства, имитирующая простую мастэктомия у человека, с одномоментной установкой имитатора силиконового грудного имплантата. Процедура характеризуется хорошей переносимостью и низкой периоперационной гибелью животных.

Второй этап. При анализе количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови накануне хирургического пособия, а также на третьи, седьмые, десятые

сутки после операции не выявлено существенных различий среди женщин обеих групп. При анализе процентного соотношения ЛФ/СН на седьмые сутки после операции среди пациенток первой группы было отмечено более значимое снижение уровня лимфоцитов (с 36,5% до 26,9%) и повышение количества сегментоядерных нейтрофилов (с 49,3% до 58,2%) по сравнению с 2 группой, где уровень лимфоцитов (с 35,4% до 28,5%) и сегментоядерных нейтрофилов (с 51,9% до 59,6%) изменились в меньшей степени. При оценке динамики показателей СРБ и IL-6 после хирургической операции отмечена отчетливая тенденция в виде менее выраженной воспалительной реакции у женщин первой группы, несмотря на более значимое повышение уровня IL-6 на пятые сутки после хирургического пособия. При анализе уровня фибриногена отмечено менее значимое увеличение его показателей в острую фазу воспалительного процесса на пятые сутки после хирургической операции (1 группа — с 3,123 г/л до 4,808 г/л, 2 группа — с 2,867 г/л до 5,393 г/л). Сроки удаления дренажа уменьшились с 5,4 дней (2 группа) до 2,6 дней (1 группа). У шестнадцати женщин (21,3%) 2 группы потребовалось пункционное ведение парапротезной серомы до двадцати дней в раннем послеоперационном периоде. При анализе показателей КЖ развившиеся осложнения у пациенток 2 группы снизили показатели физического компонента здоровья. При сравнительном анализе показателей КЖ после хирургической операции отмечаются более высокие показатели в 1 группе, что подтверждает эффективность приема гидроксипиримидина с целью уменьшения количества осложнений и повышения показателей КЖ.

**Заключение:** Гидроксипиримидин не оказывает влияние на рост опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы. Данный препарат возможно безопасно применять онкологическим пациенткам при хирургическом лечении РМЖ. Использование гидроксипиримидина в РВО на МЖ с использованием силиконовых эндопротезов позволяет оптимизировать течение раневого процесса, уменьшить длительность лимфорей и сроки удаления дренажей, минимизировать формирование парапротезной серомы, достичь позитивных показателей КЖ в раннем послеоперационном периоде.

### **ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ SK5/6 И IDO1 В ОПУХОЛИ ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОЦЕНКА ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РОЛИ В СУБТИПИРОВАНИИ БАЗАЛЬНОПОДОБНЫХ ИММУНОАКТИВИРОВАННЫХ И ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ КАРЦИНОМ**

Н.В. Крахмаль<sup>1,2</sup>, М.И. Тараненко<sup>1,2</sup>, С.С. Наумов<sup>2</sup>,  
С.В. Вторушин<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия  
**Эл. почта:** krakhmal@mail.ru

**Цель:** Оценить экспрессию маркеров CK5/6 и IDO1 в ткани первичной опухоли при тройном негативном раке молочной железы и сопоставить данные показатели экспрессии с клинико-морфологическими параметрами и ответом опухоли к проведенной неоадъювантной терапии (оценка степени лечебного патоморфоза по системе RCB) с определением их потенциальной роли в субтипировании базальноподобных иммуноактивированных и иммуносупрессивных карцином.

**Материалы и методы:** Группу исследования составили 42 пациентки с морфологически верифицированным раком молочной желез, стадия заболевания T1–4dN0–3M0. Пациентки проходили лечение в отделениях химиотерапии и общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период 2016–2021 г. Средний возраст пациенток составил  $50,5 \pm 12,7$  лет. Критерии включения: тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), наличие неоадъювантной химиотерапии по схеме 4 курса «АС» 2–4 курса «таксотер». При морфологическом исследовании в образцах опухоли (тонкоигольная биопсия) на светооптическом уровне с применением микроскопа Zeiss Axio Scope A1 (Германия) определяли гистотип опухоли в соответствии с WHO Classification of Breast Tumours (5th Edition, Lyon 2019). Молекулярно-генетический тип карциномы оценивали на основании данных иммуногистохимического исследования (PR, ER, Her2/neu статус, ki67) с применением иммуногистостейнера Leica Bond Max. Экспрессию маркеров CK5/6 и IDO1 также оценивали в срезах опухолевой ткани, полученных в результате тонкоигольной биопсии новообразования молочной железы, лечение на момент взятия биопсии отсутствовало. Исследование проводили на иммуногистостейнере Leica Bond Max (модифицированный протокол F) с использованием антител CK5/6 (RTU, Mouse Monoclonal, D5/16 B4 Diagnostic Biosystems) и IDO1 Polyclonal Antibody (PA5-07329 Thermo Fisher), система визуализации (Bond Polymer Refine Detection). Оценку экспрессии CK5/6 в опухолевых образцах проводили в соответствии с критерием T.O. Nielsen et al. (2004), экспрессию считали позитивной при наличии в опухоли более 1% окрашенных клеток. Оценку экспрессии белка IDO1 осуществляли в соответствии с критериями Jacquemier J. et al. (2012), экспрессию считали позитивной в тех случаях, в которых процент опухолевых клеток с фокальной цитоплазматической экспрессией или процент стромальных мононуклеарных клеток с ядерной экспрессией в образце биоптата соответствовал значению более 0,5%. Объем оперативного этапа лечения после неоадъювантной терапии соответствовал радикальной мастэктомии либо секторальной резекции молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией. После хирургического этапа лечения проводили морфологическое исследование ткани остаточной опухоли

ли железы (операционный материал) с оценкой степени лечебного патоморфоза по системе RCB (Residual Cancer Burden, Symmans W.F. et al., 2007). У пациенток проводили оценку следующих клинических параметров: возраст, состояние менструальной функции, локализация первичной опухоли и распространенность процесса. Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы Statistica 10.0, сравнение данных осуществляли при помощи методов описательной статистики и непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона (различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0.05$ ).

**Результаты:** В представленной группе большинство женщин было старше 50 лет (47,6%;  $n = 20$ ), меньшими по количеству оказались группы 35–50 лет (38,1%;  $n = 16$ ) и менее 35 лет (14,3%;  $n = 6$ ). У 24 пациенток менструальная функция была сохранена (57,1%), у 18 женщин отмечено состояние менопаузы (42,9%). Чаще опухоли располагались в левой молочной железе (57,1%;  $n = 24$ ), наиболее часто новообразования были обнаружены в верхне-наружном квадранте (66,7%;  $n = 28$ ), значимо реже в нижне-внутреннем квадранте (2,4%;  $n = 1$ ). Распространенность онкологического заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (WHO Classification of Breast Tumours, 5th Edition, Lyon 2019). На момент постановки диагноза в большинстве случаев была зафиксирована IIA стадия (64,3%;  $n = 27$ ), в 10 случаях — IIIC стадия (23,8%), в 4 случаях — I стадия (9,5%), в 1 случае — IIIB стадия (2,4%).

Индекс пролиферативной активности ki67 в 66,67% случаев соответствовал значению  $ki67 > 50\%$  ( $n = 28$ ), в остальных случаях данный показатель имел значения  $< 50\%$  ( $n = 14$ ). В результате оценки степени лечебного патоморфоза опухоли по системе RCB обнаружено, что полный патоморфологический регресс (pCR/RCB0) был достигнут в 57,14% случаев ( $n = 24$ ), минимальная остаточная опухоль (RCBI) регистрировалась в 4,76% ( $n = 2$ ), умеренная остаточная опухоль (RCBII) — в 23,81% ( $n = 10$ ), выраженная остаточная опухоль (RCBIII) — в 14,29% ( $n = 6$ ). При иммуногистохимическом исследовании указанных маркеров позитивная экспрессия CK5/6 в ткани первичной опухоли (биоптат) была выявлена в 76,19% ( $n = 32/42$ ), в данной группе пациентов (CK5/6) далее была проведена оценка экспрессии маркера IDO1. В соответствии с критериями оценки экспрессии позитивности Jacquemier J. et al. (2012), экспрессия IDO1 среди 32 случаев была определена как позитивная у 26 пациенток (81,25%). Таким образом, на основании экспрессии маркеров CK5/6 и IDO1 были выделены 2 группы пациентов — CK5/6/IDO1 ( $n = 26/32$ ) и CK5/6/IDO1- ( $n = 6/32$ ).

По данным литературы (Kim S. et al., 2018) иммуногистохимический профиль CK5/6/IDO1 при ТНРМЖ по классификации Lehmann B.D. et al. (2016) дает основание отнести такие опухоли к базальноподобному иммуноактивированному типу ТНРМЖ (тип 1), при этом комбинация экспрессии маркеров CK5/6/IDO1- при ТНРМЖ определяет

новообразования как базальноподобные иммуносупрессивные (тип 2). Сопоставление клинико-морфологических показателей и результатов анализа экспрессии в группах CK5/6/IDO1 и CK5/6/IDO1- при оценке возраста ( $\chi^2 = 0.82$ ;  $p = 0.365$ ), состояния менструальной функции ( $\chi^2 = 1.57$ ;  $p = 0.209$ ), локализации опухоли ( $\chi^2 = 0.33$ ;  $p = 0.568$ ), индекса ki67 ( $\chi^2 = 0.054$ ;  $p = 0.568$ ) не показало наличия статистически значимых различий.

По степени лечебного патоморфоза в группе CK5/6/IDO1 ( $n = 26/32$ ) случаи распределились следующим образом: полный патоморфологический регресс RC0 был подтвержден в 69.24% случаев ( $n = 18$ ), RCBI — в 7.69% ( $n = 2$ ), RCBI — в 15.38% ( $n = 4$ ) и RCBIII — в 7.69% ( $n = 2$ ). В группе пациенток, профиль которых соответствовал показателям экспрессии маркеров CK5/6/IDO1- ( $n = 6/32$ ), были получены отличающиеся результаты, так ответ опухоли, соответствующий критериям RC0, отмечен в 33.33% ( $n = 2$ ), у остальных 4 пациенток по данным патоморфологического исследования выявлена выраженная остаточная опухоль RCBIII — 66.67% ( $n = 4$ ). Сравнение частоты случаев полного патоморфологического ответа опухоли на проведенные курсы неоадъювантной терапии в выделенных нами на основе иммуногистохимических параметров группах позволило обнаружить, что при карциномах с профилем CK5/6/IDO1 ( $n = 26/32$ ) данный показатель регистрируется статистически значимо чаще по сравнению с группой пациенток с комбинацией экспрессии маркеров CK5/6/IDO1- ( $n = 6/32$ ) (69.24% и 33.33%;  $\chi^2 = 11.43$ ;  $p = 0.009$  соответственно).

**Заключение:** Результаты проведенного исследования демонстрируют возможность оценки экспрессии CK5/6 и IDO1 как маркеров, позволяющих иммуногистохимически выделять типы базальноподобного ТНРМЖ — иммуноактивированный или иммуносупрессивный варианты. Карциномы молочной железы с тройным негативным молекулярно-генетическим профилем и с иммуногистохимически подтвержденным статусом опухоли CK5/6/IDO1 ассоциированы с более высокими показателями достижения полного патоморфологического регресса (pCR) после терапии в неоадъювантном режиме, соответственно, экспрессию маркера IDO1 можно рассматривать как потенциальный критерий в оценке прогноза течения заболевания.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЛЮМИНАЛЬНЫХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ НА ФОНЕ АДЪЮВАНТНОЙ АНТИГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

М. И. Глузман, Е. А. Чистякова, Г. А. Раскин, Р. В. Орлова

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ

«Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

**Эл. почта:** kegsumvino@yandex.ru

**Цель:** Установить влияние различий иммуногистохимических характеристик первичной опухоли до лечения и метастатического/рецидивного очага на результаты адъювантного лечения.

**Материалы и методы:** На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» было проведено ретроспективно-проспективное исследование 57 случаев прогрессирования люминального рака молочной железы в период с 2019 по 2024 год.

Всем пациентам была выполнена биопсия первичной опухоли до начала лечения и повторная биопсия метастатических/рецидивных очагов. Все полученные парные биоптаты были подвергнуты гистологическому и ИГХ-исследованию. В результате были выделены группы пациентов с наличием дискордантности ИГХ-характеристик в парных биоптатах и пациенты со «стабильными» опухолями. Среди случаев дискордантности была отдельно выделена группа пациентов, у которых произошла конверсия, т. е. полная смена ИГХ-подтипа опухоли.

Произведен анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) по Каплану–Майеру на фоне адъювантной антигормональной терапии в группе пациентов с наличием дискордантности ИГХ характеристик, в группе пациентов с конверсией ИГХ-подтипа и в группе пациентов со стабильными характеристиками опухоли. Так же, был проведен многофакторный анализ выживаемости с помощью регрессии Кокса с учётом таких факторов как гистологический вид опухоли, степень дифференцировки (G), ИГХ-подтип первичной опухоли, наличие/отсутствие висцерального криза, первичная/вторичная гормонорезистентность либо ее отсутствие, наличие/отсутствие висцерального метастазирования, наличие/отсутствие мутаций в генах PIK3CA, BRCA1/2, наличие в анамнезе лучевой терапии, химиотерапии, вид получаемой в качестве адъювантного лечения антигормональной терапии (Тамоксифен/ингибиторы ароматазы), стадия заболевания. Статистическая обработка произведена в программе Jamovi.

**Результаты:** В группе пациентов, чья опухоль не изменила свои ИГХ-характеристики при прогрессировании ( $N = 29/57$ ) медиана БРВ составила 48 мес. (95% ДИ 33–61), в то время как в группе пациентов с наличием дискордантности ( $N = 28/57$ ) медиана БРВ составила 14 мес. (95% ДИ 9–58). Данная разница по результатам регрессионного анализа является статистически значимой: HR 1,89 (95% ДИ 1,11–3,24),  $p = 0,022$ . В группах пациентов с конверсией ИГХ-подтипа опухоли ( $N = 18/57$ ) и у пациентов без конверсии ( $N = 39/57$ ) медианы БРВ составили 36 мес. (95% ДИ 6–59) против медианы в 39 мес. (95% ДИ 24–60)  $p = 0,113$ . Регрессионный анализ показал отсутствие статистически значимой разницы в БРВ у пациентов данных групп: HR 1,59 (95% ДИ 0,9–2,81),  $p = 0,113$  что, однако могло быть получено в виду малого количества пациентов в группе с конверсией.

При многофакторном анализе статистически значимого влияния на риск рецидива как дискордантности, так и конверсии выявлено не было, и скорректированные значения отношения рисков рецидива (HR) составили 1,94 (95%ДИ 0,89–4,22)  $p = 0,094$  и 1,82 (95%ДИ 0,78–4,22)  $p = 0,164$  соответственно. Однако, было выявлено статистически значимое влияние адъювантной антигормональной терапии, так в группе, получавшей тамоксифен HR скорректированное 17,44 (95%ДИ 4,13–73,68),  $p < 0,001$ . При этом все остальные рассматриваемые в регрессионной модели факторы не оказали значимого влияния на риск рецидива.

**Заключение:** Изменения ИГХ-характеристик опухоли, вне зависимости от того, приводят ли они к конверсии подтипа, оказывают значимое влияние на результаты адъювантного лечения люминального рака молочной железы и подтверждают представления о селективном отборе устойчивого клона клеток в процессе антигормональной терапии и роли первичной биологической гетерогенности в формировании резистентности к лечению. Однако, дискордантность ИГХ характеристик является модифицируемым фактором, на который оказывает влияние выбор антигормонального препарата. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение предиктивных маркеров дискордантности и выделение группы пациентов, для которых назначение в качестве адъювантной терапии блокаторов эстрогеновых рецепторов будет более выигрышным.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДИГОКАРМИНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

М.В. Воронов, А.В. Соинов, С.А. Абдугафоров, Т.Г. Мчедлидзе, В.В. Воротников, И.В. Копытич, Р.А. Пахомова, М.В. Шаравина, М.И. Мукева, С.Е. Цалко, В.А. Андреева, Ф.В. Сопов

**Место работы:** ЧУЗ «Центральная клиническая больница РЖД Медицина», Москва, Россия  
**Эл. почта:** vtmv6822@mail.ru

**Цель:** Целью данного исследования было оценить эффективность выполнения биопсии «сигнальных» лимфатического узла с использованием индигокармина у пациентов с раком молочной железы и оценить безопасность и переносимость индигокармина для процедуры биопсии «сигнальных» лимфатического узла у пациентов с раком молочной железы. «

**Материалы и методы:** В течение 6 месяцев 117 пациентов с диагнозом рак молочной железы, которым была показана процедура биопсии сигнальных лимфатических узлов,

прошли биопсию с использованием комбинированного метода с применением индигокармина и радиофармацевтического технеция-99мТс. Индигокармин и радиофармацевтический технеций-99мТс вводились интрадермально в ареолу пораженной груди у каждого пациента. «Сигнальные» лимфатические узлы, окрашенные индигокармином, были видимы «невооруженным глазом» без использования дополнительного оборудования, затем их выявляли с помощью гамма-детектора и удаляли. Анализировалась частота выявления «сигнальных» лимфатических узлов и исследовалось наличие осложнений.

**Результаты:** Всего было выявлено и удалено 273 «сигнальных» лимфатических узла (по 2–3 лимфатических узла на пациента) с использованием технеция-99мТс и гамма-детекторного зонда. В 262 из 273 удаленных лимфатических узлов было обнаружено наличие индигокармина, видимого невооруженным глазом. У пациентов не было зарегистрировано осложнений, связанных с использованием индигокармина.

**Заключение:** На основе предварительных данных можно сделать вывод, что использование индигокармина для маркировки лимфатических узлов при БСЛУ у пациентов с РМЖ обладает потенциально высокой эффективностью и безопасностью. Учитывая доступность метода — низкую стоимость препарата и отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании (краситель виден невооруженным глазом), индигокармин может стать альтернативой ICG. Необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов, а также сравнение индигокармина с другими красителями.

## ЛИПОФИЛИНГ КАК ЭТАП РЕКОНСТРУКЦИИ ГРУДИ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Л.А. Курсакова, А.О. Гладышев, Г.И. Былинский, Е.Д. Гресская

**Место работы:** УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь  
**Эл. почта:** gladyshv1972@mail.ru

**Цель:** Изучить достоинства и недостатки реконструкции груди с помощью липофилинга.

**Материалы и методы:** Обобщен опыт выполнения реконструктивных операций на молочной железе с помощью трансплантации аутологичной жировой ткани у пациентов после кожесберегающей мастэктомии.

**Результаты:** Постоянный рост заболеваемости раком молочной железы в мире, а также явная тенденция к «омоложению» пациенток с данной патологией расширяют показания к выполнению реконструкции груди, одним из видов которой является метод трансплантации аутологичной жировой ткани (липофилинг). Липофилинг или трансплантация аутологичной жировой ткани — это процесс перемещения собственной жировой ткани пациента для изме-

нения формы, объема, консистенции и профиля тканей с целью их восстановления, омоложения и регенерации. В представленное исследование включены 22 пациентки, оперированные в Минском городском клиническом онкологическом центре с диагнозом рак молочной железы 0-III стадии, которым в 2023 году была выполнена реконструкция груди с помощью липофилинга. Возраст пациенток варьировал от 28 до 61 года.

При этом у 3 пациенток с небольшим планируемым объемом восстанавливаемой груди липофилинг был применен как самостоятельный метод реконструкции. Для полного восстановления объема груди им потребовалось от 1 до 3 этапов липофилинга с одномоментным введением от 250 до 350 мл аутологичного жира. В оставшихся 19 случаях липофилинг был применен для увеличения объема покровных тканей, улучшения их трофики на фоне хронической постлучевой ишемии, как один из этапов в комбинированной реконструкции груди. При этом шести пациенткам после одного сеанса липофилинга было выполнено успешное эндопротезирование, остальным 13 — запланированы дополнительные сессии липофилинга с последующей установкой имплантата. Во всех наблюдаемых случаях получен удовлетворительный эстетический результат. Послеоперационных осложнений за время исследования не выявлено.

**Заключение:** Инъекционная аутоотрансплантация жировой ткани и её компонентов для реконструкции груди является безопасным, относительно простым и перспективным методом. Липофилинг может применяться как самостоятельный вид восстановления груди после подкожной мастэктомии, так и в комбинации с другими методами реконструкции груди при необходимости.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ И БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДОВ АДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.Б. Беккелдиева, В.Ф. Семиглазов, В.В. Мортада, П.В. Криворотько.

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** bekkeldiyeva.n@bk.ru

**Цель:** Изучить общую и безрецидивную выживаемость у пременопаузальных пациенток с различными ИГХ подтипами и различными схемами адъювантной системной терапии. «

**Материалы и методы:** 265 пациенток с клинической стадией T1–3N0–1M0, закончившие лечение на базе отделения опухолей молочной железы в ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2011 по 2019 г. с диагнозом РМЖ, были распределены на 2 группы в зависимости от возрастной категории и далее на подгруппы в зависимости от видов биологического подтипа опухоли, видов адъювантного лечения. Из них 162 (61,1%) составили женщины в пременопаузе, 103 (38,9%) — женщины в постменопаузе. Средний возраст составил 49,6 (26–78) лет. У 23 (8,7%) из 265 пациенток была I клиническая стадия, у 242 (91,3%) II клиническая стадия. В качестве первичной конечной точки оценивалась 5-летняя безрецидивная выживаемость пременопаузальных пациенток.

**Результаты:** Медиана наблюдения составила 10 лет. Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от возрастной категории. 10-летняя общая выживаемость (OFS) составила 80,1% у пременопаузальных пациенток vs 92,4% в группе постменопаузальных. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,734$ ).

5-летняя безрецидивная выживаемость составила 55,9% у пременопаузальных пациенток vs 69,6% в группе постменопаузальных. Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,710$ ).

**Заключение:** При сравнении пациенток с ранним раком молочной железы общая и безрецидивная выживаемость не зависела от менопаузального статуса.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ XAV-939, ПАКЛИТАКСЕЛА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С XAV-939 НА КСЕНОТРАНСПЛАНТАТАХ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.С. Ляшенко, А.А. Шульга, Д.В. Ходакова, А.С. Гончарова, И.В. Головинов, С.В. Гурова

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия  
**Эл. почта:** slip.anka96@mail.ru

**Цель:** Определить как влияют препараты XAV-939, паклитаксел и их комбинация на экспрессию генов WNT-пути в моделях PDX тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ).

**Материалы и методы:** Образцы опухолевой ткани ТНРМЖ были получены от пациентки, обратившейся в отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период. Образцы ТНРМЖ разделяли на более мелкие фрагменты размером примерно 3 × 3 × 3 мм. Предварительно наркотизированным мышам линии Balb/c Nude имплантировали по одному такому фрагменту подкожно для получе-

ния 1-й генерации гетеротопического ксенотрансплантата. Для изучения влияния исследуемых веществ использовали четвертую генерацию перевиваемого ксенотрансплантата ТНРМЖ.

В ходе эксперимента мыши были разделены на 4 группы (по 10 животных в каждой): 1 — контрольная группа; 2 — животные, принимавшие ХАВ-939, ингибитор Wnt-пути; 3 — мыши, принимавшие паклитаксел; 4 группа — с применением комбинации исследуемых препаратов. ХАВ-939, растворенный в стерильной дистиллированной воде, вводили перорально в дозе 25 мг/кг.

Паклитаксел растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг. Введение веществ начинали при достижении опухолевых узлов в среднем в каждой группе  $100 \pm 10$  мм<sup>3</sup>. Режим введения веществ — 2 раза в неделю, в течение 28 дней. По завершению эксперимента, опухолевые узлы извлекали и экстрагировали из них РНК согласно рекомендациям производителя TRIzol. После чего проводили синтез кДНК на РНК-матрице с использованием набора MMLV Reverta («Синтол», Россия).

Экспрессию генов WNT3, CTNNB1, LRP5 измеряли методом RT-qPCR, в качестве референсного гена использовали ACTB. Результаты дифференциальной экспрессии генов представляли в виде  $\log^2FC$ , где FC (fold change) — диапазон изменения, описывающий как количественно разнятся норма лизованные данные экспрессии в PDX-моделях исследуемой и контрольной группой.

**Результаты:** Установлено, что ксенотрансплантаты ТНРМЖ у мышей, получавших монотерапию паклитакселом, монотерапию ХАВ-939 и комбинированную терапию ХАВ-939 с паклитакселом, характеризовались статистически значимым снижением экспрессии WNT3 ( $\log^2FC$ —1,71;  $\log^2FC$ —2,11 и  $\log^2FC$ —2,6 соответственно), CTNNB1 ( $\log^2FC$ —1,8;  $\log^2FC$ —2,48 и  $\log^2FC$ —2,81 соответственно) и LRP5 ( $\log^2FC$ —1,91;  $\log^2FC$ —2,81 и  $\log^2FC$ —3,21 соответственно). Известно, что aberrантное функционирование Wnt сигналинга и аномальная экспрессия его компонентов ассоциирована с возникновением и прогрессированием многих злокачественных заболеваний, в том числе ТНРМЖ. Снижение уровня экспрессии WNT3, CTNNB1 и LRP5 можно рассматривать как признак снижения активности Wnt-пути.

**Заключение:** В ходе экспериментального исследования с использованием PDX-моделей ТНРМЖ было продемонстрировано, что при применении ингибитора ХАВ939, паклитаксела и комбинации ХАВ939 с паклитакселом изменяется экспрессия генов сигнального пути Wnt, а именно WNT3, CTNNB1 и LRP5, которые в дальнейшем можно рассматривать в качестве возможных терапевтических мишеней.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕИНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ В ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

А.В. Сойнов, М.В. Воронов, С.А. Абдугафоров, Т.Г. Мчедлидзе, В.В. Воротников, И.В. Копытич, Р.А. Пахомова, М.В. Шаравина, М.И. Мукуева, С.Э. Цалко, В.А. Андреева, А.С. Гугнина, Ф.В. Сопов

**Место работы:** ЧУЗ «Центральная клиническая больница РЖД Медицина», Москва, Россия

**Эл. почта:** [aleksandersoinov@yandex.ru](mailto:aleksandersoinov@yandex.ru)

**Цель:** Целью данного исследования было оценить эффективность проведения биопсии «сигнальных» лимфатических узлов с помощью флуоресцеина и LED лампы у пациентов с раком молочной железы и оценить безопасность и переносимость «флуоресцеина для процедуры биопсии «сторожевых» лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы.

**Материалы и методы:** Всего в исследовании принимало участие 30 пациентов. Всем пациенткам проводилась процедура биопсии «сигнальных» лимфатических узлов комбинированным методом с использованием флуоресцеина и радиофармпрепарата технеций <sup>99m</sup>Tc. Флуоресцеин и радиофармпрепарат технеций <sup>99m</sup>Tc введены внутривенно в ареолу пораженной молочной железы каждой пациентки. «Сигнальные» лимфатические узлы окрашенные флуоресцеином, сначала были обнаружены с помощью LED лампы, а затем с помощью гамма-детектора, а затем удалены. Материал направ лялся на срочное гистологическое исследование, в случае обнаружений метастазов проводилась подмышечная лимфаденэктомия. В дальнейшем была проанализирована частота выявления «сигнальных» лимфатических узлов и исследовано наличие осложнений.

**Результаты:** Всего с помощью технеция <sup>99m</sup>Tc и гамма-детектора выявлено и удалено 80 «сигнальных» лимфоузлов (2–3 лимфоузла у каждой пациентки). В 77 из 80 удаленных лимфоузлов определялось наличие флуоресцеина. Ни у одного из пациентов не возникло осложнений, связанных с использованием флуоресцеина или синего светодиода излучения.

**Заключение:** На основе предварительных данных можно сделать вывод о потенциальной высокой эффективности и безопасности применения флуоресцеина для маркирования лимфоузлов при БЛУ у пациентов с раком молочной железы. Учитывая доступность метода — низкая стоимость препарата и оборудования, флуоресцеин может стать альтернативой ICG. Для подтверждения эффективности и безопасности флуоресцеина требуется дальнейшее исследование на большем числе пациентов, а также сравнение флуоресцеина с другими флуоресцирующими красителями.

## ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ МЕТОДОМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

С. С. Дерябина<sup>1,2,3</sup>, Д. А. Демидов<sup>2</sup>, С. М. Демидов<sup>1,2</sup>,  
С. В. Сазонов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; 3. ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

**Эл. почта:** prof-ssazonov@yandex.ru

**Цель:** Около 3% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) выявляются во время беременности, а у женщин с патогенными вариантами BRCA1 или BRCA2, имеющих роды в анамнезе, вероятность развития РМЖ в возрасте до 40 лет значительно выше, чем у нерожавших. Выделяют особую группу — ассоциированный с беременностью рак молочной железы (РМЖАБ) — заболевание, выявленное во время беременности, в первый год после родов или в период лактации. Частота РМЖАБ достигает 1 на 3000 беременных пациенток, это второе по распространенности злокачественное новообразование, влияющее на течение беременности. В целом установлено, что ранний возраст первых родов снижает риск развития РМЖ, но данное утверждение остается спорным для женщин с патогенными вариантами в BRCA1, кроме того, имеются исследования, показывающие, что мутации в гене BRCA2 на 15% повышают риск РМЖ при каждой последующей беременности. По всей видимости, механизмы описываемого ранее защитного воздействия беременности до конца неясны и требуют дальнейшего изучения с учетом современных знаний о молекулярно-генетическом профиле пациенток с РМЖАБ.

**Материалы и методы:** Геномную ДНК из образцов цельной периферической крови женщин, по критериям относящихся к группе РМЖАБ выделяли автоматическим методом на станции MagNa Pure LC 2.0 (Roche, США) с применением набора "MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I" (Roche, США) и протокол выделения DNA I Blood Cells High Performance protocol. Измерение концентрации и степени чистоты полученной ДНК проводили флуориметрическим методом на Qubit 3.0 (Thermo Fisher Scientific; США) при помощи набора Qubit® dsDNA HS Assay Kit в соответствии с протоколом компании производителя. Выделенная ДНК далее была использована для наработки целевых фрагментов библиотек, которые в дальнейшем были проверены на соответствие качеству с помощью набора реагентов High Sensitivity D1000 на системе капиллярного электрофореза TapeStation Agilent 2200 (Agilent, США). Генетическое тестирование выполнено методом высокопроизводительного

секвенирования (NGS) на генетическом секвенаторе MiSeq (Illumina) с помощью набора «Соло-тест ABC плюс» (ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва, РУ № РЗН 2023/20034). Биоинформатический анализ проведен на базе ПО, предоставленного фирмой-производителем набора. Согласно описанию, набор реагентов Соло-тест ABC обеспечивает полное покрытие кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2, а также сайтов сплайсинга, обеспечивая 99.9% диагностическую чувствительность в отношении клинически-значимых генетических вариантов этих генов. В отношении клинически-значимых генетических вариантов ATM и CHEK2 набор реагентов обеспечивает диагностическую чувствительность не менее 95%. В отношении клинически-значимых генетических вариантов PIK3CA набор реагентов обеспечивает диагностическую чувствительность не менее 99%. Клиническая интерпретация выполнялась в соответствии с принципами доказательной медицины следуя международным рекомендациям в области прецизионной онкологии.

**Результаты:** Анализировали акушерско-гинекологический анамнез обследуемых женщин. РМЖАБ был отмечен у 10 из 21 женщины (47,6%), при этом у 3 из них диагноз поставлен непосредственно во время беременности, еще 7 женщин на момент постановки диагноза находились либо в периоде лактации, либо в течение первого года после завершения беременности. Из одиннадцати пациенток, кому удалось найти генетическую причину развития опухоли, девять имели именно РМЖ, ассоциированный с беременностью. Рак вне связи с беременностью наблюдался у 11 пациенток, генетическую причину опухоли среди этих женщин удалось обнаружить у двоих. В результате проведенного исследования нам удалось идентифицировать 10 вариантов с известной клинической значимостью и 3 варианта с неопределенным влиянием (VUS): из них 5 герминальных вариантов в генах BRCA1 (2) и BRCA2 (3), один в гене CHEK2 и 4 варианта соматического происхождения в гене PIK3CA. Среди вариантов неясного клинического значения: один герминальный VUS обнаружен в гене BRCA2, два соматических — в гене ATM. У двух женщин с РМЖАБ (люминальный В (Her2-отрицательный) подтип) было обнаружено сразу по 2 генетических варианта: кроме терминальных мутаций в BRCA1 у обеих, у одной был выявлен соматический вариант активирующего действия в гене PIK3CA, у другой — VUS в гене ATM.

**Заключение:** Существуют различные точки зрения по поводу пациенток носительниц мутаций генов BRCA1/2 с РМЖАБ. Оказалось, что ассоциированный с беременностью рак молочной железы — это не такое редкое состояние. Например, в исследовании, проведенном в Швейцарии в 1998 году, у молодых женщин-носителей мутаций генов BRCA1/2 (292 пациентки), чаще устанавливался диагноз РМЖАБ, а в исследовании Автомонова Д. Е. и Пароконной А. А. (2012) было показано, что у пациенток с мутацией в гене BRCA1 и с диагностированным РМЖ на фоне беременности заболевание возникает чаще, чем у пациенток с отсутствием мутации в данном гене. Johansson O., изучивший 29 семей с мутациями гена

BRCA1 и 10 семей с мутациями гена BRCA2, утверждает, что беременность у женщин с такими патогенными вариантами является фактором риска, требующим постоянного контроля и обследования на протяжении всей беременности [3]. При этом значительная часть пациенток-носителей мутаций BRCA1 и BRCA2 (до 48% клинически значимых вариантов) может оставаться не диагностированной, если использовать ПЦР метод и полагаться только на анализ стандартного набора фаундер-мутаций — BRCA1 5382insC, 4153delA, 185delAG, 300T > G (C61G), 2080delA; BRCA2 6174delT.

### ПРЕИМУЩЕСТВА ГЛАДКИХ КРУГЛЫХ ИМПЛАНТОВ ПРИ ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Абдугафоров, В.В. Воротников., Т.Г. Мchedлидзе, В.А. Андреева, А.В. Сойнов, М.В. Шаравина, М.И. Мукуева, И.В. Копытич, С.Э. Цалко, А.С. Гугнина, М.В. Воронов, Ф.В. Сопов

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия  
**Эл. почта:** dr.abdugafforov@gmail.com

**Цель:** Сравнение результатов одномоментной реконструкции молочной железы гладкими имплантами с текстурированной и полиуретановой поверхностью.

**Материалы и методы:** Этот ретроспективный обзор был выполнен с использованием базы данных из двух медицинских учреждений. В исследование включены пациенты, перенесшие кожноберегающую/подкожную мастэктомию с одномоментной реконструкцией груди в период с февраля 2020 года по март 2024 года. Были проанализированы осложнения (ранние и поздние), реабилитационный период, удовлетворенность пациентов. Ранние осложнения включали гематому, серому, инфекционные осложнения, покраснения кожи, протрузия эндопротеза. Поздние осложнения включали: капсулярную контрактуру, риплинг, ротация и мальпозиция эндопротеза. В реабилитационном периоде оценивали время пребывания в стационаре, необходимость и длительность выполнения амбулаторных перевязок. Во всех случаях лимфодиссекция выполнена из отдельного разреза, зоны лимфодиссекции и мастэктомии дренировались отдельно. Авторы исследования не используют дополнительных укрытий эндопротезов с использованием специальных сеток или АДМ.

**Результаты:** Суммарно была выполнена одномоментная реконструкция имплантом 681 молочных желез у 426 пациенток с использованием гладких ( $n = 401$ ), текстурированных ( $n = 176$ ), полиуретановых ( $n = 104$ ) имплантов. Ранние осложнения встречались намного реже при гладких имплантах: серома длительностью 2 недели и более 0,5% при гладких круглых имплантах, 4% и 3,5% при текстурированных и полиуретановых имплантах соответственно;

гиперемия кожи встречалась только при использовании полиуретановых имплантов (5,2%).

Частота капсулярной контрактуры, вне зависимости от адьювантной лучевой терапии, была значительно ниже при использовании гладких круглых имплантов и полиуретановых имплантов, чем при использовании текстурированных. Не было статистически значимой разницы у пациентов с разными имплантами в показателях осложнений: гематома, инфекционные осложнения, протрузия эндопротеза. Риплинг кожи встречался только при использовании текстурированных имплантов (8,9%), что в большинстве случаев потребовало либо процедур липофилинга, либо повторной операции. Ротация импланта встречалась в 3 раза чаще с текстурированными имплантами (2,7%) по сравнению с гладкими имплантами (0,8%).

Однако мальпозиция гладких имплантов встречалась значительно чаще (7%) в отдаленном периоде, по сравнению с текстурированными (1,7%) и полиуретановыми (0,8%). Во всех случаях реконструкции полиуретановыми встречалась вертикальная мальпозиция, при установке текстурированных с равной частотой вертикальная и горизонтальная мальпозиция, также как и при установке гладких имплантов. Анимация с одинаковой частотой для текстурированных и гладких имплантов установленных под мышцу. Пациенты с гладкими круглыми имплантами в среднем находились в стационаре  $5 \pm 1$  дней, с текстурированными  $10 \pm 1$  и с полиуретановыми  $9 \pm 1$  дней. В 2 раза дольше выполнялись амбулаторные перевязки при текстурированных имплантах ( $25 \pm 4$  дней) и полиуретановых имплантах ( $27 \pm 3$  дня) по сравнению с гладкими ( $13 \pm 3,5$  дней).

**Заключение:** Гладкие круглые имплантаты продемонстрировали снижение риска осложнений, капсулярной контрактуры, ускорении реабилитационного периода по сравнению с другими имплантами при одномоментной реконструкции молочной железы. Однако, пациенты чаще обращались по поводу смещения гладких имплантов, что потребовало больше повторных хирургических вмешательств с целью замены имплантов, и коррекции кармана импланта, что вероятно, связано с особенностями установки (требуется более плотный мышечный карман, с полным мышечным укрытием), и формирования тонкой капсулы. Преимущества гладких круглых имплантов делает их методом выбора при одномоментной реконструкции молочной железы при небольшой толщины подкожной жировой клетчатки и полном мышечном укрытии.

### РОЛЬ ОБРАТНОГО ЛИМФОГЕННОГО КАРТИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕДУРЫ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>, В.Е. Левченко<sup>1</sup>, В.В. Мортада<sup>1</sup>, Р.С. Песоцкий<sup>1</sup>, Н. ьАмиров<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>, М.М. Крживицкий<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
Эл. почта: levch.ve@gmail.com

**Цель:** Оценка взаимосвязи между сигнальными лимфоузлами и лимфоузлами ответственными за лимфатический коллектор верхней конечности у больных РМЖ при проведении БСЛУ радиоизотопным методом и с визуализацией лимфатического коллектора верхней конечности при помощи индоцианина зеленого — методика обратного подмышечного картирования.

**Материалы и методы:** Ретроспективный анализ был проведен на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Тридцати пяти пациентам с диагнозом рак молочной железы при проведении хирургического этапа лечения, включающего биопсию сигнального лимфоузла, был применен метод обратного подмышечного картирования при помощи инъекции индоцианина зеленого для визуализации лимфатических узлов и сосудов, отвечающих за лимфоотток тканей верхней конечности.

**Результаты:** В 6 (17,14%) случаях сигнальным лимфатическим узлом оказался лимфоузел, ответственный за лимфатический коллектор верхней конечности. При стандартном патоморфологическом исследовании, только в 1 из 6 случаев обнаружены опухолевые клетки. В остальных 29 (82,86%) случаях удалось сохранить лимфатический коллектор (лимфоузлы и лимфатические сосуды) от тканей верхней конечности.

**Заключение:** Представленные результаты проведенного анализа продемонстрировали, что маркировка лимфатических сосудов верхней конечности позволяет нам дифференцировать ответственные зоны лимфооттока, что, в свою очередь, определяет избирательный подход к удалению лимфоузлов. А также, в случае удаления лимфоузла ответственного за отток лимфы от верхней конечности, возможно проведение превентивных мер по профилактике лимфостаза.

## ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ КРАЕВ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.И. Бондарчук, П.В. Криворотько, С.С. Багненко,  
Е.К. Жильцова, А.В. Черная

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
Эл. почта: yana\_bondarchuk\_2015@mail.ru

**Цель:** Изучить диагностическую точность аппаратов для интраоперационной рентгенологической оценки ста-

туса краев резекции у пациентов при ОСО в сравнении с плановым гистологическим исследованием.

**Материалы и методы:** Проанализировано 278 выполненных ОСО. С использованием портативного аппарата Faxitron PathVision анализировались 1-я группа (120 секторальных образцов) и 2-я (148) транспортировались на рентгенологическое отделение для выполнения исследования на маммографическом аппарате Senographe. По результатам интраоперационного рентгеновского исследования хирургами принималось решение о целесообразности доиссечения дополнительной ткани и секторальные образцы отправлялись на плановое гистологическое исследование.

**Результаты:** В 1-й группе позитивный край резекции (R1) обнаружен в 4,16% (5/120) случаев, во 2-й группе — R1 в 3,79% (6/158). В группе с использованием ISM точность метода составила: чувствительность 44,40% (95% ДИ: 17,20% — 62,40%), специфичность 98,20% (95% ДИ: 96,00%–99,70%), положительное прогностическое значение (PPV) 66,70% (95% ДИ: 25,90% — 93,60%), отрицательное прогностическое значение (NPV) 95,60%. В группе с использованием SSM точность методики составила: чувствительность 53,80% (95% ДИ: 29,50% — 70,00%), специфичность 97,9% (95% ДИ: 95,70%–99,40%), положительное прогностическое значение (PPV) 70,00% (95% ДИ: 38,30% — 91,10%), отрицательное прогностическое значение (NPV) 95,90%.

**Заключение:** Интраоперационный рентгенологический контроль краев резекции при ОСО обеспечивает быструю и полноценную оценку отношения опухоли к краям резекции. Оба метода рентгенографии образцов были точными при интраоперационной оценке состояния краев резекции. Поскольку система ISM была установлена рядом с операционной, она не только сократила путь транспортировки, но и сократила время работы, обеспечивая немедленные результаты.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ЭР (LOW GRADE) РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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:** Изучить клинические характеристики и результаты лечения пациенток с гормонопозитивным HER2-негативным раком молочной железы с низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER-low) и сравнить их с пациентками, имеющими трижды-негативный рак молочной железы (TNBC), чтобы выявить различия и сходства, способные улучшить персонализацию терапии.

**Материалы и методы:** В ретроспективное исследование включены данные 2623 пациенток с III стадией рака молочной железы, собранные в ГАУЗ «ЧОКЦОияМ» за период с 2016 по 2022 год. Первоначальная выборка состояла из 3053 амбулаторных карт, из которых исключены 404 пациента без диагноза, подтвержденного гистологически, и 26 мужчин. Окончательный анализ проведен для 27 пациенток с ER-low и 51 пациентки с TNBC, что позволило детально изучить особенности обеих групп.

**Результаты:** В исследуемой группе ER-low медиана возраста составила 58 лет, 26% пациенток были младше 45 лет. В контрольной группе TNBC медиана возраста составила 60 лет, и 22% пациенток были младше 45 лет. Распределение по степени дифференцировки опухолей в группе ER-low: 16% — 1 степень, 27% — 2 степень, и 57% — 3 степень. В группе TNBC 3% составили опухоли 1 степени, 36% — 2 степени, и 61% — 3 степени. Лечение в группе ER-low включало неоадъювантную полихимиотерапию у 10 пациенток, мастэктомию у 18, радикальные секторальные резекции у 2 и лучевую терапию у 18.

В группе TNBC 15 пациенток прошли неоадъювантную полихимиотерапию, мастэктомия выполнена у 27, радикальная секторальная резекция у 8, и 35 пациенток получили лучевую терапию. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 46 месяцев в группе ER-low и 51 месяц в группе TNBC.

**Заключение:** Исследование выявило разницу в клинических характеристиках и выживаемости пациенток с низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER-low) и трижды-негативным раком молочной железы (TNBC). Эти различия указывают на необходимость оптимизации подходов к лечению, основанных на молекулярных особенностях опухолей. Подтип ER-low, хотя и отличается от TNBC, все же требует персонализированного подхода для более эффективного воздействия на болезнь. Исследование поддерживает разработку стратегий, адаптированных к уникальным молекулярным характеристикам данных опухолей, что требует дальнейшего изучения, чтобы повысить качество и продолжительность жизни пациенток.

## КАПСУЛЯРНАЯ КОНТРАКТУРА В СОВРЕМЕННУЮ ЭПОХУ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Д. Г. Ульрих<sup>1,2</sup>, П. В. Криворотько<sup>1</sup>, Ж. В. Брянцева<sup>1</sup>, С. Н. Новиков<sup>1</sup>, И. А. Акулова<sup>1</sup>, Я. И. Бондарчук<sup>1</sup>, Д. А. Еналдиева<sup>1</sup>, Н. С. Амиров<sup>1</sup>, В. Е. Левченко<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский универ-

ситет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Эл. почта:** dashaulrikh@mail.ru

**Цель:** Изучение частоты возникновения и факторов риска капсулярной контрактуры (КК) в эпоху мультидисциплинарного лечения рака молочной железы с использованием современных хирургических и терапевтических подходов.

**Материалы и методы:** В данное ретроспективное исследование были включены 466 пациенток, которым выполнялась мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией и установкой эндопротеза в комбинации с адъювантной лучевой терапией на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова с 2016 по 2022 гг. Особенности проведенного оперативного вмешательства (время эндопротезирования, оперативный доступ, способ укрытия эндопротеза, покрытие импланта), неоадъювантное и/или адъювантное лечение (химиотерапия, таргетная и гормональная терапия) были проанализированы для определения связи с риском развития КК.

**Результаты:** Капсулярная контрактура при проведении аллопластических реконструктивно-пластических операций с адъювантной лучевой терапией по данным литературы является частым осложнением со сложным и многофакторным патогенезом. Несмотря на низкую частоту КК III–IV степени по Бейкеру в представленном исследовании (6,9%, 32/466), большинству пациенток потребовалось повторное хирургическое вмешательство (90,6%, 29/32). При проведении системного лечения по всем выбранным параметрам значимой связи не наблюдалось ( $z < 1,96$ ).

**Заключение:** На развитие КК достоверно влияло сохранение сосково-ареолярного комплекса (12,6%, 22/174,  $z = 3,62$ ) и выбор периареолярного доступа при проведении оперативного вмешательства (28,9%, 13/45,  $z > 1,96$ ). Одномоментные одноэтапные реконструкции связаны со значительным числом КК (15,2%, 24/158,  $z > 1,96$ ), которые статистически-значимо зависят от расположением эндопротеза субпекторально (22,1%, 21/95,  $z = 2,79$ ) и выбора имплантатов с текстурированным покрытием (20,8%, 22/106,  $z = 2,02$ ).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АБЕМАЦИКЛИБА В АДЪЮВАНТНОЙ И СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Р. В. Орлова<sup>1,2</sup>, Э. Э. Топузов<sup>2,4</sup>, А. В. Андросова<sup>1,2</sup>, Н. П. Беляк<sup>1,2</sup>, И. В. Авраменко<sup>2</sup>, К. И. Муратова<sup>3</sup>, М. И. Машкей<sup>3</sup>, А. Р. Алексеева<sup>3</sup>, С. И. Кутукова<sup>2,3</sup>, А. А. Вахитова<sup>2</sup>, М. И. Глузман<sup>1,2</sup>

**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 имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: alexa.androsova.1711@mail.ru

**Цель:** Ингибиторы CDK4/6 являются «золотым стандартом» лечения люминального HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (РМЖ). Абемациклиб, пероральный селективный низкомолекулярный ингибитор CDK4 и CDK6, продемонстрировал свою эффективность как в системной терапии, так и в качестве опции интенсификации адъювантного лечения.

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности абемациклиба у пациенток с ранним и метастатическим РМЖ в реальной клинической практике и выявление прогностических факторов.

**Материалы и методы:** В исследование было включено 85 пациенток с люминальным, HER2-отрицательным РМЖ, получавших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с декабря 2021 г. по август 2024 г. Из них 15 пациенток с ранним РМЖ (51–11,57 лет), получавших адъювантную терапию, 19 получали терапию 1-й линии (61,89 ± 8,70 лет), а 51 вторую и последующие линии (63,71 ± 11,27 лет). Все пациентки имели ECOG 0–1. Основным критерием оценки эффективности адъювантной терапии была безрецидивная выживаемость. Критерием ответа на системную терапию была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

**Результаты:** Медиана ВБП в первой линии составила 30 месяцев (в регистрационном исследовании MONARCH 3 медиана ВБП составила 28,2 месяца), во второй и последующих линиях — 10 месяцев. В первой линии терапии в 22,2% у пациенток отмечался частичный ответ. Во второй и последующих частичный ответ как лучший эффект отмечался у 13,6% пациенток.

С помощью ROC-анализа и определения индекса Юдена были выявлены факторы, влияющие на ВБП при метастатических формах заболевания. Неблагоприятное влияние оказывали плохой общесоматический статус ECOG и наличие мутации PIK3CA. Оптимальным пороговым значением, оказывающим негативное влияние на ВБП, являлся ECOG > 1 ( $p < 0,01$ ) и наличие мутации PIK3CA ( $p = 0,02$ ). При увеличении ECOG на 1 риски прогрессирования увеличивались в 1,8 раза. При наличии мутации PIK3CA риски прогрессирования увеличивались в 2,1 раза. Дозолимитирующая токсичность наблюдалась в 26,1% случаев. Медиана наблюдения за пациентками, получающими адъювантное лечение, составила 10 месяцев. Среди пациенток, получавших адъювантную терапию, показатели безрецидивной выживаемости вычислить невозможно, поскольку рецидив не произошел ни у одной пациентки. Дозолимитирующая токсичность наблюдалась в 7,1% случаев.

**Заключение:** Данные применения абемациклиба в СПбГБУЗ «ГКОД» в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований и мировыми данными. Прогностически неблагоприятными факторами люминального HER2-отрицательного метастатического РМЖ явились высокий ECOG статус, а также наличие мутации PIK3CA, что сопряжено со снижением эффективности абемациклиба и худшими показателями ВБП.

## СРАВНЕНИЕ ДВОЙНОЙ ТАРГЕТНОЙ БЛОКАДЫ В СОЧЕТАНИИ СО СТАНДАРТНЫМИ НЕОАДЪЮВАНТНЫМИ СХЕМАМИ ХИМИОТЕРАПИИ, СОДЕРЖАЩИМИ И НЕ СОДЕРЖАЩИМИ АНТРАЦИКЛИНЫ, У ПАЦИЕНТОК С HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>, Э.Э. Топузов<sup>2,4</sup>, А.В. Андросова<sup>1,2</sup>, Н.П. Беляк<sup>1,2</sup>, И.В. Авраменко<sup>2</sup>, К.И. Муратова<sup>3</sup>, М.И. Машкей<sup>3</sup>, А.Р. Алексеева<sup>3</sup>, С.И. Кутукова<sup>2,3</sup>, А.А. Вахитова<sup>2</sup>, М.И. Глузман<sup>1,2</sup>

**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 имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: alexa.androsova.1711@mail.ru

**Цель:** Комбинация на основе антрациклинов и таксанов в сочетании с двойной таргетной блокадой является стандартом неоадъювантной химиотерапии (НАПХТ) у пациенток с HER2-положительным ранним раком молочной железы, однако данная схема сопряжена с рисками развития кардиотоксичности и вторичного острого миелоидного лейкоза. В то же время имеются данные о равной эффективности и меньшей токсичности не содержащих антрациклины схем, включающих карбоплатин с таксанами. Целью данного исследования является сравнение эффективности и безопасности двойной таргетной блокады в сочетании со стандартными неоадъювантными схемами химиотерапии, содержащими и не содержащими антрациклины, у пациенток с HER2-положительным ранним раком молочной железы в реальной клинической практике.

**Материалы и методы:** В ретроспективный анализ были включены 100 пациенток (из них 48 (48%) пациенток получали 4 цикла в режиме доксорубин + циклофосфамид далее 4 цикла таксаны + трастузумаб + пертузумаб (далее АС-Т-Т-Р) и 52 (52%) пациенток получали 6 циклов таксаны + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (далее ТСНР)) с ранней формой HER2-позитивного рака молочной желе-

зы в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2020 по сентябрь 2024 гг. Группы были сопоставимы по возрасту (группа AC-T-T-P-медиана составила 55 лет [45,5–63,5], группа TCHP медиана возраста составила 58,5 лет [45,5–68]), ECOG-статусу, стадии заболевания и уровню экспрессии HER2 рецепторов. Основным критерием оценки ответа на НАПХТ была частота полных патоморфологических ответов (pCR). **Результаты:** Опираясь на ретроспективный анализ данных, в частоте pCR не было выявлено статистически значимых различий между группой химиотерапии с антрациклином (AC) и группой с карбоплатином (56,2% и 60,8% соответственно,  $p = 0,693$ ). В группе химиотерапии с AC была выявлена взаимосвязь более низкого уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов с частотой pCR ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). В общей популяции пациентов также наблюдалась взаимосвязь более низкого уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов с частотой pCR ( $p < 0,001$  соответственно и  $p = 0,001$ ). **Заключение:** Схемы химио-таргетной терапии без антрациклинов сопоставимы по эффективности с антрациклиновыми схемами. Полученные данные применения двойной таргетной блокады в сочетании со стандартными неоадъювантными схемами химиотерапии, содержащими и не содержащими антрациклины, у пациенток с HER2-положительным ранним раком молочной железы в СПбГБУЗ «ГКОД» в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований и мировыми данными. Данные по безопасности расходятся с данными мировых исследований, однако их следует экстраполировать с осторожностью в виду ретроспективного анализа данных и ограниченного объема выборки.

## ДВОЙНАЯ ТАРГЕТНАЯ БЛОКАДА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>, Э. Э Топузов<sup>2,4</sup>, А.В. Андросова<sup>1,2</sup>, Н.П. Беляя<sup>1,2</sup>, И.В. Авраменко<sup>2</sup>, К.И. Муратова<sup>3</sup>, М.И. Машкей<sup>3</sup>, А.Р. Алексеева<sup>3</sup>, С.И. Кутукова<sup>2,3</sup>, А.А. Вахитова<sup>2</sup>, М.И. Глузман<sup>1,2</sup>

**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 имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** alexa.androsova.1711@mail.ru

**Цель:** HER2-положительный рак молочной железы составляет 15–20% всех злокачественных новообразований молочной

железы и характеризуется агрессивным течением и высокой частотой рецидивов. В настоящее время назначение двойной таргетной блокады (Трастузумаб пертузумаб) с возможным добавлением химио- или гормонотерапии является стандартом первой линии терапии HER2-положительного рака молочной железы. Целью данного исследования является оценка эффективности двойной таргетной блокады у пациентов по поводу мРМЖ в реальной клинической практике и выявление предиктивных факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования (ВБП). **Материалы и методы:** В анализ были включены 52 пациентки с метастатической формой HER2-положительного рака молочной железы, получившие двойную таргетную блокаду (трастузумаб пертузумаб) в сочетании химиотерапией препаратом доцетаксел в СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с июля 2019 по сентябрь 2024 гг. Основным критерием оценки эффективности терапии являлся показатель ВБП в соответствии с критериями RECIST 1.1.

**Результаты:** На основании ретроспективного анализа данных, медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,00 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 12,00–19,00). Медиана ВБП различалась в зависимости от линии терапии: 17 месяцев в первой линии (95% ДИ: 13,00–27,00) против 11 месяцев во второй и последующих линиях (95% ДИ: 4,00–18,00); в зависимости от гормонального статуса опухоли (18 месяцев в группе гормон-положительных опухолей против 11 месяцев в группе гормон-негативных,  $p = 0,011$ ), в зависимости от локализации отдаленных метастазов (18 месяцев при отсутствии висцеральных метастазов, 17 месяцев при наличии висцеральных метастазов и 10 месяцев при наличии метастатического поражения головного мозга).

На показатели выживаемости без прогрессирования оказывали статистически значимое влияние статус ECOG ( $p = 0,03$ ) и уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов ( $p = 0,02$ ). При оценке изменения фракции выброса на фоне двойной таргетной блокады статистически значимых изменений не выявлено. Дозолимитирующая токсичность наблюдалась у 7 пациентов. Ни одного нежелательного явления, которое привело к летальному исходу, не было отмечено.

**Заключение:** Полученные данные применения двойной таргетной блокады при мРМЖ в СПбГБУЗ «ГКОД» в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований и мировыми данными. Благоприятным фактором является высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов, неблагоприятным — низкий общесоматический статус ECOG.

## ПРИМЕНЕНИЕ АЛПЕЛИСИБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Е. Аскарров<sup>1</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>,  
А.А. Измайлов<sup>1</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>,  
И.А. Меньшикова<sup>2</sup>

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

**Эл. почта:** ufa.askarov@gmail.com

**Цель:** Ретроспективный анализ эффективности применения Алпелисиба в комбинации с различными эндокринными партнерами у пациенток с метастатическим люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы в реальной клинической практике.

**Материалы и методы:** В ретроспективный анализ за период 2020–2024 года было проанализировано: 101 пациентка с распространенным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы из которых 33 пациентки с выявленной мутацией в гене PIK3CA получавших лечение в ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ.

Используя методы нормальности распределения: критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова. Анализ выживаемости: метод Каплана–Майера. Статистический анализ: программный пакет IBM SPSS 26. Оценка ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью: модель пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (HR). Была проанализирована эффективность лечения на основании методов диагностики (КТ, ПЭТ-КТ), БХкр, ОАКкр.

**Результаты:** Из 33 пациенток: 31 имели рецидивирующий рак молочной железы, 2 de novo первично-диссеминированный рак молочной железы. Локализация 9 экзон мутации PIK3CA 12 пациенток (36,4%), 20 экзон 21 пациентка (63,6%). По статусу ECOG: 0 баллов 9,1%, 1 балл 75,8%, 2 балла 15,1%. 9 человек имели люминальный А, 24 имели люминальный В. Из всех включенных пациенток: 22 имели невисцеральные метастатические очаги, 29 висцеральные. Результаты лечения. Объективный ответ: полный 1 пациентка (3%), частичный 9 пациенток (27,3%), стабилизация 8 пациенток (24,2%), прогрессия 15 пациенток (45,5%). Редукция дозы потребовалась 8 пациенткам (24,2%). Нежелательные явления отмечены у 23 пациенток (69,7%). Причинами отмены препарата послужили: нейтропения (2 пациенток, 6,1%), гепатотоксичность (6 пациенток, 18,2%), прогрессия заболевания (15 пациенток, 45,5%), сыпь 1–3 степени 8 пациенток (24,3%).

Умерло 18 пациенток (54,5%).

Медиана без рецидивной выживаемости в наблюдаемой группе составила 6 + 2,7 месяцев 95% ДИ: 0,7–11,3 месяцев.

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14 + 2,5 месяцев 95% ДИ: 9–18,9 месяцев.

Анализ кривых графиков для групп с висцеральными метастазами: медиана ОВ с отсутствием висцеральных метастазов — 14 месяцев. Медиана ОВ с висцеральными метастазами — 12 месяцев. HR; 95% ДИ: 1,468; 0,408–5,279,  $p = 0,556$ .

Анализ кривых графиков для групп невисцерального метастатического поражения: Медиана ОВ с отсутствием невисцеральных метастазов — 23 месяцев. Медиана ОВ с невисцеральными метастазами — 14 месяцев. HR; 95% ДИ: 1,941; 0,253–14,875,  $p = 0,523$ .

Анализ кривых графиков для групп интракраниального поражения: медиана ОВ с отсутствием МТС — 14 месяцев, медиана ОВ с МТС — 4 месяца. Фактор риска: метастатическое поражение головного мозга. HR; 95% ДИ: 18,397; 1,100–307,783,  $p = 0,043$ .

Анализ кривых графиков для групп люминального А и В типов: медиана ОВ люминального А — 23 месяцев. Медиана ОВ люминального В — 14 месяцев. HR; 95% ДИ: 2,468; 0,484–12,591,  $p = 0,277$ .

Анализ кривых графиков для групп мутации PIK3CA в 9 и 20 экзонах: медиана ОВ с мутацией в 9 экзоне — 14 месяцев. Медиана ОВ с мутацией в 20 экзоне — 214 месяцев. HR; 95% ДИ: 0,294; 0,073–1,192,  $p = 0,087$ .

Анализ кривых графиков общей выживаемости в зависимости от прерывания препарата: медиана ОВ с непрерывным лечением — 21 месяцев. Медиана ОВ с прерыванием — 12 месяцев. HR; 95% ДИ: 8,116; 1,288–51,128,  $p = 0,026$ .

Было отмечено возникновение нежелательных явлений на фоне приема Алпелисиба у 23 пациенток (69,7%).

**Заключение:** Низкие показатели ОВ и ВБП связано с малым объемом выборки, разнородность групп и линия терапии — крайне предлеченные пациентки. Статистически значимо высокий риск смерти в группах с интракраниальными метастазами. Прерывание терапии в 8,116 раза увеличила риск смерти, что подтверждает необходимость оптимального менеджмента нежелательных явлений. Данные по объективному ответу сопоставимы с данными оригинального исследования.

Явления гипергликемии и сыпи встречались также часто, как и в оригинальных исследованиях.

Алпелисиб действительно становятся незаменимой опцией в лечении люминального Her2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Демонстрирует высокую частоту клинической эффективности и длительные ответы в реальной практике. В настоящее время, расширяя опыт применения Алпелисиба у различных групп пациентов с метастатическим раком молочных желез, мы сможем предоставить пациентам оптимальные варианты лечения.

## МУТЕИНЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА: ОТ ТЕСТОВ НА МЫШАХ ДО ИСПЫТАНИЙ НА ЛЮДЯХ

Kalet León Monzón / Калет Леон Монзон

Место работы: *Center of Molecular Immunology, Habana, Cuba*  
Эл. почта: *dmch237@gmail.com*

**Цель:** Высокие дозы Интерлейкина-2 разрешены к применению для терапии меланомы и почечно-клеточного рака, однако данный метод имеет ограниченную эффективность вследствие его высокой токсичности. Мы описываем разработку с целью преодоления этой проблемы.

**Материалы и методы:** Мы разработали и получили мутеин ИЛ-2, который отличается от ИЛ-2 дикого типа (wtIL-2) мутациями в четырёх точках, что не позволяет ему взаимодействовать с  $\alpha$ -субъединицей ИЛ-2R (т. н. мутеин без альфа-цепи, или по- $\alpha$ -мутеин). Наш по- $\alpha$ -мутеин проявляет себя *in vitro* как слабый антагонист wtIL-2, и показывает активность преимущественно по отношению к эффекторным NK-клеткам (естественные киллеры) и Т-клеткам, а не к регуляторным Т-клеткам. Кроме того, по- $\alpha$ -мутеин индуцирует другой сигнальный каскад в отношении CD8 Т-клеток, что приводит к меньшей индукции гибели клеток (AICD — activation-induced cell death), и меньшей терминальной дифференцировке в истощенные фенотипы *in vitro*.

В исследованиях на животных в нескольких моделях трансплантируемых опухолей по- $\alpha$ -мутеин в режиме монотерапии продемонстрировал более высокий противоопухолевый и антиметастатический эффект, чем wtIL-2, а в сочетании с антителами к PDL1 этот противоопухолевый эффект усиливался. Следует отметить, что по- $\alpha$ -мутеин показал хороший профиль безопасности у мышей и крыс, со значительно более низкими признаками токсичности для лёгких и печени, чем при применении wtIL-2.

**Результаты:** Мы завершили Фазу-I клинического исследования применения с по- $\alpha$ -мутеин у 13 пациентов. Все пациенты были с продвинутыми стадиями солидных опухолей, уже не имеющих терапевтических альтернатив. Дозы удалось безопасно увеличить до 2400 МЕ/кг, при этом не наблюдалось признаков дозолимитирующей токсичности. Нами было отмечено увеличение у пациентов количества лимфоцитов среди мононуклеарных клеток периферической крови (мононуклеары, PVMC), при этом некоторые дозы вызывали даже их трёхкратное увеличение.

Среди лимфоцитов больше всего увеличивалось количество NK- и CD8 Т-клеток, и при этом практически не наблюдалось признаков увеличения регуляторных Т-клеток. У 50% пациентов удалось стабилизировать течение заболевания. Интересно, что наибольший рост мононуклеаров наблюдался у пациентов, у которых были наиболее явные признаки потенциального клинического эффекта.

**Заключение:** Нами уже запланированы исследования Фазы II, в которых будут участвовать три группы пациентов с разными типами опухолей. Кроме того, мы используем

наш мутеин для построения новых цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК), и разработки схем комбинаций с адоптивной клеточной терапией (АКТ).

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕРЫ ГЕКСАФТОРИД (SF6) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

М. В. Шаравина, А. В. Соинов, В. В. Воротников, Т. Г. Мчедлидзе, С. А. Абдугафоров, В. А. Андреева, М. И. Мукуева, И. В. Копытич, А. С. Гугнина, М. В. Воронов

Место работы: *ЧУЗ «Центральная клиническая больница РЖД Медицина», Москва, Россия*  
Эл. почта: *m.vik.sharavina@gmail.com*

**Цель:** Целью данного исследования было оценить эффективность проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) «сигнальных» лимфатических узлов с помощью серы гексафторид на амбулаторном этапе у пациентов с диагнозом рак молочной железы, но с отсутствием данных на пораженные метастазами лимфатические узлы и оценить безопасность и переносимость SF6 для данной процедуры.

**Материалы и методы:** 30 пациенткам с диагнозом рак молочной железы, но с отсутствием данных о пораженных метастазами лимфатических узлах, которым первым этапом планировалось хирургическое лечение, проводилась процедура окрашивания лимфатических узлов подмышечной области контрастным веществом SF6 в ткани вокруг опухоли. Для визуализации окрашенных контрастом лимфоузлов проводилось сонографическое исследование с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Далее была выполнена ТАБ лимфатических узлов, которые визуализировались на ультразвуковом сканере. Материал направлялся на цитологическое исследование (ЦИ). В дальнейшем была проанализирована частота выявления «сигнальных» лимфатических узлов и исследовано наличие осложнений.

**Результаты:** У двоих из тридцати пациенток с помощью серы гексафторид (SF6) выявлены пораженные метастазами лимфатические узлы по данным цитологического исследования, что позволило поменять план лечения на неoadъювантную химиотерапию первым этапом. Ни у одной из пациенток не возникло осложнений, связанных с использованием серы гексафторид.

**Заключение:** Применение SF6 позволяет улучшить визуализацию сторожевых лимфатических узлов на амбулаторном этапе и повысить точность диагностики, тем самым позволяя провести малоинвазивную диагностику без госпитализации пациента и планировать более эффективное лечение пациентов.

## ВАКУУМ-АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДЕ-ЭСКАЛАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 2-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ NCT04293796

Н. С. Амиров, П. В. Криворотько, В. В. Мортада, А. С. Артемьева, Т. Т. Табагуа, Е. А. Бусько, А. С. Емельянов, Р. С. Песоцкий, С. С. Ерещенко, С. Н. Новиков, Ж. В. Брянцева, П. И. Крживицкий, В. Ф. Семиглазов

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

**Эл. почта:** amirovn17@gmail.com

**Цель:** Неoadьювантная системная терапия (НСТ) при трижды-негативном и HER2-позитивном раке молочной железы (РМЖ) позволяет достичь полного патоморфологического ответа (pCR) примерно у 50–60% пациентов. pCR является прогностическим фактором благоприятного прогноза, а также может быть точно определен с помощью вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ). В исследовании изучается безопасность отказа от стандартного хирургического вмешательства у пациентов с pCR.

**Материалы и методы:** В одноцентровое проспективное исследование включались пациенты с унифокальным ТНРМЖ и HER2-позитивным РМЖ стадии cT1–2N0–1M0 без внутритротокового компонента по данным трепан-биопсии. Пациентам с ТНРМЖ в неoadьювантном режиме проводилась ХТ по схеме AC (Доксорубин, Циклофосфамид) с последующим переходом на ХТ по схеме TCarb (Паклитаксел, Карбоплатин). Пациентам с HER2-позитивным РМЖ проводилась двойная анти-HER2 таргетная терапия в комбинации с ХТ. При первичной диагностике и после НСТ всем пациентам выполнялись УЗИ молочных желез, маммография и маммолимфосцинтиграфия.

Пациентам, достигшим полного клинического ответа (сCR), выполнялась ВАБ с БСЛУ. Весь полученный материал направлялся на плановое гистологическое исследование. В случае выявления резидуальных инвазивных опухолевых клеток или опухолевых клеток *in situ* пациенту выполнялось стандартное хирургическое вмешательство. В случае подтверждения pCR дальнейшее хирургическое вмешательство не выполнялось. В качестве первичной конечной точки оценивалась выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [IBTR-FS]. В качестве ключевой вторичной конечной точки оценивалась безрецидивная выживаемость [DFS]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) с идентификатором NCT04293796.

**Результаты:** В анализ были включены 23 пациента с pCR, которым была проведена процедура ВАБ. Средний возраст пациентов составил 49 лет. У 12 (52,2%) пациентов был HER2-позитивный РМЖ и у 11 (47,8%) пациентов ТНРМЖ.

Распределение по стадиям было следующим: стадия IIA — 15 (65,2%), стадия I — 6 (26,1%), стадия IIB — 2 (8,7%) пациента. Медиана наблюдения составила 28 месяцев. Медиана выживаемости не была достигнута ни для одной из конечных точек. 2-летняя IBTR-FS составила 91,3%. 2-летняя DFS составила 87,0%. У двух пациенток диагностирован рецидив в ипсилатеральной молочной железе. У одной пациентки диагностирован рак *de novo* в контралатеральной молочной железе. Других случаев рецидива или прогрессирования опухолевого процесса не зарегистрировано.  
**Заключение:** Необходимо дополнительное наблюдение и проведение крупных рандомизированных проспективных исследований для определения безопасности использования ВАБ.

## ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА PICC-АССОЦИИРОВАННОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ян Синь, Ю. С. Агакина, М. Г. Полтавская

**Место работы:** Университетская клиническая больница № 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** yangxinyi0125@gmail.com

**Цель:** 1. Изучить независимые факторы риска формирования тромбоза верхних конечностей, связанного с периферически вводимым центральным катетером (PICC-related upper extremity venous thrombosis, PRUEVT), у пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию. 2. Разработать модель оценки риска PRUEVT для пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию, выявить группу высокого риска PRUEVT среди этих пациентов и проверить прогностическую способность данной модели, чтобы предоставить клиницистам новый инструмент оценки риска PRUEVT.

**Материалы и методы:** 1. В данном исследовании, основываясь на шкале Каприни, шкале Падуа, шкале Аутара, в сочетании с реальными клиническими характеристиками пациентов с химиотерапией рака молочной железы, такими как лабораторные исследования, мы составили опросник по факторам риска ПРУЭВТ у пациентов с химиотерапией рака молочной железы, обследовали пациентов, которым была установлена ПИКК для химиотерапии рака молочной железы в отделении онкологии больницы UKB1 с января 2020 по июнь 2024 года, и собрали информацию о химиотерапии рака молочной железы, лабораторные показатели пациентов за неделю до установки ПИКК, информацию об установке под контролем ультразвука и информацию о периоде после установки вплоть до экстубации. 2. В зависимости от нали-

чия или отсутствия тромба исследуемые были разделены на группу с тромбом и группу без тромба, и полученные данные были проанализированы с помощью программы SPSS21.0 для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа, в котором зависимой переменной была частота возникновения ПРУЭВТ у пациентов, проходящих химиотерапию рака молочной железы, а независимыми переменными — статистически различные ( $p < 0,05$ ) факторы риска ПРУЭВТ у пациентов, проходящих химиотерапию рака молочной железы. С учетом результатов многофакторного логистического регрессионного анализа для установления независимых факторов риска ПРУЭВТ у больных химиотерапией рака молочной железы была построена модель оценки риска ПРУЭВТ у больных химиотерапией рака молочной железы, а прогностический эффект модели оценки риска был оценен с помощью кривой рабочих характеристик испытуемых для определения оптимального порога для оценки группы высокого риска ПРУЭВТ у больных химиотерапией рака молочной железы.

**Результаты:** 1. В данном исследовании было изучено 256 пациентов с раком молочной железы, которые соответствовали критериям включения и исключения, и в итоге были собраны данные о 237 пациентах с химиотерапией рака молочной железы, которые соответствовали требованиям, с эффективностью 92,6%. Среди 237 пациентов было 13 пациентов с клинически симптоматической PRUEVT, с частотой возникновения 5,5%. 2. Унивариантный анализ показал, что факторами риска ПРУЭВТ были сахарный диабет, ожирение, химиотерапия в анамнезе, катетеризация, расположение кончика катетера во время катетеризации, окклюзия катетера, эктазия катетера после катетеризации, катетер-ассоциированные инфекции, D-димер, содержание фибриногена, АРТТ,  $WBC > 12,0 \times 10^9/L$  при наличии показаний для установки PICC. и постельный режим  $> 72$  часов после катетеризации ( $P < 0,05$ ). 3. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что переменными, которые вошли в уравнение регрессии, были ожирение, диабет в анамнезе, химиотерапия в анамнезе, эктазия катетера во время катетеризации, окклюзия катетера, катетер-ассоциированные инфекции, постельный режим в течение  $> 72$  часов после катетеризации, лейкоциты  $> 12,0 \times 10^9/l$  при выполнении показаний для катетеризации ПИКК, эктазия катетера после катетеризации и химиотерапевтические препараты. На основании ОР этих переменных была построена балльная система. Эта модель обладала оптимальной чувствительностью и специфичностью, когда за границу между группами высокого и низкого риска принималось значение 10,5. Чувствительность составила 0,844, специфичность — 0,722. Площадь под ROC-кривой (AUC) скоринговой системы составила 0,894 ( $P < 0,001$ , 95% ДИ: 0,836–0,952), использовался H-L-тест,  $\chi^2 = 5,191$ , P-значение составило 0,520 ( $> 0,05$ ), что свидетельствует о хорошем соответствии, и не было

значительной разницы между предсказанными и фактическими значениями этой модели. Существенной разницы нет.

**Заключение:** 1. Независимыми факторами риска формирования ПРУЭВТ у больных химиотерапией рака молочной железы являются ожирение, диабет в анамнезе, химиотерапия в анамнезе, эктазия катетера во время установки, окклюзия катетера, катетер-ассоциированные инфекции, постельный режим в течение  $> 72$  часов после установки, уровень лейкоцитов  $> 12,0 \times 10^9/l$  при выполнении показаний для установки ПИКК, эктазия катетера после установки и химиотерапевтические препараты. 2. Модель оценки риска ПРУЭВТ, построенная в данном исследовании, может предсказать риск ПРУЭВТ у пациентов, получающих химиотерапию при раке молочной железы, и отсеять группу высокого риска ПРУЭВТ у пациентов, получающих химиотерапию при раке молочной железы.

## РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ ПОДКОЖНЫХ МАСТЭКТОМИЙ ПРИ РАКЕ I–IIВ СТАДИИ. РЕЦИДИВЫ

**Е.А. Рассказова**

**Место работы:** МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** rasskaz2@yandex.ru

**Цель:** Целью исследования исключение лучевой терапии без ухудшения онкологических результатов лечения пациенток РМЖ I–IIВ стадий после выполнения подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией.

**Материалы и методы:** Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование 984 пациенток РМЖ, которые пролечены в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2014 по 2022 г, хирургический этап включал выполнение подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Число хирургических вмешательств составило 1020 в исследуемых группах, из-за двухстороннего вмешательства у 36 пациенток с диагнозом первично-множественного синхронного РМЖ. Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена у 617 (60,5%), кожесохранная мастэктомия у 403 (39,5%) пациенток. Адювантная полихимиотерапия выполнена в 40%, лучевая терапия в 62,3%, таргетная терапия в 17,2%, гормональная терапия в 70,1%, выключение функции яичников в 8,3% случаев.

**Результаты:** Рецидивы в I группе диагностированы в 16/613 (2,6 ± 0,6%) случаев, при этом рецидив одномоментно с отдаленным метастазированием выявлен у 3 пациенток. OR = 0,42 (0,22 до 0,81),  $p < 0,05$ . Рецидивы во II группе диагностированы в 25/407 (6,1 ± 1,2%) случаев ( $p = 0,009221$ , критерий Т — 2,61), при этом у 5 пациенток рецидивы были диагностированы одномоментно с отда-

ленными метастазами. Таким образом, лучевая терапия снижает риск развития рецидива РМЖ.

Проанализируем зависимость рецидива от молекулярно-биологического типа РМЖ. При люминальном типе А риск рецидива в I группе 4/107 (3,8%) случаев, во II группе — 10/160 (6,3%) случаев, при люминальном типе В в I группе — 3/226 (1,3%) случаев, во II группе — 7/116 (6%) случаев, при тройном негативном типе в I группе — 6/148 (4%), во II группе рецидивов не выявлено, при люминальном типе В HER2 позитивном риск развития рецидива в I группе — 3/76 (4%), во II группе 4/44 (9%) случаев, при нелюминальном HER2 позитивном в I группе — не было рецидивов, во II группе 4/30 (13,3%) случаев. Проанализируем влияние ЛТ на риск рецидива в зависимости от гистологической формы РМЖ.

При инвазивном протоковом раке риск рецидива в I группе 14/507 (2,8%) случаев, во II группе — 20/311 (6,4%), OR = 0,43 (0,21 до 0,86), при инвазивном дольковом раке в I группе риск рецидива 2/64 (3,1%) случаев, во II группе — 1/41 (2,4%) случаев. OR = 1,28 (0,11 до 14,59),  $p > 0,05$ . При положительном крае резекции R1 риск рецидива в I группе 2/74 (2,7%) случаев, во II группе — 5/29 (17,2%) случаев, OR = 0,16 (0,03 до 0,85); при крае резекции R0 риск рецидива в I группе 14/539 (2,6%) случаев, во II группе — 20/378 (5,3%) случаев, OR = 0,49 (0,24 до 0,98),  $p < 0,05$ . Состояние лимфатических узлов и риск рецидива РМЖ: при cN0 в I группе рецидив выявлен в 11/351 (3,1%) случаев, во II группе — 20/339 (5,9%), OR = 0,53 (0,25 до 1,13),  $p > 0,05$ , при cN1 в I группе риск рецидива 5/262 (1,9%) случаев, во II группе — 5/68 (7,4%) случаев, OR = 0,26 (0,07 до 0,92),  $p < 0,05$ .

Зависимость уровня Ki-67% и риск рецидива при уровне  $< 50\%$  в I группе — 10/407 (2,5%) случаев, во II группе — 24/341 (7%) случаев, OR = 0,35 (0,16 до 0,74),  $p < 0,05$ ; при уровне  $> 50\%$  в I группе — 6/205 (2,9%) случаев, во II группе — 1/59 (1,7%) случаев, OR = 1,73 (0,2 до 14,63),  $p > 0,05$ . Общая выживаемость при I стадии 98,6%, при IIA стадии — 98,2%, при IIB стадии — 97,8%. Общая выживаемость в зависимости от ИГХ типов следующая: при люминальном типе А — 98,5%, при люминальном В — 98,5%, при тройном негативном — 97,9%, при люминальном типе В HER2 позитивном — 99,1%, при нелюминальном HER2 позитивном — 96,5%.

**Заключение:** При четких критериях можно отказаться от проведения ЛТ при I–IIB стадиях РМЖ в случае выполнения ПМЭ/КМЭ с реконструкцией. В нашем исследовании критерии для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде следующие: молодой возраст пациенток, край резекции R1, люминальный/нелюминальный HER2 позитивный тип, cN1, наличие опухолевой эмболии. Необходимо дальнейший поиск предикторов риска рецидива РМЖ для выработки показаний к лучевой терапии после ПМЭ/КМЭ при I–IIB стадий. И, безусловно, качество жизни пациенток выше при реконструкции молочной железы после ПМЭ/КМЭ, по сравнению с мастэктомией.

## ■ РАК ЛЕГКОГО

### ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЁГКИХ И ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Д. В. Перунов<sup>1</sup>, Э. М. Гашимова<sup>2</sup>, А. З. Темердашев<sup>2</sup>, В. А. Порханов<sup>1</sup>, И. С. Поляков<sup>1</sup>

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

**Цель:** Оценка вариабельности проб выдыхаемого воздуха больных раком легких и раком других локализаций (пищевод, молочная железа, предстательная железа, шейка матки, кожа почки, желудок, кишечник).

**Материалы и методы:** В эксперименте участвовали 85 пациентов с раком легких и 85 пациентов с раком других локализаций (12 — пищевод, 22 — молочная железа, 6 — предстательная железа, 4 — шейка матки, 4 — кожа, 14 — почки, 7 — желудок, 16 — кишечник). Образцы пациентов с раком легких отбирали в НИИ ККБ №1 им. С. В. Очаповского. Отбор проб всех добровольцев производили с утра натощак. Пробы выдыхаемого воздуха собирали в пробоотборные пакеты, летучие органические соединения концентрировали в сорбционных трубках и анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. По наиболее отличающимся в исследуемых группах соотношениям летучих органических соединений строили диагностическую модель с использованием искусственных нейронных сетей для классификации пациентов с раком легких и остальных локализаций. Пробы пациентов с раком легких, почки, молочной железы, пищевода, кишечника классифицировали с помощью дискриминантного анализа.

**Результаты:** При классификации рака легкого и рака других локализаций достигнута чувствительность 71% и специфичность 76%. Точность классификации групп больных раком легких, пищевода, молочной железы, колоректального рака, почек была низкой.

**Заключение:** Вопрос разделения рака различной локализации важен для разработки надежного и точного инструмента диагностики рака легких. Полученные результаты свидетельствуют о схожести профилей летучих органических соединений пациентов с раком различной локализации. Поэтому, при разработке способов диагностики рака легких модель может отнести к раку легких пациентов с раком других локализаций.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ IIIA СТАДИИ: РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ

М. С. Руденко, Н. Е. Красильникова, В. В. Петкау

**Место работы:** ГАУЗ СО «Свердловский Областной Онкологический Диспансер», Екатеринбург, Россия

**Эл. почта:** Nkrasilnikova98@mail.ru

**Цель:** Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) IIIA стадии в реальной клинической практике.

**Материалы и методы:** Проведено амбиспективное наблюдение, в котором приняли участие пациенты, получившие оперативное лечение в условиях ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» с 2018 г по 2023 год. Информация получена на основании записей в медицинской информационной системе ГАУЗ СО СООД и региональной информационной системе ОНКОР. Пациенты активно вызывались на диспансерное наблюдение. Медиана времени наблюдения составила 72 месяца.

В исследовании приняли участие 109 человек с клинической стадией IIIA, из них N — статус как cN2 был определен у 94 (86,2%). Компьютерная томография с контрастным усилением была выполнена 100% пациентов, медиастинальная лимфаденопатия по ПЭТ-КТ выявлена у 49 (52%) пациентов, инвазивное стадирование — 7 (7,4%). У 52 пациентов клиническая стадия после оперативного вмешательства и морфологического исследования была изменена: Ia — 11 (10%), Ib — 14 (12%), IIa — 9 (8%), IIb — 18 (16%). Послеоперационная патоморфологическая стадия IIIA была установлена у 57 человек (54%). Из 57: мужчины — 43 (75%), женщины — 14 (25%). Средний возраст  $62 \pm 8$  лет. Радикальная операция была проведена у 55 пациентов (96%), паллиативная — у 1 (2%), циторедуктивная — у 1 (2%). Опухоль была локализована в правом легком у 37 человек (64%), в левом — у 20 (36%). Результаты лечения оценены в группе пациентов с патоморфологической стадией IIIA.

**Результаты:** Верхняя лобэктомия выполнена 29 пациентам (51%), средняя — 8 (15%), нижняя — 10 (17%). Пневмонэктомия выполнена 10 больным (17%). Каждое оперативное вмешательство обязательно включало ипсилатеральную медиастинальную лимфодиссекцию. Повторная операция потребовалась 2 пациентам (3%) в связи с возникшими послеоперационными осложнениями. Результаты гистологии: у 29 больных (50%) был выявлен плоскоклеточный рак, неплазматический — у 28 (49%), в т. ч. аденокарцинома — у 25 из 28 (86%), крупноклеточный — у 3 из 28 (14%). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 21,7 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) — 25,3 месяца. БРВ и ОВ не зависели от гистологического варианта ( $p > 0,05$ ). Смерть в отдаленном послеоперационном периоде наступила у 28 пациентов из 57. Прогрессирование

рака послужило причиной смерти у 23 человек из 28 (82%), другая соматическая патология — у 5 (18%).

По литературным данным последнего десятилетия в США и Италии медиана ОВ у пациентов с IIIA стадией не превышает 24 месяцев, что сопоставимо с нашими данными. В Бельгии этот показатель приближается к 33 месяцев, что может быть связано с комплексным подходом с подключением таргетной и иммунной терапии.

**Заключение:** Предоперационное обследование не позволяет корректно стадировать почти половину пациентов. Для увеличения ОВ после хирургического лечения требуется более тщательный отбор пациентов с учетом соматической патологии и широкое внедрение комплексного подхода.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТОПОЗИДА У ПАЦИЕНТА С ЛЕПТОМЕНИНГИАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А. В. Фатеева

**Место работы:** ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия

**Эл. почта:** ralise@bk.ru

**Цель:** Лептоменингеальное метастазирование немелкоклеточного рака легкого представляет собой редкую и сложную клиническую ситуацию. Отсутствие рандомизированных клинических исследований, осложняет процесс выбора подходящих методов лечения с доказанной эффективностью для данной когорты пациентов и зачастую ставит клиницистов в затруднительное положение. В связи с чем, поиск возможных потенциально эффективных вариантов лечения для пациентов с лептоменингеальными метастазами, является важным направлением. Здесь представлено описание клинического случая лечения пациента с плоскоклеточным раком легкого с применением интратекальной химиотерапии этопозидом.

**Материалы и методы:** В ноябре 2022 года больному М. в возрасте 62 лет установлен диагноз: ЗНО правого легкого, cT3N2M1, IV ст. метастазы в паратрахеальные л/у, бифуркационные, метастаз в правую почку. Гистологическое заключение — плоскоклеточный рак легкого. Уровень экспрессии PD1 — не исследовался, в связи с малым количеством материала, полученным при биопсии. В анамнезе у пациента — длительный стаж курения, более 30 лет. До начала лечения пациенту были проведены комплексные обследования, включая МРТ головного мозга.

Данных за поражение ЦНС выявлено не было. В качестве первой линии терапии пациенту была назначена комбинированная химио-иммунотерапии по схеме пембролизумаб 200 мг в/в паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в карбоплатин АУС6 в/в в 1-й день каждые 3 недели. С декабря

2022 года по март 2023 года было проведено 5 курсов комбинированной химио-иммунотерапии. На фоне лечения достигнут частичный объективный ответ в виде уменьшения размеров первичной опухоли, метастазов в л/у и метастаза в правую почку. В дальнейшем пациент получал поддерживающую терапию пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели, с контролем динамики 1 раз в 3 месяца. 03.10.2023 года пациент почувствовал слабость в левой ноге, чуть позже перестал чувствовать возможность управления ногой, начал использовать при ходьбе ходунки. 10.10.2023 года пациент не смог самостоятельно ходить, в связи с чем был экстренно госпитализирован в нейрохирургическое отделение стационара по месту жительства. В результате обследований по данным МРТ выявлено лептоменингеальное метастазирование на уровне Th9-S1 позвонков.

**Результаты:** С учетом полученных данных пациент был госпитализирован для продолжения лечения в стационар онкологического профиля. Ввиду отсутствия каких-либо стандартных вариантов лечения плоскоклеточного НМРЛ с ЛМ в рамках консилиума рассматривался вариант КСО или системной терапии второй линии доцетакселом. В ходе обсуждения была также выдвинута гипотеза о вероятной эффективности интратекального введения метотрексата. Однако позже, с учетом результатов лечения интратекальным этопозидом, описанным Min Jae Park, было принято решение о попытке проведения внутривенной системной химиотерапии по схеме этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1–3 дни карбоплатин АUC5 1 день, в сочетании с интратекальным введением этопозида в третий день введения внутривенной инфузии этопозида.

Перед началом лечения пациент подписал информированное добровольное согласие на данный вариант лечения. Интратекальный этопозид вводился согласно описанной Min Jae Park схеме: флакон объемом 5 мл, содержащий 100 мг этопозида, разбавлялся 0,9% раствором натрия хлорида до конечной концентрации 0,2 мг на мл. Затем пациенту в положении на боку проводилась люмбальная пункция с предварительной откачкой 5 мл ликвора. Приготовленный раствор объемом 5 мл, содержащий этопозид в дозе 1 мг, вводился нейрохирургом в течение 2 минут. Лечение проводилось 1 раз в 3 недели, в последний день введения этопозида.

Пациенту проведено 5 курсов внутривенных инфузий этопозида с карбоплатином, в сочетании с 5-ю интратекальными введениями этопозида. В процессе лечения было отмечено полное купирование болевого синдрома и неврологической симптоматики. При проведении оценки динамики не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, отмечено продолжающееся уменьшение размеров первичной опухоли, размеров бифуркационных метастазов, а также размера метастаза в правую почку. По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника отмечена стабилизация лептоменингеальных метастазов с уменьшением размером до 0,7 × 0,4 см (ранее до 0,8 × 0,6 см) и до 0,45 × 0,2 см после 5 курсов

терапии. Однако в ходе лечения у пациента регистрировалась гематологическая токсичность 2–3 степени. Несмотря на редукции доз и удлинение интервалов между циклами после 5-го курса было принято решение об отмене лечения.

С учетом достигнутого эффекта дополнительно было принято решение о проведении краниоспинального облучения в режиме РОД 1,8 Гр, 20 фракций, 34 изоГр. После предварительной предлучевой подготовки пациенту начата лучевая терапия. После завершения КСО планировалось оставить пациента под динамическим наблюдением, без проведения последующего системного лечения. Однако, в процессе лечения, у пациента развился острый коронарный синдром, вследствие чего наступил летальный исход через менее чем 1 месяц после начала лучевой терапии.

**Заключение:** Представленный клинический случай демонстрирует, что интратекальное введение этопозида является безопасным. Сами по себе этопозид и карбоплатин плохо проникают в спинномозговую жидкость, поэтому можно утверждать о том, что интратекальное введение этопозида является эффективным вариантом лечения лептоменингеальных метастазов. Комбинация этопозида и карбоплатина, как известно, является стандартом лечения мелкоклеточного рака легкого. Исследование Eastern Cooperative Oncology Group, опубликованное в 2000 году, в котором провели прямое сравнение между комбинациями паклитаксела/платины и этопозида/платины продемонстрировало преимущество выживаемости в пользу паклитаксела с платиной, что на тот момент привело к изменению стандартов лечения НМРЛ IIIb-IV стадии. И сегодня при метастатическом НМРЛ данный режим не применяется в рутинной практике.

Однако, логика применения данного режима в качестве системного компонента была основана, в том числе и на результатах лечения, описанного Min Jae Park, где у пациента, на наш взгляд, в большей степени прогрессирование наступило в связи с отсутствием системной химиотерапии. Мы не знаем каким было бы взаимодействие таксанов или пембролизумаба с интратекальным этопозидом, а также не были уверены, что без системной терапии у пациента не наступило бы прогрессирование (хоть и известно, что у пациентов, получавших чек-поинт ингибиторы, даже после отмены лечения может сохраняться длительный ответ), поэтому такой комбинированный подход к лечению показался нам оптимальным и логичным. В результате нашего лечения у пациента не выявилось признаков прогрессирования заболевания на протяжении всего лечения, более того, наш подход исключил еженедельные введения этопозида, тем не менее даже при введениях 1 раз в 3 недели — необходимый эффект воздействия на ЛМ был достигнут.

## СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО С ПОМОЩЬЮ СЕНСОРНОГО ГАЗОАНАЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

Д. В. Подолько<sup>1</sup>, В. И. Чернов<sup>1,2</sup>, В. И. Сачков<sup>3</sup>, Е. О. Родионов<sup>1,4</sup>, С. В. Миллер<sup>1</sup>, Д. Е. Кульбакин<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия  
**Эл. почта:** danya\_95rid@mail.ru

**Цель:** Изучить результаты образцов выдыхаемого воздуха у больных раком легких и оценка эффективности разработанной сенсорной системы газоанализатора в диагностике рака.

**Материалы и методы:** На базе НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено исследование, где были проанализированы образцы выдыхаемого воздуха, взятые у 90 человек в возрасте от 22 до 95 лет. Основную группу составили пациенты с верифицированным диагнозом рак легких T1–4 N0–3M0–1 (21 человек). Контрольную группу составили лица с отсутствием злокачественных заболеваний на момент исследования. Разработан газоаналитический комплекс, состоящий из цилиндрической пробоотборной камеры объемом 1 литр, внутри которой находится модуль, содержащий 14 МОПсенсоров, 6 постоянно работающих вентиляторов, равномерно распределяющих пробу воздуха по всему объему, камеру и панель управления. До момента взятия образцов пациенты в утренние часы воздерживались от приема пищи, курения, чистки зубов не менее двух часов. Исследование проводилось в специально отведенном помещении, с установленной сенсорной системой газоанализа. Для целей исследования наиболее подходящим типом архитектуры нейронной сети для классификации пациентов была нейронная сеть прямого распространения (перцептронного типа). Нейронная сеть обучалась с использованием метода обратного распространения ошибки.

**Результаты:** Получены данные перекрестной проверки, состоящих из 21 здорового пациента и 21 пациента с раком легких ( $n = 42$ ) показывающие, что данный метод демонстрирует высокую диагностическую точность для обнаружения рака легкого с совокупной чувствительностью 95,24% и специфичностью 76,19%. Точность исследования составила 85,71%, так как 1 пациент был неправильно классифицирован. Также в эксперименте здоровые пациенты контрольной группы были полностью случайным образом выбраны из общего набора данных.

**Заключение:** Предлагаемый метод является перспективным в диагностике рака легкого, в том числе с целью скрининга, отличительной особенностью является простота

и дешевизна диагностики, возможность размещения в медицинских учреждениях разного уровня.

## ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ [(99m)Tc-МИБИ] В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО

Сингх Викаш

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия  
**Эл. почта:** vikash.rajpoot97@gmail.com

**Цель:** Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) у пациентов с раком легких остается одной из основных проблем современного здравоохранения. (99 м) Tc -метоксиизобутизонитрил (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) был продемонстрирован в качестве неинвазивного маркера для оценки экспрессии Р-гликопротеина, связанного с МЛУ, и МЛУ-ассоциированного белка в различных солидных опухолях. Исследования показали, что (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) может играть значительную роль в лечении рака легких. Например, он может быть использован при отборе пациентов для химиотерапии или лучевой терапии или в комбинированных протоколах перед началом лечения. Точный отбор химиочувствительных пациентов с использованием (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) приведет не только к более эффективному лечению пациентов, но и к значительной экономии средств для поставщиков медицинских услуг.

На поставщиков медицинских услуг оказывается все большее давление, заставляющее их учитывать затраты при принятии медицинских решений, особенно в последнее десятилетие, поскольку в медицинской литературе появилось несколько экономических оценок. Целями данного исследования были проведение систематического обзора эффективности визуализации (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) в оценке резистентности к лечению рака легких и использование результатов обзора в анализе дерева решений о потенциальной экономической эффективности визуализации (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) при отборе пациентов с раком легких для химиотерапии.

**Материалы и методы:** Данное исследование включало в себя систематический обзор литературы и мета-анализ, а также анализ экономической эффективности исследований с использованием модели анализа дерева решений.

**Результаты:** Анализ исследований показал, что общая чувствительность (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) в идентификации ответивших на химиотерапию составила 94%, специфичность — 90%, а точность — 92%. Анализ чувствительности показал дополнительное соотношение затрат и эффективности, превышающее 42900 долларов США (примерно 4 миллиона руб.) для стратегии лечения всех пациентов с целью восстановления небольшой потери ожидаемой продолжительности жизни (7,5 дней), связанной с использованием

( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) для предварительного отбора пациентов для химиотерапии.

**Заключение:** ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) ОФЭКТ может точно предсказать, какие пациенты с раком легких будут реагировать на химиотерапию. Использование ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) для предварительного отбора пациентов для химиотерапии может привести к значительной экономии средств в системе здравоохранения без существенной потери ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫБОРА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю. В. Ким<sup>1,2</sup>, Ф. В. Моисеенко<sup>2</sup>, Е. О. Елсакова<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** julkakimkim@gmail.com

**Цель:** Изучить влияние выбора первой линии терапии на прогноз пациентов с мелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике.

**Материалы и методы:** Ретроспективно были проанализированы истории болезни  $n = 119$  пациентов с мелкоклеточным раком легкого, получавших лечение в ГБУЗ СПбКНпЦСВМП (о) имени Н. П. Напалкова с 2019 по 2023 год. В зависимости от стадии заболевания пациенты распределились следующим образом:  $n = 4$  пациента со II стадией заболевания,  $n = 31$  пациент с III стадией заболевания и  $n = 84$  пациента с IV стадией заболевания.

Все пациенты были разделены на две группы: группа А ( $n = 61$ , средний возраст составил  $65,08 \pm 6,12$  лет) получала в качестве первой линии лечения химиотерапию (ХИТ) и группа Б ( $n = 58$ , средний возраст  $64,07 \pm 5,76$  лет) получала в качестве первой линии лечения химиотерапию (ХТ). Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и значимости коморбидной патологии. Прогрессирование заболевания оценивалось согласно критериям RECIST 1.1. Статистическая обработка материала проводилась в программе SPSS Statistics 27.

**Результаты:** В группе А прогрессирование произошло у  $n = 43$  (70,5%) и в группе Б у  $n = 32$  (55,2%) пациентов. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) для группы А составила  $6,3 \pm 2,9$  месяца, а для группы Б —  $6,05 \pm 2,1$  месяца, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Дополнительно была проанализирована подгруппа пациентов с медианой ВБП более 9 месяцев. Всего в данную группу было включено  $n = 18$  больных:  $n = 9$  (ХИТ),

$n = 9$  (ХТ). Медиана ВБП для обеих групп составила 11,6 месяцев ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов на лечении ХИТ было достоверно больше пациентов с продвинутой стадией заболевания (IV ст.) ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов на лечении ХИТ  $n = 3$  пациента были с уровнем Ki-67 более 90% и  $n = 1$  пациент в группе ХТ. Медиана времени наблюдения в группе ХИТ была выше по сравнению с группой ХТ (18,4 месяца и 17,8 месяцев, соответственно,  $p > 0,05$ ).

**Заключение:** В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что в реальной клинической практике у пациентов с мелкоклеточным раком легкого медиана времени без прогрессирования была сопоставима в группах ХИТ и ХТ, однако пациенты на ХИТ были с более продвинутой стадией заболевания. Время наблюдения пациентов в группе ХИТ было выше по сравнению с группой пациентов на лечении ХТ, что может свидетельствовать о некотором преимуществе ведения пациентов с мелкоклеточным раком легкого на ХИТ.

В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что в реальной клинической практике у пациентов с мелкоклеточным раком легкого медиана времени без прогрессирования была сопоставима в группах ХИТ и ХТ, однако пациенты на ХИТ были с более продвинутой стадией заболевания. Время наблюдения пациентов в группе ХИТ было выше по сравнению с группой пациентов на лечении ХТ, что может свидетельствовать о некотором преимуществе ведения пациентов с мелкоклеточным раком легкого на ХИТ.

### ПРЕДИКТИВНАЯ ШКАЛА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕИНДУКЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ НЕМЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

А. А. Мусаелян<sup>1,2</sup>, С. В. Одинцова<sup>1,2</sup>, К. А. Мусаелян<sup>3</sup>, М. А. Уртеннова<sup>1,2</sup>, Е. П. Соловьева<sup>2</sup>, Л. И. Меньшикова<sup>4</sup>, С. В. Орлов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия  
**Эл. почта:** a.musaelyan8@gmail.com

**Цель:** Определение предиктивной ценности клинических параметров и шкалы на основе этих маркеров у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которые повторно получали ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа.

**Материалы и методы:** Исследование включало 52 пациента с метастатическим НМРЛ, у которых ранее отмечался ответ на ИКТ и платиносодержащую химиотерапию в ком-

бинации в первой линии или последовательно- в первой и второй линии. Пациенты впоследствии получали реиндукцию либо в монотерапии ( $n = 44$ ), либо в сочетании с химиотерапией ( $n = 8$ ). У всех пациентов, включенных в исследование, перед началом повторной терапии ИКТ были собраны клинические, морфологические и лабораторные параметры. Конечными точками для реиндукции ИКТ были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

**Результаты:** Медиана ОВ и ВБП при повторном назначении ИКТ составила 12,9 и 5,1 месяцев, соответственно. Многофакторный анализ показал, что исходный уровень нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR) перед повторной терапией ИКТ  $\geq 3,8$  (HR 6,80, 95% CI 1,95–13,84,  $p < 0,0001$ ), функциональный статус ECOG 2 перед началом реиндукции (HR 4,51, 95% CI 1,30–15,89,  $p = 0,037$ ) и отсутствие объективного ответа (частичный или полный ответ) на первую терапию ИКТ (HR 0,19, 95% CI 0,04–0,80,  $p = 0,028$ ) были связаны с более короткой ОВ.

Многофакторный анализ ВБП также показал, что эти маркеры были отрицательными прогностическими факторами. Три параметра были включены в шкалу NEO, на основании которой пациенты были разделены на две группы: благоприятный (наличие по крайней мере одного маркера — NLR  $< 3,8$ , ECOG 0–1, объективный ответ на первую ИКТ) и неблагоприятный прогноз (отсутствие всех трех маркеров). Медиана ОВ для пациентов с благоприятным прогнозом составила 16,6 месяцев по сравнению с 5,5 месяцами для пациентов с неблагоприятным прогнозом на основании шкалы NEO ( $p < 0,001$ ). Медиана ВБП составила 8,6 и 3,0 месяца для благоприятной и неблагоприятной прогностических групп, соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Заключение:** Шкала NEO позволяет прогнозировать эффективность назначаемой реиндукции ИКТ у пациентов с метастатическим НМРЛ.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЛЕГКИХ

Х.А. А. Мохамед

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

**Эл. почта:** hesham.mabed@gmail.com

**Цель:** Рак легких является одним из самых распространенных и злокачественных видов рака, он негативно влияет на качество жизни и выживаемость. Чаще всего рак легких диагностируется на поздних стадиях, но давать отдаленные метастазы он начинает уже на ранних стадиях. Основные стадии инвазии и метастазирования включают отсоединение опухолевых клеток от внеклеточного матрикса, инвазию в окружающие ткани и базальную пластинку, миграцию и транспорт через кровоток, прикрепле-

ние, внедрение в другие органы и ткани — формирование метастатического поражения. Целью данного исследования является изучение молекулярных механизмов метастазирования рака легких.

**Материалы и методы:** Это исследование включало обзор литературы и анализ исследований, включая исследование, основанные на культивировании культур с использованием клеток рака легких с известным метастатическим потенциалом для выявления роли специфических сигнальных путей, генов и белков в образовании метастазов.

**Результаты:** Этапы метастазирования рака легких требуют фундаментальных механизмов, таких как ангиогенез, разрушение барьеров матрицы, нарушение адгезии клетка-клетка и клетка-матрикс, стимулирование клеточной подвижности. И есть ключевые сигнальные пути, такие как пути PI3K/AKT и MAPK, которые недостаточно регулируются при раке легких и вызывают метастатическую прогрессию.

Рак легких в основном делится на немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легких (МРЛ). Метастазирование клеток рака легких контролируется многими факторами, включая взаимодействие различных компонентов в микросреде злокачественного новообразования легких, трансформацию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и метастазирование раковых клеток через кровеносные и лимфатические сосуды.

**Заключение:** Мы изучили молекулярные механизмы, управляющие метастазированием немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легких. Знание данных механизмов имеет важное значение для разработки более эффективных терапевтических стратегий для борьбы с этим смертельным заболеванием.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК У РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО I–II СТАДИИ

К.А. Лясников, Е.А. Шляхтунов

**Место работы:** УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

**Эл. почта:** hitman7506@yandex.by

**Цель исследования:** изучить общую и безрецидивную выживаемость у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–II стадии в зависимости от наличия циркулирующих опухолевых клеток через 3 месяца после операции.

**Материал и методы:** В исследование включено 66 пациента с резектабельным немелкоклеточным раком легкого

(НМРЛ) I–IIb (pT1–3N0–1M0) стадии, которые проходили лечение в период с января 2019 года по декабрь 2020 года в онкологическом торакальном отделении УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер». Средний возраст пациентов (M ± SD) составил 60,7 ± 8,17, с индивидуальными колебаниями от 34 лет до 78. Среди пациентов преобладали мужчины — 49 (74,24%). Доля женщин — 17 (25,76%).

Исследованию подлежали образцы периферической крови 66 пациентов. У всех пациентов через 3 месяца после операции исследовалась периферическая кровь на наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Для идентификации ЦОК изучали экспрессию гена VIRC5, используя методику ПЦР в режиме реального времени. Выживаемость пациентов была рассчитана по методу Каплан–Мейера. Для анализа был использован программный пакет STATISTICA 10.0. Была исследована общая и безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия ЦОК через 3 месяцев после радикальной операции. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием log-rank теста. Для выявления показателей, влияющих на риск неблагоприятного исхода, проведен моновариантный анализ по всем отдельным показателям. Показатели, связанные с риском, с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ , включены в качестве предикторов в мультивариантную модель.

**Результаты исследования:** Через 3 месяца после операции ЦОК определялись у 22 пациентов из 66 пациентов, что составило 33,3%. Средний срок наблюдения пациентов в исследовании составил 37,6 месяцев, с индивидуальными колебаниями от 8,38 мес до 56,35 месяцев. За период наблюдения прогрессирование заболевания наступило у 17 пациентов, из них 9 пациентов умерли. Всего за период наблюдения умерли 11 пациентов.

Прогрессирование заболевания было выражено в появлении отдаленных метастазов в печени (5,8%), в надключичных и медиастинальных лимфатических узлах (35,3%), в легких (23,5%), в костях (11,7%), в головном мозге (23,5%). Медиана безрецидивной выживаемости в группе ЦОК (+) составила 37,05 ± 4,27 мес (28,69 до 45,42 ДИ 95%), в группе ЦОК (-) составила 51,63 ± 2,05 мес (47,61 до 55,65 ДИ 95%). Медиана общей выживаемости в группе ЦОК (+) составила 46,2 ± 3,6 мес (39,18 до 53,26 ДИ 95%), в группе ЦОК (-) составила 54,32 ± 1,14 мес (от 52,08 до 56,56 ДИ 95%). При оценке факторов риска по Коксу установлено, что персистенция в периферической крови ЦОК у пациентов, страдающих НМРЛ IA — IIb стадии, через 3 месяца после операции оказывает значимое влияние на безрецидивную ( $p < 0,006$ ) и общую ( $p = 0,02$ ) выживаемость.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие циркулирующих опухолевых клеток у пациентов, страдающих НМРЛ IA — IIb стадии, через 3 месяца после операции является негативным фактором прогноза и отражает агрессивное течение заболевания.

**Заключение:** По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что сохранение ЦОК

в периферической крови пациентов после радикальной операции по поводу НМРЛ IA — IIb стадии способствует высокому риску метастазирования и является фактором неблагоприятного прогноза. Определение циркулирующих опухолевых клеток через 3 месяца после оперативного лечения может использоваться в качестве дополнительного критерия для выделения пациентов группы риска метастазирования после радикальной операции с целью принятия оптимальной стратегии последующего наблюдения и лечения.

## ■ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

### РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА

Д. А. Салимгереева, И. Ю. Фейдоров, А. А. Коняхина, А. Л. Петрова

*Место работы:* ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

*Эл. почта:* d.salimgereeva@mknc.ru

**Цель:** Оценить результаты долгосрочного наблюдения за больными нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы стадии T1-T2 с использованием медицинского регистра.

**Материалы и методы:** В ретроспективное исследование на основании данных медицинского регистра МКНЦ им. А. С. Логинова с 2014 года до 1 декабря 2023 года включены пациенты с впервые установленным клиническим диагнозом нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, для которых была определена тактика наблюдения. Проведен анализ данных регистра, жалоб пациентов, ежегодного физикального осмотра, истории заболевания, анамнеза жизни, лабораторных и инструментальных данных. Оценены демографические показатели пациентов, размер и локализация опухолей, их рост в динамике (увеличение в размере в мм за 1 год).

**Результаты:** В исследование включены 109 пациентов: 78 женщин (71,6%) и 31 мужчина (28,4%) в возрасте на момент обращения от 22 до 86 лет (58,5 ± 10,8 года). 103 / 109 наблюдаемых с опухолями стадии T1 (94,5%), 6 / 109 — T2 (5,5%). Среди наблюдаемых преобладают пациенты женского пола — 71,6%. Средний возраст пациентов регистра на момент оценки данных

составил  $62,0 \pm 13,8$  (29,0–90,0) лет. Медиана времени наблюдения — 34,0 (2,0–86,0) месяца. Средний размер опухолей составил  $11,9 \pm 3,8$  (3,1–29,0) мм ( $n = 118$ ). Множественные опухоли встречались у 7,3% всех наблюдаемых. Наиболее часто опухоли локализовались в головке поджелудочной железы — 45,5% ( $n = 51$ ). Рост опухоли на 3 и более мм за первый год наблюдения отмечен у трех больных — 2,6%, в связи с чем пациенты своевременно выведены из-под наблюдения. Признаков прогрессирования процесса не отмечено. Повышение маркеров нейроэндокринных опухолей у наблюдаемых было связано с сопутствующими заболеваниями.

**Заключение:** Алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы T1 требует уточнений. Активное наблюдение — допустимая тактика ведения данной группы больных при соблюдении сроков контрольного обследования. Вероятно, прогностической значимостью обладает не размер опухоли, а скорость её роста, что требует дальнейшего изучения.

### АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА МКНЦ ИМ А. С. ЛОГИНОВА ПО НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ ОПУХОЛЯМ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А. Л. Петрова, Д. А. Салимгереева, И. Ю. Фейдоров,  
А. А. Коняхина

**Место работы:** ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический  
Научно-практический Центр им. А. С. Логинова ДЗМ»,  
Москва, Россия

**Эл. почта:** s.diana95@mail.ru

**Цель:** Изучить эпидемиологические и клинико-морфологические особенности НЭО в различных отделах ДПК по данным регистра.

**Материалы и методы:** На основании регистра НЭО МКНЦ им. А. С. Логинова по данным которого общее количество пациентов с НЭО составляет 912, из них 761 пациент с ГЭП НЭО и 43 пациента с НЭО ДПК. Оценены пол, возраст пациентов, функциональная активность, GRADE опухоли в различных отделах ДПК. 6 пациентов были исключены из анализа ввиду недостаточности данных.

**Результаты:** В работу включены 37 случаев дуоденальных НЭО, 43,2% локализовались в луковице ДПК ( $n = 16$ ), 29,8% — в области БДС ( $n = 11$ ), 27,0% — в остальных отделах ДПК ( $n = 10$ ). Средний возраст пациентов, у которых опухоль расположена в луковице ДПК, составил 62,1 года, БДС — 49,5 лет, других отделов ДПК — 59,8 лет. Распределение по полу равномерное во всех группах. В группе НЭО луковицы ДПК 62,5% — G1 ( $n = 10$ ), 31,2% — G2 ( $n = 5$ ), 6,3% — G3 ( $n = 1$ ). В группе НЭО БДС 27,3% опухоли G1 ( $n = 3$ ), 45,5% — G2 ( $n = 5$ ), 18,2% — G3 ( $n = 2$ ), G не определен у одной пациентки — 9,1%. В группе НЭО других отделов ДПК 70% — G1 ( $n = 7$ ), 30% — G2 ( $n = 3$ ).

В группе НЭО луковицы ДПК у 50% пациентов был подтвержден атрофический гастрит ( $n = 8$ ), у 25% атрофический гастрит не выявлен ( $n = 4$ ), у 25% пациентов данных нет данных гастроскопии ( $n = 4$ ). В других группах у 4,8% диагностирован атрофический гастрит ( $n = 1$ ).

**Заключение:** По данным регистра НЭО различных отделов ДПК встречаются с одинаковой частотой. Опухоли БДС ДПК обнаруживались в более молодом возрасте. НЭО луковицы ДПК представлены опухолями G1 и чаще сочетаются с атрофическим гастритом.

### ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С НЭН ЖЕЛУДКА 1 ТИПА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ГАСТРОПРОТЕКТОРАМИ

А. А. Коняхина, И. Ю. Фейдоров, Д. А. Салимгереева,  
А. Л. Петрова

**Место работы:** ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический  
Научно-практический Центр им. А. С. Логинова ДЗМ»,  
Москва, Россия

**Эл. почта:** anutakon2@yandex.ru

**Цель:** Представить результаты наблюдений пациентов с нейроэндокринными неоплазиями желудка 1 клинико-морфологического типа (НЭН 1 типа) на фоне систематического приема гастропротекторов.

**Материалы и методы:** В исследование включены 45 пациентов с НЭН желудка 1 типа, находящихся под наблюдением от 1 года до 6 лет. Динамика заболевания после проведенного консервативного лечения оценивалась с помощью результатов повторной биопсии по протоколу OLGA.

**Результаты:** В группе исследуемых 37 (82,22%) женщин, мужчин — 8 (17,78%), медиана возраста — 55 лет. По результатам динамической оценки состояния слизистой желудка по протоколу OLGA: у 23 (51,11%) исследуемых состояние слизистой желудка без изменений, у 9 (20%) прослеживается положительная динамика, и у 9 (20%) отмечено ухудшение. Также у 4 (8,89%) пациентов отмечалась разнонаправленная динамика: у 2 исследуемых в первый год наблюдения выявлена отрицательная динамика, но в дальнейшем периоде наблюдения состояние слизистой желудка улучшилось; у 2 пациентов, наоборот, в первый год отмечалась положительная динамика, а затем — ухудшение состояния слизистой оболочки и возврат к начальным показателям.

**Заключение:** На фоне систематического приема гастропротекторов у большинства пациентов с НЭН желудка 1 типа отмечается стабилизация процесса: отсутствие прогрессии атрофии и воспаления слизистой желудка.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РКИ II ФАЗЫ «СРАВНЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПХТ И ПХТ В КОМБИНАЦИИ С СЕАНСАМИ ВАХД С ДОЦЕТАКСЕЛОМ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ В ГРУППЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА»

С.А. Климин<sup>1,2</sup>, Н.М. Киселев<sup>1,2</sup>, А.В. Масленникова<sup>1,2</sup>,  
С.В. Гамаюнов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной  
клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород,  
Россия; 2. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России, Нижний Нов-  
город, Россия

**Эл. почта:** kliminsergey7@gmail.com

**Цель:** Изучение эффективности и безопасности комбини-  
рованного лечения в первой линии на базе режима FLOT  
с внутрибрюшным применением доцетаксела методом  
ВАХД при первичном раке желудка IV стадии в группе пе-  
ритонеального канцероматоза Су и/или PCI  $\leq 15$  в сравне-  
нии с самостоятельной ПХТ FLOT в первой линии.

**Материалы и методы:** На базе ГАУЗ НО «НИИКО «НО-  
КОД» разработан и внедрен протокол одноцентрового  
рандомизированного клинического исследования II фазы  
с дизайном superiority. Исследование зарегистрировано  
на clinicaltrials.gov, NCT06313801. Рассчитанный объем  
выборки 106 человек с учетом потери данных 10% паци-  
ентов. Пациенты по распространенности перитонеальной  
диссеминации стратифицированы на группы су, PCI 1–7,  
PCI 8–15, рандомизированы внутри каждой страты. Ос-  
новные конечные точки — ВБП и степень токсичности  
по CTCAE v5.0., дополнительные — ОВ, завершенность  
з апланированной терапии, процент конверсии пациентов  
в Су- и PRGS 1, оценка качества жизни по EORTC QLQ-C30,  
хирургические осложнения по Clavien–Dindo.

**Результаты:** В КИ (06.2023–09.2024) включен 31 пациент.  
Группа 1 (ПХТ) n = 14, Группа 2 (ПХТ РИАС) n = 14, выведено  
и исключено 3 пациента. Полностью завершил лечение  
21 пациент, в процессе лечения находятся 7 пациентов.  
Медианы ВБП и ОВ не достигнуты. Полная конверсия полу-  
чена у 7 пациентов (су-, PRGS 1), из них 2 пациента из груп-  
пы ПХТ и 5 пациентов из группы ПХТ РИАС. В циторедук-  
тивную операцию реализовано 2 пациента. Максимальная  
токсичность, завершивших всю терапию grade 1–2 — 71,43%  
(60% в группе ПХТ и 81,8% в группе ПХТ РИАС), grade 3 —  
28,57% (40% в группе ПХТ и 18,2% в группе ПХТ РИАС),  
токсичность grade 4–5 не отмечена. Качество жизни (EORTC  
QLQ-C30) на данный момент сопоставимо в обеих группах.  
Завершенность терапии на данный момент 100%. Значимых  
хирургических осложнений не отмечено (Clavien–Dindo  
grade IIIb и выше). Оценка промежуточных результатов  
запланирована при наборе 50% пациентов.

**Заключение:** Увеличение медианы ВБП, заложенное в аль-  
тернативной гипотезе исследования, является достижи-  
мым. Токсичность и уровень осложнений, качество жизни  
по предварительным результатам — сопоставимы. В иссле-  
дуемой группе ниже частота токсичности grade 3. Исследо-  
вание внутрибрюшного использования доцетаксела на ба-  
зе оптимальной схемы ПХТ оправдано и перспективно.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ МЕТАХРОННОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

М.Ю. Ревтович<sup>1</sup>, А.В. Иванов<sup>2</sup>, О.В. Красько<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. УО «Белорусский государственный медицин-  
ский университет», Минск, Республика Беларусь; 2. ГУ «Респуб-  
ликанский научно-практический центр онкологии и медицин-  
ской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика  
Беларусь; 3. Объединенный институт проблем информатики  
НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**Эл. почта:** mihail\_revtoich@yahoo.com

**Цель:** Разработать модель прогнозирования метакхро-  
нной перитонеальной диссеминации (МПД) у радикально  
оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов.

**Материал и методы:** Проанализированы отдаленные  
результаты лечения 1311 пациента (pT4a-bN0–3M0,  
R. Borrmann III–IV), адъювантное лечение: нормотермиче-  
ская (НИХТ) и перфузионная интраоперационная интрапе-  
ритонеальная термохимиотерапия (ИИТХТ), адъювантная  
полихимиотерапия (АПХТ), их комбинация. Для оценки  
риска МПД использована модель Файна–Грея.

**Результаты:** Установлена неоднородность интен-  
сивности развития МПД с учетом других конкурирующих  
событий (метакхронная опухоль, отдаленные метастазы,  
смерть от причин, не связанных с РЖ), что обусловило  
необходимость стратификации по временным интерва-  
лам наблюдения (1, 2, 3–5 годы) в пределах которых ко-  
эффициенты модели менялись с учетом конкурирующих  
рисков, соответствуя предположению об их пропорцио-  
нальности. Определено изменение риска МПД: 1) сниже-  
ние риска в возрасте > 65 лет с каждым годом наблюде-  
ния — 2 год ОР 0,53 (95%ДИ 0,32–0,87; p = 0,012), 3–5 год  
ОР 0,59 (95%ДИ 0,37–0,92; p = 0,021); 2) увеличение  
риска при pN1 в 1 год — ОР 2,44 (95%ДИ 1,41–4,24),  
p = 0,001; 3) увеличение риска в течение 1 и 2 года соот-  
ветственно для pN2 ОР 2,27 (95%ДИ 1,27–4,05), p = 0,006;  
ОР 1,95 (95%ДИ 1,01–3,78), p = 0,048; для pN3 в течение  
всего периода наблюдения — ОР 3,96 (95%ДИ 2,34–6,68),  
p < 0,001; ОР 0,95 (95%ДИ 0,52–1,75), p < 0,001.

Проведение адъювантного лечения сопровождалось  
снижением риска МПД после: 1) проведения АПХТ в те-  
чение 1 года — ОР 0,21 (95%ДИ 0,08–0,52), p < 0,001; 2) после проведения любого из вариантов ин-

траперитонеальной химиотерапии в течение 1–5 года — НИХТ ОР 0,20 (95%ДИ 0,09–0,45),  $p < 0,001$ ; ИИТХТ ОР 0,30 (95%ДИ 0,18–0,50),  $p < 0,001$ . Валидация прогностической модели, разработанной на основании изложенного выше, продемонстрировала её высокую прогностическую ценность и дискриминационную способность (индекс конкордации 0,798; AUC = 0,835).

**Вывод:** Развитие МПД после радикального лечения РЖ имеет неоднородную интенсивность в динамике наблюдения, зависящую от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения. Индивидуализация наблюдения на основании оценки рисков по предложенной модели позволит принять обоснованные решения при определении показаний для выполнения лапароскопии second-look на этапе диспансерного наблюдения, что повысит результативность лечения РЖ при прогрессировании опухолевого процесса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА pT4a-bN0-3M0

М.Ю. Ревтович<sup>1</sup>, А.В. Иванов<sup>2</sup>, О.В. Красько<sup>3</sup>

**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; 3. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**Эл. почта:** mihail\_revtovich@yahoo.com

**Цель:** Провести сравнительный анализ эффективности лечения рака желудка (РЖ) после применения различных вариантов интраперитонеальной химиотерапии и системной адъювантной полихимиотерапии (АПХТ).

**Материалы и методы:** Проанализированы результаты лечения 441 радикально оперированного по поводу РЖ пациента (pT4a-bN0-3M0, R. Borrmann III–IV). В качестве адъювантного лечения использованы: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (НИХТ) цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup>, перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия (ИИТХТ — цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, 420С, 1 час), АПХТ (капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup>; оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, 7–8 курсов), их комбинация. Для оценки отдаленных результатов использованы метод Каплана–Мейера, анализ конкурирующих рисков с оценкой кумулятивной инцидентности (КИ) прогрессирования, в том числе метастатической перитонеальной диссеминации (МПД).

**Результаты и обсуждение:** Установлено, что применение НИХТ, ИИТХТ, комбинации ИИТХТ АПХТ, а также АПХТ сопровождается снижением 3-летней КИ прогрессирования соответственно 35,5 ± 8,8%, 47,8 ± 6,2%, 17,6 ± 9,6%, 42,1 ± 8,3% (для сравнения только хирургическое лече-

ние — 57,0 ± 3,1%), в том числе КИ МПД — 12,9 ± 6,2%, 22,4 ± 5,1%, 0, 15,4 ± 5,9% (для сравнения только хирургическое лечение — 13,0 ± 2,1%); КИ МПД с другими метастазами — 3,2 ± 3,3%; 0; 0; 10,2 ± 4,9% (для сравнения только хирургическое лечение — 10,6 ± 1,9%).

Следствием комплексного подхода (комбинация ИИТХТ АПХТ) было статистически значимое увеличение показателей 3-летней общей выживаемости (ОВ) — 76,5 ± 10,3%, для сравнения в группах НИХТ, ИИТХТ, АПХТ, хирургического лечения ОВ составила соответственно 54,8 ± 8,9%, 52,2 ± 6,1%, 76,5 ± 10,3%, 60,4 ± 8,5%, 46,5 ± 3,1% (plog-rank = 0,004). 3-летняя выживаемость, свободная от диссеминации, в группах ИИТХТ АПХТ, НИХТ, ИИТХТ, АПХТ, хирургического лечения составила соответственно — 81,2 ± 9,8%; 61,5 ± 9,5%; 56,1 ± 6,3%; 66,5 ± 7,6% (plog-rank < 0,001). Возможность предупреждения развития МПД после проведения адъювантного лечения определяет необходимость учета его объема при прогнозировании МПД для обоснованного определения показаний для лапароскопии second-look.

**Вывод:** Для увеличения сроков ремиссии опухолевого процесса после радикального лечения инфильтративных форм РЖ целесообразно дополнение стандартного подхода (операция АПХТ) проведением перфузионной ИИТХТ.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА ПРИ РАКЕ ПО ДООПЕРАЦИОННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ

А.И. Потейко<sup>1</sup>, М.Ю. Ревтович<sup>2</sup>, О.В. Красько<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь; 2. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь; 3. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**Эл. почта:** mihail\_revtovich@yahoo.com

**Цель:** Разработать прогностическую модель оценки вероятности инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка на основании анализа дооперационных данных для оптимизации объема планируемых лечебных мероприятий и повышения результативности лечения рака желудка (РЖ).

**Материалы и методы:** Выполнен ретроспективный анализ результатов радикального лечения 1054 пациентов. Изучена взаимосвязь глубины инвазии опухолью стенки желудка (pT) с рядом дооперационных клинико-морфологических и лабораторных показателей (уровень фибриногена, абсолютное количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, и их отношения). Построение модели выполнено на основе линейной ло-

гистической регрессии. В модель на тестовой выборке ( $n = 527$ ) были включены факторы, продемонстрировавшие дискриминационную способность на основе нескольких алгоритмов отбора. Модель валидировалась на тестовой когорте с определением ранговой корреляции Соммерса (Dху), площади под кривой (AUC); индекса дискриминации D; уклона модели S. Клиническая валидация проводилась на основании оценки скорректированной выживаемости (СВ) по Каплан–Майеру ( $S \pm SE$ ).

**Результаты:** Установлено, что факторами риска наличия рТ4 являются: размер первичной опухоли (натуральный логарифм) — ОШ 5,5 (95% ДИ 3,8–8,3),  $p < 0,001$ ; инфильтративный вариант роста — ОШ 1,9 (95% ДИ 1,3–3,0),  $p = 0,002$ ; тотально/субтотальное поражение желудка — ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1–3,0),  $p = 0,029$ ; некогезивная аденокарцинома — ОШ 1,7 (95% ДИ 1,1–2,9),  $p = 0,029$ ; уровень фибриногена при повышении на 1 г/л — ОШ 1,5 (95% ДИ 1,2–1,8),  $p < 0,001$ . Значения других лабораторных показателей имеют ограниченное применение при прогнозировании рТ4.

Валидация модели продемонстрировала её высокую дискриминационную способность, индексы производительности на тестовой выборке: Dху — 0,651; AUC0,826; D — 0,355; S — 0,976. Клиническая валидация с построением кривых СВ для когорт рТ1–3 и рТ4 в зависимости от прогнозных категорий рТ, рассчитанных по модели, продемонстрировала, что в рамках патогистологических категорий рТ прогнозные значения соответствующей категории Т по модели дают информацию об особенностях клинического течения РЖ в отдаленные сроки после проведенного лечения.

**Выводы:** Применение разработанной модели позволяет повысить точность предоперационного прогнозирования инвазии серозной оболочки (рТ4), оптимизировать тактику ведения с учетом вероятности прогрессирования и прогнозировать клиническое течение РЖ.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БЕССОБЫТИЙНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ НА ОСНОВЕ МИКРОРНК ПОСЛЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FOLFOX

Ян Синь, Ю. С. Агакина, Т. С. Куликов, Н. Ю. Афанасьев

**Место работы:** Университетская клиническая больница № 1 — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** yangxinyi0125@gmail.com

**Цель:** Создание прогностической модели для оценки бессобытийной выживаемости пациентов с колоректальным раком (КРР), получающих адъювантную химиотерапию, с целью раннего выявления пациентов с высоким риском рецидива.

**Материалы и методы:** Данные о геномной экспрессии и клиническая информация были получены из наборов данных GSE217978 и GSE106584, хранящихся в базе данных GEO. В наборе данных GSE217978 содержатся сведения о секвенировании РНК 71 пациента с КРР, из которых у 30 произошел рецидив после адъювантной химиотерапии. В наборе данных GSE106584 представлены данные секвенирования РНК 156 пациентов, из которых рецидив произошел у 52 пациентов, прошедших адъювантную химиотерапию. Был выполнен анализ дифференциальной экспрессии для выявления микроРНК и мРНК, связанные с рецидивированием после адъювантной химиотерапии. При помощи регрессии LASSO были отобраны переменные для последующего однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Модель была визуализирована с помощью номограммы, а пациенты разделены на группы с низким и высоким риском на основании оптимального порогового значения. Различия в бессобытийной выживаемости между группами оценивались с помощью логрангового критерия. Предсказание точности модели проводилось с помощью ROC, калибровочной и решающей кривых. Контрольные микроРНК строились и анализировались miRWALK для прогнозирования мРНК-мишеней, которые затем объединялись с дифференциально экспрессированными мРНК из набора данных GSE106584 для построения цитоскапа регуляторной сети микроРНК-мРНК, связанной с бессобытийной выживаемостью после адъювантной терапии. Анализы обогащения GO и KEGG для дифференциально экспрессированных микроРНК и мРНК проводились с помощью miPath и DAVID.

**Результаты:** В наборах данных GSE217978 и GSE106584 было выявлено 31 микроРНК и 414 мРНК с измененной экспрессией. Регрессия LASSO позволила выявить 7 переменных, ценных для прогнозирования бессобытийной выживаемости. Однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что пять микроРНК (miR-144, miR-500a, miR-592, miR-942, miR-379) связаны с рецидивом КРР после адъювантной химиотерапии. На основе этих пяти микроРНК была построена прогностическая модель многофакторного анализа Кокса для расчета оценки риска, которая выглядит следующим образом:  $Score = 0.003380 * miR1440.150653 * miR379-0.042411 * miR500a 0.0033134 * miR592-0.0063025 * miR942$ .

Пороговое значение для разделения пациентов было равно  $-0.59$ , что позволяет разделить их на группы с высоким и низким риском. Риск рецидива в группе с высоким риском значительно выше, чем в группе с низким риском [HR = 7.91, (95% CI: 3.35–18.65),  $P < 0.001$ ]. Медиана бессобытийной выживаемости в группе высокого риска составила 23 месяца, тогда как в группе низкого риска она была больше периода наблюдения. Подгрупповой анализ показал, что пациенты младше 65 лет могут лучше соответствовать использованию данной модели. AUC для 1, 3 и 5 -летней бессобытийной выживаемости составляли 0.84, 0.88 и 0.89 соответственно, а C-Index со-

ставил 0.80 (95% CI: 0.72–0.87,  $P < 0.001$ ), что свидетельствует о хорошей предсказательной способности модели. Калибровочная кривая показала отличное соответствие, в то время как решающая кривая подтвердила высокую клиническую ценность модели. Анализ miRWALK выявил, что 5 микроРНК могут регулировать экспрессию 59 мРНК, составив регуляторную сеть. Эти 5 микроРНК играют значимую роль в путях опухолевой транскрипционной дисрегуляции, эндоцитоза, сплайсосомы и сигнальных путей колоректального рака, тогда как регулируемые ими мРНК широко представлены в сигнальных путях TGF- $\beta$  и цитокинов.

**Заключение:** Разработанная модель прогнозирования на основе 5 значимых микроРНК имеет высокую прогностическую ценность для бессобытийной выживаемости пациентов с КРР после адъювантной химиотерапии и может помочь клиницистам идентифицировать группу риска рецидива на более ранних сроках.

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАНА В 5 ЛИНИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. Е. Орлов, О. И. Каганов, А. В. Тарасова, К. С. Волкова

**Место работы:** ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

**Эл. почта:** volkova-doc@yandex.ru

**Цель:** Представить личный опыт применения анти-HER2 терапии метастатического рака желчного пузыря.

**Материалы и методы:** Пациентка с диагнозом рак желчного пузыря T3N1M1 (HER) IVB стадия, 1963 г. р., гистологически Her-2/peu 3 высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома, от 08.2022. Иммуногистохимические признаки микросателлитной нестабильности в опухоли не обнаружены. Мутации в 12-м, 13-м и 61-м кодонах гена NRAS, мутаций в 12 и 13 кодонах гена KRAS, активирующая мутация V600E в 15 экзоне (600 кодон) гена BRAF — не выявлены.

**Результаты:** С 08.2022 Механическая желтуха. ЧЧХ. Наружное дренирование желчных протоков 23.08.2022. С 08.2022 года 1 линия лекарственной терапии Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни Цикл 21 день. Прогрессия. Продолженный рост опухоли желчного пузыря. 2 линия лекарственной терапии: FOLFIRI трастузумаб 26.01.2023 стентирование холедоха. После 10 циклов химиотерапии по схеме FOLFIRI трастузумаб сохраняется положительная динамика. Поддерживающая терапия иринотекан трастузумаб. В июне 2023 года Прогрессия. Появление очага в печени. 3 линия лекарственной терапии трастузума пертузумаб.

Прогрессия заболевания 10.2023. Продолженный рост метастатических очагов в печени. 4 линия лекарственной терапии капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> лапатиниб 1250 мг ежедневно. После 1 недели приема препарата у пациентки нежелательные явления в виде гастроинтестинального синдрома 4 степени (тошнота, рвота, жидкий стул до 20 раз в сутки), повышение температуры тела, экзема на руках. Препарат отменен. Отправлен запрос ТМК. По рекомендации из ФЦ с учетом гистологических и ИГХ-характеристик опухоли показана терапия препаратом трастузумаб дерукстеканом 5,4 мг/кг раз в 21 день (5 линия) до прогрессии или непереносимой токсичности.

С декабря 2023 года по июль 2024 года 9 цПХТ по схеме трастузумаб дерукстеканом 5,4 мг/кг раз в 21 день. Прогрессия. Продолженный рост в печени. С июля 2024 года 6 линия лекарственной терапии по схеме гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> + дурвалумаб 1200 мг раз в 21 день. Проведено 3 цикла ПХТ. Прогрессия. Продолженный рост метастатических очагов в печени, поражение перикарда, перикардитом. Планируется терапии регофениб 80 мг в 1–21 день цикл 28 дней + пембролизумаб 200 мг. Наилучший ответ на 5 линии терапии трастузумаб дерукстеканом — частичный ответ (39%).

**Заключение:** Данный клинический случай показывает, что современный индивидуальный подход к терапии с определением мутационного статуса опухоли, дает шанс на увеличение выживаемости без прогрессирования даже в поздних линиях лекарственной терапии.

### ПРИМЕНЕНИЕ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ АНГИОГРАФИИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В ГОМЕЛЬСКОМ ОБЛАСТНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

В. А. Кудряшов, А. П. Дятлов, И. В. Михайлов

**Место работы:** Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Республика Беларусь

**Эл. почта:** VadimKudryashov@tut.by

**Цель:** Заболеваемость колоректальным раком (КР) в мире вышла на лидирующие позиции, ежегодно погибает чуть менее 1 млн пациентов с колоректальным раком, что составляет 10% от всех случаев смерти от злокачественной патологии. При этом частота несостоятельности колоректального анастомоза (КРА) после оперативного лечения в различных клиниках достигает 5–23%, следовательно поиск оптимального метода профилактики этого грозного осложнения позволяет снизить не только время пребывания пациента в стационаре, но и уменьшить частоту развития рецидивов. Решено оценить эффективность применения флуоресцентной ангиографии с применением препарата индоцианина зеленого (ICG) во время проведения лапароскопических операций при колоректальном раке.

**Материалы и методы:** Проведено оперативное вмешательство 173 пациентам. Из них было 92 женщины и 81 мужчина. Средний возраст пациентов составил  $60,9 \pm 8,9$  года. В 68 случаях опухоль была расположена в сигмовидной кишке, в слепой и ободочной кишке в 30 случаях, в ректосигмоидном отделе — 15, в прямой кишке — 12, в нисходящей ободочной и в селезеночном изгибе — 4, в аппендиксе — 3. I стадия опухолевого процесса была у 40 пациентов, II стадия — у 72, III стадия — у 45, IV стадия — у 7. В 4 случаях были образования более 5 см в диаметре, технически неудаляемые при эндоскопическом исследовании (carcinoma in situ). При наложении колоректального анастомоза, использовали флюоресцентную ангиографию с применением ICG, ее проводили после клипирования сосудов, перед пересечением кишки.

**Результаты:** Резекция сигмовидной кишки выполнена 64 пациентам, правосторонняя гемиколэктомия — 58, передняя резекция прямой кишки — 33, левосторонняя гемиколэктомия — 5, резекция поперечноободочной кишки — 4, резекция различных отделов ободочной кишки — 6, в 1 случае выполнялись брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, резекция илеоцекального угла, резекция нисходящей ободочной кишки. Количество исследованных лимфатических узлов при КРР составляло от 6 до 25. 20 больным, при наложении колоректального анастомоза, для минимизации риска несостоятельности колоректального анастомоза и оценки кровоснабжения анастомозируемых участков кишки, выполнена флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым. В 2 случаях проведение флюоресцентной ангиографии привело к изменению объема резекции кишечника в проксимальном направлении, в связи с недостаточностью кровоснабжения кишечной стенки на предполагаемом уровне резекции. Пациентам после проведения исследования с индоцианином зеленым наложение трансверзостомы не проводилось. Послеоперационные осложнения были у 12 пациентов (6,9%).

У 2 пациентов было кровотечение из области илеотрансверзоанастомоза, в одном случае произведен эндогемостаз, во втором, при его неэффективности — выполнена резекция анастомоза. У 2 пациентов развилась подкожная эквентрация в области миналапаротомии. У 1 пациентки после низкой передней резекции с тотальной мезоректумэктомией, была микронесостоятельность анастомоза без перитонита, сформирована трансверзостома (через 2 месяца выполнено восстановление пассажа по кишечнику). У одной пациентки развилась тромбоэмболия крупных и средних ветвей легочной артерии, выписана на 22 сутки после проведения консервативного лечения. У 1 пациента на 2 сутки после операции диагностирована транзитная лимфоррея, выписан на 21 сутки, после удаления дренажа. 3 пациента оперированы по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости. У 1 пациентки в послеоперационном периоде развился сепсис на фоне фульминантно протекающего развития псевдомембранозного колита. Умер на 58 сутки после операции.

Послеоперационная летальность составила 0,57%.

**Заключение:** 1. Применение флюоресцентной ангиографии с ICG позволило предотвратить развитие несостоятельности колоректального анастомоза у всех пациентов, которым она выполнялась. 2. Флюоресцентная ангиография дала возможность избежать необходимости наложения превентивной колостомы после выполнения передней резекции прямой кишки, а, следовательно, и реконструктивной операции в последующем. 3. Низкий процент послеоперационных осложнений (6,9%) и летальности (0,57%) позволяет рекомендовать выполнение лапароскопических вмешательств при колоректальном раке в условиях ГОКОД.

### ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ГОМЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

В.А. Кудряшов, П.И. Казимилова, И.В. Кудряшова,  
П.А. Бибиков

**Место работы:** Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Республика Беларусь  
**Эл. почта:** VadimKudryashov@tut.by

**Цель:** Ежегодно выявляется до 2 млн. человек с колоректальным раком (КРР), при этом число смертей достигает 950 тыс. человек. Учитывая локализацию рака прямой кишки, не всегда на первом этапе возможно выполнить сфинктерсохраняющие операции. Проведение предоперационной лучевой терапии обычными фракциями позволяет в ряде случаев выполнить сфинктерсохраняющие операции. Решено оценить и проанализировать результаты лечения местнораспространенного рака прямой кишки в условиях учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

**Материалы и методы:** Исследование проводилось на базе онкологического абдоминального и онкологического радиологического отделений Гомельского областного клинического онкологического диспансера.

Выполнен анализ 78 медицинских карт стационарных больных с диагнозом рак прямой кишки. Из них мужчин — 50 (64,1%), женщин — 28 (35,9%). Средний возраст пациентов составил 63 года.

**Результаты:** Рак прямой кишки локализовался в верхнеампулярном отделе у 14 (17,9%) пациентов, в среднеампулярном — у 15 (19,2%), в нижнеампулярном — у 26 (33,3%). Два и более отдела были поражены у 23 (29,5%) пациентов. I стадия рака была лишь у 1 пациента, II — 34, III — у 37, IV — 6.

Всем пациентам была проведена предоперационная ЛТ обычными фракциями в суммарной общей дозе (СОД) 50 Гр, 52 пациентам она проведена на фоне радиосенсибили-

зации капецитабином, у 26 пациентов — на фоне приема фторурацила с кальцийфолилатом.

Осложнения во время лучевой терапии развились у 6 пациентов. Чаще всего, в 4 случаях была анемия, по 1 случаю лучевого проктита и лейкопении.

После проведения лучевой терапии оперативное лечение было выполнено 70 пациентам. Половине пациентов операции проведены в срок от 4 до 15 недель после предоперационной лучевой терапии, 12 пациентам по различным причинам — через 24 недели, в основном в связи с их отказом от оперативного лечения после улучшения общего состояния и акта дефекации после проведенной лучевой терапии. 80% пациентов отметили улучшение частоты и характера стула после завершения курса лучевой терапии в сроки от 1 до 8 недель.

Количество радикальных операций — 51 (73%), а именно брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки выполнена 29 (56,8%) пациентам, резекция прямой кишки — 22 (43%). Выполнены 19 (27%) паллиативных операций: сигмостомия — 10 (37%), операция Гартмана — 7 (25,9%), трансверзостомия — 1 (3,7%).

Четырем пациентам после клинического и инструментального дообследования, оценки статуса ECOG, контрольной МРТ малого таза в оперативном лечении отказано, в виду рас-пространенности процесса или развившегося прогрессирования.

Отказались от операции 4 пациента. Всем сформированы колостомы в различные сроки при прогрессировании опухолевого процесса.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 9 (12,9%) человек: у 4 пациентов возникла хроническая кишечная непроходимость, у 2 — анастомозит и у 2 — ректовагинальный свищ, у 1 — пузырно-толстокишечный свищ. 1-летняя выживаемость составила: среди всех пациентов — 87%, среди оперированных — 93%. 3-летняя выживаемость составила соответственно — 65%, у оперированных — 71%. В послеоперационном периоде умерших не было. Прогрессирование болезни в основном происходило за счет метастатического поражения органов. Наиболее часто поражались легкие — 9 случаев, печень — 7, кости — 3, предстательная железа — 3, матка — 2.

Так же встречались единичные случаи метастазирования в семенные канатики, мышцу поднимающую задний проход, грушевидную мышцу, поджелудочную и молочную железы, медиастинальные лимфатические узлы, мочевого пузыря, параректальную фасцию, сигмовидную кишку, во влагалище и плевру.

**Заключение:** 1. 73% пациентам, находившимся на лечение в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере, удалось выполнить удаление опухоли в радикальном объеме после проведения предоперационной лучевой терапии обычными фракциями на фоне радиосенсибилизации препаратами фторурацила. 2. Отсутствие послеоперационной летальности и низкий процент осложнений после выполненной лучевой терапии (12,9%), являются показателями эффективности прово-

димого лечения. 3. Выживаемость у пациентов составила: 1-летняя 93%, 3-летняя — 71%. 4. 22 (43%) пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки, удалось выполнить сфинктерсохраняющие операции после проведения лучевой терапии.

## АНАЛИЗ МОРФОЛОГИИ, РАЗМЕРА И КОНЦЕНТРАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ

Г. О. Скрябин, О. Т. Иммаралиев, А. Д. Еникеев, А. А. Беляева, С. А. Галецкий, Д. В. Багров, А. М. Керемет, И. А. Карасев, С. А. Кузьмичев, Е. М. Чевкина

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** go.skryabin@gmail.com

**Цель:** Целью работы является исследование размера и морфологии внеклеточных везикул (ВВ), содержащихся в желудочном соке, а также оценка их концентрации.

**Материалы и методы:** Образцы желудочного сока (ЖС) были получены от пациентов с диагностированной аденокарциномой желудка и без онкопатологий в анамнезе в эндоскопическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ. Образцы получали при эндоскопическом исследовании до проведения химиотерапевтического и хирургического лечения. Наноразмерные ВВ выделяли методом дифференциального ультрацентрифугирования. Подтверждение экзосомальной природы везикул осуществляли с помощью анализа экзосомальных маркеров: CD9, TSG101, флотиллина-2 и стоматина-1 методом иммуноблоттинга. В качестве негативного контроля использовали ядерный белок PCNA.

Размер и морфологию ВВ исследовали с помощью методов трансмиссионной (ТЭМ) и Крио-электронной (крио-ЭМ) микроскопии. Электронный микроскоп JEM-1400 использовался для получения ТЭМ-изображений. Для крио-ЭМ исследований использовали просвечивающий электронный микроскоп JEM-2100, оснащенный камерой DE-20 и автоматизированный с помощью программного обеспечения SerialEM ver. 3.8. Анализ размерного распределения и концентрации частиц определяли методом NTA (Nanoparticles Tracking Analysis, анализ траекторий движения наночастиц) с использованием прибора NanoSight LM10 HS, оснащенного блоком NanoSight LM14 с бортовым контролем температуры, лазерным блоком LM 14C (405 нм, 65 мВт) и высокочувствительной камерой с CMOS-сенсором. Для сравнения групп использовали t-test Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,01$ .

**Результаты:** Впервые выделены и полностью охарактеризованы малые ВВ, присутствующие в образцах ЖС. Впервые проведенный методом ТЭМ и крио-ЭМ анализ показал высокую гетерогенность ЭКВ по морфологии. Наряду с ВВ

классической формы выявлено присутствие ВВ с атипичной морфологией, ранее показанной для ВВ, содержащихся в некоторых других биологических жидкостях. Среди них везикулы с многослойной мембраной, мультивезикулы, везикулы гантелеобразной формы, элонгированные везикулы и некоторые другие морфоформы. Важно отметить, что везикулы атипичной морфологии обнаружены как в образце ЖС больного раком желудка, так и здорового донора. Сравнение размеров и концентрации ВВ, проведенный с помощью NTA показал сходное размерное распределение частиц, хотя образец, выделенный из ЖС больного в целом представлен более крупными везикулами. Так, средние значения диаметра частиц составило 161 и 134 нм, медианы — 147 и 122 нм, положение максимума (мода) — 121 и 93 нм соответственно. Также, концентрация частиц в образце, полученным от больного раком желудка, была существенно выше (21,8 против 12,0 × 10<sup>12</sup> частиц/мл).

**Заключение:** Впервые охарактеризована морфология и размерное распределение внеклеточных везикул, присутствующих в ЖС, выявлены атипичные морфологические формы. Обнаружены различия в размере и концентрации везикул, содержащихся в ЖС пациента с аденокарциномой желудка и условно здорового донора, что указывает на перспективы дальнейших исследований с целью подтверждения выявленных различий и оценки диагностического потенциала данного параметра.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 24-25-00052.

## ОПЫТ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЛИМФОМАХ ЖЕЛУДКА

В.А. Кудряшов, И.В. Кудряшова

**Место работы:** Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Республика Беларусь  
**Эл. почта:** VadimKudryashov@tut.by

**Цель:** Злокачественные лимфомы желудка (ЗЛЖ) составляют 2 до 12% от всех злокачественных опухолей желудка. В настоящее время не существует однозначного выбора первичной тактики лечения данной патологии. Решено оценить результаты оперативного лечения при поражении лимфомой желудка.

**Материалы и методы:** За последние 30 лет в онкологическом абдоминальном отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера оперировано 118 пациентов со ЗЛЖ.

Средний возраст больных составил 60,1 года (от 29 до 80 лет), 62 женщины и 56 мужчин. Среди гистологических вариантов наиболее часто наблюдались В-клеточные лимфомы — 89 случаев, MALT-лимфомы — 25, Т-клеточные лимфомы — 4.

В 60% случаев диагноз выставлялся по результатам послеоперационного гистологического исследования.

Преобладали пациенты с I–II стадией заболевания — 91 человек, ЗЛЖ III стадии диагностированы у 14, IV стадии — у 13. У 24 пациентов при поступлении имелись осложнения опухолевого процесса: стеноз выходного отдела желудка — 15 случаев, перфорация опухоли — 4, желудочное кровотечение — 4, паратуморозный абсцесс — 1.

**Результаты:** В структуре операций преобладали дистальная субтотальная резекция желудка, выполнено 62 операции, гастрэктомия — 48, реже выполнялась субтотальная проксимальная резекция желудка — 4. В 2 случаях произведена — парциальная резекция желудка, 1 пациенту — ушивание перфорации желудка и 1 — экстирпация культи желудка.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 10 (8,5%) пациентов. Летальных случаев у пациентов не было. В послеоперационном периоде 38 пациентам проводились курсы полихимиотерапии.

5-летняя выживаемость составила при I стадии — 95,2%, при II стадии — 83,0%, при III стадии — 58,8%, при IV стадии — 23%. При I–II стадиях 10-летняя выживаемость составила 62% и 42% соответственно, при III стадии 32,0%, при IV стадии 15,4%. Общая медиана выживаемости для В-клеточной лимфомы составила 168,1 мес, для MALT-лимфомы — 150,1.

**Заключение:** 1. Выполнение оперативных вмешательств при лимфоме желудка приводят к значительной циторедукции опухолевой массы, а при распространенном процессе создают возможность проведения химиотерапии. 2. Проведение оперативных вмешательств по поводу ЗЛЖ не сопряжено с высоким процентом послеоперационных осложнений (8,5%) и летальности (0%).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЛИЗИСА ОПУХОЛИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.А. Овчинникова

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия  
**Эл. почта:** darya\_ovchinnikova\_1995@mail.ru

**Цель:** Изучить редкое осложнение метастатического рака прямой кишки — синдром лизиса опухоли (СЛО), определить его диагностические критерии с целью своевременной диагностики и предупреждения развития осложнений.

**Материалы и методы:** Теоретический анализ и обобщение литературных данных, материалов истории болезни.

**Результаты:** СЛО возникает как при спонтанном, так и вызванном противоопухолевым лечением распаде большого объема опухолевой массы, высокой пролиферативной активности опухоли. Часто СЛО возникает при гемобластозах, в литературе описаны редкие случаи возникновения СЛО при солидных опухолях, таких как мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, герминогенные опухоли. Диа-

гностика СЛО проводится на основании сочетания клинических и одного или нескольких лабораторных признаков. Клиническая картина неспецифична — общая слабость, тошнота, гематурия, кожный зуд, судорожный синдром, аритмии. Лабораторные данные, согласно критериям Кейро–Бишопа, азотемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия. В нашем исследовании представлено клиническое наблюдение СЛО при раке прямой кишки.

**Клиническое наблюдение:** Пациентка М., 79 лет, жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, одышку в покое, усиливающуюся при незначительных физических нагрузках, слабость в нижних конечностях, отек правой голени и стопы, невозможность самостоятельно передвигаться, сонливость, сухость в полости рта. Из анамнеза: в августе 2020 года поставлен диагноз — рак прямой кишки St IV cT3N1M1, метастазы в легкие, печень. Гистология: высокодифференцированная аденокарцинома с изъязвлением. Выявлена мутация в гене KRAS. С сентября 2020 года по март 2024 года курсы ПХТ — XELOX бевацизумаб, XELIRI бевацизумаб. С марта 2024 года МХТ капецитабином. С середины мая 2024 года прием капецитабина прекращен — явления непереносимости токсичности в виде рвоты. В течение последующих трех недель — гипертермия до 38 °С.

Подозрение на прогрессирование процесса — прорастание опухоли прямой кишки в матку и мочевого пузыря. Объективно: ECOG — 3, активность по шкале Карновского — 40%. Сознание — ступор. Кожные покровы — желто-серого цвета. Кахексия. В легких справа ниже угла лопатки аускультативно дыхание не выслушивается. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД — 90/60 мм. рт. ст. ЧСС = PS = 100 ударов в минуту. Живот вздут. Защитное напряжение мышц живота в эпигастриальной области и левом подреберье (в анамнезе хронический гастрит). Печень увеличена, край печени выступает из-под края правой реберной дуги, плотный, бугристый. Отеки нижних конечностей. Выраженный отек правой нижней конечности в области голени с переходом на пальцы стопы. Неврологический статус: пальценосовая проба — мимопадание слева.

Когнитивные нарушения. ОАК (13.06.24): анемия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. БАК (13.06.24): общий белок снижен, паренхиматозная желтуха (увеличение как прямого, так и непрямого билирубина примерно в равных соотношениях), увеличение АСТ в два раза, увеличение ЛДГ до 1947,20 ед/л (норма 0–247 ед/л) — указывает на прогрессирующую мышечную дистрофию, гиперурикемия (мочевая кислота — 402,5 ммоль/л), увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ — 201,6 ед/л) указывает на обструкцию внепеченочных желчных путей, также можно предположить метастатическое поражение костей скелета. Гипокальциемия (Ca — 1,93 ммоль/л). На основании клинического и лабораторного исследований можно предположить прогрессирование процесса: Синдром лизиса

опухоли. Правосторонний гидроторакс, асцит, канцероматоз брюшины, метастазы в левое полушарие мозжечка, кости. Тромбоз глубоких вен нижней конечности справа. Анемия злокачественных новообразований. Тромбоцитопения. Печеночная недостаточность.

**Заключение:** Таким образом, при длительной терапии метастатического рака прямой кишки, остается пул агрессивных клеток нечувствительных к химиотерапии, с высокой пролиферативной активностью, что приводит к прогрессированию метастатического процесса, увеличению объема опухолевой массы. А на фоне непереносимости токсичности остается опция симптоматического лечения (адекватная гидратация, форсированный диурез, препараты, блокирующие метаболизм мочевой кислоты), что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

С. С. Старцев<sup>1,2</sup>, Е. А. Горбунова<sup>3,4</sup>, Р. А. Зуков<sup>3,4</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия; 3. КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

**Эл. почта:** [oripum-100@yandex.ru](mailto:oripum-100@yandex.ru)

**Цель:** Проанализировать объемы лечения у больных раком пищевода в Красноярском крае.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (форма № 025/у) 117 больных, 90 мужчин и 27 женщин, в возрасте от 35 до 83 лет, с впервые установленным диагнозом рак пищевода (С15.0 — С15.8) в период за 2023 год. Проанализированы данные информационной медицинской системы QMS. По результатам патологоанатомического исследования исключены пациенты с нейроэндокринными опухолями пищевода и ГИСО. **Результаты:** В 2023 году в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере имени А. И. Крыжановского диагностировано 117 случаев первичного рака пищевода. Средний возраст больных составил 64 года. По результатам гистологического исследования плоскоклеточный рак пищевода диагностирован у 103 (88,0%) пациентов, аденокарцинома — у 13 (11,1%) больных, недифференцированная карцинома — у 1 (0,9%).

Всем пациентам на амбулаторном этапе было проведено обследование с целью уточнения стадии заболевания. I стадия рака пищевода была диагностирована у 8 пациентов (6,8%), II стадия — у 33 пациентов (28,2%), III стадия — у 27 пациентов (23,1%), IV стадия — у 49 пациентов (41,9%).

Невозможность провести специализированное лечение зарегистрировано у 34 (29,1%) пациентов, что обусловлено тяжестью состояния пациентов (ЕСОГ 3–4), наличием осложнений, в частности, синдромом анорексии-кахекии онкологических больных (САКОБ). Данной категории больных были даны рекомендации по симптоматической терапии. При декомпенсированном стенозе пищевода — рекомендации по наложению гастростомы. Химиолучевая терапия, как самостоятельный метод лечения была проведена 17 (14,5%) больным раком пищевода. Паллиативный курс лучевой терапии без химиотерапии получили 5 пациентов (4,3%). Химиолучевая терапия с последующим радикальным оперативным лечением была проведена 9 (7,7%) пациентам. Радикальное хирургическое лечение без предшествующей химио- и лучевой терапии проведено 7 (6,0%) пациентам.

Лекарственное лечение без предшествующей и последовательной лучевой терапии и оперативного лечения было рекомендовано 32 (27,4%) больным раком пищевода. Лекарственная терапия с последующей лучевой терапией была назначена 3 (2,6%) пациентам. Химиолучевая терапия с последующей химиотерапией при прогрессировании заболевания была назначена 5 (4,3%) пациентам. Химиотерапия с последующим радикальным оперативным лечением проведена 1 (0,9%) больному. Фотодинамическая терапия проведена 4 (3,4%) пациентам.

С диспансерного учета по причине смерти от заболевания на момент проведения исследования (август 2024 года) снято 74 (63,3%) пациента.

**Заключение:** Рак пищевода диагностирован в стадии местного и отдаленного распространения у 65% пациентов, что ограничивает возможности проведения радикальных методов лечения и обуславливает неблагоприятный исход заболевания. Наличие осложнений заболевания, таких, как опухолевый стеноз пищевода, нутритивная недостаточность, САКОБ, также оказывают негативный эффект на исход заболевания и могут стать непосредственной причиной невозможности проведения специализированных методов лечения у больных раком пищевода.

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

А. В. Смолин<sup>1</sup>, В. В. Бредер<sup>2</sup>, В. Ю. Косырев<sup>2</sup>, М. Ю. Питкевич<sup>1</sup>,  
А. А. Вологдин<sup>1,3</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Москва, Россия

**Эл. почта:** andrey-vologdin@yandex.ru

**Цель:** Улучшить результаты лечения локализованного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) у пациентов, подлежащих трансплантации печени за счет проведенного противоопухолевого лечения до трансплантации.

**Материалы и методы:** В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России за период с октября 2010 г. по январь 2023 г. наблюдались 63 пациентов с диагнозом ГЦР, которым была проведена трансплантация печени в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ ТИО имени акад. В. И. Шумакова» Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России». В исследование включались две группы пациентов ГЦР не получавших противоопухолевого лечения (n = 28) до трансплантации печени, вошедшие в контрольную группу, во вторую группу (n = 35) включены больные, которым до трансплантации проводили различные виды противоопухолевой терапии: системная терапия сорафенибом 2 (6%) пациентам, локорегионарное (радиочастотная абляция (РЧА) и трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) — 11 (31%), хирургическое (резекция печени) в сочетании с сорафенибом — 3 (9%), РЧА ТАХЭ в сочетании с сорафенибом — 19 (54%) больным соответственно.

Таким образом, в исследуемую группу включено 35 пациентов, средний возраст составил 42,5 ± 5,3 (20–65) лет, женщин — 9 (25,7%), мужчин — 26 (74,3%). В контрольную группу включено 28 больных, средний возраст составил 44,6 ± 5,9 (22–67) лет, женщин — 6 (21,4%), мужчин — 22 (78,6%). Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту и стадии. У всех пациентов диагноз ГЦР морфологически верифицирован. В группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию до трансплантации печени, выделены 2 подгруппы больных: bridge-терапии (терапия «ожидания») и down-staging терапии («понижение стадии»).

Подгруппа bridge-терапии включала 21 (60%) пациента, распространенность опухолевого процесса исходно соответствовала Миланским критериям. Подгруппа down-staging терапии включала 14 (40%) пациентов, распространенность опухолевого процесса у этих больных выходила за границы Миланских критериев. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в работе оценивалась как временной интервал от даты проведения трансплантации печени до даты прогрессирования болезни. Общая выживаемость (ОВ) в работе оценивалась как временной интервал от даты трансплантации печени до даты смерти от всех причин или даты последнего контакта.

**Результаты:** В подгруппе bridge-терапии (n = 21) прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% (n = 6) больных, стабилизация заболевания — у 47% (n = 10) больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% (n = 3), полный ответ наблюдался у 5% (n = 1) больных. У 5% (n = 1) пациентов не удалось оценить эффект проведенной терапии в связи с отсутствием необходимых дан-

ных в архиве. В подгруппе down-staging ( $n = 14$ ) терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% ( $n = 4$ ) больных, стабилизация заболевания — у 50% ( $n = 7$ ) больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% ( $n = 2$ ) больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 7% ( $n = 1$ ).

В рамки «Миланских критериев» удалось перевести 18% пациентов. Статистический анализ не показал значимого влияния эффективно проведенной терапии — частично-го ответа и полного ответа на ОВ (LogRank = 0,375) и БРВ (LogRank = 0,522). Также не было выявлено значимого влияния объективного ответа (частичный эффект полный эффект стабилизация заболевания) на ОВ (LogRank = 0,184) и БРВ (LogRank = 0,123). Медиана БРВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени составила 28 месяцев, медиана БРВ в группе контроля составила 62 месяца, различия недостоверны (LogRank = 0,314). Медиана ОВ в группе противоопухолевого лечения до трансплантации печени не достигнута, медиана ОВ в группе контроля составила 57 месяцев (LogRank = 0,270).

**Заключение:** В результате проведенного исследования не было зафиксировано различий в ОВ и БРВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группе. Однако важно обратить внимание на тот факт, что расчет показателей выживаемости осуществлялся с момента выполнения трансплантации печени. В дальнейших исследованиях при оценке показателей выживаемости будет также учитываться длительность нахождения в листе ожидания трансплантации печени и длительность получения противоопухолевого лечения.

## ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА, КАК РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.А. Пономарев<sup>1</sup>, В.Е. Моисеенко<sup>2</sup>, А.В. Павловский<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Эл. почта:** surgepon@gmail.com

**Цель:** Выявление рака поджелудочной железы на ранних стадиях остается нерешенной проблемой современной онкологии. Развитие диагностических методов не принесло значительных изменений в этом направлении. В настоящее время не выделено маркера, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью для раннего выявления протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Перспективным решением представляется формирование групп риска на основании клиничко-анамнестических данных и направленное обследование пациентов группы высокого риска может увеличить удельный вес ранних ста-

дий болезни, что улучшит результаты лечения. Целью исследования является оценка результатов выявления рака поджелудочной железы на ранних стадиях в группах риска.

**Материалы и методы:** Проанализированы данные 83 пациентов, принявших участие в проспективной части исследовательской работы по раннему выявлению рака поджелудочной железы в период с 2021 по 2023 гг. Пациенты были разделены на группы риска: крайне низкого, низкого, умеренного и высокого. Проведен анализ клиничко-анамнестических и лабораторных данных в группах умеренного и высокого риска.

**Результаты:** Удельный вес групп умеренного (контрольной) и высокого риска составил 28,9% и 8,4%, соответственно. Все пациенты ( $n = 31$ ) были в возрасте старше 50 лет и имели впервые выявленный сахарный диабет. Среди пациентов группы высокого риска было 4 мужчины и 3 женщины. Среди 24 человек, распределенных в группу умеренного риска, было 11 мужчин и 13 женщин.

Умеренное снижение экзокринной функции ПЖ в структуре анализируемых групп наблюдалось у 29% пациентов, уровни панкреатической эластазы-1 при этом составили  $167,97 \pm 7,74$  мкг/г ( $M \pm m$ ). По данным инструментальных методов исследования объемные образования в структуре поджелудочной железы выявлены у 6 человек, при этом 5 из них были в группе высокого риска. У 3 пациентов из группы высокого риска верифицирована аденокарцинома поджелудочной железы I и II стадии, при этом у каждого отмечалось умеренное снижение уровня панкреатической эластазы-1 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** Данные проспективного исследования продемонстрировали, что формирование групп риска на основании клиничко-анамнестических данных и последующее направленное обследование пациентов, имеющих высокий риск — позволяют выявлять больных раком поджелудочной железы на ранних стадиях. Впервые выявленный сахарный диабет и проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы наблюдаются у большинства больных из группы высокого риска.

Для дифференциальной диагностики впервые выявленного сахарного диабета, ассоциированного с развитием рака поджелудочной железы, с другими типами нарушений метаболизма глюкозы возможно применение тестов, направленных на определение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Результаты проведенного анализа стоит учитывать при планировании дальнейших исследований, посвященных данному вопросу.

## ПРЕДИКЦИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Д. В. Петроченко<sup>1,2</sup>, И. В. Станоевич<sup>1,3</sup>, Д. А. Березникова<sup>1,2</sup>,  
В. В. Хвостовой<sup>1,2</sup>, У. Станоевич<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; 2. ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г. Е. Острроверхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия; 3. ФГБУЗ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** petrochenko.dima@yandex.ru

**Цель:** Разработка системы прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.

**Материалы и методы:** В исследование включено 100 больных с диагнозом «рак желудка», II–IV стадий опухолевого процесса, разных возрастных групп. Уровень содержания микроэлементов в плазме крови определяли с помощью спектрометра с масс-спектрометрическим детектированием Varian 810-MS. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли с помощью автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 Siemens до проведения лучевых методов исследования с использованием йодсодержащих контрастных средств и инициации противоопухолевой лекарственной терапии.

Для диагностики саркопении использовали компьютерную томографию. Построение математических моделей нейронной сети и их тестирование проводилось на основе данных о 100 больных с диагнозом рак желудка. В ходе исследования осуществлялось построение 13 математических моделей нейронной сети. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с применением статистического пакета Statistica 10.

**Результаты:** Исследование корреляционных связей, показало, что между ТТГ до начала лечения и степенью тяжести тромбоцитопении после 4 курса химиотерапии имеется умеренная ( $r = -0,344$ ), обратная, статически значимая связь ( $p < 0,05$ ). Умеренная, обратная, статически значимая связь ( $p < 0,05$ ), наблюдается между ТТГ до начала лечения и степенью тяжести тошноты и рвоты после 4 курса ( $r = -0,335$ ;  $r = -0,304$ ).

При оценке микроэлементного состава крови, исследование корреляционных связей, показало, что между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести лейкопении после 4 курса химиотерапии имеется умеренная ( $r = -0,331$ ), обратная, статически значимая связь ( $p < 0,05$ ); Между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести диареи после 4 курса химиотерапии имеется умеренная ( $r = -0,331$ ), обратная, статически значимая связь

( $p < 0,05$ ); Наибольшую прогностическую значимость в моделях нейронных сетей для прогнозирования токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка имеют возраст, рост, масса тела, индекс массы тела, скелетно-мышечный индекс, ТТГ, а также уровень микроэлементов крови (медь, цинк, селен, марганец), в свою очередь наименее весомыми предикторами являются пол, стадия заболевания, схема лечения и гистологический тип опухоли.

**Заключение:** Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что саркопения, нарушения тиреоидного статуса, а также дисбаланс меди, цинка, селена и марганца в сыворотке крови больных раком желудка, может служить предиктором увеличения степени тяжести токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Разработана система прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка с использованием искусственной нейронной сети, обладающая максимальной чувствительностью в отношении анемии (97,3%), высокой — в отношении лейкопении (91,2%), тромбоцитопении (90,4%), общего белка (91,2%), которая может быть применима в рутинной клинической практике врачей-онкологов, химиотерапевтов.

## ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АДЕКВАТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 2018 ПО 2022 ГОДЫ

В. И. Соловьев, Е. Н. Семкина, К. А. Панфилов

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия

**Эл. почта:** thiaghulk228@gmail.com

**Цель:** Оценка показателей заболеваемости, смертности, своевременной диагностики и адекватного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Смоленской области за период 2018–2022 гг.

**Материалы и методы:** Изучена первичная медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни), данные канцеррегистра Смоленской области ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» в период с 2018–2022 годы. При статистической обработке были использованы методы описательной статистики: подсчет среднего арифметического значения, среднего квадратного отклонения с помощью алгоритма «Microsoft Office Excel 2010».

**Результаты:** Подъем заболеваемости среди пациентов отмечается в возрастных группах 61–70 и 71–80 лет. Нами были проанализированы частота локализаций опухо-

ли в анатомических структурах поджелудочной железы. В 73% опухоли локализовались в головке, в теле — 19%, в хвосте — 4%, охвачен весь орган — 1%. Удельный вес пациентов с выявленным образованием на I–II стадии — 13%, III–IV — 87. В 12% случаев регистрировались метастазы в регионарные лимфатические узлы, в 18% — не обнаруживались, в 70% — метастазы локализовались в отдаленных и регионарных лимфатических узлах.

В 35,4% случаев пациентам было проведено хирургическое лечение, в 32,2% химиотерапевтическое, в 19,1% — химиотерапевтическое хирургическое, в 13,3% паллиативное лечение. В процессе диспансерного наблюдения за радикально пролеченными больными установлено, что в течение первых трех лет у 44,3% пациентов выявлен прогресс заболевания: отдаленные метастазы в различные органы у 44,4%, рецидив заболевания у 2,7%, стабилизация процесса установлена у 1,8%. Трехлетняя выживаемость после хирургического лечения составила 14,7%, химиотерапевтического — 23,5%, хирургического химиотерапевтического — 10%.

**Заключение:** На основании проанализированных данных следует, что резкий подъем заболеваемости отмечается в возрастной группе 61–70 лет и достигает своего пика в интервале 71–80 лет. Удельный вес I–II стадии среди больных раком поджелудочной железы составляет всего 13%, что говорит о недостаточной подготовке врачей первичного звена здравоохранения. Из этого следует, что у пациентов в этих возрастных группах необходимо сделать акцент на проведении санитарно-просветительской работы и более качественной диспансеризации предраковой патологии с увеличением кратности проведения осмотров.

## РЕЙТИНГ ВРАЧЕЙ-ПАТОЛОГОАНАТОМОВ НА ПРИМЕРЕ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Н. С. Карнаухов, М. В. Волошин, К. О. Абрамов,  
Ю. В. Горбачев

**Место работы:** ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

**Эл. почта:** m.v.voloshin@mknc.ru

**Цель:** Изучить возможность использования рейтинговой системы врачей-патологоанатомов на основе проводимого внутреннего контроля качества диагностики.

**Материалы и методы:** Исследование выполнено на базе ПАО ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ. Включено 350 случаев оцифрованных гистологических препаратов (скана) биопсий опухолей желудочно-кишечного тракта (желудок — 150, тонкая и толстая кишка по 100), которые были отвечены 10 врачами отделения (каждому врачу для удобства расчетов и обезличивания в рамках исследования присвоен номер от 1 до 10). Все сканы бы-

ли просмотрены сначала аудитором и в случае расхождения с первичным мнением отобраны для просмотра двумя экспертами по отдельности. Все четыре мнения по всем расхождениям сформированы в таблицу и обсуждены всеми участниками процесса, что было названо мнением экспертной группы.

После анализа полученных результатов была сформирована рейтинговая система (R), в которой учитывались: количество проведенных исследований врачом-патологоанатомом, включенных в выборку (N), доля совпадений, установленных кодов МКБ-X (M), МКБ-O (O), степени дифференцировки по двухуровневой (low/high-grade) шкале оценки (G) врачом, с данными, установленными экспертной группой. Подсчет рейтинга представлен в виде формулы:  $R = M*3 + O*1 + G*1/N$ .

**Результаты:** Из 150 биопсий опухолей желудка расхождение между мнением врача при первичном исследовании и финальным мнением экспертной группы зафиксировано в 11 случаях: 7 случаев карцином in situ решено правильным относить к инвазивным аденокарциномам и 3 случая к тубулярным аденомам, 1 тубулярная аденома по мнению экспертной группы была переквалифицирована в карциному in situ. Из 100 биопсий опухолей толстой кишки было зафиксировано 10 расхождений: 7 карцином in situ в результате названы инвазивными аденокарциномами, 2 аденомы переведены в раздел карцином in situ и 1 инвазивную аденокарциному. Из 100 биопсий опухолей тонкой кишки расхождения зафиксированы в 16 наблюдениях: 3 аденокарциномы, установленные при первичном исследовании переведены в карциному in situ, 9 карцином in situ переведены в инвазивную аденокарциному и 3 — в дисплазию low-grade, 1 случай дисплазии low-grade переквалифицирован экспертной группой в карциному in situ.

Во всех случаях (37) был осуществлен контроль над пациентами. Расхождения мнений не привели к нарушению оказания медицинской помощи, правильный диагноз был установлен при повторной биопсии или в результате исследования операционного материала. Самый высокий процент расхождения первичного мнения и мнения экспертной группы зафиксирован при биопсиях опухолей тонкой кишки (16%), меньше — толстой кишки (10%) и еще меньше — желудка (7%). Средний процент расхождений по всем исследованиям — 11%. Ни у одного специалиста не было зафиксировано абсолютного результата, но в тройку лидеров вошли врач № 2, набравший 4,4 балла, врач № 7, набравший 4,1 балла и врачи № 9 и № 10, набравшие по 3,8 балла. Стоит отметить, что средний общий балл также составил 3,8, поэтому такой показатель можно учитывать, как пороговый, ниже которого значения считаются не удовлетворительными.

Врач № 8, «набрал» минимальное количество баллов (3,1 балла), в отделении больше не работает, хотя решение о расторжении трудового договора было связано не сработанной рейтинговой системой.

**Заключение:** Таким образом, разработанная четырехуровневая система внутреннего контроля качества ре-

зультатов прижизненного патологоанатомического исследования биопсий желудочно-кишечного тракта, основанная на совпадении кодов МКБ-Х, МКБ-О и степени злокачественности (Grade) между первичным мнением и мнением экспертной группы с установлением рейтинговых баллов показала средний балл по 10 врачам — 3,8 (наилучший результат — 4,4 балла, наихудший — 3,1 балла).

Рейтинговая система может стать стимулом тщательнее относиться к оценке важных морфологических параметров, поэтому ее можно модернизировать в зависимости от специфики работы подразделения. Можно добавлять более крупные «штрафы», при совсем серьезных расхождениях — упущение лимфом, метастатического поражения желудка и т. д. В представленной выборке не было таких ошибок, поэтому они не были учтены в финальном рейтинге. В будущем задачу сортировки случаев для работы экспертной группы можно будет доверить алгоритмам искусственного интеллекта, чтобы увеличить количество «проверенных случаев» и снизить риск врачебной ошибки.

## ■ ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА VEGFA (-С634G) ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

А. В. Рогалев, Н. Г. Семикоз, М. С. Кишеня, С. В. Пищулина

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрова России, Донецк

**Эл. почта:** dr.onc.art@mail.ru

**Цель:** Исследовать генетический полиморфизм VEGFA (-С634G), изучить его связь с риском развития рака шейки матки.

**Материалы и методы:** Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных видов рака, занимающая четвертое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных гинекологических новообразований. РШМ характеризуется высокой активностью, сопровождается неблагоприятным прогнозом, что обуславливает необходимость изучения факторов, связанных с развитием и прогрессированием РШМ. Важная роль в канцерогенезе шейки матки принадлежит генетическому полиморфизму факторов роста, генам-супрессорам, генам контроля клеточного цикла и т. д. Исследование генетического полиморфизма фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ответственного за синтез ангиогенного маркера, позволит оценить его ключевую роль в индукции опухо-

левого ангиогенеза при РШМ. Генетическое исследование «случай-контроль» выполнено с участием 120 пациенток с РШМ I–II стадии (возраст 49 (42;65) лет) и 112 женщин без РШМ и других онкологических заболеваний (возраст 50 (40;62) лет). Анализ полиморфных ДНК-локусов VEGFA (-С634G) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты:** У пациенток с РШМ с развитием заболевания был связан аллельный полиморфизм ( $\chi^2 = 5,47$ ;  $p = 0,021$ ) VEGFA (-С634G). Минорная аллель С увеличивала шансы развития РШМ в 1,6 раза, (ОШ = 1,58, 95% ДИ = 1,08–2,31), аллель «дикого» типа G уменьшала шансы развития РШМ (ОШ = 0,63, 95% ДИ = 0,43–0,93). Установлена связь аллельного полиморфизма VEGFA (-С634G) с развитием РШМ и появлением опухолевых эмболов (ОЭ) в сосудах опухоли и перитуморозной ткани ( $\chi^2 = 3,94$ ;  $p = 0,049$ ), как неблагоприятного фактора прогрессирования РШМ. Минорная аллель С увеличивала шансы формирования ОЭ в 1,7 раза (ОШ = 1,72, 95% ДИ = 1,004–2,98), тогда как аллель «дикого» типа G снижала шансы (ОШ = 0,58, 95% ДИ = 0,34–0,996).

**Заключение:** Аллель С генетического полиморфизма VEGFA (-С634G) являлась фактором риска развития РШМ, а также фактором риска прогрессирования заболевания с интравазацией и формированием опухолевых эмболов.

### ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

А. Н. Ригер<sup>1</sup>, И. Б. Антонова<sup>2</sup>, Н. В. Харченко<sup>1</sup>, А. Д. Каприн<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия; 2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрова России, Москва, Россия; 3. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрова России, Москва, Россия

**Эл. почта:** aleksrigger96@mail.ru

**Актуальность:** Раннее выявление и лечение ВПЧ-инфекции и предраковых изменений цервикального канала наиболее значимы для сокращения заболеваемости раком шейки матки (РШМ). С каждым годом регистрируют все больше пациенток репродуктивного возраста и прослеживается тенденция к снижению среднего возраста среди больных дисплазией. Тем не менее, только в 30–50% случаев происходит трансформация в инвазивный РШМ. Соответственно встает вопрос о поиске дополнительных маркеров эффективности проводимой терапии. В настоящее время появляется все больше данных об изменении содержания цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в слизи цервикального канала при разной степени дисплазии слизистых шейки матки. В связи с этим, не только

общее, но и локальное определение содержания цитокинов в отделяемом на тканевом уровне обсуждается как дополнительный метод мониторинга результатов лечения. При этом важная роль отводится цитокинам, которые способны отражать активность эффекторных клеток, регулировать противоопухолевый иммунитет, злокачественную пролиферацию и сигнализировать о персистирующем вирусе папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Однако, изменения цитокинового профиля в секрете на тканевом уровне и механизмы антипролиферативного эффекта под влиянием противовирусного лечения остаются малоизученными.

Анализ и дальнейшее изучение цитокинового профиля необходимы, так как могут помочь более точно оценить ответ на проводимое лечение и осуществлять контроль над полученным эффектом.

**Цель:** Оценить изменения содержания цитокиновых факторов в отделяемом цервикального канала после проведенного противовирусного и иммуномодулирующего лечения.

**Научная новизна:** Впервые у здоровых (контрольная группа) пациенток и ВПЧ-положительных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени (исследуемая группа) комплексно исследована широкая панель цитокинов (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF-BB, RANTES, TNF- $\alpha$ , VEGF) в слизи цервикального канала до и после противовирусного лечения. Проведен анализ возможной диагностической и прогностической значимости полученных результатов.

**Методы исследования:** В данное мультицентровое проспективное открытое когортное нерандомизированное интервенционное исследование было включено 13 пациенток в возрасте от 18 до 49 лет, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска (преимущественно 16- и 18-го типов), с гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени (HSIL). Пациентки в течение 3-х месяцев получали Инозин пранобекс перорально и суппозиторий на основе Дииндолилметана интравагинально в соответствии с инструкциями производителей. Подготовку образцов слизи из цервикального канала до начала и после окончания лечения выполняли в соответствии с рекомендациями производителя наборов для количественного определения цитокинов "Bio-Rad Laboratories, Inc." (США). Содержание цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (pg/ml) в слизи определяли с использованием коммерческого набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay Bio-Plex Pro™ (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF-BB, RANTES, TNF- $\alpha$ , VEGF) производства "Bio-Rad Laboratories, Inc." (США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

**Статистический анализ:** Полученные результаты после статистической обработки были представлены в виде медиан (Me) с указанием минимального (min) и максимального (max) значений. Достоверность различий содержания цитокинов, хемокинов и ростовых факторов между группами определяли с использованием двустороннего t-теста Стьюдента. Во всех случаях различия признавались достоверными (нуль-гипотеза отвергалась) на уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение:** После проведенной терапии было выявлено той или иной степени выраженности снижение цитокинов: IL-17A и IL-1ra, хемокинов: IL-8, IP-10 и MCP-1 и ростовых факторов: PDGF-BB, VEGF и G-CSF. Достоверно уменьшилось ( $p < 0,05$ ) содержание в цервикальной слизи IL-1ra с 198,56 (34,775–384,052) до 63,67 (23,058–351,538); IL-8 с 12,43 (2,312–61,000) до 5,48 (0,533–29,567); IP-10 с 1,88 (0,298–8,619) до 0,71 (0,156–3,664) и VEGF с 0,78 (0,164–0,927) до 0,19 (0,160–0,750). Тенденция к снижению после окончания лечения ( $0,05 < p < 0,1$ ) обнаружена для IL-17A, G-CSF, MCP-1 и PDGF-BB. На основании полученных результатов можно предполагать, что используемые в комплексе Инозин пранобекс и дииндолилметан в суппозиториях оказывают общее иммуномодулирующее влияние на гуморальные и клеточные звенья иммунитета и могут обладать антипролиферативными свойствами за счет ингибирования гистоновых деацетилаз, играющих ключевую роль в регуляции экспрессии эукариотических генов, контролирующих рост и апоптоз клеток. Уменьшение содержания IL-17A, IL-1ra, IL-8, IP-10, MCP-1 и ростовых факторов PDGF-BB, VEGF и G-CSF в результате проведенного лечения свидетельствует о супрессии дальнейшей злокачественной трансформации HSIL за счет снижения пролиферации стромы и торможения формирования локальной сосудистой сети с последующим уменьшением воспаления и запуском механизмов физиологического восстановления слизистых цервикального канала.

**Выводы:** Полученные результаты не только отражают механизмы антиканцерогенного эффекта применяемых препаратов, но и могут быть использованы для оценки эффективности терапии при заболеваниях женской репродуктивной системы. Исследование содержания цитокинов в слизи у пациенток с заболеваниями шейки матки в комплексе с цитологией, гистологией, иммуноцитохимией и молекулярной-генетикой может повысить точность диагностики ранней неоплазии цервикального эпителия.

## ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

А. В. Тархов, М. А. Гончаров, А. В. Терещенко, Н. Ю. Звездина, Н. А. Бюксель, Д. К. Уколова, Л. Ю. Коновалова, Д. К. Никитина

**Место работы:** ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия  
**Эл. почта:** alexander-1976@rambler.ru

**Цель:** Оценить результаты выполнения первичных циторедуктивных операций у больных раком яичников (РЯ) в Новосибирской области.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 357 больных РЯ, проходивших лечение в отделении онкогинекологии ГБУЗ НСО «ГКБ №1» с января 2020 г. по декабрь 2023 г.

**Результаты:** Из 357 оперированных нами больных у 299 (83,8%) лечение начато с операции. Средний возраст — 58 лет (от 24 до 86 лет). Стадии заболевания — Ia–IVb. В 295 случаях выполнена первичная циторедукция, а у 4 больных — органосохраняющая операция. У 58 (16,2%) больных IIIc–IVb стадий лечение начато с 3 курсов НАПХТ с последующей интервальной циторедукцией.

Из 295 больных 166 больных РЯ (56,3%) имели Ia–IIIb стадии заболевания. Из них у 155 (93,4%) была выполнена полная циторедуктивная операция, а у 2 больных IIIa стадии и 6 больных IIIb стадии операция выполнена в оптимальном объеме (всего 4,8%). 129 из 295 больных (43,7%) имели IIIc–IVb стадии заболевания, из них у 80 (62,0%) первичная циторедуктивная операция выполнена в полном (24,0%) или оптимальном (38,0%) объеме.

Из 295 больных РЯ у 95 (32,1%) диагностирована HG-серозная карцинома, у 125 (43,2%) LG-серозная карцинома, у 43 (14,5%) — эндометриодная карцинома, у 32 (11,1%) — редкие формы РЯ (муцинозный рак, светлоклеточная карцинома, злокачественная опухоль Бреннера, карциносаркома). Полная и оптимальная первичная циторедукция выполнена у 73,7% больных при HG-карциномах, у 84,0% при LG-карциномах, у 93,0% при эндометриодных карциномах, у 90,5% при муцинозном раке, в 100% при светлоклеточной карциноме, в 50% при злокачественной опухоли Бреннера, в 100% при карциносаркоме яичника.

Достижение полной и оптимальной циторедукции при РЯ нередко требует выполнения комбинированных операций. В нашем наблюдении при выполнении стандартного объема операции в виде тотальной гистрэктомии с придатками и оментэктомии также выполнялись следующие операции: тазовая перитонэктомия — 117, абдоминальная перитонэктомия — 35, аппендэктомия — 26, краевая резекция печени — 6, резекция тонкой кишки — 9, гемиколэктомия — 4, резекция сигмовидной кишки — 5, передняя резекция прямой кишки — 5, обструктивная резекция прямой кишки — 8.

**Заключение:** Таким образом, первичная циторедуктивная операция была выполнена нами у 83,8% больных раком яичников. При IIIc–IVb стадиях — доля полных и оптимальных первичных циторедукций составила 62,0%. Наибольший процент неоптимальных циторедукций наблюдался при HG-серозных карциномах и злокачественной опухоли Бреннера.

## ЭКСПРЕССИЯ ЦИРКУЛЯРНЫХ РНК ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ И ПОСТРОЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНОЙ СЕТИ ЦИРКУЛЯРНЫЕ РНК-МИКРОРНК-МАТРИЧНЫЕ РНК

С.А. Беглярадзе<sup>1</sup>, Р.И. Тамразов<sup>2</sup>, Э.Р. Мусаев<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Россия, Тюмень; 2. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** semanagiyeva@yandex.ru

**Цель:** Рак шейки матки (РШМ) остаётся одним из наиболее распространенных видов онкологии среди женщин во всем мире, и до сих пор отсутствуют эффективные и специфические биомаркеры для его диагностики и прогнозирования. В последние годы особое внимание уделяется изучению циркулярных РНК (циркРНК) как потенциальных новых диагностических, прогностических и терапевтических инструментов. В настоящем исследовании проведен углубленный биоинформатический анализ регуляторной сети взаимодействий между циркРНК, микроРНК (миРНК) и матричными РНК (мРНК) с целью выявления ключевых молекулярных процессов и биологических путей, связанных с развитием РШМ.

**Материалы и методы:** В ходе исследования были проанализированы данные экспрессии циркРНК (GSE102686), миРНК (GSE30656) и мРНК генов-мишеней (GSE9750), полученные из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO). Образцы плоскоклеточного рака шейки матки и нормального эпителия шейки матки были разделены на исследуемую и контрольную группы. Для более глубокого понимания функции циркРНК и их влияния на гены-мишени был выполнен анализ белок-белковых взаимодействий (PPI), а также проведен функциональный анализ по онтологии генов (GO) и путям Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG).

**Результаты:** В результате исследования было выявлено 105 дифференциально экспрессируемых циркРНК (ДЭЦ), 144 дифференциально экспрессируемых миРНК (ДЭМ) и 539 дифференциально экспрессируемых генов-мишеней (ДЭГ), связанных с РШМ. Также был выполнен функциональный анализ обогащения по GO и путям KEGG для ДЭГ. На основе данных о взаимодействиях циркРНК, миРНК и мРНК генов-мишеней, с использованием сетевого анализа PPI и функционального обогащения, были выявлены 3 циркРНК с повышенным уровнем экспрессии (hsa\_circ\_0000745, hsa\_circ\_0084927 и hsa\_circ\_0002762), 6 миРНК с пониженным уровнем экспрессии (hsa-miR-145, hsa-miR-876-3p, hsa-miR-1229, hsa-miR-182, hsa-miR-520h и hsa-miR-1252) и 9 ключевых генов, таких как ANGPT2, COL11A1, MEST, KIF20A, CLN6, FNDC3B, USP18, DLGAP5 и CXCL9, что свидетельствует об их потенциально важной роли в патогенезе РШМ.  
**Заключение:** Изучение регуляторной сети взаимодействий циркРНК-миРНК-мРНК имеет большое значение для пони-

мания механизмов онкогенеза РШМ. Обнаружение новых циркРНК как ключевых регуляторных молекул в данной сети открывает перспективы для разработки новых методов диагностики и таргетной терапии РШМ.

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

С. С. Лукина<sup>1</sup>, А. М. Бурдённий<sup>1</sup>, И. В. Пронина<sup>1</sup>, Е. А. Филиппова<sup>1</sup>, В. И. Логинов<sup>1</sup>, Т. П. Казубская<sup>2</sup>, Н. Е. Кушлинский<sup>2</sup>, Э. А. Брага<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** sveta\_sergeevna349@mail.ru

**Цель:** Изучить взаимосвязь между изменениями экспрессии днРНК SNHG6, SSTR5-AS1 и SEMA3B-AS1 и ДНК-метилированием их генов при раке яичников, а также оценить их потенциал в качестве молекулярных биомаркеров.

**Материалы и методы:** Для оценки уровня метилирования проводилась метил-специфичная ПЦР, а для определения уровней экспрессии предварительно проводилась обратная транскрипция с образованием кДНК матрицы с последующей ПЦР в реальном времени. В исследовании использовали выборку из 56 парных (опухоль/норма) образцов. Для оценки значимости различий между исследуемыми группами ( $p \leq 0.05$ ) были использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Спирмена для независимых событий (программная среда R 4.4.1).

**Результаты:** Показано не только значимое увеличение метилирования и снижение экспрессии исследуемых днРНК в опухолевой ткани, но и корреляция этих изменений с прогрессией опухоли. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнями метилирования и экспрессии для всех трех генов. Интересно отметить наличие положительных корреляций между уровнями метилирования различных генов, а также между уровнями их экспрессии, что может указывать на их участие в общих процессах канцерогенеза.

**Заключение:** Показано не только значимое увеличение метилирования и снижение экспрессии исследуемых днРНК в опухолевой ткани, но и корреляция этих изменений с прогрессией опухоли. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнями метилирования и экспрессии для всех трех генов. Интересно отметить наличие положительных корреляций между уровнями метилирования различных генов, а также между уровнями их экспрессии, что может указывать на их участие в общих процессах канцерогенеза.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

А. А. Сидорук<sup>1,2</sup>, Е. Е. Алексюк<sup>2</sup>, Г. Л. Абесадзе<sup>1</sup>, Ю. Е. Гавриш<sup>2</sup>, И. А. Григорьева<sup>1</sup>, З. Н. Ибрагимов<sup>1</sup>, Е. П. Фадеева<sup>1</sup>, Н. Э. Бондарев<sup>1,3</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, кафедра онкологии, Санкт-Петербург, Россия

**Эл. почта:** sidoruk\_ann@mail.ru

**Цель:** Изучить клиничко-морфологические особенности пограничных опухолей яичников (ПОЯ).

**Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили данные 63 прооперированных пациенток по поводу ПОЯ (средний возраст 48,6 лет) за период с 01.2021 г. по 07.2024 г. Проведен анализ медицинской документации, изучен морфологический материал. Больные распределены на 2 группы: 1 — женщины репродуктивного возраста 20–44 лет ( $n = 23$ ), 2 — пациентки в менопаузе 42–73 года ( $n = 40$ ).

**Результаты:** Число пациенток с повышением СА125 составляют 1/3 (20/63) от всех исследуемых больных. При III стадии и при гигантских ПОЯ наблюдались показатели 250,5–421 Ед/мл. Пиковые значения выявлялись среди больных с серозными ПОЯ, концентрация увеличивалась более чем в 10 раз.

Пациенткам репродуктивного возраста в 86,96% (20/23) выполнены органосохраняющие операции с этапами хирургического стадирования: лапароскопия — 65,22% (15/23), лапаротомия — 34,78% (5/23). Женщинам, реализовавшим репродуктивную функцию и в менопаузе проведено радикальное хирургическое лечение с хирургическим стадированием: эндовидеохирургически — 40% (16/40), открыто — 60% (27/40). Интраоперационный и послеоперационный периоды протекали без осложнений.

Большинство больных прооперировали на I стадии заболевания — 80,95% (51/63), на II — 12,7% (8/63), на III — 6,35% (4/63). Повторные операции после лечения в неспециализированных учреждениях выполнены у 11/63 (25,58%) пациенток с ПОЯ.

В исследовании чаще встречались серозная 57,14% ( $n = 36$ ) и муцинозная формы 23,81% ( $n = 15$ ), на долю остальных типов ПОЯ приходится 19,05% наблюдений. Неинвазивные импланты обнаружены у 7/63 больных и билатеральная локализация опухоли у 4/63 женщин только при серозном гистологическом типе.

Через 36 месяцев рецидивы выявлены в 2 случаях после органосохраняющего лечения, при IA и IC стадии заболевания в зоне резецированного яичника. Данным больным

проведено повторное хирургическое лечение радикального характера.

Менструальная функция сохранена у всех пациенток после органосохраняющих операций. У 1 женщины наступила спонтанная беременность через 10 месяцев после операции и завершилась срочными родами. В ближайшее время 3 пациентки планируют беременность.

**Заключение:** Данные мировой литературы и проведенного нами исследования свидетельствуют, что в большинстве случаев заболевание выявлено на ранней стадии, что позволило провести органосохраняющие операции женщинам репродуктивного возраста, в числе которых девять не имеют детей. Впоследствии данные пациентки могут планировать беременность. Адекватное хирургическое лечение, даже в органосохраняющем варианте, обеспечивает стойкую клиническую ремиссию.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЮЩЕЙСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖКТ, В ТЕРАПИИ МУЦИНОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

А.Г. Кедрова, Т.А. Гряян

**Место работы:** ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия

**Эл. почта:** greyantatev@gmail.com

**Цель:** Сравнить эффективность различных схем противоопухолевой лекарственной терапии у больных муцинозным раком яичников.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ лечения 26 пациенток с муцинозным раком яичников. Возраст больных находился в пределах 20–68 лет (медиана — 45,5 лет). BRCA- и MSI-статусы у всех пациенток, включенных в анализ, были отрицательными. Всем больным на первоначальном этапе было проведено циторедуктивное хирургическое лечение в сочетании со стандартной периоперационной платиносодержащей химиотерапией, которая оказалась малоэффективна, однако, 12 пациенток получали платиносодержащую терапию повторно. В дальнейшем, по поводу прогрессирования заболевания, которая в среднем наступала в течение 8–12 месяцев, пациентки переведены на бесплатиновые режимы (иринотекан, топотекан, паклитаксел, гемцитабин), а также схемы, традиционно применяющиеся в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в сочетании с бевацизумабом (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI). Выбор данных схем основывался на характерных особенностях муцинозного подтипа рака яичников, имеющего ИГХ-признаки: SEA+/-, CK7, CK20+/-, CA125+/-, что делает данный подтип гистологически, молекулярно и клинически уникальным среди других эпителиальных злокачественных опухолей

яичников. Также, известен значительно худший прогноз при рецидивировании и прогрессировании заболевания.

**Результаты:** Медиана сроков наблюдения за больными составила: 36,8 мес. Медиана безрецидивной выживаемости для цисплатина в монорежиме составила 3,8 мес.; для бесплатиновых монорежимов (иринотекан, топотекан, паклитаксел, гемцитабин) — 4,5 мес; для доксорубицина и паклитаксела в сочетании с производными платины — 7,1 мес и 8,3 мес соответственно; для схем на основе фторпиримидинов и бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и/или оксалиплатином — 14,5 мес ( $p < 0,05$ ). Наиболее длительный объективный ответ зафиксирован у одной пациентки в четвертой линии терапии, получившей 11 курсов по схеме FOLFOXIRI бевацизумаб и 28 последующих курсов поддерживающего лечения бевацизумабом в монорежиме без признаков прогрессирования заболевания.

**Заключение:** Результаты оценки лечения пациенток с муцинозным раком яичников в зависимости от схем лекарственной терапии продемонстрировали лучшую эффективность схем FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI в сочетании с бевацизумабом с точки зрения длительности контроля над заболеванием, что должно учитываться при планировании лечения данной группы больных уже в первой линии терапии. Поскольку муцинозный рак яичников и опухоли ЖКТ имеют сопоставимые патоморфологические и молекулярные особенности, вероятно, пациентки с муцинозным раком яичников могут получать пользу от эмпирических схем химиотерапии для опухолей желудочно-кишечного тракта, что уже продемонстрировано во второй и последующих линиях химиотерапии.

## МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ И РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

М.А. Анисимова, А.Н. Гайфуллина, Н.А. Новицкая, Л.Н. Щербакова

**Место работы:** МНОИ «Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Эл. почта:** manecha35@mail.ru

**Цель:** Анализ влияния модифицируемых и не модифицируемых факторов, вирусной нагрузки и типа вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска на развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки (РШМ).

**Материалы и методы:** В проспективное исследование была включена 131 женщина в возрасте от 21 до 65 лет. На основании результатов жидкостной цитологии (TBS — Terminology Bethesda System) были сформированы четыре группы пациенток. Первую группу составили пациентки с цитологическим заключением NILM ( $n = 66$ ), во вторую

группу были включены пациентки с LSIL (n = 27), третью группу составили пациентки с HSIL (n = 28), четвертая группа включала пациенток с РШМ (n = 10). Нами использовались следующие методы исследования: проспективное анкетирование, общеклинические, цитологические, ПЦР, кольпоскопические и гистологические методы.

**Результаты:** В результате проведенного статистического анализа выявлено, что пациентки с HSIL и РШМ были достоверно старше, чем пациентки из первой группы (NILM) ( $p = 0,001$ ). ВПЧ-тестирование методом ПЦР выявило достоверные различия в наличии высокоонкогенных типов вируса у пациенток с LSIL, HSIL и РШМ по сравнению с контрольной группой (88,9%, 85,7% и 100% против 56,1%  $p < 0,05$ ). Среди всех генотипов ВПЧ статистически значимая разница наблюдалась в частоте встречаемости ВПЧ 16 типа между пациентками с HSIL, РШМ и контрольной группой (24,2% против 53,6%, 90%,  $p < 0,05$ ).

При логистическом регрессионном анализе прогнозирования HSIL и РШМ были выделены следующие факторы: возраст старше 30 лет (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,0–14,1), курение (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,2–10,2), длительность половой жизни более 10 лет (ОШ 9,9; 95% ДИ 3,3–29,5), 4 и более половых партнера (ОШ 6,3; 95% ДИ 2,2–17,9), отсутствие барьерного метода контрацепции (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,6–10,5), 3 и более беременности (ОШ 7,0; 95% ДИ 1,7–29,5), персистенция и прогрессирующий уровень вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа (ОШ 7,0; 95% ДИ 1,7–29,5).

**Заключение:** К триггерным факторам развития (CIN) можно отнести ряд управляемых параметров: наличие вредных привычек, а именно употребление табака, большое количество половых партнеров, отсутствие барьерных методов контрацепции. Таким образом, одним из методом профилактики развития CIN является модификация образа жизни. Персистенция ВПЧ 16-го типа у пациенток старше 30 лет и/или с продолжительностью половой жизни более 10 лет, должна являться показанием для проведения дополнительного кольпоскопического исследования эпителия шейки матки с проведением прицельной биопсии для исключения HSIL и РШМ.

## ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАРЦИНОМАТОЗА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ — ОПЫТ, НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

А. В. Таратонов, В. В. Саевец, А. А. Мухин

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

**Цель:** Оценка безопасности применения комбинированных методов терапии с использованием ГИИХ при перитонеальном канцероматозе.

**Материалы и методы:** Исследование проведено на базе Челябинского Областного Клинического Центра Онкологии и Ядерной Медицины. Всего было проведено 101 сеанс ГИИХ. Возраст больных варьировал от 42 до 60 лет. Средний возраст пациентов составил  $51,4 \pm 2,6$  года. У всех пациенток был диагностирован рак яичников с III — IV ст.

**Результаты:** В 70 случаях была выполнена оптимальная циторедукция на первом этапе лечения, у 31 пациенток хирургическое лечение в объеме оптимальной и субоптимальной циторедукции выполнено после неoadьювантной ПХТ. Перфузия производилась по закрытой методике на аппарате Performer HT (Rand, Italy) с объемной скоростью 1000 мл в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенных в 7000 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия при высокой концентрации цитостатиков: цисплатина ( $100 \text{ мг/м}^2$ ), в условиях гипертермии ( $42^\circ\text{C}$ ). До проведения планируемого лечения с целью уточнения распространенности опухолевого процесса и оценки общего состояния пациентам были выполнены общие и биохимические анализы крови и мочи, ЭКГ, рентгенологические и ультразвуковые методы исследования, компьютерная томография, исследование опухолевых маркеров РЭА, СА19-9, СА125.

**Заключение:** Таким образом, интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия является безопасной и может выполняться у больных с канцероматозом брюшной полости в сочетании с циторедуктивным хирургическим вмешательством. Методика ГИИХ не рассматривается как альтернатива системной химиотерапии, отказ от проведения которой может быть обоснован только резистентностью опухоли к современным цитостатикам. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний и противопоказаний, а также оценки непосредственных и отдаленных результатов использования ГИИХ.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОНКОМАРКЕРОВ Ki-67, CD34, VGFR И p53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Я. С. Мамадалиева, Н. З. Бабажанова

**Место работы:** Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкентский областной филиал РСНПМЦО и Р, Ташкент, Республика Узбекистан  
**Эл. почта:** nigorazaripovna@mail.ru

**Цель:** Определение прогностической значимости онкомаркеров Ki-67, CD34, VEGFR и p53 у больных раком яичников для улучшения диагностики и прогноза заболевания. **Материалы и методы:** Проведено исследование на 40 пациентах с диагнозом рак яичников, из которых 20 (50%) имеют аденокарциному, а 20 (50%) — злокачественную гранулезоклеточную опухоль. Иммуногистохимическое исследование проводилось для оценки пролиферативной активности, ангиогенеза и мутационных изменений опухолевых образцов с целью оценки экспрессии Ki-67, CD34, VEGFR и p53.

**Результаты:** Высокий уровень Ki-67 был обнаружен у 70% пациентов с аденокарциномой, что связано с агрессивностью опухоли и более неблагоприятным прогнозом. В гранулезоклеточной опухоли высокий уровень Ki-67 был выявлен у 40% пациентов, что указывает на возможное повышение пролиферативной активности. При исследовании CD34 у 100% пациентов с аденокарциномой отмечена высокая сосудистая плотность, свидетельствующая о высоком уровне ангиогенеза и агрессивности опухоли.

В гранулезоклеточной опухоли также наблюдается выраженная сосудистая сеть, что указывает на активный ангиогенез. Высокая экспрессия p53 (> 60%) была выявлена у 50% пациентов с аденокарциномой, что связано с наличием мутаций и неблагоприятным прогнозом. В гранулезоклеточной опухоли уровни p53 были менее выражены, что может свидетельствовать о меньшей вероятности мутационных изменений. Высокий уровень VEGFR был выявлен у 40% пациентов в обеих группах, что указывает на развитие сосудистой сети.

**Заключение:** Онкомаркеры Ki-67, CD34, VEGFR и p53 имеют значимую прогностическую ценность при раке яичников. Высокие значения Ki-67 и p53 ассоциируются с агрессивным течением болезни и ухудшением прогноза. Повышенная экспрессия CD34 и VEGFR указывает на активный ангиогенез, что также связано с агрессивностью опухоли. Эти маркеры могут быть полезны для оценки прогноза и планирования лечения рака яичников, способствуя персонализированному подходу в терапии и улучшению результатов лечения.

## ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА IN SITU (AIS ПО СИСТЕМЕ TBS)

О.Г. Григорук<sup>1,2</sup>, Т.А. Москвина<sup>1</sup>, И.В. Вихлянов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кемеровский госу-

дарственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

**Эл. почта:** cytolakod@rambler.ru

**Цель:** Оценить возможности цитологического метода диагностики аденокарциномы in situ шейки матки в соответствии с системой Бетесда (The Bethesda System — TBS) в работе практикующего цитолога.

**Материалы и методы:** Ретроспективно проведен анализ результатов цитологического исследования мазков шейки матки 112 пациенток, обследованных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» за 2023 г. с аномальными изменениями железистого эпителия. Оценка цитологического материала проводилась в соответствии с системой Бетесда (2014). Помимо традиционного цитологического исследования, в некоторых наблюдениях применяли метод жидкостной цитологии с использованием процессора ThinPrep™ (Hologic). Окрашивали препараты по методу Паппенгейма, Папаниколау, а также гематоксилином-эозином.

При оценке эффективности цитологической диагностики в качестве «золотого стандарта» использовали результаты гистологических исследований с учётом клинико-anamnestических сведений. Используя информацию канцер-регистратора диспансера, результаты гистологического исследования и молекулярно-генетические данные, проводили окончательное суждение о каждой пациентке с применением методов доказательной медицины.

**Результаты:** В течение года общее количество пациенток с забором материала из шейки матки на цитологическое исследование составило 14730. Аденокарцинома определена у 84 (0,57% от числа всех пациенток) женщин. Из них эндоцервикальная аденокарцинома диагностирована у 22 пациенток, в числе которых 4 пациентки с эндоцервикальной аденокарциномой in situ (AIS) (0,03%). Цитологически в наблюдениях эндоцервикальной аденокарциномы in situ была установлена «эндоцервикальная аденокарцинома» без подклассификации "in situ". Пациентки отличались более молодым возрастом — от 40 до 59 лет ( $47,75 \pm 7,14$ ). В препаратах отмечали атипичные клетки цилиндрической сигарообразной формы. Клетки образовывали розеткоподобные палисадообразные структуры с потерей признака «пчелиных сот». Полиморфные ядра клеток овальные или вытянутые, гиперхромные с равномерно распределенным хроматином. Нуклеолы мелкие, во многих клетках не видны. Фон препаратов чистый, опухолевый диатез не отмечен. При гистологическом исследовании было проведено определение ВПЧ-статуса опухоли, в двух из которых положительная реакция на 16 тип, у одной на 18 и 31 типы. В одном наблюдении ВПЧ-статус — отрицательный. **Заключение:** Использование классификации Бетесда (The Bethesda System — TBS) определяет цитологические возможности диагностики эндоцервикальной аденокарциномы in situ шейки матки. Эндоцервикаль-

ная аденокарцинома *in situ* по нашим данным составила 0,03% от числа всех пациенток с цитологическим исследованием.

### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ Ki-67 И p53 КАК ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМАМИ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ

Н.З. Бабажанова, Я.С. Мамадалиева, Д.А. Нишанов

**Место работы:** Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкентский областной филиал РСНПМЦО и Р, Ташкент, Республика Узбекистан  
**Эл. почта:** nigorazaripovna@mail.ru

**Цель:** Определить прогностическую ценность маркеров Ki-67 и p53 для предсказания ответа на терапию и исходов у пациентов с аденокарциномой яичников.

**Материалы и методы:** В исследование были включены 68 пациентов с аденокарциномой яичников различных гистологических типов (серозный — 34 пациента, эндометриоидный — 19 пациентов, муцинозный — 15 пациентов) и стадий (I — 9 пациентов, II — 19 пациентов, III — 21 пациента, IV — 20 пациентов). Иммуногистохимическое исследование было проведено у 40 из них для определения уровня экспрессии маркеров Ki-67 и p53. Образцы опухолевых тканей были получены из биопсий и хирургических резекций. Оценка экспрессии маркеров осуществлялась количественно с использованием процентной оценки и интенсивности окрашивания. Клинический ответ на терапию оценивался по стандартным критериям, включая прогрессирование болезни, стабилизацию состояния и регресс опухоли.

**Результаты:** Высокий уровень экспрессии Ki-67 ( $\geq 50\%$ ) был выявлен у 22 из 40 пациентов. Эти пациенты продемонстрировали выраженную пролиферативную активность опухоли. У пациентов с высоким уровнем Ki-67 70% показали положительный ответ на химиотерапию, в то время как среди пациентов с низким уровнем Ki-67 (18 пациентов) этот показатель составил 50%. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем Ki-67 отмечалось значительное уменьшение объема опухоли более чем на 50% и увеличение общей выживаемости на 20%. Высокий уровень экспрессии p53 ( $\geq 60\%$ ) был обнаружен у 18 из 40 пациентов. Эти пациенты имели неблагоприятный прогноз. У пациентов с высоким уровнем p53 только 40% показали положительный ответ на терапию, в то время как у пациентов с низким уровнем p53 (22 из 40) этот показатель достигал 65%. При этом у пациентов с высоким уровнем p53 отмечалось более высокое прогрессирование болезни (50% по сравнению с 30% у пациентов с низким уровнем p53) и снижение общей выживаемости на 25%.

**Заключение:** Оценка экспрессии маркеров Ki-67 и p53 имеет высокую прогностическую ценность для прогнозирования ответа на терапию и индивидуализации лечения у пациентов с аденокарциномой яичников. Комбинированное использование этих маркеров позволяет более точно определить пациентов, которые, вероятно, получат наибольшую пользу от стандартных терапевтических схем, и может способствовать более целенаправленному подходу в лечении, улучшая общие результаты терапии.

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ, ПОЛУЧИВШИХ ПАЛЛИАТИВНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ № 2 ОБЛАСТНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «СМОЛЕНСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» В 2019–2021 ГОДАХ

В.И. Соловьев, Д.В. Черноярова, М.М. Федосова

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия  
**Эл. почта:** fedosovamasha2003@gmail.com

**Цель:** Оценить целесообразность проведения паллиативной химиотерапии для улучшения качества жизни и её продолжительности у больных ЗНО яичников.

**Материалы и методы:** Выполнено одномоментное ретроспективное исследование, заключающееся в изучении официальной учетно-отчетной медицинской документации пациенток с ЗНО яичников за период 2019 по 2021 гг. в областном государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Смоленский областной онкологический диспансер» (ОГБУЗ СООКД). Статистическая обработка результатов включала методы описательной статистики и проводилась с помощью MS Excel 10.

**Результаты:** Проведена оценка качества жизни у 41 пациентки с ЗНО яичников, которые получили паллиативную химиотерапию в условиях ХТО номер 2 ОГБУЗ СООКД в 2019–2021 годах. Лечение проведено пациентам в возрасте от 30 до 90 лет. Средний возраст составил 65 лет. Наибольший удельный вес (33,6%) пришелся на возрастную категорию 61–70 лет. С каждым годом сохраняется тенденция к уменьшению числа больных раком яичников, получивших ПХТ. Среди сельского заболеваемость женщин больных раком яичников намного ниже (34,2%), чем в городах (65,8%).

Несмотря на возраст и наличие сопутствующих патологий, всем больным исследуемой группы была проведена химиотерапия в полном объеме. Хотя лечение носило паллиативный характер, полный ответ на химиотерапию составил 61,1%, частичный ответ (стабилизация)

был зафиксирован в 14,6%, прогресс — у 24,3%. После завершения паллиативной химиотерапии 56% женщин были не способны выполнять тяжелую работу, а только легкую или сидячую (I б ESOG). Больше половины женщин (61%), не смотря на тяжесть заболевания, продолжали работать.

Инвалидность 1 группы была установлена у 19,5% исследуемых женщин, большинство из которых были полностью ограничены в своей повседневной деятельности и к 2021 году в связи со значительной степенью распространения процесса скончались, инвалидность 2 группы — у 29,3% женщин, инвалидность 3 группы — у 51,2% пациенток. Одногодичная выживаемость составила 100%, трехгодичная выживаемость — 73,2% (наибольшая в 2019 году — 39%), пятигодичная выживаемость в 2019 году — 26,8% женщин.

**Заключение:** 1. Зная, что наибольший удельный вес пришелся на возрастную группу 61–70 лет, необходимо увеличить кратность обследований женщин этих возрастов до 1 раза в год. 2. С учетом данных исследований можно констатировать, что проведение паллиативной химиотерапии способствует сохранению качества жизни и увеличению ее продолжительности. 3. Проводить паллиативную химиотерапию при ЗНО яичников целесообразно.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ВСЕГО ТЕЛА ПРИ КАРЦИНОСАРКОМЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Т.М. Литвинова<sup>1</sup>, Ю.А. Осипова<sup>2</sup>, А.А. Вареник<sup>2</sup>,  
С.А. Демидова<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь; 2. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь

**Эл. почта:** doctor.litvinova@gmail.com

**Цель:** Использовать для диагностики метастазов и послеоперационных осложнений у больных с гистологически верифицированной карциносаркомой эндометрия (КСЭ) современный метод магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела с определением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и оценить возможности данного метода.

**Материалы и методы:** В исследование включено 17 больных с КСЭ, у 47,1% из которых был правильно поставлен диагноз до операции, а у остальных (52,9%) — только после удаления матки. Во всех случаях наличие злокачественной опухоли было верифицировано гистологическим методом и подтверждено иммуногистохимическим исследованием. Возраст пациенток варьировал от 36 до 80 лет, с медианой равной 70. Карциносаркома I стадии диагностирована

у 8 (47,1%) женщин, II — одной (5,9%), III — 7 (41,1%), IV — одной (5,9%). КСЭ при поступлении в стационар была резектабельна у 13 (76,4%) больных, у 2-х (11,8%) — опухоль удалось прооперировать только после проведения неoadъювантного лечения, состоящего из 3-х курсов полихимиотерапии, а у 2-х (11,8%) женщин использовали только комплексный метод без хирургического вмешательства. Наличие у 52,9% женщин при поступлении на лечение рака эндометрия или саркомы тела матки связано с тем, что обследование этих больных проводилось по национальным стандартам РБ, где использовали в качестве основных методов раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала, а также экоскопию органов брюшной полости и малого таза, информативность которых намного ниже, чем гистологическое исследование опухоли, локализованной в матке, и МРТ-ДВИ. Поскольку КСЭ, как наиболее агрессивная злокачественная опухоль эндометрия, может давать метастазы в любые органы и ткани, было решено в послеоперационном периоде при окончательной верификации диагноза использовать новый современный метод МРТ-ДВИ всего тела с определением ИКД.

На 12–14 сутки после операции 13 больным, имеющим гистологический и иммуногистохимический ответы, в которых было доказано наличие карциносаркомы эндометрия, выполняли МРТ-ДВИ всего тела с определением в отдельных случаях показателя ИКД. Остальным 4 пациентам, лечение которых начиналось с полихимиотерапии, МРТ-ДВИ всего тела проводили для оценки ее эффективности. Исследование осуществлялось в Минском городском клиническом онкологическом центре на томографе GE Optima 450W с напряженностью магнитного поля 1,5Т и Philips Ingenia 3Т по методике, предложенной в 2012 г. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова. Пациента, лежащего на спине, сканировали от основания черепа до средней 1/3 бедра.

**Результаты:** В исследование включено 17 больных с КСЭ, у 47,1% из которых был правильно поставлен диагноз до операции, а у остальных (52,9%) — только после удаления матки. Во всех случаях наличие злокачественной опухоли было верифицировано гистологическим методом и подтверждено иммуногистохимическим исследованием. Возраст пациенток варьировал от 36 до 80 лет, с медианой равной 70. Карциносаркома I стадии диагностирована у 8 (47,1%) женщин, II — одной (5,9%), III — 7 (41,1%), IV — одной (5,9%). КСЭ при поступлении в стационар была резектабельна у 13 (76,4%) больных, у 2-х (11,8%) — опухоль удалось прооперировать только после проведения неoadъювантного лечения, состоящего из 3-х курсов полихимиотерапии, а у 2-х (11,8%) женщин использовали только комплексный метод без хирургического вмешательства. Наличие у 52,9% женщин при поступлении на лечение рака эндометрия или саркомы тела матки связано с тем, что обследование этих больных проводилось по национальным стандартам РБ, где использовали в качестве ос-

новых методов раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала, а также экоскопию органов брюшной полости и малого таза, информативность которых намного ниже, чем гистологическое исследование опухоли, локализованной в матке, и МРТ-ДВИ. Поскольку КСЭ, как наиболее агрессивная злокачественная опухоль эндометрия, может давать метастазы в любые органы и ткани, было решено в послеоперационном периоде при окончательной верификации диагноза использовать новый современный метод МРТ-ДВИ всего тела с определением ИКД.

На 12–14 сутки после операции 13 больным, имеющим гистологический и иммуногистохимический ответы, в которых было доказано наличие карциносаркомы эндометрия, выполняли МРТ-ДВИ всего тела с определением в отдельных случаях показателя ИКД. Остальным 4 пациентам, лечение которых начиналось с полихимиотерапии, МРТ-ДВИ всего тела проводили для оценки ее эффективности. Исследование осуществлялось в Минском городском клиническом онкологическом центре на томографе GE Optima 450W с напряженностью магнитного поля 1,5Т и Philips Ingenia 3T по методике, предложенной в 2012 г. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова. Пациента, лежащего на спине, сканировали от основания черепа до средней 1/3 бедра.

**Заключение:** Метод МРТ-ДВИ всего тела целесообразно использовать в послеоперационном периоде у больных с наиболее агрессивным гистотипом рака эндометрия — карциносаркомой, диагноз которой может быть поставлен только после хирургического вмешательства и дополнительно подтвержден иммуногистохимическим исследованием. Для отличия злокачественного процесса от доброкачественного необходимо определять ИКД.

Предлагаемый для исследования в послеоперационном периоде больных карциносаркомой эндометрия метод МРТ-ДВИ всего тела считается безопасным и имеет мало противопоказаний, к которым относят наличие в организме человека кардиостимулятора, инородных металлических предметов и клаустрофобия.

## ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ИЗОЛИРОВАННЫЕ МЕТАСТАЗЫ В СЕЛЕЗЕНКУ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Н.А. Огнерубов<sup>1</sup>, Т.С. Антипова<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 2. АО «КЗ1 Сити» ОП ПЭТ Центр, Москва, Россия

**Эл. почта:** ognerubov\_n.a@mail.ru

**Цель:** Представить случаи изолированного вторичного поражения селезенки при эпителиальном раке яичников.

**Материалы и методы:** Под наблюдением находились 3 больных раком яичников III стадии, в возрастном диапазоне 42–62 года, медиана 52,7 года, с гистологически подтвержденным диагнозом. Всем пациентам на этапах лечения и динамического наблюдения выполнялась ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ.

**Результаты:** Всем пациентам по поводу серозной папиллярной аденокарциномы яичников на первом этапе было проведено циторедуктивное вмешательство в оптимальном и субоптимальном вариантах с последующей адъювантной полихимиотерапией в количестве 6–8 циклов. По окончании лечения уровень СА125 составил в среднем 18,5 ЕД/мл. В дальнейшем, в процессе динамического наблюдения, через 12,17 и 24 месяцев (медиана 17,7 месяца) с помощью УЗИ органов брюшной полости в селезенке были выявлены очаговые образования без четких границ, кистозно-солидного характера. В двух случаях они локализовались в нижнем полюсе, а у одной пациентки — в верхнем. Концентрация СА125 в среднем, была 28,6 ЕД/мл.

Поданным ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в паренхиме селезенки без экстракапсулярного распространения в указанных отделах располагались опухоли размерами 1,5 × 2 см, 1,2 × 1,8 и 2,0 × 2,7 см. Величина стандартизированного коэффициента максимального накопления радиофармпрепарата SUV<sub>max</sub> колебалась от 10,2 до 12,4, медиана 11,2. Других признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено. Учитывая изолированный характер метастатического поражения, всем больным была выполнена спленэктомия. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлены метастазы серозной папиллярной аденокарциномы G3. В послеоперационном периоде проводилась полихимиотерапия по схеме TP с бевацизумабом. При динамическом наблюдении, медиана 15 месяцев, признаков возврата заболевания у всех пациентов не выявлено.

**Заключение:** Изолированные паренхиматозные метастазы рака яичников в селезенку встречаются редко. Тщательное динамическое наблюдение с использованием современных методов медицинской визуализации позволяет своевременно выявить на ранних стадиях возврат заболевания. ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой является альтернативным методом диагностики метастатического поражения селезенки. Медиана длительности латентного периода до клинического дебюта составляет 17,7 месяца. Основным методом лечения изолированных метастазов в селезенку является хирургический в объеме спленэктомии с последующей химиотерапией. Он позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ПРЕДИКЦИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И. А. Дудина<sup>1</sup>, Е. М. Кольцова<sup>2,3</sup>, И. Е. Нигматуллина<sup>1</sup>, Я. С. Ахмадиярова<sup>1</sup>, О. В. Косташ<sup>1</sup>, А. А. Чанкина<sup>1</sup>, Д. Л. Строяковский<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, Россия  
**Эл. почта:** miss.rowe@yandex.ru

**Цель:** Оценить эффективность теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предикции венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), получающих лекарственное лечение в условиях стационара отделения химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62.

**Материалы и методы:** В окончательный анализ включены 343 больных солидными ЗНО. Медиана наблюдения — 6,5 месяца. Анализ крови на тромбодинамику проводился на анализаторе тромбодинамики (ООО «Гемакор», Россия). Для статистического анализа использовали U-критерий Манна–Уитни (несвязанные выборки), ранговый критерий Вилкоксона (связанные выборки). Результаты считали значимым при  $p < 0,05$ . Для оценки чувствительности результатов теста тромбодинамика к клиническим исходам использовали ROC-анализ.

**Результаты:** При медиане наблюдения 6,5 месяца ВТЭО были зарегистрированы у 47 пациентов (14%): 20 случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, 19 — тромбоза легочной артерии (2 — в сочетании с диагностированным ТГВ), 8 — тромбозы других вен. Вероятно, большее количество тромбозов в исследуемой когорте связано как с более углубленным инструментальным исследованием, так и с включением более отягощенных пациентов (требовалось лечение в стационаре). На момент возникновения ВТЭО 28 пациентов (60%) имели 0–1 балл по шкале Khorana, 17 (36%) — 2 балла по шкале Khorana и 2 пациента — 3 балла. Баллы, рассчитанные по шкале Khorana, не являлись достоверными предикторами ВТЭО по данным ROC-анализа. У 90% пациентов наблюдалась выраженная гиперкоагуляция в точке до регистрации тромбоза согласно параметру V тромбодинамики. Кроме того, у 60% наблюдались спонтанные сгустки, что говорит о высокой степени выраженности гиперкоагуляционного процесса. Скорость роста сгустка V была оценена в группах с/без зарегистрированных ВТЭО. В группе с ВТЭО параметр V, измеренный в точке перед регистрацией ВТЭО, достоверно больше сдвинут в сторону гипер-

коагуляции, по сравнению с группой без зарегистрированных ВТЭО. ROC-анализ параметра V показал, что данный параметр является достоверно чувствительным к тромботическим событиям ( $AUC\ 0,71$ ;  $p < 0,001$ ). ROC-анализ данных тромбодинамики показал, что значение параметра V выше 40,7 мкм/мин является достоверным предиктором тромботического события и позволяет классифицировать группы с чувствительностью 60% и специфичностью 78%. Относительный риск тромбоза, рассчитанный с применением данного кат-оффа, составляет 2,54 (95%CI 1,6–4,1;  $p < 0,001$ ).

**Заключение:** Тромбодинамика — перспективный метод предикции ВТЭО у больных солидными ЗНО. В соответствии с полученными данными, метод обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью по сравнению со шкалой Khorana. Использование данного метода позволяет выделить группу больных с высоким риском ВТЭО, но имевших невысокий балл по шкале Khorana, которые также являются кандидатами для назначения профилактической антикоагулянтной терапии.

## ■ ОНКОУРОЛОГИЯ

### ОСЛОЖНЕНИЯ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С КИШЕЧНОЙ ДЕРИВАЦИЕЙ МОЧИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРЕТЕРОИЛЕАЛЬНЫМИ АНАСТОМОЗАМИ

Д. И. Румянцева, Э. М. Мамижев, Н. Ф. Кротов, Н. А. Щекутеев, А. К. Носов

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** shinigami.rdi@gmail.com

**Цель:** Оценка эффективности модифицированной методики формирования уретероилеоанастомозов (УИА) в качестве профилактики послеоперационных ассоциированных с УИА осложнений.

**Материалы и методы:** На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ в период с января 2012 по октябрь 2023 года было выполнено 465 РЦЭ с кишечной деривацией. В ходе ретроспективного анализа пациенты были распределены на две группы: I (n285) группа традиционной техники формирования УИА, II (n180) группа модифицированной техники. Клинико-демографические особенности групп сравнивали с использованием t-критерия и критерия Хи-квадрат. Многофакторный логистический регрессионный анализ и многофакторный регрессионный анализ Кокса были выполнены для определения вероятности развития осложнений, ассоциированных с УИА.

**Результаты:** Обе группы были сопоставимы по клинико-демографическим особенностям. Общая частота осложнений, связанных с УИА, была несколько ниже во II группе, чем в группе традиционной техники (15%, против 16%,  $P < 0,001$ ). Поздние осложнения, связанные с УИА, наблюдались достоверно ниже в группе модификации (2,7% против 4,2%,  $P < 0,001$ ), при этом во II группе значительно реже требовались повторные оперативные вмешательства. В многопараметрическом анализе в группе модифицированной техники вероятность развития УИА-ассоциированных осложнений была значительно ниже, чем в группе традиционной техники (отношение шансов [OR] = 0,809, 95% доверительный интервал [CI] 0,799–0,819;  $P < 0,001$ ).  
**Заключение:** Приведённая модифицированная техника формирования УИА может быть достаточно эффективной для уменьшения рисков развития УИА-ассоциированных осложнений.

### ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СОСУДОВ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА (ГОЯ)

Э. М. Мамижев, А. Г. Караханова, Н. Ф. Кротов, Д. И. Румянцева, Н. А. Щекутеев, А. К. Носов

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** [mamijev@mail.ru](mailto:mamijev@mail.ru)

**Цель:** Изучение частоты вариантов развития анатомии сосудов и выявление эффективности 3D-реконструкции сосудов перед забрюшинной лимфаденэктомией (ЗЛАЭ) при ГОЯ.

**Материалы и методы:** Проведён ретроспективный анализ 407 пациентов с ГОЯ, прооперированных на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в период с 2013 по 2023 гг. Исследована контрольная группа из 401 пациента с иными онкологическими заболеваниями. После 2018 г. перед каждой ЗЛАЭ (лапаротомия n155 (67,4%); лапароскопия n75 (32,6%)) выполнялась компьютерная томография (КТ) с 3D-реконструкцией для оценки наличия сосудистой аномалии и уменьшения интраоперационных рисков.

**Результаты:** Выявлена достоверная зависимость между группами в наличии дополнительных сосудов ( $p = 0,001$ ). Медиана длительности ЗЛАЭ  $217,2 \pm 0,72$  мин. Отмечена достоверная зависимость увеличения времени операции при наличии дополнительных сосудов ( $p < 0,05$ ). По КТ инвазия опухоли в стенку сосуда/тромбоз НПВ имелись у 60 пациентов (26,1%)/36 (15,7%), но при интраоперационной оценке истинный тромбоз подтвердился только у 24 (10,4%) пациентов. Повреждение дополнительных почечных сосудов отмечалось у 36 (15,7%) пациентов. Интраоперационная кровопотеря достоверно зависела от повреждения дополнительных сосудов ( $p < 0,05$ ). Внедрение КТ с 3D-реконструкцией сосудов значимо снижало

частоту развития сосудистых осложнений ( $p = 0,015$ ) и общий риск операции ( $p = 0,031$ ). С 2018 г. отмечено снижение интраоперационного повреждения дополнительных сосудов ( $p = 0,017$ ), а также снижение клинически значимого ( $> 1000$  мл) кровотечения ( $p = 0,003$ ).

**Заключение:** Использование КТ с 3D-реконструкцией перед ЗЛАЭ достоверно снижает риски повреждения сосудов, что в свою очередь влияет на объём кровопотери, а также на продолжительность операции.

### ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЗАБРЮШИННАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ (ЛС-ЗЛАЭ) У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА (ГОЯ)

Э. М. Мамижев, Н. Ф. Кротов, Д. И. Румянцева, Н. А. Щекутеев, А. К. Носов

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** [mamijev@mail.ru](mailto:mamijev@mail.ru)

**Цель:** Оценить влияние лапароскопического доступа в ходе ЗЛАЭ у пациентов с ГОЯ на показатели онкологических и функциональных результатов.

**Материалы и методы:** С 2014 по 2023 г. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» ЗЛАЭ выполнена 189 пациентам, включая 67 лапароскопических операций больным диссеминированными ГОЯ после химиотерапии. Медиана возраста  $33 \pm 9,1$  года. Пациенты с семиномой составили 9%, несеминомой — 91%. Распределение по стадиям: IA ст. — 5 (7,46%); IB — 3 (4,48%); IS — 5 (7,46%); IIA — 31 (46,27%); IIB — 18 (26,87%); IIC — 5 (7,46%). К группе хорошего прогноза IGCCCG отнесены 47 пациентов (70,15%), промежуточного — 17 (25,37%), неблагоприятного — 3 (4,48%) больных. Размеры забрюшинных лимфоузлов по максимальному длиннику в аксиальной плоскости: до 2 см — у 26 (38,8%) пациентов; до 3 см — 24 (35,8%); до 4 см — 14 (21%); до 5 см — 1 (1,4%); до 6 см — 2 (3%). Согласно КТ: регрессия  $< 50\%$  с уменьшением размеров до 2 см отмечена у 50 (74,6%); до 3 см — 17 (25,4%).

**Результаты:** 10-летняя ОВ 67 больных 96,3%. Медиана ОВ  $35,9 \pm 5,7$  мес. БРВ 94,4% с медианой развития местного рецидива через 19,8 мес. Прогрессирование наступило в 6 (9%) случаях. Медиана до прогрессирования  $18,4 \pm 3,6$  мес. У 6 (9%) пациентов выполнена метастазэктомия после ЗЛАЭ: головной мозг 2 (3%) и легкие 4 (6%). Достоверного влияния метастазэктомии на ОВ ( $p < 0,91$ ), БРВ ( $p < 0,93$ ) и время до прогрессирования ( $p < 0,65$ ) — не выявлено. Медиана длительности ЛС ЗЛАЭ  $195 \pm 75,9$  мин. Средняя кровопотеря  $380 \pm 159$  мл. Отмечена тенденция к уменьшению частоты развития осложнений ( $p = 0,032$ ) и значимое уменьшение риска повторной операции ( $p = 0,031$ ) после накопления опыта ЛС-вмешательств, а также введения стратегии fast track с 2017 года.

**Выводы:** ЛС-ЗЛАЭ позволяет достичь аналогичных лапаротомии онкологических результатов, а также приводит к уменьшению потребности в обезболивании в послеоперационном периоде, ранней реабилитации, повышая эстетические свойства и существенно сокращая сроки госпитализации.

### **ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ И ЭМБОЛИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПРОТОКОВ ПОД КОНТРОЛЕМ ПЛОСКОДЕТЕКТОРНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (ПДКТ) — ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОРЕИ ПОСЛЕ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ**

Э. М. Мамижев, П. В. Балахнин, Н. Ф. Кротов, Д. И. Румянцев, В. И. Малькевич, Н. А. Щекутеев, А. К. Носов

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

**Эл. почта:** [mamijev@mail.ru](mailto:mamijev@mail.ru)

Частота развития послеоперационной лимфорей до 30%. Помимо ощущения субъективного дискомфорта пациента нарастающая лимфорей сопровождается обезвоживанием организма, гипопроотеинемией и развитием иммунологической дисфункции. Консервативное лечение является эффективным у большинства пациентов, однако при частых рецидивах и обильной непрекращающейся лимфорей необходимо перейти к хирургическому этапу лечения.

**Цель исследования:** Определить эффективность интранодальной лимфангиографии с чрескожной лимфатической эмболизацией как метода лечения лимфорей.

**Материалы и методы:** На базе центра по лечению герминогенных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Петрова Н. Н.» проведено два успешной интранодальной паховой лимфангиографии с последующей чрескожной транслюмбальной пункцией и эмболизацией поясничного лимфатического ствола на стороне повреждения под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) у пациентов с герминогенными опухолями яичка после забрюшинной лимфаденэктомии, осложненной массивным хилезным асцитом. В обоих случаях у 54-летнего и 38-летнего мужчин спустя две недели после операции был установлен диагноз «стойкий хилезный асцит объемом > 2 литров», сохраняющийся более 1 месяца.

**Результаты:** В обоих случаях было достигнуто стойкое купирование осложнения со значительным улучшением качества жизни пациентов.

**Заключение:** Интранодальная лимфангиография с чрескожной лимфатической эмболизацией является на сегодняшний день перспективным и эффективным методом лечения обильной послеоперационной лимфорей.

### **АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ И СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ В МОДИФИЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ SOSH МПКР**

Д. В. Семенов<sup>1,2</sup>, Р. В. Орлова<sup>1,2</sup>, В. И. Широкопад<sup>3</sup>, С. В. Кострицкий<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия  
**Эл. почта:** [sema.69@mail.ru](mailto:sema.69@mail.ru)

**Цель:** Изучить влияние циторедуктивных операций и системной терапии у больных МПКР в модифицированной модели SOSH.

**Материалы и методы:** В нашем ретроспективном анализе мы изучили влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости, а также проанализировали прикладное значение модифицированной модели по SOSH в отношении исходов системной терапии 1 и 2 линии у больных МПКР в зависимости от групп прогноза.

**Результаты:** Медиана ОВ при выполнении ЦНЭ в подгруппах неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSH составила 29 и 24, 15,9 и 13 месяцев соответственно ( $p = 0,02$  и  $p = 0,28$ ), а при выполнении метастазэктомии 21,8 и 18,9, 28 и 18,5 месяцев соответственно ( $p = 0,114$  и  $p = 0,093$ ). При проведении системной терапии 1 линии у больных МПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSH отмечена разница в ответах у больных промежуточного ( $p = 0,032$  и  $p = 0,011$ ) и неблагоприятного прогноза по SOSH ( $p = 0,037$  и  $p = 0,0079$ ) при применении иммунотерапии. При проведении системной терапии 2 линии у больных МПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSH отмечена разница в ответах у больных неблагоприятного прогноза по SOSH при таргетной терапии ( $p = 0,014$  и  $p = 0,003$ ), при применении иммунотерапии в первой и второй линии промежуточного ( $p = 0,032$  и  $p = 0,011$ ), ( $p = 0,039$  и  $p = 0,017$ ) и неблагоприятного прогноза по SOSH ( $p = 0,037$  и  $p = 0,0079$ ), ( $p = 0,042$  и  $p = 0,042$ ).

**Заключение:** В проведенном нами исследовании выявлены статистически значимые различия в показателях ОВ в подгруппе неблагоприятного прогноза у больных МПКР в зависимости от выполнения ЦНЭ ( $p = 0,02$ ). При проведении иммунотерапии отмечена разница в ответах в первой и второй линии у больных МПКР промежуточного ( $p = 0,032$  и  $p = 0,011$ ), ( $p = 0,039$  и  $p = 0,017$ ) и неблагоприятного прогноза по SOSH ( $p = 0,037$  и  $p = 0,0079$ ), ( $p = 0,042$  и  $p = 0,042$ ).

## ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ IV СТАДИИ ЗА 6-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

А. С. Плешкова, Е. П. Белоглазова, В. В. Петкау

**Место работы:** ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

**Эл. почта:** Anna\_45\_98@mail.ru

**Цель:** Оценить отдаленные результаты лечения светлоклеточного почечноклеточного рака (ПКР) IV стадии в реальной клинической практике.

**Материалы и методы:** С 2017 по 2022 гг. в Свердловской области диагноз рак почки IV стадии установлен 1416 пациентам, из них 299 (21,1%) пациентам диагноз установлен посмертно. 881 больному (62,2%) после установления диагноза специализированное противоопухолевое лечение не проводилось из-за тяжелого общего состояния, выраженной сопутствующей патологии, отказа пациента или по другим причинам. Проведено ретроспективное исследование, в котором приняли участие пациенты, получившие медицинскую помощь в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» с 2017 по 2022 гг. Наблюдение осуществлялось до 01 июня 2024 г. Медиана времени наблюдения составила 40 месяцев. Информация получена на основании записей в региональной медицинской информационной системе ОНКОР.

В исследовании приняли участие 236 человек с IV стадией ПКР, исключены пациенты с наличием второго злокачественного новообразования. 17 больным (7,2%) было проведено только оперативное лечение, 116 (49,2%) — хирургическое и лекарственное лечение, 103 (43,6%) — только системное противоопухолевое лечение. Хирургическое лечение включало нефрэктомия либо резекцию почки, с одновременным или отсроченным удалением метастазов у 33 пациентов. Ввиду малочисленности группа больных, которым выполнена только операция, была исключена из последующего анализа. Половозрастная характеристика больных: мужчины — 175 человек (74,2%), женщины — 61 (25,8%), средний возраст —  $61,1 \pm 8,7$  лет.

**Результаты:** За время наблюдения зарегистрировано 148 случаев смерти (62,7%). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 18,5 мес. При этом медиана ОВ у пациентов с хирургическим и лекарственным лечением составила 25,5 месяца, а в группе только лекарственного лечения — 11,5 месяца. Одногодичная ОВ в группе комплексного лечения составила 75,9%, в группе только лекарственного лечения — 49,5%, двухгодичная ОВ — 56,9% и 37,9% соответственно. Полученные результаты коррелируют с данными литературы. У пациентов США и Канады с генерализованным ПКР в группе благоприятного прогноза 2-летняя ОВ составляет 75%, промежуточного прогноза — 53%, неблагоприятного прогноза — 7%. В Республике Беларусь медиана ОВ пациентов с IV стадией ПКР

после радикальных операций составляет 27,4 месяца, а 1- и 3-летняя ОВ — 81,6% и 40,9% соответственно.

**Заключение:** Различия в группах по показателям ОВ, вероятно, связаны с отбором больных для хирургического лечения. Это пациенты с неотягощенным соматическим состоянием, относящиеся чаще к группе благоприятного или промежуточного прогноза по IMDC. Неудовлетворительные показатели ОВ в группе лекарственной терапии обусловлены тем, что часть пациентов начали лечение ещё до широкого внедрения в практику таргетной терапии и терапии ингибиторами контрольных точек.

## КАЧЕСТВО АВТОМАТИЧЕСКОЙ СЕГМЕНТАЦИИ 3D-МОДЕЛЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В НАБЛЮДЕНИЯХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГРАДИЕНТА НАКОПЛЕНИЯ КОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А. А. Измайлова<sup>1</sup>, П. В. Глыбочко<sup>1</sup>, Ю. Г. Аляев<sup>1</sup>, Д. В. Бутнару<sup>1</sup>, Е. В. Шпот<sup>1</sup>, Е. С. Сирота<sup>1</sup>, М. М. Черненький<sup>1</sup>, И. М. Черненький<sup>1</sup>, Д. Н. Фиев<sup>1</sup>, А. В. Проскура<sup>1</sup>, А. В. Коньшев<sup>1</sup>, А. А. Жолдубаев<sup>1</sup>, Х. М. Исмаилов<sup>1</sup>, Р. К. Шурыгина<sup>1</sup>, С. А. Амрахов<sup>1</sup>, И. П. Саркисян<sup>1</sup>, А. Д. Гуркина<sup>1</sup>, В. Н. Павлов<sup>2</sup>, И. Р. Кабиров<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

**Эл. почта:** Izmailovaa20@gmail.com

**Цель:** Оценить влияние градиента накопления контрастного вещества в артериальной и венозной фазах МСКТ на качество 3D-построений в автоматизированной системе "NephroAI".

**Материалы и методы:** Ретроспективно проанализированы DICOM данные артериальной и венозной фаз МСКТ с контрастированием 100 пациентов с новообразованиями паренхимы почки. На основании данных МСКТ выполнялось 3D-моделирование патологического процесса в автоматическом режиме с помощью веб-сервиса "NephroAI". 3D-модели проверяли на правильность сегментации новообразования паренхимы почки с оценкой качества в артериальной и венозной фазе при помощи программы "3D Slicer". Проанализировано 1193 снимка. Оценка выполнена методом линейного регрессионного анализа.

**Результаты:** Среднее количество накопленного рентгеноконтрастного вещества в артерии в венозную фазу исследования ( $p = 0,002$ ,  $rs = 0,009$ ) и медиана накопленного рентгеноконтрастного вещества в артерии в венозную фазу исследования ( $p = 0,001$ ,  $rs = 0,01$ ).

**Заключение:** Качество построений 3D-моделей патологического процесса зависит от времени записи венозной фазы МСКТ. При раннем снятии контраст остается в аорте и артериях и не полностью контрастирует нижнюю полую и почечные вены.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ днРНК LINC00886, MAFG-DT, MALAT1 И MEG3 В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ

И.В. Пронина, Э.А. Брага

**Место работы:** ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия  
**Эл. почта:** zolly\_sten@mail.ru

**Цель:** Светлоклеточный почечноклеточный рак (скПКР) является с частотой до 60–85% от всех видов рака почки. Он имеет агрессивное течение и высокую частоту метастазирования (25–30%). В настоящее время примерно треть случаев скПКР диагностируется случайно при профилактическом обследовании, таким образом, заболеваемость запущенными формами и смертность от скПКР остаются высокими. Выше-сказанное делает актуальным поиск новых молекулярных маркеров скПКР. Такими маркерами могут стать длинные некодирующие РНК (днРНК), участвующие в регуляции и сигнальных путей в клетках за счет прямого и опосредованного взаимодействия с белками или кодирующими их мРНК. Целью исследования было определение уровня экспрессии днРНК LINC00886, MAFG-DT, MALAT1 и MEG3 в опухоли и нормальной ткани при скПКР и анализ возможности использования этих днРНК в качестве диагностических и прогностических маркеров.

**Материалы и методы:** В исследовании использовались парные образцы РНК, выделенные из 74 первичных опухолей с подтвержденным диагнозом скПКР и прилежащих гистологически нормальных тканей почки, из архива лаборатории. В работу брали только РНК с индексом целостности RIN > 7 по результатам капиллярного электрофореза на приборе Qsep1-Plus (BioOptic, Тайвань). Анализ экспрессии проводили методом количественной ОТ-ПЦР на приборе CFX96 Bio-Rad (США). В качестве референсных генов использовали B2M и ACTB. Статистический анализ проводили с применением многофакторного ANOVA теста. Изменения экспрессии считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты:** Выявлено снижение экспрессии четырех исследованных днРНК в опухоли по сравнению с нормой ( $p \leq 0,05$ ), причем экспрессия LINC00886 была снижена в 3,70 раз, MAFG-DT — в 2,62 раза, MALAT1 — в 5,08 раз, а MEG3 — в 31,77 раз. Связи изменения экспрессии MAFG-DT, MALAT1 и MEG3 с размером опухоли, наличием метастазов в лимфоузлы, отдаленным метастазированием, а также клинической стадией не выявлено. Для LINC00886 пока-

зано снижение экспрессии в 4,10 раз при малом размере опухоли (T1 по TNM классификации), однако для опухолей большего размера достоверного снижения экспрессии не выявлено. Соответственно, для LINC00886 показано снижение экспрессии в 5,41 раз уже на первой клинической стадии, хотя на более поздних стадиях разница в уровнях экспрессии LINC00886 в ткани опухоли и гистологически нормальной ткани пораженной почки составляет 2,5–3,0 раза при  $p > 0,05$ .

**Заключение:** Таким образом, днРНК LINC00886, MALAT1 и MEG3 могут быть предложены в качестве диагностических маркеров скПКР при биопсии почки. Сравнение уровней экспрессии LINC00886 в опухоли и гистологически неизменной прилежащей ткани, полученных при хирургическом лечении, может служить прогностическим маркером — чем меньше разница в уровнях экспрессии, тем менее благоприятен прогноз.

Исследование выполнено при поддержке госзаданием № FGFGU-2022-0007 Министерства науки и высшего образования РФ ФГБНУ «НИИОПП».

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПИИ РАДИЕМ-223 У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МКРРПЖ) В ГАУЗ НО «НИИКО «НИЖЕГОРОДСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

Т.А. Свеклина

**Место работы:** ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия  
**Эл. почта:** sveklina@mail.ru

**Цель:** Определить линию терапии с наибольшим потенциалом достижения 5–6 инъекций радия-223 в рамках рутинной клинической практики у пациентов с МКРРПЖ.

**Материалы и методы:** Пациенты с РПЖ, наблюдающиеся в ГАУЗ НО НИИКО «НОКОД» получают терапию радием-223 с 2021 года. На сегодняшний день 60 пациентов с МКРРПЖ и изолированными костными метастазами получили терапию радием-223. Медианный возраст пациентов на момент начала терапии радием-223 составил 67 лет. Перед началом лечения пациенты проходили стандартное диагностическое обследование, включающее обязательные лабораторные показатели, остеосцинтиграфию, а также КТ 4-х зон (ОГК, ОБП, ЗП и ОМТ) для исключения висцеральных метастатических очагов. Показатель Глисона варьировался в промежутке от 7 до 10 баллов. Диапазон линий терапии, в которой назначался радий-223, составил от 2 до 6 линии. Подавляющее большинство пациентов получили лечение во второй линии — 27 (45%) пациентов, 22 (37%) — в третьей линии терапии соответственно.

**Результаты:** Из 60 пациентов результаты применения радия-223 оценены у 57 больных, 3 пациента на данный момент продолжают курс терапии радием-223. Полный курс лечения (6 введений) получили 38 (63%) пациентов, 17 (28%) больным лечение прервано по различным причинам. Из 49 пациентов, получивших радий-223 во 2 или 3 линиях (81,2% от общего количества пациентов), курс из 5–6 инъекции получили 38 пациентов (77,5% пациентов получивших терапию во 2 и 3 линиях). У 10 больных лечение отменено в связи с прогрессированием заболевания в процессе терапии.

**Заключение:** Таким образом, остеотропная радионуклидная терапия радием-223 является одним из эффективных методов терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с костными метастазами. Наибольший потенциал для достижения полного курса терапии у пациентов, получающих радий-223 во 2-й и 3-й линиях лечения. Для более детальной оценки показателей эффективности и безопасности терапии радием-223 требуется дополнительное время для наблюдения.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ ЛЕНВАТИНИБА И ПЕМБРОЛИЗУМАБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ В ПРОГНОСТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННОЙ ПОДГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ

О.А. Стативко<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, В.А. Черняев<sup>1</sup>, М.В. Волконский<sup>2</sup>, Н.И. Польшина<sup>3</sup>, М.Х. Салпагаров<sup>3</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>2</sup>, Л.Г. Жукова<sup>3</sup>, М.Ю. Федянин<sup>4</sup>, И.И. Андреяшкина<sup>3</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия; 4. ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия  
Эл. почта: olesya\_stativko@mail.ru

**Цель:** Оценить эффективность лечения пациентов с метастатическим раком почки с прогностически неблагоприятными факторами.

**Материалы и методы:** Критериями включения в проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии ленватинибом и пембролизумабом были: метастатический рак почки без предшествующей терапии, любой гистологический тип независимо от группы прогноза по IMDC при значительной опухолевой нагрузке или выраженных клинических симптомах. Под значительной опухолевой нагрузкой понимали множественные висцеральные метастазы, метастазы, расположенные в критически значимых анатомических областях (головной мозг, брюшина, костные метастазы с объемным мяг-

котканым компонентом с риском сдавления спинного мозга, болевым синдромом). Ключевыми конечными точками были частота объективных эффектов (ЧОО), глубина эффекта, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ), нежелательные явления (НЯ).

**Результаты:** В период с мая 2022 года по май 2024 года в исследование включены 54 пациента, из них 40 (74,1%) мужчин. Медиана возраста — 61 год (35–76 лет). У 8 пациентов был папиллярный рак (14,8%) и у трех пациентов — хромобластный рак (5,6%). Саркоматоидный компонент представлен в 4 случаях светлоклеточного рака (7,4%). На момент начала лечения у 25 пациентов (46%) было значимое снижение функционального статуса — у 18 пациентов (33,3%) статус Карнофски 70%, у 7 пациентов (13,0%) — 60% или ниже. В половине случаев у пациентов было 3 или более органов, пораженных метастазами. Метастазы в костях выявлены в 48,1% случаев, в печени — в 37% случаев, по брюшине — 9,3%, в головном мозге — 7,4% случаев. ЧОО составила 38% (1 — полный ответ, 18 — частичный ответ). Медиана глубины эффекта составила 25% (от –100% до 28%). При медиане наблюдения 9,4 месяца у 20 пациентов отмечено прогрессирование заболевания. Медиана ВБП составила 17,3 месяца (95% ДИ 8,5–26,2), 9-месячная ВБП — 61,3%. Медиана продолжительности жизни не достигнута, 9-месячная ОВ составила 73%. Медиана ВБП при индексе Карнофски 60% и менее составила всего 5,1 месяца по сравнению с 17,3 месяца у пациентов с индексом 70–100% ( $p = 0,01$ ). НЯ  $\geq 3$  степени зарегистрированы в 48,1% случаев, включая 2 летальных исхода.

**Заключение:** Комбинация ленватиниба и пембролизумаба сохраняет эффективность в прогностически отягощенной подгруппе пациентов с несветлоклеточным гистотипом и большим объемом метастатического процесса. Эффективность комбинации значимо снижается у пациентов с низким функциональным статусом.

### ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОМИКИ В ПРОГНОЗЕ МОРФОЛОГИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ

А.В. Конышев<sup>1</sup>, П.В. Глыбочко<sup>1</sup>, Ю.Г. Аляев<sup>1</sup>, Д.В. Бутнару<sup>1</sup>, Е.В. Шпоть<sup>1</sup>, Е.С. Сирота<sup>1,2</sup>, А.В. Проскура<sup>1</sup>, Д.Н. Фиев<sup>1</sup>, М.М. Черненький<sup>1</sup>, И.М. Черненький<sup>1</sup>, А.Р. Аджиев<sup>1</sup>, А.А. Измайлова<sup>1</sup>, И.П. Саркисян<sup>1</sup>, И.А. Кузнецов<sup>2</sup>, П.В. Бочкарев<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. Институт урологии и репродуктивного здоровья человека «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 2. ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании РАН», Одинцово, Россия  
Эл. почта: urokulez@yandex.ru

**Цель:** Оценить возможности радиомикрии DICOM данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)

брюшной полости с контрастированием в прогнозе морфологии новообразований паренхимы почки.

**Материалы и методы:** Ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 241 пациента с новообразованиями паренхимы почки. Во всех наблюдениях проведены органосохраняющие пособия из лапароскопического доступа. Больным выполнено 3D моделирование патологического процесса на основании МСКТ с целью определения тактики хирургического лечения. По результатам гистологии: 60 (24,8%) доброкачественные опухоли; 181 (75,1%) — почечно-клеточный рак (ПКР): светлоклеточный вариант ПКР, 131 (54,3%), хромофобный вариант ПКР 21 (8,7%), и папиллярный вариант ПКР 29 (12%) пациентов. Радиомический анализ состоял из нескольких этапов: первично 3D модели новообразований сегментированы в ручном режиме из трехмерных построений патологического процесса; на втором этапе оценены 300 текстурных признаков и рассчитаны 3 характеристики формы; на последнем этапе для прогноза морфологии и точности классификации использован алгоритм машинного обучения «Метод опорных векторов».

**Результаты:** Точность прогноза ангиомиолипомы 85% при использовании параметров «возраст», «пол», «оценка совместного распределения больших длин серий с более низкими значениями уровня серого значений GLRLM». Точность прогноза онкоцитомы: 82%: параметры «первый дециль интенсивности серого», «второй дециль интенсивности серого», «локализация образований почки слева/справа», «20% усеченное среднее интенсивности серого», «5% усеченное среднее значений GLCM», «отношения площади поверхности к объему фигуры».

**Папиллярный вариант ПКР:** 86% точности — параметры «мода интенсивности серого», «оценка левого фокуса Гауссовского распределения квадратов значений GLCM с нулевой диагональю», «оценка двухполярного многомерного Гауссовского распределения квадратов значений GLCM с нулевой диагональю», «индекс массы тела». Светлоклеточный вариант ПКР: 72% точности — «корреляция по энтропии значений GLCM», «эксцесс значений GLCM», «максимальный модуль отклонения среднего значения GLCM», «максимальный модуль отклонения медианы по значениям GLCM», «максимальное значение в значениях GLCM».

**Хромофобный вариант ПКР:** 80% точности — «оценка двухфокусного многомерного Гауссовского распределения квадратов значений GLCM с нулевой диагональю», «обратная разность квадратов значений GLCM с нулевой диагональю (нормализованная)», «обратный момент разности квадратов значений GLCM с нулевой диагональю (нормализованный)», «обратная разность энергии значений GLCM», «оценка правого фокуса Гауссовского распределения квадратов значений GLCM с нулевой диагональю», «сумма энтропии значений GLCM».

**Заключение:** Радиомический анализ DICOM данных МСКТ брюшной полости с контрастированием продемонстрировал удовлетворительное качество моделей прогноза

для дифференциальной диагностики основных морфологических видов новообразований паренхимы почки.

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ: ОПЫТ ФЕДЕРАЛЬНОГО СТАЦИОНАРА ПОСЛЕДНИХ 10-ЛЕТ

М. В. Беркут<sup>1</sup>, А. М. Беляев<sup>1</sup>, Р. М. Хизриев<sup>2</sup>, А. К. Носов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
Эл. почта: [berkutv91@gmail.com](mailto:berkutv91@gmail.com)

**Цель:** Оценить влияние факторов предоперационного или послеоперационного лечения на показатели 10-летней общей (ОВ), опухоль-специфической (ОсВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости при выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ).

**Материалы и методы:** В ретроспективный анализ вошли результаты хирургического лечения пациентов с диагнозом РМП, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова за период с января 2012 по декабрь 2021 года. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике №32/355 от 23.12.2020 г. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

**Результаты:** Финальному анализу данных были подвергнуты 455 случаев РЦЭ. Среди вариантов предшествующей терапии было выявлено 29 (6,4%) случаев лучевой терапии (ЛТ) по поводу локализованного или распространенного РМП и 27 (5,9%) случаев внутривезикулярной БЦЖ-терапии. Предшествующая ЛТ проводилась при всех клинических стадиях заболевания, различия были статистически незначимыми ( $p = 0,501$ ). Предшествующая БЦЖ терапия проводилась в основном для мышечно-неинвазивного РМП высокого риска — 19 случаев (70,3%) и только для 8 (29,7%) пациентов при мышечно-инвазивном процессе. Неoadъювантная лекарственная терапия (НТ) назначалась у 107 (23,5%) случаев, адъювантная терапия (АТ) была проведена еще у меньшего числа пациентов — 49 (10,8%) случаев.

При анализе влияния возраста пациентов (до 59 лет, 60–74 года и старше 75 лет) на проводимое лечение установлено: НТ в основном проводилась пациентам до 75 лет ( $p = 0,010$ ), при этом только 6 (1,3%) пациентов > 75 лет смогли получить НТ; при проведении АТ значимых различий не выявлено ( $p = 0,112$ ). Установлены следующие показатели 10-летней выживаемости: ОВ составила 52,1% (95% ДИ: 42,5–60,9), ОсВ — 62,9% (95% ДИ: 52,8–71,5) и 10-летняя БРВ — 44,1% (95% ДИ: 34,8–53,0).

Выполнен факторный анализ влияния вариантов предшествующей терапии и АТ на показатели выживаемости.

Для ОВ не выявлено факторов, значимо влияющих на общую летальность ( $p = 0,14$ ). В отношении ОсВ наиболее значимым фактором, оказавшим влияние на риск летального исхода, оказалось проведение ЛТ: ОР 0,62 (95% ДИ: 0,38–1,00;  $p = 0,05$ ), однако с пограничным уровнем достоверности. При анализе БРВ наиболее значимым фактором риска установлен факт ЛТ: ОР 2,84 (95% ДИ: 1,70–4,70;  $p < 0,001$ ). Проведение НТ или АТ не повлияло на изменение риска летального исхода или рецидива заболевания. **Заключение:** При анализе факторов, влияющих на показатели выживаемости, установлено, что факт проведения ЛТ, как самостоятельного варианта лечения, увеличивает риск рецидива рака мочевого пузыря после радикального хирургического лечения в 2,84 раза ( $p < 0,001$ ). Необходим дополнительный подгрупповой анализ для выявления факторов, снижающих эффективность сальважной РЦЭ.

## ВЛИЯНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М. В. Беркут<sup>1</sup>, А. М. Беляев<sup>1</sup>, Р. М. Хизриев<sup>2</sup>, А. К. Носов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Эл. почта:** berkutv91@gmail.com

**Цель:** Оценить показатели 10-летней общей (ОВ), опухолю-специфической (ОсВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости при выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ) в зависимости от патоморфологической стадии (ПС) заболевания рака мочевого пузыря (РМП).

**Материалы и методы:** В ретроспективный анализ вошли результаты хирургического лечения пациентов с диагнозом РМП, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова за период с января 2012 по декабрь 2021 года. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике №32/355 от 23.12.2020 г. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

**Результаты:** Финальному анализу данных были подвергнуты 455 случаев РЦЭ, которая выполнялась при всех категориях клинической стадии, однако в подавляющем большинстве случаев — по поводу мышечно-инвазивного РМП — у 376 пациентов (82,63%). Среди них пациенты со II клинической стадией составили 167 (36,7%) случаев, с местно-распространенным процессом «IIIА–IVА» стадии — 200 (43,9%) случаев, и 9 операций (2,0%) были выполнены при метастатическом РМП. Изменение стадии заболевания по результатам патоморфологического исследования было установлено у 246 (54,0%) пациентов, при этом

в большинстве отмечено повышение стадии заболевания — 159 (34,9%) случаев, в основном за счет стадий «IIIА–IVВ». У ряда пациентов, в том числе на фоне неoadъювантной терапии, было установлено достижение ответа на лечение в виде стадии «pT0–I» у 111 (24,2%) случаях.

10-летняя ОВ в зависимости от установленной ПС составила: наибольшая для стадии «pT0–1» 75,3% (95% ДИ: 59,8–85,5), и наименьшая для стадии «IVА» 24,9% (95% ДИ: 9,4–44,1) и «IVВ» — 0%. При регрессионном анализе установлено снижение риска летальности на 48,0% для стадии заболевания «pT0–1»: ОР 0,52 (95% ДИ 0,27–1,00;  $p = 0,049$ ), а выявление «IVА» и «IVВ» стадий наоборот значимо ( $p < 0,001$ ) повышало риск летальности. 10-летняя ОсВ установлена наибольшая для стадии «урT0–1» 86,4% (95% ДИ: 70,1–94,1) и наименьшая для стадии «IVА» 27,6% (95% ДИ: 10,5–48,0) и для пациентов «IVВ» — 0%. Регрессионный анализ установил значимое влияние на снижение риска смерти от прогрессии РМП при выявлении «pT0–1»: ОР 0,33 (95% ДИ: 0,13–0,84;  $p = 0,020$ ), при этом выявлении «IVА» повышало риск в 4,21 раза ( $p < 0,001$ ), а для стадии заболевания «IVВ» в 8,88 раза ( $p < 0,001$ ).

За 10-летний период наблюдения наивысшие значения БРВ выявлены для «II» стадии 54,0% (95% ДИ: 36,8–68,4), «pT0–1» 47,2% (95% ДИ: 18,1–71,9), а наименьшие для «IVА» 22,2% (95% ДИ: 7,6–41,5) и «IVВ» (95% ДИ: 1,3–61,3). При этом среди стадий заболевания значимо снижающий риск рецидива не выявлено и все стадии отличные от «pT0–1» и «II» достоверно ( $p < 0,001$ ) повышали риск рецидива в 2–11 раз. Проведение неoadъювантной терапии при стадии заболевания «pT0–1» составило 40 (36,0%) случаев ( $p = 0,007$ ) в сравнении с другими стадиями, что значимо повлияло на выявление данной стадии заболевания (ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,6–6,4;  $p = 0,001$ ).

**Заключение:** Результаты 10-летнего наблюдения показали, что выживаемость после РЦЭ зависит от ПС рака мочевого пузыря: наивысшие показатели наблюдаются при стадиях «pT0–1», а наименьшие — при стадиях «IVА» и «IVВ», с приоритетом для раннего выявления и значительным влиянием неoadъювантной терапии на улучшение исходов.

## АНАЛИЗ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

С. В. Аверьянова, С. В. Вертянкин

**Место работы:** ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия

**Эл. почта:** svtshkvor@mail.ru

**Цель:** Изучить модели лечения и клинические исходы при метастатической почечно-клеточной карциноме в условиях региональной онкологической службы.

**Материалы и методы:** В ретроспективный анализ истории заболевания включены данные 116 пациентов МПКР, получивших в первой линии терапии комбинации ИО + ИО (ипи + ниво;  $n = 23$ , 20%); ИО + ИТК (пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб, пембролизумаб + ленватиниб, кабозантиниб + ниволумаб;  $n = 27$ , 23%) или ИТК монотерапию (кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб или акситиниб;  $n = 66$ , 57%) в период с 1 января 2020 г. по 01 июня 2024 г. в Саратовском онкологическом диспансере. Проанализированы максимальный достигнутый ответ на терапию (МДО), время до неудачи терапии (ВНТ), выживаемость терапии (вероятность продолжения терапии) через 12 мес. и общая выживаемость (ОВ) во взаимосвязи с видом терапии. Анализ результатов проведен с использованием методов описательной статистики и выживаемости по Kaplan–Meier.

**Результаты:** Средний возраст когорты составил 67 лет (межквартильный разброс 59,5–74,4), 72% пациентов мужского пола, 85% имели светлоклеточный гистологический вариант, 76,7% пациентов принадлежали группе промежуточного или неблагоприятного прогноза по шкале Международного консорциума баз данных по метастатическому почечноклеточному раку (IMDC). Медианы времени наблюдения для групп пациентов ИО + ИО, ИО + ИТК и ИТК монотерапии составили 15 мес., 13,5 мес. и 17 мес. соответственно. Медиана времени до неудачи терапии не достигнута в группе терапии ИТК + ИО.

В группе двойной иммунотерапии медиана времени до неудачи терапии составила (11,0 мес., 95% ДИ 8,0–17,0), что численно выше в сравнении с аналогичным показателем в группе монотерапии ИТК (8,0 мес., ДИ 95% 6,0–11,0), но без статистически значимого различия ( $p = 0,075$ ). Вероятность продолжения терапии 1 линии через 12 мес., достоверно выше в когорте пациентов, кто получал иммуно-таргетные комбинации (65%) в сравнении с ИО + ИО (40%) и ИТК (35%). Частота объективного ответа в 1 линии терапии составила 30,4% в группе терапии ИО + ИО, 37,0% в группе ИО + ИТК и 21,2% в группе монотерапии ИТК, полные ответы не наблюдались. Прогрессирующее заболевание наблюдалось у 17,4% пациентов в группе ИО + ИО, у 11,1% в группе ИО + ИТК и 21,2% в группе ИТК. Медиана ОВ для группы терапии ИТК составила (37,0 мес., 95% ДИ 23–47). Медианы времени ОВ для групп терапии ИО + ИО и ИО + ИТК не достигнуты. Ограничения исследования включают ретроспективный дизайн и ограниченное время последующего наблюдения.

**Заключение:** При планировании терапии МПКР следует учитывать, что популяция пациентов, кому назначаются комбинированные схемы в условиях региональной онкологической службы, существенно отличается от включенной в регистрационные исследования, где доля пациентов группы неблагоприятного прогноза не превышала 20%. В реальной популяции в когортах терапии ИТК + ИО и ИО + ИО доля пациентов группы неблагоприятного прогноза составила 48,1% и 26,1% соответственно.

Показатели ранней эффективности для комбинированной терапии 1 линии превосходят результаты монотерапии ИТК. Выявлено численное превосходство в медиане времени до неудачи терапии в группе двойной иммунотерапии (11,0 мес., 95% ДИ 8,0–17,0) в сравнении с монотерапией ИТК (8,0 мес., ДИ 95% 6,0–11,0) без статистически значимого различия ( $p = 0,075$ ). Выживаемость терапии 1 линии через 12 мес., достоверно выше в когорте пациентов, кто получал иммуно-таргетные комбинации (65%,  $p < 0,05$ ) в сравнении с ИО + ИО (40%) и ИТК (35%). При сравнении результатов эффективности следует учитывать характеристику пациентов, кто получил монотерапию ИТК. В выборке присутствует большая доля пациентов из группы хорошего прогноза (30,3%) в сравнении с теми пациентами, кто получил терапию ИО + ИО (13,0%) или ИО + ИТК (14,8%). Большинство пациентов (55%) из групп промежуточного и плохого прогноза получили мультикиназный ингибитор кабозантиниб в 1 линии и сохранялся потенциал для использования иммунотерапии во 2 линии, которая была назначена у 44% пациентов. Таким образом, медиана ОВ для всей группы терапии ИТК составила 37,0 мес., что численно превышает значения ОВ, которые наблюдались до широкого внедрения современных ИТК и иммуноонкологических препаратов в рутинную клиническую практику.

Ограниченная длительность наблюдения не позволяет сравнить показатели общей выживаемости в зависимости от вида комбинированной терапии 1 линии, недостаточно данных для анализа эффективности 2 линии после комбинированной терапии, в связи с чем запланирован повторный анализ при большей медиане наблюдения.

## ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В. Мыслевцев, Е.А. Соколов, К.О. Цеденова, А.С. Полякова, Д.Н. Греков, С.С. Лебедев, А.В. Шабунин

**Место работы:** ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия  
**Эл. почта:** moi2003@mail.ru

**Цель:** Оценка эффективности и переносимости иммунотерапии в 1-й и последующих линиях метастатического рака мочевого пузыря (мРМП) в реальной клинической практике, в рамках Центра Амбулаторной Онкологической Помощи (ЦАОП).

**Материалы и методы:** В анализ включили 30 пациентов мРМП получивших иммунотерапию Пембролизумабом в 1-й и последующих линиях с 2021 г. по 2024 г. Средний возраст 69,9 (44–92) лет. Цистэктомия выполнили 10 (30%) пациентам. Метастазы в л/у диагностировали у 19 (63,3%), легких — 10 (30%), в костях — 7 (23,3%), в печени — 7 (23,3%); в головном мозге — 1 (3,3%); Метастазы

в 2 и более органах диагностировали у 14 (46,7%); Папиллярный уротелиальный рак 27 (90%) пациентов, плоскоклеточный — 1 (3,3%), светлоклеточный — 1 (3,3%), переходноклеточный — 1 (3,3%). НС у — 23 (76,6%). PDL позитивный статус выявлен у 13 (43,3%), не оценен — 16 (53,3%), в 1 (3,3%) случае отрицательный. В 1-й линии лечения Пембролизумаб получили — 15 (50%); 2-й линии — 15 (50%). Все пациенты получали иммунотерапию как самостоятельный режим терапии. Статус ECOG > 2 на момент начала иммунотерапии у 18 (60%) пациентов.

**Результаты:** Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на иммунотерапии 1-й линии Пембролизумабом составила — медиана 7,2 мес.; медиана общей выживаемости (ОВ) составила 11 мес. Медианы ВБП и ОВ на иммунотерапии 2-й линии составили 3,3 мес. и 6 мес., соответственно. При оценке частоты объективных ответов: в 1 линии — частичный ответ (ЧО) — у 5 (30%), стабилизация (СЗ) — у 7 (50%); прогрессирование (ПЗ) — у 3 (20%) больных; в 2 линии ЧО — у 3 (20%), СЗ — у 6 (40%); ПЗ — у 6 (40%) больных.

Контроль над заболеванием был достигнут у 21 (70%) пациентов. Достоверное влияние на риски прогрессирования и смерти оказывало наличие метастазов в печени. Также выявлено влияние продолжительности ВБП на ОВ у PDL позитивного статуса. Нежелательные явления 3–4 ст. (Сахарный диабет, Пульмонит, Гепатит, Нарушения ритма) зарегистрировали у 4 (13%); отмена терапии. За время наблюдения умерло от прогрессирования — 22 (73%) пациентов.

**Заключение:** В реальной клинической практике отмечается преобладание больных старшей возрастной группы (73,3% — > 65 лет), с коморбидным фоном (ECOG > 2 у 60%) и распространенной болезнью (от 2 зон метастазирования у 46,7%), не смотря на это иммунотерапии 1-й и 2-й линии мРМП демонстрирует сопоставимые результаты по эффективности и переносимости с проведенными клиническими исследованиями. Достижение объективных ответов улучшает показатели выживаемости больных.

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ КАБОЗАНТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

И. С. Усольцева, А. Б. Суняйкин, Э. Л. Парсаданова, С. С. Старцев

**Место работы:** ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия  
**Эл. почта:** Inessau1984@gmail.com

**Цель:** Оценка эффективности и безопасности терапии кабозантинибом в различных линиях пациентов с метастатическим почечноклеточным раком и роли междисциплинарного подхода в улучшении переносимости проти-

воопухоловой терапии в реальной клинической практике в Сахалинской области.

**Материалы и методы:** Исследование носило ретроспективный характер. В анализ были включены данные 34 пациентов, проживающих в Сахалинской области, которым был установлен и подтвержден диагноз метастатического почечноклеточного рака и применялся кабозантиниб в качестве противоопухоловой терапии. Сбор данных осуществлялся с октября 2020 года по сентябрь 2024 года. В первой линии терапии кабозантиниб получали 16 пациентов (при этом в 56% случаев — в комбинации с ниволумабом); во 2 линии терапии — 9 пациентов, в 3 линии терапии — 6 пациентов, 4 линии — 3 пациента. Данная терапия была назначена в соответствии с российскими практическими рекомендациями. Средний возраст больных составил 61,5 (41–78) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 76% и 24%, соответственно. На момент начала терапии соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group у 32% пациентов соответствовал ECOG 0, ECOG 1–35%, ECOG 2–32%, ECOG 3–2%. В подавляющем большинстве случаев (88%) был выявлен светлоклеточный вариант почечноклеточного рака, в 11% случаев — папиллярный вариант, в 1% — гистологический вариант не уточнен. В 6% случаях подтверждена саркоматоидная дифференцировка. Произведен анализ популяции пациентов по локализации метастатического поражения. Метастатический процесс был зарегистрирован преимущественно в легких у 73% пациентов, лимфатических узлах у 38%. Поражение костей наблюдалось в 29%, надпочечников в 20%, печени — 26%, головного мозга — 12% случаев. В целом у 82% больных зафиксированы множественные, сочетанные метастазы. Предшествующая нефрэктомия была выполнена в 70% случаев. Прогноз определялся по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). К группе благоприятного прогноза отнесены 17% пациентов, промежуточного — 32% и неблагоприятного — 20%. Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (1–24) месяца.

76% пациентов, включенных в данный анализ, исходно имели сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистую патологию (ГБ (70,5%), ХСН (26%)), хронические гепатиты (15%), ХБП (15%), сахарный диабет (17%), хроническую анемию легкой и средней степени (20%). Средний индекс коморбидности (Charlson Comorbidity Index, CCI) — 9,6.

**Результаты:** В ходе анализа была проведена оценка эффективности проводимой терапии по критериям RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Проанализирована глубина достигнутых ответов: в 1-й линии терапии у 12% зафиксирована стабилизация заболевания, у 20% — частичный ответ, 3% — полный ответ, 3% — прогрессирование. В группе пациентов, получавших кабозантиниб во 2 линии терапии, подтверждена стабилизация у 12%, частичный объективный ответ у 3% и полный ответ в 3% наблюдений; прогрессирование зафиксировано у 12% пациентов. В поздних линиях терапии (3): частичный объективный ответ — 9%, стабилизация 12% и прогрессирование заболевания у 6% паци-

ентов. Двум больным оценка ответа не проводилась ввиду короткого периода наблюдения. Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у большинства (73%) больных на таргетной терапии кабозантинибом.

Нежелательные явления различной степени тяжести на фоне применения кабозантиниба наблюдались у 82% пациентов, среди которых на долю III–IV ст. пришлось 32% случаев.

АГ 1–4 степени развилась у 4 пациентов, с уменьшением либо купированием НЯ, в половине случаев — при помощи редукции дозы кабозантиниба. У 44% пациентов наблюдались НЯ со стороны ЖКТ, которые уменьшены либо купированы в 73% случаев. Отмена терапии была произведена одному пациенту по причине некупируемой желудочно-кишечной токсичности. Ладонно-подошвенный синдром наблюдался у 14% пациентов и потребовал редукции дозы кабозантиниба для купирования. Астения была нежелательным явлением на терапии у 17% пациентов, в половине случаев доза кабозантиниба также была снижена. Следует отметить, что консультации терапевта/кардиолога были проведены подавляющему числу больных, что способствовало принятию коллегиального решения о сопутствующей терапии НЯ и помогло увеличить длительность противоопухолевого лечения.

**Заключение:** Таким образом, кабозантиниб продемонстрировал удовлетворительную эффективность и управляемый профиль безопасности для пациентов с метастатическим раком почки в 1-й и последующих линиях в реальных клинических условиях. Междисциплинарный подход к управлению нежелательными явлениями, развивающимися в результате лечения, способствует достижению лучших исходов для пациентов в отношении длительности терапии и качества жизни.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2018–2024 ГГ.

М. Т. Бейджанов, Т. Ю. Ведом, Г. В. Гиливанова, Н. Д. Глушанкова, М. А. Золотых, К. Ю. Ивахно, Е. А. Киприянов, Т. С. Новикова, А. А. Перетрухин, Д. М. Ростовцев

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

**Цель:** Проанализировать заболеваемость раком полового члена на примере Челябинской области за 2018–2024 гг.

**Материалы и методы:** Оценены результаты обследования и лечения 92 пациентов с раком полового члена, получивших лечение в ГАУЗ ЧОКЦОИЯМ в период с 1.06.2018 по 1.06.2024 г. Основные жалобы: наличие образования на головке полового члена, дизурические

явления, патологическое отделяемое. У 42 (45,6%) пациентов была I стадия (T1N0M0), а у 50 (54,4%) — T2–3N0–2M0.

**Результаты:** В 38 (43%) из 89 случаев проведено органосохраняющее лечение. У 51 пациента (57%) из 89 выполнена пенэктомия. В 3 (3,2%) случаях хирургического лечения не проводилось (нерезектабельность процесса и неоперабельность пациента). Результаты гистологического заключения: у 85% пациентов — плоскоклеточный ороговевающий рак, у 15% пациентов — плоскоклеточный неороговевающий рак. В 2 случаях (крайне запущенные формы) проводилось только симптоматическое лечение.

**Заключение:** Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов I стадии составил 90%, III–IV стадии — 9%. Показатель онкоспецифической выживаемости на I стадии составил 100%, III–IV стадии — 5%. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов после органосохранного лечения 85,6%, после органонуносящего — 60%. Показатель онкоспецифической выживаемости после органосохраняющего лечения составил 96,6%, после органонуносящего — 55%. Максимальная выявляемость ЗНО на I стадии приходится на 2023–2024 г, во время интенсификации районной онкологической службы (ЦАОПы).

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

О. А. Стативко, И. А. Покатаев, В. А. Черняев, М. И. Волкова, А. Н. Федорова, Е. В. Зуева, М. Р. Ибрагимов, Е. В. Царева, Т. Г. Антонова, О. Р. Синицына, Я. В. Гриднева, А. В. Оскарёв, В. Н. Галкин

**Место работы:** ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия  
**Эл. почта:** olesya\_stativko@mail.ru

**Цель:** Сравнить эффективность комбинаций иммуноонкологических препаратов (ИО-ИО) и иммунотаргетной терапии (ИО-ТКИ) в первой линии лечения метастатического почечно-клеточного рака.

**Материалы и методы:** В ретроспективное исследование включались пациенты с метастатическим раком почки, которые получали комбинацию ИО-ИО (ниволумаб и пиллумаб) или ИО-ТКИ с января 2021 по ноябрь 2023 гг. Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными точками были общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО) и частота контроля над опухолью (ЧКО).

**Результаты:** Критериям включения соответствовали 126 пациентов — 46 в группе ИО-ИО, 80 в группе ИО-ТКИ (пембролизумаб + акситиниб — 73; 91,2%; пембролизумаб + ленватиниб — 7; 8,8%). При медиане наблюдения

16.1 месяца комбинации ИО-ТКИ значимо улучшили ВБП по сравнению с ИО-ИО (медианы составили 22.9 и 8.0 месяца, соответственно,  $p < 0.001$ ), а также ОВ (медиана ОВ не достигнута vs 26.9 мес;  $p = 0.009$ ). Во всей популяции ИО-ТКИ по сравнению с ИО-ИО комбинацией обеспечивали значимое преимущество ЧОО (51.2% vs 32.6%;  $p = 0.032$ ) и ЧКО (95.0% vs 76.1%;  $p = 0.002$ ). Для устранения влияния дисбаланса по прогностически значимым характеристикам из анализа исключены пациенты группы хорошего прогноза по IMDC. После обратного взвешенного распределения пациентов в лечебные группы (популяция IPTW,  $n = 108$ ) комбинации ИО-ТКИ по сравнению с ИО-ИО сохраняли преимущества в отношении увеличения медианы ВБП (21.0 vs 8.0 мес;  $p = 0.004$ ) и однолетней ОВ (87.5% vs 65.2%;  $p = 0.042$ ), а также ЧОО (50.0% vs 32.6%;  $p = 0.053$ ) и ЧКО (93.5% vs 76.1%;  $p = 0.010$ ).

**Заключение:** Иммунотаргетная терапия показала большую эффективность в первой линии у пациентов с метастатическим раком почки промежуточного и плохого прогноза по сравнению с двойной иммунотерапевтической комбинацией. Учитывая ретроспективный характер исследования, необходима дальнейшая валидация полученных данных.

## АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КАБОЗАНТИНИБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.В. Прокудина

**Место работы:** ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Россия

**Эл. почта:** peshaya@yandex.ru

**Цель:** Оценить эффективность монотерапии кабозантинибом распространенного почечно-клеточного рака (рПКР) в разных линиях лечения в реальной клинической практике.

**Материалы и методы:** В исследование были включены сведения о 62 пациентках с рПКР, получавших монотерапию кабозантинибом в Калининградской области в разных линиях лечения в период с 2021г по настоящее время. Оценка результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), касающихся лечения рПКР. Для анализа полученных данных использованы методы описательной статистики и анализ выживаемости по Kaplan–Meier.

**Результаты:** В результате анализа медицинской документации пациентов получены следующие данные: возраст всех пациентов составил от 46 до 79 лет; распределение по полу: мужчины — 69%, женщины — 31%; пациенты со статусом ECOG  $\geq 2$ —29%. В 1 линии монотерапию получили 24 пациента, длительность ответа до прекращения терапии по любым причинам составила до 26 месяцев, однако 11 пациентов в настоящий момент продолжают терапию, медиана времени до прекращения тера-

пии — 9,2мес (95% ДИ: 8,9–17,1). Во 2 линии — 17 пациентов (10 из них продолжают терапию), длительность ответа — до 35мес (медиана времени до прекращения терапии — 22 мес, 95% ДИ: 11,9–27,6), в 3 и последующих (до 6) линиях — 21 пациент (3 продолжают терапию), время до прекращения терапии — до 27 мес. Полученные результаты не противоречат данным РКИ и регистрационным исследованиям препарата кабозантиниба (CABOSUN и METEOR).

**Заключение:** Таким образом, использование кабозантиниба в монотерапии рПКР в реальной клинической практике демонстрирует свою эффективность, что подтверждается данными РКИ, где происходит более дифференцированный подход к пациентам. Применение кабозантиниба в более поздних линиях терапии также имеет значимую эффективность (медиана времени до прекращения терапии) для определенных пациентов. Планируется более детальное изучение полученных данных с учетом прогностических групп, оперативного вмешательства в анамнезе, гистологического подтипа опухоли и других характеристик пациента. Результаты имеют важное клиничко-социальное значение, позволяя в последующем более персонализировано подходить к выбору терапии и оптимально планировать имеющийся бюджет.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ: АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ SEER

Ян Синь, Хэ Минцзэ, Ю.С. Агакина, И.В. Решетов

**Место работы:** ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
**Эл. почта:** yangxinyi0125@gmail.com

**Цель:** Хотя большинство случаев рака простаты на ранних стадиях прогрессируют медленно, у некоторых пациентов прогноз неблагоприятен из-за риска метастазирования в кости. Кроме того, исследования общей выживаемости (Overall Survival, OS) и раково-специфической выживаемости (Cancer-Specific Survival, CSS) у пациентов с костными метастазами рака простаты (Prostate cancer bone metastasis, PCBM) остаются недостаточными. Цель исследования — изучить ключевые прогностические факторы для пациентов с PCBM, чтобы лучше выявить лиц с высоким риском и разработать персонализированные планы лечения для улучшения исхода заболевания.

**Материалы и методы:** В этом исследовании были получены данные из базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) с отбором пациентов мужского пола с диагнозом PCBM в период с 2018 по 2022 год ( $n = 9414$ ). Для выявления независимых факторов риска OS и CSS у пациентов

с РСВМ использовались регрессия пропорциональных рисков Кокса и модели конкурирующих рисков Файна–Грея. Таким образом, была построена модель номограммы для прогнозирования OS и CSS у пациентов с РСВМ. Надежность модели прогнозирования оценивалась с использованием кривых операционной характеристики приемника (Receiver Operating Characteristic, ROC) и калибровочных графиков.

**Результаты:** Многомерная регрессия Кокса и анализ конкурирующих рисков показали, что возраст, раса, семейное положение, доход семьи, первичная локализация опухоли, дифференцировка опухоли, стадия T, стадия M, метастазы в кости, метастазы в мозг, уровень СЕА и размер опухоли являются значимыми факторами, влияющими на OS и CSS у пациентов с РСВМ (все  $P < 0,05$ ). Калибровочные графики показали, что прогностическая модель обладает хорошей предсказательной точностью. Площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC) для OS в наборе моделирования составила 0,773 для 3-летней и 5-летней выживаемости; AUC для набора внутренней валидации составила 0,773 и 0,771, соответственно. Для CSS AUC составила 0,749 для 3-летней и 5-летней выживаемости в наборе моделирования и 0,750 и 0,752 в наборе внутренней валидации, соответственно.

**Заключение:** Номограмма, построенная в данном исследовании на основе данных базы SEER, демонстрирует высокую точность прогнозирования 3-летней и 5-летней OS и CSS для пациентов с РСВМ. В будущих исследованиях необходимо использовать проспективные многоцентровые данные для подтверждения этой модели прогнозирования, чтобы обеспечить ощутимые преимущества для пациентов с РСВМ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦОВ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА С ПОМОЩЬЮ ПАНЕЛИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ НА 500 + ГЕНОВ

Я.В. Гриднева<sup>1,2</sup>, Д.Н. Хмелькова<sup>3,4</sup>, М.И. Волкова<sup>1,5</sup>,  
К.А. Благодатских<sup>3</sup>, А.А. Желудкевич<sup>3</sup>, А.Б. Семёнова<sup>1</sup>, А.А. Вещевайлов<sup>1</sup>, А.В. Бабкина<sup>1</sup>, С.А. Бондарев<sup>1</sup>,  
В.Н. Галкин<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ПАО «Центр Генетики и репродуктивной Медицины «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия; 4. ООО «АйТиДжен Лабс», Москва, Россия; 5. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** VolkovaMI1@zdrav.mos.ru

**Цель:** Оценить профиль мутаций опухолевых образцов уротелиальной карциномы (УК) с помощью панели секвенирования нового поколения (NGS) на 523 гена.

**Материалы и методы:** Изучены фиксированные в формалине и залитые в парафин образцы УК 36 пациентов. CIS без папиллярной опухоли верифицирована у 1 (2,9%), Та — у 14 (38,8%), T1-у 19 (52,7%), T > T1-у 2 (5,6%) больных; УК High Grade (HG) имела место у 14 (38,9%) пациентов. Из парафиновых блоков выделяли ДНК и РНК, готовили библиотеки с помощью панели Illumina TruSight Oncology 500, после чего проводили NGS последующей биоинформатической обработкой данных.

**Результаты:** Медиана мутационной нагрузки (TMB) составила 14,1 (1,6–102,9) мутаций/Мб (TMB  $\geq$  20 мутаций/Мб — 6 (16,7%)). Во всех случаях уровень микросателлитной нестабильности был низким. В 36 образцах выявлена 181 терапевтически значимая и онкогенная мутация в 62 генах (медиана — 5 (1–16) мутаций в образце). В структуре мутаций доминировали SNV (123 (68%)); наибольшая частота — G > A (36 (29,3%)). Выявлено 47 (26,0%) indel-мутаций, 10 (5,5%) амплификаций и 1 (0,6%) транслокация. Клинически значимые мутации обнаружены во всех образцах. Наибольшая частота клинически значимых мутаций отмечена в генах FGFR3 (22 (61,1%) образца с мутациями в данном гене) и KDM6A (22 (61,1%)), STAG2 (13 (36,1%)), PIK3CA (9 (25,0%)) и ARID1A (9 (25,0%)).

Патогенные мутации 1–2 уровней, обеспечивающие потенциальные терапевтические мишени, обнаружены в 29 (80,6%) из 36 образцов и включали альтерации 13 генов (AKT1, ATM, BRAF, CHEK2, ERBB2, FGFR3, IDH1, MLH1, NF1, NRAS, PIK3CA, PTEN и TSC1). Частыми мутациями 3–4 уровней терапевтической значимости являлись KDM6A (61,6%), ARID1A (25,0%) и CDKN2A (11,4%).

**Заключение:** Исследование с помощью панели NGS на 523 гена подтвердило высокую TMB и низкую частоту микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках УК.

Наиболее частыми патогенными мутациями, ассоциированными с потенциальными терапевтическими мишенями при УК, являются альтерации FGFR3, PIK3CA и ERBB2.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

И.С. Аль-Акел<sup>1</sup>, М.И. Волкова<sup>1,2</sup>, М.Ю. Федянин<sup>3,5,6</sup>,  
И.А. Покатаев<sup>1</sup>, С.Г. Варданян<sup>3</sup>, Гриднева Я.В.<sup>1,4</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия; 4. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 5. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, Москва, Россия; 6. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
Эл. почта: VolkovaMI1@zdrav.mos.ru

**Цель:** Оценка эффективности первой линии лекарственной терапии рака предстательной железы (РПЖ), проводившейся в реальной клинической практике пациентам  $\geq 75$  лет.  
**Материалы и методы:** В ретроспективное исследование включены данные 315 пациентов  $\geq 75$  лет (медиана возраста — 84 (75–99) года) с гормоночувствительным РПЖ (ГЧРПЖ), получавших противоопухолевую терапию. У 223 (70,8%) больных диагностирован неметастатический ГЧРПЖ (нмГЧРПЖ), у 92 (29,2%) — метастатический ГЧРПЖ (мГЧРПЖ). При нмГЧРПЖ в 8 (3,6%) случаях назначали монотерапию бикалутамидом, в 215 (96,4%) — андроген-депривационную терапию (АДТ) (в интермиттирующем режиме — 164 (73,5%)). Все 92 пациента с мГЧРПЖ получали АДТ, в том числе в составе комбинаций в 38 (41,3%) случаях с доцетакселом — 17 (18,4%), абиратероном ацетатом — 7 (7,6%), энзалутамидом — 10 (10,9%), апалутамидом — 1 (1,1%). Медиана наблюдения за пациентами с нмГЧРПЖ — 64,2 (2,1–275,7) месяца, за больными мГЧРПЖ — 48,6 (1,0–234,3) месяца.

**Результаты:** Медиана длительности 1 линии терапии нмГЧРПЖ составила 40,6 (1,0–243,8) месяца. При нмГЧРПЖ частота снижения ПСА на  $\geq 90\%$  на фоне 1 линии терапии равнялась 67,3%. Пятилетняя выживаемость больных нмГЧРПЖ без ПСА-прогрессирования (ВБППСА) достигла 70,8%, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 70,8%, безметастатическая (БМВ) — 85,0%, специфическая (СВ) — 97,3% и общая (ОВ) — 91,5%. Постоянный режим АДТ при нмГЧРПЖ групп низкого и промежуточного риска снижал БПВ по сравнению с интермиттирующей терапией ( $p = 0,014$ ), но не влиял на БМВ, СВ и ОВ. Медиана длительности 1 линии терапии при мГЧРПЖ составила 14,3 (1,1–137,7) месяца. При мГЧРПЖ частота снижения ПСА на  $\geq 90\%$  на фоне 1 линии терапии равнялась в 38,0%. У больных мГЧРПЖ 4-летняя ВБППСА составила 50,1%, БПВ — 50,1%, СВ — 83,5% и ОВ — 77,2%. При мГЧРПЖ АДТ по сравнению с комбинированной терапией снижала БПВ ( $p = 0,018$ ), СВ ( $p = 0,053$ ) и ОВ (отношение рисков 3,675 (95% доверительные интервалы: 1,001–13,489);  $p = 0,008$ ). Достоверного влияния препарата комбинации на выживаемость больных мГЧРПЖ не выявлено.

**Выводы:** У больных старческого возраста с нмГЧРПЖ АДТ в интермиттирующем режиме не уступает постоянной АДТ в отношении ОВ. У пациентов  $\geq 75$  лет комбинированная терапия, основанная на АДТ с доцетакселом или ингибиторами андрогенного сигнала, обеспечивает увеличение ОВ по сравнению с АДТ.

## ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ТРАНЗИТОРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ ДОСТУПОМ

Е.М. Колдакова<sup>1</sup>, Р.И. Рябинин<sup>1</sup>, И.С. Аль-Акел<sup>1</sup>, Я.В. Гриднева<sup>1,2</sup>, М.И. Волкова<sup>1,3</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: VolkovaMI1@zdrav.mos.ru

**Цель:** Оценить влияние внутрибрюшного давления на сывороточные показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина (Вг) и креатинина (Среа) в раннем послеоперационном периоде у онкоурологических пациентов, оперированных в условиях пневмоперитонеума.

**Материалы и методы:** В исследование ретроспективно включены медицинские данные 142 пациентов с объективно исключенными органическими причинами послеоперационной транзиторной печеночной и почечной дисфункции, не имевших исходных лабораторных отклонений и подвергнутых лапароскопическим операциям по поводу опухоли органов мочеполовой системы (радикальная простатэктомия — 100 (70,5%), резекция почки — 34 (23,9%), радикальная нефрэктомия — 4 (2,8%), радикальная цистэктомия — 4 (2,8%)). Медиана возраста — 67,0 (23,0–80,0) лет, мужчин — 127 (89,4%). Медиана операционного времени — 160,0 (60,0–380,0) мин. Интраоперационное давление  $CO_2$  в брюшной полости ( $PCO_2$ ) составляло  $\geq 14$  mmHg в 34 (23,9%) случаях. Всем пациентам оценивали сывороточный уровень АЛТ, АСТ, Вг и Среа до, через 24 и 72 часа после операции.

**Результаты:** В течение 24 часов после лапароскопических операций отмечено значимое повышение медианы уровня АЛТ (с 19,6 ЕД/л до 23,4 ЕД/л,  $p = 0,011$ ), АСТ (с 20,8 ЕД/л до 27,2 ЕД/л,  $p = 0,003$ ), Вг (с 11,8 мкмоль/л до 17,2 мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ); достоверных изменений концентрации Среа не выявлено. Эскалация АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) зарегистрирована у 16 (11,3%), АСТ > ВГН — у 20 (14,1%), Вг > ВГН — у 33 (23,2%), Среа — у 26 (18,3%) пациентов, включая 19 (18,2%) из 104 больных, не оперированных на почке. Любые лабораторные признаки печеночной дисфункции имели место у 52 (36,6%), печеночно-почечной дисфункции — у 10 (7,0%) больных (в том числе — 7 (6,7%) пациентов, не оперированных на почке). Во всех наблюде-

ниях отмечена нормализация АЛТ, АСТ, Vg, Crea в течение 48–72 часов после операции. Единственным фактором, достоверно коррелировавшим с транзиторным повышением уровней АЛТ, АСТ и Vg являлось  $PCO_2 \geq 14$  mmHg ( $r = 0,259$ ;  $p = 0,002$ ). Частота печеночной дисфункции при повышении  $PCO_2 \geq 14$  mmHg увеличивалась с 29,6% (32/108) до 58,8% (20/34) ( $p = 0,002$ ).

**Выводы:** Повышение  $PCO_2$  — фактор риска транзиторной печеночной дисфункции у пациентов, оперированных в условиях пневмоперитонеума.

## ■ ОНКОХИРУРГИЯ

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Л. А. Корнеева, В. В. Петкау

**Место работы:** ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

**Эл. почта:** va.luda-2000@mail.ru

**Цель:** Оценка отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с операбельным ГЦР, которым выполнено хирургическое вмешательство в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» с 2018 по 2022 гг. Данные получены из медицинской информационной системы «Медофис» и региональной информационной системы ОНКОР. У всех пациентов диагноз ГЦР подтвержден морфологически. В исследование включены пациенты, которым не проводилось предоперационное или послеоперационное лечение (системное или рентгенохирургическое) по поводу впервые выявленного диагноза ГЦР, и выполнена радикальная операция. Критериям отбора соответствовало 35 больных: 6 женщин и 29 мужчин. Средний возраст 58 лет (от 33 до 83 лет). Распределение по стадиям было следующим: BCLC A — 33 пациента, BCLC B — 2.

**Результаты:** Медиана времени наблюдения составила 38 месяцев. Число зарегистрированных случаев рецидива — 13 (40,6%). В большинстве случаев рецидив заболевания был внутривнутрипеченочным (8 из 13 больных). У 3 пациентов выявлены метастазы в легкие, у одного — в надпочечнике. Медианы безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) не достигнуты. Трехлетняя БРВ составила 68,6%. За время наблюдения умерли 8 пациентов: 6 от прогрессирования онкологического заболевания, 2 от прогрессирования фонового заболевания печени (цирроз печени). Трехлетняя ОВ состави-

ла 80%. Худшие результаты получены при стадии BCLC B и исходном уровне АФП выше 300 нг/мл.

**Заключение:** Несмотря на радикальный характер хирургического вмешательства у пациентов с ГЦР сохраняется риск рецидива заболевания с внутривнутрипеченочными и/или внепеченочными проявлениями. Продолжительность жизни ограничивает как прогрессирование онкологического заболевания, так и прогрессирование фонового заболевания печени.

### ПРОГНОЗ ПРИ РАННЕМ И РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ТИПАМИ

Р. О. Торосян<sup>1</sup>, С. Н. Неред<sup>1,3</sup>, Н. А. Козлов<sup>1</sup>, Хэнянь Сунь<sup>1</sup>,  
П. В. Кононец<sup>1</sup>, И. С. Стилиди<sup>1,2</sup>

**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. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** rf.torosyan97@gmail.com

**Цель:** Изучить клинко-морфологические характеристики и провести сравнительную оценку выживаемости больных перстневидноклеточным и неперстневидноклеточным раком желудка в зависимости от стадии заболевания.

**Материалы и методы:** Нами был проведен ретроспективный анализ 993 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу рака желудка в период с 2013 по 2018 гг. В исследование были включены больные ранним и распространенным раком желудка перстневидноклеточной и неперстневидноклеточной морфологии согласно классификации ВОЗ.

**Результаты:** При раннем (T1a и T1b) перстневидноклеточном раке показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 100,0% и 89,0%; при неперстневидноклеточном раке 91,4% и 85,3% (HR 0.73; 95% CI 0.22–2.42;  $p = 0.6$ ), соответственно. При распространенном перстневидноклеточном раке медиана выживаемости составила 38 мес., при неперстневидноклеточном раке — 51,1 мес., 59,2% и 48,0% (HR 1.2; 95% CI 0.91–1.54;  $p = 0.2$ ).

**Заключение:** Отдаленные результаты у больных ранним (T1) перстневидноклеточным раком желудка существенно не различались в сравнении с другими гистологическими формами. При распространенном перстневидноклеточном раке отдаленные результаты хуже, чем при неперстневидноклеточном раке, однако различия статистически недостоверны.

## ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВЫХ ИНТРАКОРПОРАЛЬНЫХ ПОЛНОСТЬЮ РУЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РОБОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА DAVINCI

И.С. Лебедев, К.Д. Далгатов, А.О. Атрощенко, И.В. Степанюк, Д.М. Пугаев, А.А. Акопян

**Место работы:** ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия  
**Эл. почта:** dr.atroshchenko@yandex.ru

**Цель:** Анализ непосредственных результатов формирования полностью ручных интракорпоральных межкишечных анастомозов с использованием роботического комплекса DaVinci.

**Материалы и методы:** В отделении абдоминальной онкологии ММКЦ «Коммунарка» с марта 2024 г по август 2024 г выполнено 87 роботических операций на толстой кишке; в 10 случаях был сформирован полностью ручной интракорпоральный анастомоз. На прямой кишке — 4 ручных анастомоза (1 — по типу «конец в конец», 3 — «бок в бок»); на ободочной кишке — 6 по типу «бок в бок». В группе пациентов, которым планировалось выполнение интракорпорального полностью ручного анастомоза, проводилась предоперационная очистка кишечника макроглолами по схеме. Все ручные интракорпоральные анастомозы формировались изоперистальтически методом 2-рядного непрерывного шва: внутренний ряд — нитью ПДС 3-0; наружный — викрил 3-0.

**Результаты:** Анализ результатов полностью ручных анастомозов демонстрирует увеличение времени операции в среднем на 45 мин ( $45 \pm 15$ ), при этом продолжительность реконструктивного этапа снижается по мере накопления опыта на 30% уже после 4-х выполненных операций. Послеоперационные осложнения оценивались в течение 30 дней: в группе полностью ручных интракорпоральных анастомозов не отмечено ни одного случая несостоятельности, а также кровотечения из области анастомоза; время до появления первого стула не отличалось от группы пациентов с механическим межкишечным анастомозом ( $2 \pm 1$  день). Первый опыт формирования полностью ручных интракорпоральных анастомозов при выполнении роботических операций демонстрирует обнадеживающие результаты, однако требуется дальнейшее накопление опыта и отдаленного анализа функциональных результатов, частоты повторных госпитализаций в течение 90 дней, а также эндоскопического контроля в течение года после операции.

**Заключение:** Формирование полностью ручного интракорпорального анастомоза при роботических операциях на толстой кишке демонстрирует высокую надежность и может стать хорошей альтернативой механическому шву, а также снизить стоимость оперативного вмешательства.

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

Д.В. Фирсов<sup>2</sup>, И.С. Лебедев<sup>1</sup>, К.Д. Далгатов<sup>1</sup>, А.О. Атрощенко<sup>1</sup>, И.В. Степанюк<sup>1</sup>, Д.М. Пугаев<sup>1</sup>, А.А. Акопян<sup>1</sup>,

**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 местнораспространенным раком ободочной кишки.

**Материалы и методы:** За период с января 2024 по август 2024 в отделении абдоминальной онкологии ММКЦ «Коммунарка» было радикально оперировано 685 пациента с КРР, из них у 49 (7,2%) по данным предоперационного обследования (на основании данных компьютерной томографии) диагностирован МРРОК (T2–3N M0; T4a/T4bNлюбоеM0). Пересмотр данных методов лучевой диагностики референс-специалистами лучевой диагностики ММКЦ «Коммунарка» позволили получить результаты чувствительности метода 89,7%, а специфичность составила 77,8%.

Группа больных с МРРОК состояла из 26 (53%) женщин и 23 (47%) мужчин, средний возраст составил 71 год. Симптомное течение заболевания отмечено у 34 (69%) пациентов, из них: различные нарушения стула — 21 (43%), кишечное кровотечение — 2 (4%), вторичная анемия — 18 (37%), токсико-анемический синдром — 9 (18%), стойкий болевой синдром, обусловленный распространением опухоли — 8 (16%), снижение массы тела — 6 (12%). Показатель индекса Charlson 5 баллов отмечен у 8 больных, 6 и 7 баллов — 13 и 28 соответственно.

Степень анестезиолого-операционного риска по ASA: II степень установлена у 15 и III степень — у 34 пациентов. Распределение пациентов по локализации первичной опухоли было следующим: 20 (40%) — сигмовидная кишка, 5 (8%) — слепая кишка, в 3 (6%) — левый изгиб ободочной кишки, 11 (22%) — восходящая ободочная кишка, в 3 (6%) — правый изгиб ободочной кишки, в 4 (8%) поперечно-ободочная кишка, в 3 (6%) — нисходящая ободочная кишка. Вторично пораженным органом при интраоперационной ревизии в 6% являлся мочевого пузыря, диафрагма — 2%, селезенка — 2%, матка с яичниками — 2%, семенные пузырьки — 2%, поджелудочная железа — 2%, тонкая кишка — 8%, паранефральная клетчатка — 14%, большой сальник — 16%, желудок — 6%, желчный пузырь — 4%, печень — 2%, брюшина — 34%.

**Результаты:** Средняя длительность операции в группе МРРОК составила  $294 (\pm 15)$  мин, при этом 9 (18%) операций выполнено лапароскопическим методом; частота конверсий составила 24% и в основном была связана с труд-

ностью 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 брыжеечной 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%, периневральная 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.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Д. А. Гранов, И. И. Тилеубергенов, В. Н. Жуйков, И. О. Руткин, А. А. Поликарпов, А. Р. Шералиев

**Место работы:** ФГБУ «РНЦРПХ им. академика А. М. Гранова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** zhuikov.v@mail.ru

**Цель:** Продемонстрировать первые отделенные результаты трансплантации печени при нерезектабельной опухоли Клацкина после предварительного проведения комбинированной неоадъювантной терапии.

**Материалы и методы:** С 2017 по 2023 гг. в ФГБУ «РНЦРПХ им. академика А. М. Гранова» в протокол лечения нерезектабельной опухоли Клацкина было включено 10 пациентов. Максимально допустимый размер опухоли составлял 5 см. Согласно классификации TNM все пациенты соответствовали T2bN0M0 II стадии. Гистологическое подтверждение диагноза являлось обязательным. Способом купирования механической желтухи являлось чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование.

Неоадъювантная терапия включала комбинацию эндо-билиарной фотодинамической терапии, регионарной и системной химиотерапии. Каждый метод применялся минимум трижды в течение трех-восьми месяцев с последующей радиологической оценкой и определением уровня СА19-9. Пациенты включались в «лист ожидания» только при условии снижения онкомаркера, отсутствии рентгенологических признаков прогрессии заболевания и отсутствии острого холангита. Потенциальным реципиентам выполнялась ревизия брюшной полости на предмет канцероматоза и оценка лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки со срочным морфологическим исследованием. При отсутствии внепеченочного распространения производилась трансплантация печени.

**Результаты:** На фоне неоадъювантного лечения удалось добиться нормализации маркера СА19-9 у четырех пациентов и снижения уровня онкомаркера в 3–4 раза у двух пациентов. При выполнении диагностической лапароскопии и биопсии лимфатических узлов гепатодуоденальной связки у всех пациентов со снижением уровня опухолевого маркера СА19-9 метастазов не выявлено. Трансплантация печени выполнена 6 пациентам. Возраст пациентов колебался от 40 до 55 лет (средний — 46,3). Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 9,1 месяцев (от 6 до 14).

Средний уровень маркера СА19-9 на момент выполнения операции составил 66,5 МЕ/мл (от 8 до 212). В настоящее время из 6 пациентов жив один сроком наблюдения 39 месяцев. Медиана общей выживаемости после трансплантации печени составила 22,2 месяца. В двух наблюдениях ранняя летальность (1 и 4 мес.) после трансплантации была обусловлена острым нарушением мозгового

кровообращения и дисфункцией трансплантата без прогрессирования заболевания. Из остальных трех случаев летального исхода — смерть через 22, 35, 36 месяцев после трансплантации печени только в одном случае ее причиной явилось прогрессирование заболевания.

**Заключение:** Показания к трансплантации печени и ее успех при нерезектабельной опухоли Клацкина определяются эффективностью проводимого неoadъювантного комбинированного лечения в течение 3–8 месяцев с целью снижения биологической активности опухоли.

### ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Д. А. Гранов, В. Н. Жуйков, А. А. Поликарпов, И. И. Тилеубергенов, И. О. Руткин, А. Р. Шералиев

**Место работы:** ФГБУ «РНЦРХ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** zhuikov.v@mail.ru, inkhat@mail.ru

**Цель:** Продемонстрировать влияние неoadъювантной химиоэмболизации печеночной артерии на отдаленные результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярной карциномы.

**Материалы и методы:** С 2011 по 2022 гг. в ФГБУ «РНЦРХ им. академика А. М. Гранова» выполнено 77 резекций печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы стадии BCLC A с солитарным опухолевым узлом размером  $\geq 5$  см на фоне цирроза печени класса Child–Pugh A. У 35 пациентов хирургическому вмешательству предшествовала химиоэмболизация печеночной артерии от одного до 4 циклов с последующей оценкой ответа по m-RECIST и динамики АФП. У 42 пациентов резекция выполнена без неoadъювантного лечения.

Обширная резекция печени (3 и более сегментов) выполнена у 20 пациентов (57,14%) в группе с неoadъювантным лечением и у 19 пациентов (45,24%) в группе без него ( $p > 0,05$ ). Экономные (< 3 сегментов) резекции выполнены у 15 (42,86%) больных основной группы и 23 (54,76%) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). У всех пациентов проводилась оценка степени дифференцировки опухоли.

**Результаты:** Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе составила 58 (95% ДИ 16–58) мес., в контрольной — 15 (95% ДИ 8–18) мес. ( $p < 0,05$ ). Медиана общей выживаемости в основной группе составила 94 (95% ДИ 69–94) мес., в сравнении с 49 (95% ДИ 40–62) мес. в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Медиана общей выживаемости пациентов основной группы с высоко и низко дифференцированной опухолью составила 94 мес. (95% ДИ 88,4–128,6 мес.) и 43 мес. (95% ДИ 30,6–87,5 мес.) соответственно ( $p < 0,05$ ), при умеренно дифференцированной — не достигнута. Медиана общей выживаемости

пациентов контрольной группы с высокодифференцированной опухолью составила 152 (95% ДИ 67,8–143,3) мес., с умеренно- и низкодифференцированной — 44 (95% ДИ 34,9–50,5) и 34 (95% ДИ 26,8–87,6) мес. ( $p < 0,05$ ). Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов основной группы со снижением АФП после ХЭПА составила 58 (95% ДИ 32–58) мес., у пациентов с ростом онкомаркера — 2 (95% ДИ 2–5) мес. ( $p < 0,05$ ). Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов основной группы с полным и частичным ответом по mRECIST не достигнута, при стабилизации и прогрессировании заболевания составила 13 (95% ДИ 2–37) и 4 (95% ДИ 2–10) мес. ( $p < 0,05$ ). Медиана общей выживаемости пациентов с полным, частичным ответом и стабилизацией заболевания не достигнута, для пациентов с прогрессированием заболевания составила 25 (95% ДИ 12–69) мес. ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** Неoadъювантная химиоэмболизация у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой стадии BCLC A на фоне цирроза печени Child–Pugh A и единичным солитарным узлом  $\geq 5$  см достоверно улучшает отдаленные результаты хирургического лечения. Рост АФП, отсутствие полного или частичного ответа по mRECIST в группе с неoadъювантной химиоэмболизацией и низкая степень дифференцировки в обеих группах являются предикторами неблагоприятных отдаленных результатов хирургического лечения.

### ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕРИАМПУЛЯРНОЙ ЗОНЫ: ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ИЛИ ТОТАЛЬНАЯ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИЯ?

А. В. Сажин, К. Д. Далгатов, М. В. Козодаева, А. О. Курсков, А. О. Лысенко, А. Н. Атаева

**Место работы:** ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия  
**Эл. почта:** aataeva97@mail.ru

**Цель:** Определить показания для выбора оптимального и безопасного метода оперативного лечения при раке поджелудочной железы и периампуплярной зоны.

**Материалы и методы:** В исследование включено 79 пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и периампуплярной зоны T1–T3N0–N2M0. Среди них: с образованием головки поджелудочной железы — 55, терминального отдела холедоха — 6, большого дуоденального сосочка — 18. Выполнено 47 панкреатодуоденальных резекций с формированием инвагинационного панкреатоеюноанастомоза по Блумгарту на «потерянном» стенте в главном панкреатическом протоке, 20 ПДР с выведением панкреатической стомы и 12 тотальных дуоденопанкреатэктомий. Предоперационное расширение объема

основывалось на использовании прогностических шкал (a-FRS, ua-FRS, Petrova, Kantor, Wellner) и данных КТ. Интраоперационно на основании структуры и плотности поджелудочной железы, диаметре главного панкреатического протока. На предоперационном этапе у стентированных пациентов выполнен посев на микрофлору для оценки наличия резистентной флоры с целью определения индивидуальной антибактериальной профилактики.

**Результаты:** Послеоперационная панкреатическая фистула выявлена у 14 пациентов, из них у 2 пациентов (14,4%) клинически незначимая, у 6 пациентов (42,8%) фистула типа В, у 6 пациентов (42,8%) типа С. Среди которых на предоперационном этапе у 11 был определен высокий риск хотя бы по одной шкале. Фистула наблюдалась в группе пациентов с новообразованиями большого дуоденального сосочка ( $p = 0,0017$ ) и в группе пациентов с «зубчатым» контуром поджелудочной железы по данным КТ ( $p = 0,0014$ ). Значимые послеоперационные осложнения (C-D > II) были у 47 пациентов, частота послеоперационных осложнений в группах не отличалась ( $p = 0,51$ ), значимых отличий не было при сравнении летальности ( $p = 0,4$ ). Прогностическими в отношении развития послеоперационных осложнений являлись высокие показатели амилазы в крови на 1 и 3 послеоперационный день (ПОД) —  $p = 0,018$  и  $p = 0,019$ , лейкоцитов на 3 и 5 ПОД ( $p = 0,0011$  и  $p = 0,02$ ) и С-реактивного белка на 3 ПОД ( $p = 0,0018$ ). Резистентная флора ассоциирована с большей частотой развития послеоперационных осложнений.

**Заключение:** С целью уменьшения частоты послеоперационных осложнений следует комплексно подходить к выбору метода объема оперативного вмешательства: определение предоперационных рисков по шкалам, оценка структуры железы по данным КТ, оценка наличия резистентной флоры у пациентов, перенесших предоперационную билиарную декомпрессию.

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОТЯГОЩЕННЫХ ПО ФАКТОРАМ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А. А. Акопян, А. О. Атрощенко, К. Д. Далгатов, И. С. Лебедев, Д. М. Пугаев, Ю. К. Базиян, И. В. Степанюк

**Место работы:** ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия  
**Эл. почта:** artashes83@mail.ru

**Цель:** Совершенствование оснащенности и уровня хирургической помощи в стационарах, 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. Наиболее распространенными осложнениями после колоректальных операций

являются раневые осложнения, послеоперационный парез и несостоятельность анастомоза. Несостоятельность толстокишечных анастомозов (НКА) является наиболее серьезным осложнением и составляет по данным литературы от 2,9% до 15,3%. Треть летальных исходов после колоректальных операций обусловлена НКА. В случае наличия у пациентов тяжелой сопутствующей патологии риски осложнений и летальности после колоректальных операций существенно возрастают.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты и характера несостоятельности толстокишечных анастомозов после хирургического лечения у больных раком ободочной кишки, отягощенных коморбидной патологией и факторами риска послеоперационных интраабдоминальных осложнений.

**Материалы и методы:** Был проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с неосложненным течением опухолей ободочной кишки, отягощенных по факторам риска (ФР) послеоперационных интраабдоминальных осложнений за период с ноября 2023 г. по май 2024 г. Всего за данный период по поводу злокачественных новообразований ободочной кишки было радикально прооперировано 259 пациентов. В настоящее исследование вошли 88 пациентов, которым формирование анастомозов производилось аппаратным как экстра-, так и интракорпоральными способами.

Объемы хирургических вмешательств включали в себя у 28 пациентов (31,8%) выполнение резекций сигмовидной кишки с лимфаденэктомией D2, у 16 (18,2%) пациентов левосторонних гемиколэктомий с лимфаденэктомией D2, у 44 пациентов (50%) — выполнение правосторонних и расширенных правосторонних гемиколэктомий. Формирование анастомозов выполнялось при помощи линейных и эндоскопических сшивающих аппаратов с высотой скобок 3,8 мм (синие кассеты) с ушиванием технологического отверстия либо дополнительной перитонизацией линии шва нитью полидиоксанон 3/0. Коррекция витальных функций при необходимости проводилась на догоспитальном этапе. Анестезиологическое пособие проводилось с соблюдением принципов управляемой гипотонии и гипотермии, базовая антибиотикопрофилактика по показаниям могла быть пролонгирована до 24–48 часов, также соблюдались принципы ERAS-протокола — ранняя активизация, раннее удаление дренажей и зондов, либо отказ от них, энтеральное питание к концу 1-х суток, оксигенотерапия. В исследуемой когорте 38 (44,3%) пациентов имели II стадию заболевания, у 27 (30,7%) пациентов была III стадия, у 23 (26,1%) пациентов имелась I стадия, с IV стадией пациенты в исследование не включались. Профиль коморбидной патологии в изучаемой группе включал в себя наличие ХСН 2–3 ст. по NYHA (19,5%), постинфарктный кардиосклероз (7,3%), хроническую почечную недостаточность 1–3 ст. (7,3%). Показатель индекса Charlson составил в 10 случаях (11,3%) 5 б, в 22 случаях (25%) — 6 б, и в 56 случаях (63,6%)  $\geq 7$  б. Более половины пациентов имели III степень анестезиолого-операционного риска по ASA.

К независимыми факторами риска, способным привести к развитию несостоятельности толстокишечного анастомоза, отнесли: возраст  $\geq 75$  л, наличие тяжелых хронических сосудистых заболеваний (стентирование коронарных артерий, ОИМ либо ОНМК с наличием неврологического дефицита в анамнезе, гипертоническая болезнь III стадии с целевыми показателями артериального давления 130–139/< 80 мм рт. ст.), 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 метастатического/синхронного опухолевого процесса, ожирение (ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более), гипоальбуминемию (снижение уровня сывороточного альбумина менее 35 г/л) (Tekkis PP et al, 2003).

По данным факторам риска пациенты распределились на 3 группы: в 1-ю группу (имевшие до 2 факторов риска) — вошли 46 (52,3%) пациентов, во 2-ю группу (имевшие до 4 факторов риска) — вошли 32 (36,3%) пациента, и в 3-ю группу (имевшую 5 и более факторов риска) вошли 10 (11,3%) пациентов.

Были изучены непосредственные результаты хирургического лечения, такие как — частота и вид несостоятельности анастомоза, длительность стационарного лечения, летальность. Анализ осложнений проводили по критериям Clavien–Dindo (2004). Тяжесть клинического течения НКА классифицировали согласно консенсусу International Study Group of Rectal Cancer (2010).

**Результаты:** В 1 группе (до 2 ФР, n-46) послеоперационные осложнения возникли у 2 пациентов (4,3%). Характер осложнений во всех случаях сером операционной раны (II степень по Clavien–Dindo). Летальность — 0. Средний койко-день —  $6,4 \pm 1,03$ . Во 2-й группе (до 4 ФР, n-32) осложнения II степени развились у 2 пациентов (6,25%) (серомы операционной раны,  $p > 0,05$ ), IIIb степени (несостоятельность анастомоза, степень C по ISGRC) — у 1 пациента (3,12%). Летальность — 0. Средний койко-день —  $8,6 \pm 1,01$  ( $p > 0,05$ ). В 3 группе (5 и более ФР, n-10) осложнения II степени в виде сером развились у 4 пациентов (40%,  $p > 0,05$ ), IIIb (несостоятельность анастомоза, степень C по ISGRC) — у 1 пациента (10%). Летальность 10% (1 пациент). Средний койко-день —  $10,0 \pm 1,03$  ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение:** В группе № 1 осложненное течение наблюдалось у 2 (4,3%) пациентов, в группе № 2 — у 3 пациентов (6,25%), в группе № 3 — у 5 (50%) пациентов. Суммарно в когорте послеоперационные осложнения развились у 11 пациентов (12,5%), летальность составила 1,13%. Большинство случаев развившихся послеоперационных осложнений в виде сером операционной раны и несостоятельности анастомоза было отмечено у пациентов с наличием 5 и более факторов риска послеоперационных интраабдоминальных осложнений. Не выявлено достоверных отличий по частоте раневых осложнений в группах № 1 и № 2. Достоверно выше оказался средний койко-день и частота осложнений в группе № 3 по сравнению с группой № 1. Вместе с тем выполнение радикальных онкологических

операций в адекватном объеме у пациентов, отягощенных по факторам риска, не привело к достоверно значимому увеличению частоты послеоперационных осложнений, летальности, а также длительности стационарного лечения по сравнению с общими литературными данными. **Заключение:** Выполнение радикальных онкологических операций в адекватном объеме у коморбидных пациентов, отягощенных по факторам риска послеоперационных интраабдоминальных осложнений может проводиться при условии соблюдения мультидисциплинарного подхода (эффективной и безопасной анестезии, коррекции витальных функций на догоспитальном этапе), аргументированной антибиотикопрофилактики и принципов ранней реабилитации.

## ВЛИЯНИЕ КОНЦЕПЦИИ КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Д. О. Корнев, В. К. Лядов, А. Н. Москаленко, Е. С. Кузьмина

**Место работы:** ГБУЗ г. Москвы «Онкологический центр № 1 ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

**Эл. почта:** korn3v.dmit@yandex.ru

**Цель:** Оценить эффективность применения концепции менеджмента крови пациента (МКП) путем анализа влияния коррекции анемии путем применения препаратов железа внутривенно, снижения объема интраоперационной кровопотери и отказа от рутинной гемотрансфузии на частоту осложнений при хирургическом вмешательстве по поводу колоректального рака (КРР).

**Материалы и методы:** В исследование были включены 182 пациента с подтвержденным диагнозом КРР II–III стадий, которым проводилось хирургическое лечение в Онкологическом центре № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» (ранее ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ») с января 2021 г. по октябрь 2023 г. Пациенты были разделены на 2 группы, группа исследования составила 103 пациента, к которым применялась концепция МКП, в группу контроля вошли 79 пациентов. Для получения сопоставимых групп была проведена псевдорандомизация методом подбора пар. В каждую группу было включено 30 пациентов. Показатель склонности 0,02. Группы были сопоставимы по ключевым параметрам: полу ( $p = 0,5$ ), возрасту ( $p = 0,154$ ), статусу по ECOG ( $p = 0,7$ ), ИМТ ( $p = 0,904$ ), стадии заболевания ( $p = 0,16$ ), уровню гемоглобина и степени коморбидности по Charlson ( $p = 0,012$ ), в группе сравнения достоверно чаще применялась гемотрансфузия ( $p < 0,001$ ), в группе исследования в качестве коррекции анемии применялось предоперационное, за 3 недели до операции, введение карбоксимальтозата железа (III).

**Результаты:** Средняя длительность операции в группе исследования составила  $237.23 \pm 67.95$  мин (85–560) и  $217.62 \pm 72.47$  мин (75–420 мин) в группе контроля. Средняя интраоперационная кровопотеря в группе исследования

составила  $76 \pm 12$  мл (20–500 мл) и  $87 \pm 15$  мл (50–500 мл) в группе контроля ( $p = 0,765$ ). Медиана интраоперационной кровопотери в обеих группах была равна 50 мл. Частота развития послеоперационных осложнений 2–4 стадии по Clavien–Dindo статистически значимо была выше в группе контроля (25%) ( $p < 0,0001$ ), послеоперационный койко-день составил 8,4 в группе лечения и 11,7 в группе контроля. Летальность в обеих группах не отличалась.

**Заключение:** Соблюдение принципов концепции МКП у хирургических пациентов с КРР статистически значимо приводит к снижению частоты хирургических послеоперационных осложнений, и уменьшению длительности госпитализации.

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПИЛОРОСОХРАНЯЮЩАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА: ПЕРВЫЙ ОПЫТ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Б. А. Поморцев, В. В. Бегиашвили, К. Д. Далгатов, А. В. Сажин

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

**Эл. почта:** b.pomortsev@gmail.com

**Введение:** Лапароскопическая пилоросохраняющая резекция желудка (ЛПРЖ) — это малоинвазивная хирургическая техника, направленная на удаление опухолевого процесса с сохранением как кардиоэзофагеального перехода, так и привратника, что позволяет поддерживать нормальную моторику желудка, при этом обеспечивая адекватный объем лимфодиссекции у больных раком желудка. Данная методика зарекомендовала себя как эффективный метод лечения раннего рака средней трети желудка, уменьшая риск послеоперационных синдромов, таких как демпинг-синдром и гастростаз, и обеспечивая лучшие функциональные и клинические результаты по сравнению с традиционными операциями.

Однако остаются нерешённые вопросы, касающиеся оптимального объёма лимфодиссекции, сохранения анатомических структур: инфрапилорической артерии и задней ветви блуждающего нерва; технической выполнимости данной операции миниинвазивно, особенно у больных с висцеральным ожирением; особенностях формирования лапароскопического (гастро-гастрального анастомоза), онкологической радикальности операции.

**Цель нашего исследования:** оценить эффективность и безопасность лапароскопической пилоросохраняющей резекции желудка (ЛПРЖ) в клинической практике; проанализированы результаты первой серии из 14 клинических случаев.

**Материалы и методы:** В данном проспективном наблюдательном исследовании, проведённом на базе ММКЦ Коммунарка и РНИМУ им. Н. И. Пирогова, была проанализи-

рована серия из 14 наблюдений за пациентами с ранним раком желудка, которым была выполнена лапароскопическая пилоросохраняющая нервосберегающая резекция с интракорпоральным гастро-гастроанастомозом. Исследование проводилось в период с сентября 2023 по сентябрь 2024 года с целью оценки интраоперационных характеристик, частоты осложнений и результатов послеоперационного гистологического исследования. В исследование были включены пациенты с диагнозом раннего рака желудка без признаков метастазирования и с удовлетворительным функциональным статусом. Послеоперационное ведение осуществлялось по стандартизированному протоколу Fast Track для рака желудка. Основными результатами исследования были длительность операции, объём кровопотери, частота и тяжесть послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo, а также патоморфологические данные. Статистический анализ данных был проведен с использованием программы SPSS, результаты представлены в виде средних значений и процентных соотношений. Все операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом в условиях интегрированной операционной. Растановка троакаргов и план операции включали частичную оментэктомию и пересечение левых желудочно-сальниковых сосудов с выполнением лимфодиссекции 4sb группы. Далее выполнялась инфрапилорическая лимфодиссекция ба группы, что позволяло сохранить инфрапилорические сосуды и минимизировать риск гастростаза.

После мобилизации малой кривизны желудка и пересечения желудка (с сохранением правой желудочной артерии) производилось пересечение желудка с соблюдением онкологических отступов. Важным этапом было сохранение задней ветви блуждающего нерва, а также выполнение супрапилорической лимфодиссекции 7–9 групп лимфоузлов с пересечением левой желудочной артерии. Операция завершалась формированием интракорпорального дельта-образного гастро-гастроанастомоза и проверкой герметичности анастомоза с помощью эндоскопического теста.

**Результаты:** В послеоперационном периоде не было зафиксировано серьёзных осложнений (Clavien III–V), включая несостоятельность анастомоза. У 14% пациентов наблюдался гастростаз, который потребовал установки назогастрального зонда и медикаментозной терапии, однако в обоих случаях осложнение было успешно купировано. Средняя длительность операции составила  $294 \pm 28$  минут, с минимальной кровопотерей ( $36 \pm 14$  мл).

Гастро-гастроанастомоз выполнялся преимущественно аппаратным методом (в 50% случаев полностью аппаратным), при этом у 57% пациентов удалось сохранить заднюю ветвь блуждающего нерва. Патоморфологические результаты показали, что у 93% пациентов была выявлена опухоль, ограниченная слизистой оболочкой (pT1), и во всех случаях была достигнута радикальность резекции (R0). Среднее количество удалённых лимфоузлов составило 18, а метастазы в лимфоузлы были обнаружены у 7% пациентов. Средняя длительность пребывания в стационаре составила  $6,6 \pm 0,7$  дней.

**Заключение:** Наше исследование подтвердило, что лапароскопическая пилоросохраняющая резекция желудка (ЛПРЖ) является безопасной и эффективной методикой для лечения раннего рака желудка с локализацией в средней трети. Операция характеризуется отсутствием серьезных осложнений, включая несостоятельность анастомоза, а малые осложнения, такие как гастростаз, возникали лишь у небольшого числа пациентов и были успешно купированы. ЛПРЖ демонстрирует хорошие функциональные и онкологические результаты, что подтверждается и мировыми данными, где методика позволяет минимизировать риск демпинг-синдрома и гастростаза. Однако внедрение ЛПРЖ ограничено её технической сложностью, особенно у пациентов с ожирением, что требует высокой квалификации хирурга. На мировом уровне продолжается обсуждение оптимальных методик лимфодиссекции и выбора анастомозов, что подчеркивает необходимость стандартизации и дальнейших исследований для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности.

### **БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ФОРМИРОВАНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГАСТРОДУОДЕНО- АНАСТОМОЗА (БИЛЬРОТ-1) ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДИСТАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

**Б. А. Поморцев, К. Д. Далгатов, С. Ю. Синякин, В. В. Бегиашвили, Г. Б. Ивахов, А. В. Сажин**

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

**Эл. почта:** b.pomortsev@gmail.com

**Введение:** Лапароскопические дистальные резекции желудка показали свою эффективность у пациентов с раком желудка, что подтверждено результатами международных исследований, таких как KCLASS 02, CLASS 01, JCOG0912. Преимуществом реконструкции по Бильрот-1 является её физиологичность, простота выполнения и снижение частоты осложнений, включая рефлюкс, благодаря модифицированному антирефлюксному анастомозу.

Однако остаются нерешённые вопросы, связанные с онкологической радикальностью и техническими сложностями, такими как риск натяжения швов и потенциальная недостаточность анастомоза. Современный подход включает лапароскопическую реконструкцию с модифицированным дельта-образным анастомозом, направленным на создание антирефлюксного эффекта и снижение риска анастомоз-опосредованных осложнений.

**Цель:** Проанализировать хирургические результаты и осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших лапароскопическую дистальную резекцию с реконструкцией по Бильрот-1 с модифициро-

ванным дельта-анастомозом, сравнить их с результатами метода Ру и оценить влияние реконструкции на качество жизни пациентов.

**Материалы и методы:** В исследование включены 122 пациента с раком желудка I–II стадии, которые прошли радикальное хирургическое лечение в ММКЦ «Коммунарка» с сентября 2022 по сентябрь 2023 года. Это проспективное нерандомизированное исследование включало пациентов старше 18 лет с подтверждённым гистологически раком желудка и соматическим статусом ECOG 0–2, ASA I–III. В группу Бильрот-1 вошли 34 пациента, в группу Ру — 88 пациентов. Исключены пациенты с выраженным спаечным процессом, перенесённым деструктивным панкреатитом и тяжёлыми сопутствующими заболеваниями. Были проанализированы интраоперационные результаты, такие как продолжительность операции и объём кровопотери, а также послеоперационные осложнения. Для оценки качества жизни использовались шкалы EORTC QLQ-C30 и STO22 в сроках 5–7 месяцев после операции, а результаты анализировались с применением статистических методов, включая тест Манна–Уитни и линейную регрессию.

**Технические аспекты операции:** Операция включала выполнение стандартной лимфодиссекции D2 с удалением лимфатических узлов групп 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8a, 9, 11r и 12a, что соответствует международным стандартам по лечению рака желудка. Реконструкция проводилась по модифицированной методике Бильрот-1, при которой гастродуоденоанастомоз выполнялся с использованием линейного сшивающего аппарата с аппаратным укрыванием технического окна с иссечением линии степлерного шва ДПК в модификации дельта. Важной особенностью модификации была ориентация анастомоза параллельно шву двенадцатиперстной кишки с его иссечением, что способствовало созданию антирефлюксного эффекта и снижению риска послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза и рефлюкс.

**Результаты:** В результате анализа раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших лапароскопическую дистальную резекцию с реконструкцией по Бильрот-1 и Ру, выявлено, что время операции при Бильрот-1 было на 58 минут короче, чем при реконструкции по Ру ( $P < 0.001$ ), а объём кровопотери был значительно меньше (31,8 мл против 76,1 мл,  $p < 0.001$ ). Средняя длительность пребывания в стационаре также была короче при Бильрот-1 (7,1 дня против 9,03 дня,  $P < 0.001$ ). При этом не было выявлено значимых различий в частоте общих осложнений и крупных осложнений ( $p > 0.05$ ), а также в летальности между группами ( $p > 0.05$ ). Патоморфологические результаты, включая глубину инвазии, количество удалённых лимфоузлов и частоту R0 резекции, не показали значимых различий между группами ( $p > 0.05$ ).

Анализ качества жизни через 5–7 месяцев после операции показал, что пациенты после реконструкции по Бильрот-1 теряли меньше массы тела по сравнению с реконструкцией по Ру (7,3 кг против 11,4 кг,  $P = 0.02$ ). По данным

ЭГДС, в обеих группах не выявлено значимых проявлений рефлюкс-эзофагита и гастрита культи желудка. По шкале EORTC QLQ-C30 значимых различий в общем состоянии здоровья между группами не обнаружено, однако физическое состояние (PF) было выше, а утомляемость (FA) ниже в группе Бильрот-1. Специфические симптомы, такие как дисфагия, боль, рефлюкс, нарушения питания по шкале EORTC STO-22, также не выявили значимых различий между группами

**Заключение:** Лапароскопическая дистальная резекция желудка с реконструкцией по Бильрот-1, особенно в модифицированной версии с дельта-образным анастомозом, показала преимущества в уменьшении операционного времени, объема кровопотери и сокращении времени пребывания в стационаре по сравнению с реконструкцией по Ру. При этом не выявлено значимых различий в частоте осложнений и патоморфологических результатах. Пациенты в группе Бильрот-1 имели лучшее физическое состояние и меньшую утомляемость, а также меньшую потерю массы тела. Оба метода продемонстрировали удовлетворительные результаты по качеству жизни, без значимых отличий по частоте рефлюкса и других специфических симптомов.

## ■ НЕЙРООНКОЛОГИЯ

### ИММУНОТЕРАПИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ ДЕНДРИТНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОЙ — РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев,  
Ю.М. Забродская

**Место работы:** Российский 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:** Оценка эффективности дендритной клеточной вакцины у пациентов с злокачественными глиомами головного мозга в структуре комплексного лечения в сравнении с контрольной группой пациентов без иммунотерапии в структуре лечения.

**Материалы и методы:** В одноцентровом, проспективном, когортном исследовании, проходящем на базе РНХИ имени проф. А.Л. Поленова, приняли участие 100 пациентов с морфологически установленной злокачественной глиальной опухолью (глиобластомой). Основная группа 50 пациентов которым помимо стандартного лечения (хирургическое, лучевая и химиотерапия) проводилась специфическая противоопухолевая иммунотерапия. 50 пациентов получали только стандартное лечение, без иммунотерапии.

**Результаты:** Медиана продолжительности жизни составила в группе с иммунотерапией составила 21,3 месяца (95% ДИ 4–37 мес.), а в группе без иммунотерапии 15,8 месяца (95% ДИ 3–22 мес.) ( $p = 0,002$ ). Величина медианы безрецидивного периода в группе с иммунотерапией составила 13,1 месяца (95% ДИ 1–20 мес.), а в группе без иммунотерапии 7,9 месяца (95% ДИ 1–12 мес.) ( $p = 0,003$ ).

**Заключение:** В целом применение иммунотерапии в структуре комплексного лечения пациентов с злокачественными глиомами демонстрирует явную положительную динамику относительно общей выживаемости и медианы безрецидивного периода. Но тем не менее, иммунотерапия требует дальнейшего развития его в качестве терапевтического инструмента, изучения и совершенствования, где будет учитываться иммуносупрессия при злокачественных глиомах и средства ее преодоления, оптимизация в отношении выбора целевого антигена, подготовки клеток и интеграции дендритных вакцин в другие схемы лечения.

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская,  
Г.В. Папаян

**Место работы:** Российский 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).

**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 исходя из полученных данных по результатам нашего исследования и исследования других авторов позволило нам сделать вывод, что использова-

ние 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.

## ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И НАВИГАЦИЯ ПРИ ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, Г. В. Папаян

**Место работы:** Российский 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:** Целью данного исследования было провести сравнительный анализ специфичности и чувствительности метода флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием двух различных индукторов флуоресценции.

**Материалы и методы:** Проведен сравнительный анализ флуоресцентной навигации у 50 пациентов (2 группы) с глиомой высокой степени анаплазии, находившихся на лечении в отделении нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. У 25 пациентов (1 группа) в качестве индуктора флуоресценции использовался хлорин Е6 1 мг/кг внутривенно (фотодитазин), другие 25 пациентов (2 группа) получили 5АЛА перорально 20 мг/кг (Аласенс). В каждой группе было 10 пациентов с анаплазией глиомы Grade III и 15 пациентов с анаплазией Grade IV. Обе группы были статистически репрезентативными ( $p > 0,05$ ).

**Результаты:** Для хирургии Grade III глиом чувствительность метода составила — 83,8% (хлорин Е6), 82,5% (5АЛА); специфичность — 66,7% (хлорин Е6), 64,1% (5АЛА). Для хирургии Grade IV глиом чувствительность метода составляет — 87,7% (хлорин Е6), 88,3% (5АЛА); специфичность — 85,2% (хлорин Е6), 88,1% (5АЛА).

**Заключение:** Статистический анализ показал сопоставимую высокую эффективность препаратов в хирургии злокачественных глиом. Чувствительность и специфичность метода для флуоресцентных препаратов хлорина Е6 и 5АЛА не показали статистически значимой разницы в достижении результата ( $p > 0,05$ ).

## СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛОКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ С ВЫРАЖЕННЫМ КИСТОЗНЫМ КОМПОНЕНТОМ (ИМПЛАНТАЦИЯ РЕЗЕРВУАРА ОММАЙА)

В. А. Алешин<sup>1</sup>, А. Х. Бекашев<sup>1,4</sup>, В. Б. Карахан, Д. М. Белов<sup>1</sup>, Т. Г. Гаспарян<sup>1,2</sup>, Д. Р. Насхлеташвили<sup>1</sup>, Е. В. Прозоренко<sup>1,3</sup>, Н. В. Севян<sup>1,3</sup>, А. А. Митрофанов<sup>1</sup>, Е. А. Москвина<sup>1</sup>, Р. А. Суфианов<sup>1,3</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** aloshin@mail.ru

**Цель:** Возможность нейрохирургических вмешательств при лечении пациентов с церебральными метастазами с выраженным кистозным компонентом неоднозначна ввиду сложности резекции таких опухолей с соблюдением принципов абластичности. Мы описываем методику лечения таких пациентов с использованием малоинвазивного нейрохирургического вмешательства: имплантации резервуара Оммайа (хронической субкутанной дренирующей системы).

**Материалы и методы:** За период 2007–2022 гг. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина лечение по описываемой методике получил 91 пациент с церебральными метастазами солидных опухолей. 42 пациентки — РМЖ, 28 пациентов — НМРЛ, 3 пациента — МРЛ, 18 пациентов с другими гистологическими формами первичной опухоли (меланома, РЯ, РШМ). Возраст пациентов от 32 до 75 лет. В двух случаях проводилась отсроченная коррекция катетера. В двух случаях проводилось удаление всей системы после проведенного комплексного лечения метастаза РМЖ — при гистологическом исследовании удаленной патологической ткани — постлучевые изменения без признаков опухоли. Осложнений во всей серии наблюдений не отмечено.

**Результаты:** Использование резервуара Оммайа в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга позволило в большинстве случаев добиваться контроля размеров кистозного компонента опухоли с последующим проведением лучевого воздействия. Прямое нейрохирургическое вмешательство в объеме резекции опухоли при крупных новообразованиях с выраженным кистозным компонентом обычно не соответствует онкологическому принципу абластичности ввиду фрагментации патологической ткани и может приводить как к быстрому локальному рецидиву, так и к диссеминации поражения в пределах ЦНС.

**Заключение:** Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга является непростой проблемой ввиду необходимости адекватного

сочетания нейрохирургических и онкологических подходов. Сочетание функциональной доступности (нейрохирургия) и абластичности (онкология) не всегда может быть достигнуто в нужном объеме. Применение резервуара Омма в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга с выраженным кистозным компонентом показало свою эффективность и должно использоваться в рутинной практике нейрохирурга, занимающегося нейроонкологической патологией. Учитывая конструкцию резервуара, нами неоднократно обсуждалась возможность и целесообразность использования ее для проведения интратекальной химиотерапии при церебральных метастазах солидных опухолей.

### МНОГОКОМПОНЕНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М. М. Сарычева<sup>1,2</sup>, А. В. Важенин<sup>1</sup>, А. С. Доможирова<sup>1</sup>.

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

**Эл. почта:** Pimenovam@mail.ru

**Цель:** Определение наиболее эффективного подхода к лечению пациентов с продолженным ростом первичных глиальных опухолей головного мозга.

**Материалы и методы:** В данное исследование вошло 294 пациента с диагнозом «прогрессирование первичных глиальных опухолей головного мозга», находившихся на стационарном лечении с 2007 по 2022 год в ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Средний возраст составил  $47,07 \pm 12,05$  лет). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (151 и 143 чел.). Согласно гистологическому заключению: 115 чел. с прогрессирование первичных глиобластом (ГБ), 71 случай анапластических астроцитом (АА), 56 больных — с низкоккачественными глиомами (НЗГ). Отдельно была выделена подгруппа из 52 пациентов с трансформацией НЗГ в высококачественные глиомы головного мозга (ВЗГ).

Из 294 человек, вошедших в исследование, 136 чел. получили повторное оперативное лечение в объеме субтотального удаления опухоли. Повторная лучевая терапия была выполнена 169 пациентам из них 10 больных получили курс нейтронной терапии (НТ) в монорежиме, 28 пациентов — в сочетании с дистанционной лучевой терапией; у 48 человек проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате Cyber Knife (Accuray); в 83 случаях (%) — дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). У 57 пациентов методом выбора стало проведение химиотерапии: в монорежиме темозоломидом — у 35 чел., бевацизумабом в сочетании с иринотеканом — у 22 чел. Химиотера-

пия проведена совместно с повторным курсом лучевого лечения у 22 пациентов.

**Результаты:** Медиана ОВ после проведенного лечения у пациентов с прогрессированием первичных ГБ составила 12 мес., 1-лет. ОВ — 47,6%, 3-лет. — 19,0%, 5-лет. — 2,3%; АА — 24 мес., 1-лет. ОВ — 67,8%, 3-лет. — 31,2%, 5-лет. — 14,4%; НЗГ — 28 мес., 1-лет. ОВ — 69,7%, 3-лет. ОВ — 44,7%, 5-лет. — 20,6%; с трансформацией — 24 мес., 1-лет. ОВ — 75,4%, 3-лет. — 36,4%, 5-лет. — 15,5%. Согласно вариантам проведенного лечения наилучшие показатели ОВ у больных с ГБ было с назначением СТЛТ-16 мес., реоперация с последующим проведением повторного курса ДЛТ или ХТ — 15 и 14 мес. ( $p > 0,05$ ).

У больных с АА наиболее эффективным стало сочетание повторного хирургического лечения и химиотерапевтического компонента (ОВ — 40 мес.). При проведении лучевого лечения в самостоятельном варианте наиболее эффективным оказалось применение курса сочетанной фотонно-нейтронной терапии — ОВ в 38 мес. ( $p < 0,05$ ). Рассматривая эффективность каждого из вариантов лечения НЗГ мы получили статистически значимое увеличение показателей ОВ у пациентов, которым была проведена реоперация с последующим назначением ХТ, в сравнении с назначением её в монорежиме — 36 и 11 месяцев ( $p < 0,05$ ). Наивысшие показатели ОВ у больных с трансформацией ВЗГ в НЗГ отмечены при проведении химиолучевой терапии — 44 мес.

**Заключение:** Таким образом, проведение реоперации, а также стереотаксической лучевой терапии и СФНТ в самостоятельных вариантах являются оптимальными лечебными стратегиями в отношении тактики ведения данной категории пациентов.

### ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ЭКЗОСОМАЛЬНАЯ МИКРОРНК-2276-5P КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ БИОМАРКЕР ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. А. Бейлерли<sup>1</sup>, Э. Р. Мусаев<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Республика Башкортостан; 2. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** obeylearli@mail.ru

**Цель:** Экзосомальные микроРНК играют ключевую роль в межклеточной коммуникации на разных расстояниях и рассматриваются как потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры при различных видах новообразований. Это исследование было направлено на оценку экзосомальной микроРНК-2276-5p в плазме как возможного диагностического и прогностического биомаркера при глиоме — одном из самых агрессивных видов опухолей головного мозга.

**Материалы и методы:** В исследование были включены плазменные экзосомы, выделенные у 124 пациентов с глиомой и 36 здоровых доноров, не имеющих онкологических заболеваний. Экспрессия экзосомальной микроРНК-2276-5p была измерена с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Для выявления потенциальных мишеней микроРНК-2276-5p были проведены биоинформатические анализы, а также использованы данные из баз CGGA и TCGA для оценки прогностической значимости.

**Результаты:** Результаты показали, что у пациентов с глиомой уровень экзосомальной микроРНК-2276-5p был значительно снижен по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.01$ ). Анализ кривых операционных характеристик (ROC) продемонстрировал, что микроРНК-2276-5p обладает диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении глиомы, с площадью под кривой (AUC), равной 0.8107. Также было установлено, что низкий уровень экспрессии микроРНК-2276-5p у пациентов с глиомой связан с худшей выживаемостью. В качестве гена-мишени для микроРНК-2276-5p был идентифицирован RAB13, уровень которого был повышен у пациентов с глиомой, особенно у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности, и этот факт коррелировал с неблагоприятными прогнозами выживаемости.

**Заключение:** Экспрессия циркулирующей экзосомальной микроРНК-2276-5p в плазме пациентов с глиомой была существенно снижена, что делает её перспективным биомаркером для диагностики и прогнозирования данного заболевания. Выявление RAB13 в качестве гена-мишени микроРНК-2276-5p и его повышенная экспрессия в опухолевой ткани открывают новые перспективы для понимания молекулярных механизмов патогенеза глиом. В будущем это может послужить основой для разработки новых терапевтических подходов, направленных на модификацию экспрессии микроРНК-2276-5p и ее взаимодействия с RAB13.

## ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ОБОЛОЧЕК ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е.А. Москвина, Д.М. Белов, Д.Р. Насхлеташвили,  
А.Х. Бекашев, В.А. Алешин, Т.Г. Гаспарян, А.А. Митрофанов,  
Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, А.А. Тхазеплов, К.Е. Рощина

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** k.moskvina@mail.ru

**Цель:** В настоящее время все чаще диагностируются лептоменингеальные метастазы при различных солидных опухолях. Наиболее распространенными солидными опухолями, при которых поражаются оболочки центральной нервной

системы, являются опухоли молочной железы. Поражение оболочек головного и спинного мозга является фактором неблагоприятного прогноза, часто приводящее к инвалидизации больных. Цель исследования: улучшить результаты лечения и повысить качество жизни больных раком молочной железы с лептоменингеальными метастазами.

**Материалы и методы:** В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводится интратекальная химиотерапия (метотрексат) больным раком молочной железы с канцероматозом оболочек головного и спинного мозга. С 2016 г в исследование включено 28 пациенток. Средний возраст составил 46 лет. На момент начала лечения 44% больных имели ECOG статус 3, 56% больных ECOG 1–2. У большинства больных фенотип опухоли — люминальный В Her2-рак молочной железы (48%) и трижды негативный рак молочной железы (36%).

У всех больных диагноз лептоменингеальных метастазов был диагностирован на основании данных МРТ и цитологического исследования ликвора. Всем больным проводилась интратекальная химиотерапия по схеме: 15 мг метотрексата интратекально 2 раза в неделю (8 введений), далее 1 раз в неделю (4 введения), далее 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Для оценки эффективности выполнялась МРТ головного и спинного мозга с контрастом 1 раз в месяц и исследование количества метастатических клеток в ликворе.

**Результаты:** Ответили на интратекальную химиотерапию улучшением неврологической симптоматики 17 пациенток из 28 (60,7%). Количество полных цитологических ответов — 6 из 28 (21,4%). Количество полных неврологических ответов — у 4-х пациенток из 28 (14,3%). На терапию не ответили — 7 из 28 (25%), у этих больных неврологическая симптоматика оставалась неизменной или ухудшалась. При оценке динамики по данным МРТ контроль болезни достигнут у 24 пациенток (85,7%): у 10 из 28 (35,7%) — положительная динамика в рамках стабилизации (уменьшение объема поражения оболочек головного и спинного мозга, уменьшение интенсивности контрастирования), у 14 из 28 (50%) — стабилизация. Прогрессирование болезни отмечалось у 4 пациенток из 28 (14,2%) на фоне проведения интратекальной химиотерапии. Медиана выживаемости составила 6,7 мес.

**Заключение:** Лептоменингеальная болезнь становится все более очевидной в связи с увеличением продолжительности жизни больных на фоне современного высокоэффективного лечения. Многие лекарственные препараты не оказывают влияния на опухолевые клетки, не достигая достаточной концентрации в спинномозговой жидкости. Канцероматоз оболочек головного и/или спинного мозга является неблагоприятным фактором и сопряжен с плохим прогнозом. Нередко это тяжелая категория больных с выраженными неврологическими симптомами в состоянии по шкале Карновского не превышающим 60%.

Несмотря на имеющиеся стандарты лечения по данным NCCN, включающие интратекальную терапию, таким пациентам зачастую проводится в лучшем случае облучение

всего головного мозга. Продолжительность жизни больных крайне низкая. Предложенная схема лечения больных раком молочной железы с лептоменигеальными метастазами при адекватной переносимости позволяет не только улучшить качество жизни пациенток, в связи с регрессом неврологической симптоматики, но и увеличить продолжительность жизни больных с крайне неблагоприятным прогнозом. Интратекальное введение метотрексата может быть рекомендовано к активному применению при поражениях оболочек головного и спинного мозга у больных раком молочной железы.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ШАПЕРОН TRAP1 ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ: МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОНКОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

И. Ф. Гареев<sup>1</sup>, С. А. Румянцев<sup>2,4</sup>, В. П. Чехонин<sup>2,3,4</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Республика Башкортостан; 2. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского», Москва, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия

**Эл. почта:** [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru)

**Цель:** Белок 1, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAP1), является митохондриальным аналогом белка теплового шока массой 90 (HSP90) в клетках млекопитающих. TRAP1, который в основном расположен в митохондриальном матриксе, защищает клетки от окислительного стресса, поддерживает стабильность митохондриальных мембран, ингибирует выработку активных форм кислорода (АФК) и предотвращает митофагию и апоптоз.

Более того, TRAP1 способен либо подавлять, либо стимулировать митохондриальное дыхание в ответ на различные (онкогенные) с сигнальные пути, играя роль в перепрограммировании энергетического метаболизма в опухолевой клетке. Однако механизмы, ответственные в перепрограммировании энергетического метаболизма при глиобластоме, опосредованное TRAP1, до конца не изучены. Целью данного исследования было изучить роль TRAP1 при глиобластоме для оценки возможности его участия в механизмах онкогенеза и использования в качестве мишеней в таргетной терапии.

**Материалы и методы:** В настоящем исследовании использовали ключевые слова «глиома» (ключевые слова исследования), «гены» или «белки» (тип исследования), "Homo Sapiens" (организм) и «опухоль» (название атрибута) для извлечения данных из базы данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE102686>); доступ в апреле 2024 г.). Данные дифференциально измененных генов образцов глиобластомы и нормальной ткани головного мозга были

загружены из базы данных GEO, набора данных GSE90598, которые основаны на платформе GPL17692 [HuGene-2\_1-st] Affymetrix Human Gene 2.1 ST Array [transcript (gene) version] и включили 16 образцов глиобластомы и 9 образцов нормальной ткани головного мозга. Чтобы определить потенциальные биологические функции TRAP1, мы провели анализ обогащения по функциональной принадлежности (GSEA) с использованием с использованием программного обеспечения GSEA 4.0.2. и баз данных KEGG.

Мы использовали литературные данные на базе PubMed и базы данных для идентификации микроРНК и прогнозирования их потенциальных генов-мишеней, включая TargetScan ([http://www.targetscan.org/vert\\_71/](http://www.targetscan.org/vert_71/)), microRNAorg (<http://www.microrna.org>), PITA (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pita/>) и KEGG. Ультрацентрифугирование было использовано для выделения экзосом из T98G клеточной линии. Набор Total Exosome RNA & Protein Isolation Kit (Invitrogen), номер каталога 4478545, был использовано для экстракции тотальной РНК и белка из экзосом. С помощью спектрофотометра NanoDrop-2000 определяли количественные и качественные показатели тотальной РНК. Для нормализации данных при измерении экспрессии TRAP1 и микроРНК в T98G использовалась GAPDH. Обратную транскрипцию (ОТ) проводили с помощью набора Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit от компании Roche. Для каждого образца подготавливали реакционную смесь с общим объемом 20 мкл для 7500 FAST ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems, США). Стабильное снижение экспрессии TRAP1 осуществляли с помощью лентивирусных частиц (pGFP-C-shLenti), содержащих гены, кодирующие короткую шпилечную РНК (кшРНК), нацеленные на TRAP1 (#1: 5'-CGACATGAAACCGTCCATGTT-3'; #2: 5'-AAACATGAGTCCAGGCCGAG-3') (GenePharma Co., Шанхай, Китай).

Трансдукцию лентивирусных частиц проводили с клетками в среде, содержащей 8 мкг/мл полибрена (Solarbio). Вестерн-блот использовали для подтверждения снижения экспрессии TRAP1. Для идентификации сайта связывания между miR-1291 и PAK2 клетки трансфицировали конструкцией, содержащей PAK2 с диким типом или мутантной версией сайта связывания, совместно с miR-1291 mimic. Векторы люциферазы были сконструированы компанией GenePharma Co. (Шанхай, Китай). АТФ определяли с помощью набора ATP Bioluminescence Assay Kit HS II от компании Roshe в соответствии с инструкциями производителя. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 22.0 и различных пакетов программного обеспечения R (версия v. 3.6.1). Относительный уровень экспрессии TRAP1, PAK2 и 4 микроРНК определяли количественно с использованием метода 2-ΔΔCt. При необходимости применяли t-критерий Стьюдента, ANOVA, анализ хи-квадрат или критерий Манна-Уитни. Вероятность  $p < 0,05$  (\*) или  $p < 0,001$  (\*\*) считалась статистически значимой.

**Результаты:** Впервые было обнаружено, что опухолевые клетки-реципиенты глиобластомы могут секретировать

ровать экзосомы, с высоким уровнем экспрессии TRAP1, которые могут поглощаться опухолевыми клетками-донорами глиобластомы и усиливать перепрограммирование клеточного метаболизма. С помощью баз данных TargetScan, PITA, microRNAorg и литературных данных мы обнаружили, что экзосомальные miR-6726-5p, miR-1291, miR-300 и miR-30e-5p участвуют в гликолизе опухолевых клеток, и что они могут коррелировать с высвобождением высокоэкспрессированного экзосомального TRAP1 в клеточной линии глиобластомы T98G. Анализ пути KEGG показал значительное увеличение экспрессии данных микроРНК, регулирующих опосредованные протеогликанами онкогенные сигнальные пути в экзосомах с высокой экспрессией TRAP1.

К ним относятся пути гепарансульфата и хондроитинсульфата, которые играют ключевую роль в регуляции передачи сигналов и миграции клеток посредством взаимодействия с внеклеточными лигандами, рецепторами факторов роста и компонентами матрикса, а также внутриклеточными ферментами и структурными белками.

Доказано, что экзосомы с высокой экспрессией TRAP1 могут транспортироваться в клетки-мишени для подавления экспрессии miR-1291, что приводит к высокой экспрессии ее гена-мишени p21 белок-активируемая серин-треониновая протеинкиназа 2 (PAK2). Поэтому мы предположили, что экзосомы с высокой экспрессией TRAP1 действуют как мессенджеры в микроокружении опухоли глиобластомы. Основываясь на этих результатах, мы предположили, что высокая экспрессия TRAP1 способствует поглощению экзосом клетками-донорами глиобластом посредством гепарансульфатпротеогликан (HSPG) — зависимого эндцитоза, тем самым, влияя на метаболический фенотип клеток-мишеней.

**Заключение:** Важная регуляторная роль TRAP1 в метаболическом перепрограммировании и результаты нашего исследования позволяют нам полагать, что экзосомы с высокой экспрессией TRAP1 играют важную роль в развитии и прогрессировании глиобластомы.

## АНАЛИЗ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА КЛЕТКИ ГЛИОМЫ ЧЕЛОВЕКА: ВКЛАД РЕЦЕПТОРА УРОКИНАЗЫ uPAR

А. В. Ласица<sup>1</sup>, Д. А. Назарова<sup>1</sup>, А. О. Романишин<sup>1</sup>,  
Е. В. Семина<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

**Эл. почта:** lasitsa.anastasia@yandex.ru

**Цель:** Глиома является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей ЦНС и в настоящее

время не существует эффективных методов ее лечения, что является определяющим фактором неблагоприятного прогноза. В процессе канцерогенеза эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет ведущую роль в приобретении метастатического потенциала клеток глиом. Важным отличительным признаком ЭМП является изменение экспрессии трансмембранных гликопротеинов, участвующих в клеточной адгезии.

Ген PLAUR представляет собой ген, кодирующий рецептор активатора плазминогена урокиназного типа uPAR — мембранный гликозил-фосфатидилинозитол-заякоренный белок, связывающий сериновую протеиназу урокиназу (uPA), которая далее, как активная протеаза, участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса как самостоятельно, так и опосредованно, через активацию плазминогена и задепонированных в матриксе металлопротеиназ. uPAR также способен стимулировать ангиогенез, что своевременно обеспечивает опухоль питательными веществами и кислородом, способствуя ее росту. У человека экспрессия PLAUR индуцируется при многих видах рака, при которых достоверно ассоциируется с плохим прогнозом, в т. ч. экспрессия PLAUR повышена в глиомах. Учитывая то, что ранние наши исследования в нейробластоме показали, что высокая экспрессия uPAR запускает ЭМП, химиорезистентность и дормантность, мы предположили, что аналогичные эффекты uPAR могут быть и в клетках глиом. Кроме того, на сегодня отсутствуют аналогичные исследования о роли uPAR в описываемых процессах в глиомах. Целью данной работы стало изучение гиперэкспрессии рецептора урокиназы, кодируемого геном PLAUR, на особенности ЭМП в клетках глиомы человека.

**Материалы и методы:** Для получения стабильно гиперэкспрессирующих uPAR клеток глиомы человека нами была получена плазмида, содержащая кДНК uPAR, выделенная из фибробластов человека. Для создания вектора для гиперэкспрессии рецептора урокиназы использовали плазмиду pTYF-EF1a-IRES-EGFP. Необходимый участок транскрипта был наработан методом ПЦР с помощью специфических праймеров, содержащих сайты рестрикции BmtI и SalI. Клонирование кДНК uPAR в исходную плазмиду происходило по вышеперечисленным сайтам рестрикции с последующим лигированием. Для окончателного подтверждения правильности ориентации вставки кДНК в плазмиду было проведено секвенирование по Сэнгеру. Для работы были выбраны две клеточные линии глиомы человека — U251 и U87. Транфекция клеточных линий проводилась реагентом Lipofectamine 3000; в качестве контроля была использована плазмида, содержащая GFP. Оценку экспрессии генов проводили методом количественного ПЦР. Для исследования ЭМП было отобрано пять генов: ACTA1 и ACTA2 (актины, их увеличение экспрессии связано с более быстрым ростом глиом), CDH1 и CDH2 (E- и N- кадгеринины соответственно), VIM (виментин). Для анализа миграции клеток использовали Scratch assay и систему визуализации живых клеток в реальном времени JuLi stage.

**Результаты:** Исследования показали, что в обоих клеточных линиях глиом U87 и U251 индукция экспрессии PLAUR приводит к значительному и достоверному увеличению экспрессии мРНК гена N-кадгерина CDH2 (в 6 раз в U87 и в U251) и снижению экспрессии гена ACTA2 (в 2 раза в U87 и в U251). При анализе экспрессии генов ACTA1, CDH1 (E-кадгерин) и VIM значимых различий выявлено не было. Оценка миграции клеток U87 и U251 показало незначительно снижение способности клеток, гиперэкспрессирующих uPAR, мигрировать в рану по сравнению с клетками дикого типа, однако, данные недостоверны. На основании анализа обогащения генов (Gene Ontology enrichment analysis) было показано, что наиболее явно взаимосвязанными с генами урокиназной системы PLAUR и PLAU являются гены CD44, CDH2 и CDH1.

**Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия маркеров ЭМП в клетках глиом может регулироваться экспрессией uPAR.

### ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДТИПА АСТРОЦИТОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ИМИДЖИНГА С ВРЕМЕННЫМ РАЗРЕШЕНИЕМ (FLIM)

К. С. Яшин<sup>1,2</sup>, Д. А. Сачкова<sup>1</sup>, А. С. Гришин<sup>1</sup>, И. А. Медяник<sup>1,2</sup>,  
В. И. Щеславский<sup>1</sup>, М. В. Ширманова<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; 2. ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

**Эл. почта:** yashinmed@yandex.ru

**Цель:** Оценить возможность метода FLIM для интраоперационного определения подтипа астроцитом высокой степени злокачественности.

**Материалы и методы:** В исследование включено 28 пациентов с астроцитомами высокой степени злокачественности. Всего было получено 38 образцов опухоли: 1) астроцитома IDHm (grade 3) (n = 5); 2) олигодендроглиома IDHm (grade 3) (n = 8); 3) астроцитома IDHm (grade 4) (n = 7); 4) глиобластома IDHwt (grade 4) (n = 18). Для проведения исследования автофлуоресценции НАД (Ф) Н был использован оригинальный двухканальный конфокальный FLIM макросканер (Becker&Hickl, Германия). После получения FLIM изображений образцы ткани головного мозга направлялись на гистологическое исследование. FLIM изображения обработаны с использованием оригинального специализированного программного обеспечения SPCImage (Becker & Hickl GmbH, Германия). Для корректной аппроксимации кривой затухания флуоресценции в качестве модели мы использовали метод множественного правдоподобия (MLE). Амплитудно-взвешенное среднее время

жизни флуоресценции было рассчитано в соответствии с формулой:  $m = (t_1 \times a_1 + 2 \times a_2) / (a_1 + a_2)$ . Из кривой затухания определяли следующие параметры:  $t_m$  — среднее время жизни,  $t_1$  — короткая компонента времени жизни,  $t_2$  — длинная компонента времени жизни,  $a_1$  — относительный вклад короткой компоненты,  $a_2$  — относительный вклад длинной компоненты.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программа Statistica 10. Количественные данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — значения 25-го и 75-го процентилей распределения.

**Результаты:** Для анапластической астроцитомы было отмечено более низкое значение среднего времени жизни флуоресценции НАД (Ф) Н 1147,9 [1088,6; 1447,7] ps по сравнению с анапластической астроцитомой 1238,7 [1040,6; 1404,5] ps, однако статистически достоверной разницы не выявлено ( $p = 0,82$ ). В случае астроцитом grade 4 были получены статистически достоверные различия между астроцитомой IDHm (grade 4) и глиобластомой IDHwt (grade 4):  $t_m$  составила 1318,2 [1208,1; 1428,1] ps и 1541,4 [1390,1; 1631,0] ps соответственно ( $p = 0,04$ ). Также выявлена статически достоверная корреляция между средним временем жизни флуоресценции и наличием мутации IDH:  $r$  (-Кендалла) = 0,37 ( $p = 0,001$ ).

**Заключение:** Полученные результаты показывают, что параметры FLIM (т. е. среднее время жизни флуоресценции) различаются среди астроцитом высокой степени злокачественности. Выявленные различия между олигодендроглиомой (grade 3) и астроцитомой (grade 3), а также астроцитомой IDHm (grade 4) и глиобластомой IDHwt (grade 4) позволяют рассматривать FLIM в качестве интраоперационного инструмента для идентификации подтипа глиомы. Различия во времени жизни флуоресценции между отдельными подтипами опухолей, скорее всего, являются результатом особенностей метаболической активности и условий микроокружения (рН, оксигенация тканей), наблюдаемых в астроцитомах. Эти компоненты влияют на оптические свойства метаболических кофакторов НАД (Ф) Н и ФАД — основных источников автофлуоресценции тканей головного мозга, которые можно обнаружить с помощью технологии FLIM без применения контрастных агентов. Работа поддержана грантом РФФИ № 23-75-10068.

### ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ВИРОТЕРАПИИ ГЛИОМ

А. О. Романишин<sup>1</sup>, А. А. Васильев<sup>1</sup>, Э. М. Хасаншин<sup>2</sup>,  
А. А. Евтехов<sup>2</sup>, В. В. Малащенко<sup>1</sup>, В. В. Какоткин<sup>1</sup>, М. А. Агапов<sup>1</sup>, Е. В. Семина<sup>1,3</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия; 2. ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», Калининград, Россия;

З. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия  
Эл. почта: romanishin.alexander97@yandex.ru

**Введение:** Глиомы являются одними из самых распространенных и гетерогенных новообразований центральной нервной системы. Для глиомы существует единый «золотой стандарт» терапии, включающий в себя хирургическую резекцию опухоли, химиотерапию (Темозоломид (ТМЗ), Ломустин, Цисплатин) и радиотерапию. Одной из ключевых особенностей глиом является необходимость применения генетического анализа для корректной диагностики в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Наиболее злокачественными являются глиомы 3 степени (астроцитомы, олигоастроцитомы и олигодендроцитомы) и 4 степени (глиобластомы). Наиболее значимой мутацией в контексте патогенеза и прогноза является R132H вариант гена изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), при котором повышается чувствительность к ТМЗ и улучшаются шансы положительного исхода для пациента. При этом диккий вариант гена IDH1 наоборот, снижает эффективность терапии. Несмотря на «золотой стандарт» и использование генетического анализа, медиана выживаемости пациентов составляет 36 месяцев для пациентов с глиомой 3-й степени злокачественности и 15 месяцев — с 4-й степенью. В настоящий момент разрабатываются множество подходов к терапии глиом с целью улучшить выживаемость пациента и уменьшить силу побочных эффектов от терапии. Одним из перспективных способов рассматриваются онколитические вирусы (ОВ), где наиболее эффективной по механизму действия является система тимидинкиназы (H. Simplex virus) — ганцикловир (ТК-ГЦВ). Система ТК-ГЦВ основана на возможности индукции апоптоза за счет фосфорилирования ГЦВ и последующего конкурентного замещения им дГТФ при репликации, что приводит к множественным ошибкам в геноме и апоптозу пролиферирующих (опухолевых) клеток.

Целью работы стало создание подхода онколитической терапии глиом на основе системы тимидинкиназа-ганцикловир для индукции опухоль-специфического апоптоза.

**Материалы и методы:** В рамках данной работы нами создана коллекция первичных клеточных культур глиом, полученных от пациентов после хирургической резекции опухоли головного мозга. Из опухолевого материала для последующего секвенирования ключевых мутаций была выделена ДНК и проведено фенотипирование выделенных первичных клеточных культур для подтверждения их глиального и нейрального происхождения (GFAP,  $\beta$ -3-Tubulin). В рамках работ по созданию онколитических вирусов были созданы две вирусные плазмиды, экспрессирующие ген ТК H. Simplex virus под контролем промоторов EF1a (конститутивный промотор) или prSurv (индуцибельный облучением промотор). Валидацию вставки проводили методом секвенирования по Сенгеру. Лентивирусные конструкции создавали, используя 4-х компонентную систему сборки и линейные клетки HEK293T/17.

Оценку экспрессии ТК в клетках проводили методом ПЦР, используя праймеры комплементарные ТК H. Simplex virus. Для оценки уровня/эффективности трансдукции в вирусные плазмиды был также вставлен ген зеленого флуоресцентного белка GFP. Онколитический эффект от использования вирусов был оценен на линейных клетках глиом человека (U87 и U251), и на первичных культурах. Оценку жизнеспособности клеток проводили методом МТТ; уровень пролиферации и апоптоза клеток — по уровню экспрессии маркеров Ki-67 и Вах методами проточной цитофлуориметрии. Используя МТТ тест также была проведена оценка максимально допустимой (нетоксичной) концентрации ГЦВ среди первичных клеточных культур и клеточных линий глиом человека.

**Результаты:** В рамках работы получены 17 образцов материала пациентов с диагнозом «Глиома», из которых удалось выделить, охарактеризовать (морфологически и фенотипически) а также биобанкировать 4 первичных клеточных культур (2 из которых обладают клинически значимой мутацией IDH1 R132H). Предварительная оценка токсичности ГЦВ на выбранных клеточных линиях и первичных культурах показала, что при концентрации 10 мкМ проявляется достоверно значимый цитотоксический эффект; для последующего эксперимента для оценки жизнеспособности были выбраны концентрации 1, 2 и 5 мкМ. Уровень трансдукции клеток созданными онколитическими вирусами (линейных и первичных культур глиом), содержащими ген ТК, составил более 80%. Наиболее эффективной в отношении жизнеспособности клеток глиом, экспрессирующих ТК, является концентрация ГЦВ 2 мкМ, при которой на 5е сутки наблюдается достоверная гибель 50% клеток (МТТ-тест). Использование онколитических вирусов на линейных и первичных клетках глиом в сочетании с ГЦВ значительно (на 40%) снижает пролиферацию клеток (экспрессию ядерного маркера пролиферации Ki-67), а также индуцирует в опухолевых клетках апоптоз (увеличивает экспрессию ВаХ на 25%). Кроме того, использование ГЦВ существенно снизило миграторный потенциал клеток глиом, экспрессирующих ТК по сравнению с контрольными клетками (клеток линии U87 на 20%, а U251 на 100%).

**Вывод:** На данном этапе работы нами созданы лентивирусы, содержащие ген тимидинкиназы. При введении полученных вирусов к клеткам опухоли и последующее добавление ГЦВ приводит к снижению пролиферации клеток (падение экспрессии маркера Ki-67) и активации апоптоза (повышение экспрессии маркера Вах), а также цитотоксической гибели клеток (МТТ-тест) через 5 суток после введения ганцикловира. Подвижность клеток значительно снижается вследствие работы системы ТК-ГЦВ. Дальнейшие эксперименты будут направлены на сравнение онколитической терапии и темозоломида в сочетании с радиотерапией, а также оценку работы онколитического вируса с радио-индуцибельным промотором.

## ■ ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

### ВИДЕЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ

Ш. И. Мусин<sup>1</sup>, А. В. Султанбаев<sup>1</sup>, К. В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, С. В. Ососкин<sup>1</sup>, В. В. Ильин<sup>1</sup>, М. А. Вахитов<sup>1</sup>, Н. А. Шарафутдинова<sup>1</sup>, Т. Р. Баймуратов<sup>1</sup>

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

**Эл. почта:** musin\_shamil@mail.ru

**Цель:** Анализ результатов видеоэндоскопических операций при опухолевых заболеваниях щитовидной железы в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ 123 пациентов, оперированных с января 2023 г по январь 2024 года в ГАУЗ РКОД МЗ РБ г. Уфа с опухолями щитовидной железы. Средний возраст составил 46 лет [IQR: 36–60], из них мужчин 13,9% (17/123) и женщин 86,1% (105/123).

**Результаты:** По данным цитологического исследования пациенты имели следующие заключения: Bethesda 3 — 3,3% (4/123), Bethesda 4 — 50% (72/123), Bethesda 5 — 6,6% (8/123), Bethesda 6 — 31,1% (38/123). 94,3% (15/123) выполнена гемитиреоидэктомия доступом UABA, 5,7% (7/123) выполнена тиреоидэктомия. Показатели размеров узла составили: 13,0 мм [IQR: 10,0–19,5] на 10,7 мм [IQR: 8,0–16,0]. Средняя продолжительность операции составило 80 минут [IQR: 70–110]. Осложнения отмечены у 13,8% (17/123) пациентов, конверсия выполнена у 3,3% (4/123) пациентов.

**Заключение:** Активное внедрение видеоэндоскопических методов оперативных вмешательств на щитовидной железе позволило выполнить за 2023 год 123 пациентам, частота осложнений составила 13,8% (17/123), конверсия выполнена у 3,3% (4/123) пациентов.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВЕРРУКОЗНОЙ ФОРМЫ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ И АДГЕЗИВНОГО БАЛЬЗАМА

Н. В. Тиунова<sup>1</sup>, Г. Б. Любомирский<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Ижевская

государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

**Эл. почта:** natali5@list.ru

**Цель:** Изучение эффективности лечения веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ с применением лазерной абляции и адгезивного бальзама.

**Материалы и методы:** Проведено клинико-диагностическое обследование и лечение 23 пациентов (11 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 43 до 57 лет с веррукозной формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Всем пациентам была проведена профессиональная гигиена полости рта, обучение правилам гигиены полости рта, языка и съемных ортопедических конструкций (при их наличии), санация полости рта, рациональное протезирование. Проведена беседа о необходимости исключения курения и лечения сопутствующей соматической патологии. При повторном осмотре через месяц при сохранении очага или увеличении в размере — проводили его иссечение с применением метода лазерной термоабляции патологически измененных тканей, локализирующихся на слизистой оболочке рта, красной кайме губ.

В зависимости от проведенного метода воздействия на очаг все пациенты с веррукозной лейкоплакией были разделены на две группы — основную (12 человек) и группу сравнения (11 человек). В основной группе было проведено иссечение участка поражения с помощью лазерной абляции. Перед оперативным вмешательством мы проводили обучение гигиене полости рта и контролировали ее проведение. Протокол исполнения лазерной процедуры заключался в предварительной подготовке лазерного оптоволоконка: на мощности 0,5 Вт, постоянного режима излучения (CW) осуществ ляли инициацию («под призму») сменного оптоволоконка диаметром 400 мкм. Термоабляция участка лейкоплакии проводилась в диапазоне мощности 0,9–1,2 Вт, сменным оптоволоконком диаметром 400 мкм, в режиме постоянного излучения.

Особенность работы состояла в том, что оптоволоконно располагалось не перпендикулярно, а лежало всей боковой поверхностью параллельно ткани, тем самым обеспечивая послойное отделение ткани. Это дает возможность взять материал на гистологическое исследование, а также обеспечить малую инвазивность данной процедуры. Специально подготовленное «под призму» оптоволоконно и параллельность его расположения к ткани позволяют убрать только измененную поверхность без затрагивания здоровых участков и добиться сокращения сроков реабилитации. Обязательным является гистологическое исследование операционного материала. После хирургического вмешательства всем пациентам на раневую поверхность наносили адгезивный бальзам на основе системы двойных сополимеров, аллантаина, гексэтидина и цетилпиридиния хлорида (Адгезиум, Президент), а также назначали его для до-

машнего ухода за раной. Мониторинг раневой поверхности проводили на 7, 15, 21 день.

Во второй группе — группе сравнения (12 человек) было проведено иссечение участка поражения с помощью скальпеля, а после хирургического вмешательства всем пациентам на раневую поверхность наносили адгезивный бальзам Асепта. Мониторинг раневой поверхности проводили на 7, 15, 21 день.

**Результаты:** В первой группе через 7 дней после операции при осмотре отмечался небольшой слой фибринозного налёта на раневой поверхности, слизистая оболочка вокруг физиологической окраски, воспалительных проявлений не выявлено. Через 14 дней фибринозный налёт отсутствует или сохраняется в отдельных участках, признаков воспаления нет. На 21 день наблюдается полная эпителизация поверхности с сохранением цвета, увлажнённости слизистой оболочки рта.

Во второй группе через 7 дней после операции при осмотре отмечался фибринозный налёт на раневой поверхности, отек и гиперемия слизистой оболочки вокруг, пациенты предъявляли жалобы на болезненные ощущения и дискомфорт на слизистой оболочке, через 14 дней раневая поверхность была покрыта фибринозным налетом, вокруг сохранялась гиперемия и отечность, через 21 день отмечалось сохранение раневой поверхности, покрытой налетом. Полная эпителизация отмечалась к 26–28 дню после оперативного вмешательства.

**Заключение:** Использование диодного лазера с длиной волны 810 нм и аппликации адгезивного бальзама позволяет значительно сократить сроки эпителизации раневой поверхности, повысить эффективность лечения пациентов с веррукозной лейкоплакией и улучшить качество их жизни в послеоперационном периоде. Возможность прицельного воздействия на патологический очаг без повреждения окружающей нормальной ткани, открывает новые возможности в лечении данной патологии с минимальным риском осложнений, создавая при этом хорошие эстетические результаты по сравнению с традиционными режущими инструментами. Для предупреждения рецидива или озлокачествления обязательно диспансерное наблюдение пациентов при веррукозной форме лейкоплакии 4–6 раз в год.

## АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ СТОМАТОСКОПИЯ КАК МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Т. П. Горячева, Н. В. Тиунова

**Место работы:** *Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия*

**Эл. почта:** *doctor-gtp@mail.ru*

**Цель:** Изучить возможности аутофлуоресцентной стоматоскопии при диагностике патологических состояний слизистой оболочки рта различной природы происхождения.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования предполагал общепринятые этапы комплексного стоматологического обследования 92 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст  $44,2 \pm 2,3$  года), 48 мужчин и 44 женщины (52% и 48%, соответственно) и включал дополнительно: аутофлуоресцентную стоматоскопию для оценки состояний слизистой оболочки рта, не укладывающихся в понятие физиологической нормы. Работа осуществлена на базе двух стоматологических клиник различной формы собственности (Университетской клиники ННГУ и ООО «Аквилио-стом») г. Нижнего Новгорода (Россия). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — 46 человек с заболеваниями слизистой оболочки рта различного характера; 2 группа (контрольная) — 46 пациентов с визуально неизменной слизистой оболочкой.

Группы стандартизированы по возрасту, полу и диагнозу. Среди пациентов 1 группы были диагностированы: красный плоский лишай — 10 (типичная форма — 5, эрозивно-язвенная форма — 4, гиперкератотическая форма — 1), травматический стоматит различного генеза — 8, лейкоплакия — 6 случаев (плоская форма — 3, веррукозная — 2, эрозивная — 1), афтозный стоматит — 6, хронический атрофический кандидоз СОР — 4, папиллома — 3, фиброма — 2, ретенционная киста малой слюнной железы — 2, географический язык — 2, гемангиома — 1, эпителиальная дисплазия (клинически Susp. C-r) — 1, плоскоклеточный рак (клинически Susp. C-r) — 1.

Пациентам назначено лечение и даны рекомендации в соответствии с установленными диагнозами. Аутофлуоресцентная стоматоскопия с использованием аппарата АФС («Полироник», Москва) выполнена у всех 92 пациентов. Применены различные типы оптических фильтров, используемые в зависимости от диагностических задач. Для реализации принципа законченности диагностики проведено прижизненное патоморфологическое исследование биопсийного (по показаниям) и операционного материала. Осуществлено сопоставление клинической картины, аутофлуоресцентных изображений и их патоморфологических особенностей, выполнен анализ полученных данных.

**Результаты:** В 88% случаев при визуализации патологических состояний слизистой оболочки рта в белом свете было обнаружено уменьшение аутофлуоресценции в зеленой области спектра различной интенсивности. Снижение свечения в проекции дисплазии и рака было максимальным. В 62% случаев границы «темного пятна» выходили за пределы клинически очевидной области поражения. В 17% случаев второй группы выявлено локальное уменьшение интенсивности аутофлуоресцентного свечения при отсутствии клинических изменений, что предположительно было связано с предшествующим патологическим процессом на слизистой оболочке рта.

Характер оптических изображений варьировал в зависимости от нозологической формы. Были определены особенности аутофлуоресцентных изображений патологических состояний слизистой оболочки рта различной природы происхождения.

В ходе исследования отмечено, что обнаружение поражений слизистой оболочки рта в зоне высокого риска по развитию злокачественных новообразований, расположенных асимметрично относительно других топографических структур полости рта (неизменная контралатеральная область), имеющих неправильную форму очага потери аутофлуоресценции, с неровной высоко контрастной границей между зоной «темного пятна» и тканями с нормальным зеленым свечением, в сочетании с другими клиническими признаками малигнизации: неоднородными текстурой и цветом поражения, кровоточивостью, уплотнением, негативным терапевтическим ответом на проводимое консервативное лечение является серьезным основанием для направления пациента к онкологу.

Отмечено, что применение аутофлуоресцентной стоматоскопии в алгоритме диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта позволяет реализовать принцип онконастороженности среди специалистов; уменьшает количество инвазивных диагностических манипуляций для уточнения природы происхождения патологического процесса; способствует выявлению поражений, которые без использования метода могли бы быть пропущены; помогает врачу получать дополнительную информацию о патологическом процессе в режиме реального времени, в том числе о его истинных границах; повышает мотивацию обследуемых на поддержание стоматологического здоровья вследствие наглядности результата диагностического теста; обеспечивает формирование психологически комфортной атмосферы для пациента при проведении процедуры за счет своей неинвазивности.

**Заключение:** Квалифицированный, ориентированный на раннюю диагностику злокачественных новообразований полости рта клинический стоматологический прием пациентов целесообразно реализовывать с привлечением современного неинвазивного оптического метода — аутофлуоресцентной стоматоскопии, который позволяет получить дополнительную информацию о стоматологическом статусе обследуемого в режиме реального времени.

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ ЯЗЫКА

Е.Н. Новожилова, Д.В. Чепуруха, Е.Г. Ахтырская,  
А.П. Федотов, О.В. Морозова, Е.М. Маркзицер

**Место работы:** ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия

**Эл. почта:** E-novozhilova@yandex.ru

**Цель:** Поражение шейных лимфатических узлов даже при небольшой первичной опухоли, прогностически неблагоприятно. Методика определения сигнального лимфатического узла позволяет избежать выполнение профилактической шейной лимфаденэктомии (ЛАЭ).

**Материалы и методы:** В исследование были включены пациенты с первичным раком языка cT1–2N0M0, которым предстояло провести селективную диссекцию шеи (уровни I–III) или модифицированную радикальную диссекцию шеи, а так же радикальную резекцию языка (удаление первичной опухоли). Клиническая стадия была основана на физикальном осмотре и исследованиях визуализации — T1, T2N0 (КТ или МРТ с контрастированием).

Картирование SN проводили с использованием операционной навигационной системы SPY-PHI Stryker. Цветные видео- и NIR-флуоресцентные изображения одновременно снимаются и отображаются в режиме реального времени с помощью специальной оптики и программного обеспечения, которые разделяют цветное видео и NIF-изображения. ICG растворяем в концентрации 5 мг/мл, а метиленовый синий готовили в концентрации 10 мг/мл. 4 миллилитра ICG вводили вокруг опухоли из четырех точек. Через 15–20 минут выполняли разрез на шее (в зоне свечения). Все узлы направлялись на гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

**Результаты:** В исследование были включены 16 пациентов с плоскоклеточным раком языка, стадией T1–2N0M0. Средний возраст пациентов составил 60,5 лет (диапазон 43–77 лет). У 13 пациентов была первичная опухоль cT1, у 3 — cT2. Локализация первичной опухоли включала боковую поверхность языка (n = 13), спинку языка — 1, кончик языка — 2. Всем пациентам выполнено восстановление языка местными тканями.

Наиболее часто поражался уровень II 14 (88%), уровень I (2) 12,0%. Все СЛУ были успешно идентифицированы во всех 16 случаях, без ложноотрицательных результатов. При гистологическом исследовании после шейной лимфодиссекции у 4 пациентов были скрытые метастазы в лимфатические узлы. Классификация по узлам была изменена у 3 с cN0 до pN1 и у одного пациента до pN2. Дополнительные лимфатические узлы, окрашенные в синий цвет, после удаления SNs были обнаружены у 11 пациентов. Все эти лимфатические узлы были N0. Осложнений при использовании данной методики не отмечено.

**Заключение:** У больных с начальными стадиями рака языка (T1, T2) при отсутствии клинических данных за поражение лимфатических узлов, методика выявления СЛУ показала свою высокую эффективность. Визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием индоцианинового зеленого является повторяемым, малозатратным методом и позволяет избежать ненужной шейной лимфаденэктомии.

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Э. О. Токарева<sup>1</sup>, М. В. Аленицкая<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия  
**Эл. почта:** doc.tocareva@mail.ru

**Цель:** Внедрение программы для ранней диагностики патологических, в том числе злокачественных, процессов на слизистой оболочке рта на территории ПК путем включения в программу скрининга в рамках ДОГВН и ПМО метода прямой визуализации с помощью аутофлюоресценции тканей на территории ПК.

**Материалы и методы:** Для запуска программы в 2023 г во все стоматологические клиники ПК, которые работают по программе ОМС были закуплены: 1. Светодиодный аппарат для аутофлюоресцентной стоматоскопии. Принцип его работы заключается в использовании светового потока определенного спектра для обнаружения структурно-измененных тканей. Так, под действием световой волны от 400 до 460 нм происходит возбуждение зелено-красной флюоресценции эндогенных тканевых флуорофоров слизистой оболочки рта. 2. Очки на основе специального светофильтра позволяют врачу-стоматологу визуально наблюдать очаги аномального свечения — «Темные пятна».

**Результаты:** В рамках проекта «Раннее выявление злокачественных заболеваний полости рта» в 2023 году на территории ПК врачами стоматологами было осмотрено 10750 пациентов, взято 462 биопсии. Выявлено случаев в 2023 г: предраковые заболевания — 395, факультативные предраковые заболевания — 363, облигатные предраковые заболевания — 32.

В 2022 г 73% злокачественных заболеваний полости рта выявлялись при самостоятельном обращении пациентов, в 59,9% случаев регистрировались запущенные формы рака полости рта, визуальной локализации, на III–IV стадиях. Благодаря внедрениям программ скрининга на приеме у врача стоматолога вырос процент выявления ЗНО полости рта в рамках ДОГВН и ПМО врачами стоматологами с мая по декабрь 2023 года. Следует отметить, что в 2023 году процент выявленных ЗНО полости рта другими специалистами вырос на 78%.

**Заключение:** Благодаря внедрению проекта удалось в 2,5 раза снизить % выявляемой патологии при самостоятельном обращении, на 20% увеличить активное выявление патологии врачами стоматологами, повысить % выявления в рамках ДОГВН и ПМО злокачественной патологии полости рта, за счет внедрения онкоскрининга — аутофлюоресцентной стоматоскопии в рамках стоматологического осмотра и смотровых кабинетах, ФАПах ПК.

Активное выявление рака полости рта врачами стоматологами увеличилось в 2023 г практически в 3 раза и составило 33%. Учитывая, что целевой показатель активного выявления рака для ПК согласно региональной программе «Борьба с онкологическими заболеваниями» составил 25%.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА T1-T2N0M0

Ю. А. Панасейкин, В. Н. Капинус, Е. В. Филоненко,  
Ф. Е. Севрюков, П. А. Исаев

**Место работы:** МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** deus2@bk.ru

**Цель:** Фотодинамическая терапия является эффективной методикой лечения поверхностных очагов рака, с минимальным повреждением здоровых тканей. В данном исследовании, мы представили опыт лечения рака слизистой оболочки полости рта при помощи фотодинамической терапии, проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения.

**Материалы и методы:** С 2016 по 2024 гг. в группу были включены 38 пациентов с раком полости рта, глубиной инвазии не более 7 мм. Всем пациентам выполнялась фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором на основе хлорина Е6, который вводился внутривенно за 3 часа до облучения, в дозировке 1 мг/кг веса пациента. ФДТ выполнялась при следующих параметрах: Р — 1,0 Вт, Р<sub>s</sub> — 0,31 Вт/см<sup>2</sup>, Е — 300 Дж/см<sup>2</sup>. Площадь одного поля облучения составляла от 1,0–2,0 см<sup>2</sup>.

**Результаты:** У 35 (92,1%) из 38 пациентов наблюдалась полная регрессия опухолевого очага после ФДТ, из них рецидив заболевания выявлен у 3 из 35 пациентов в сроки от 11,5 до 43,2 месяцев. Общее количество пациентов, не ответивших на лечение, составило 6 (15,8%) человек. Общий период наблюдения пациентов составил 4,2–87,3 мес. (средний 42,9). 34 (89,5%) из 38 пациентов живы, 1 (2,6%) умер от прогрессирования заболевания, трое погибли по другим причинам. 5-летний показатель общей выживаемости составил — 82,1%, канцер-специфичной выживаемости — 97,0%, безрецидивная выживаемость составила — 81,1%. Среди факторов достоверно ( $p < 0,05$ ) влияющих на безрецидивную выживаемость: глубина инвазии  $< 5$  мм ( $p = 0,013$ ) и наличие лейкоплакии ( $p = 0,007$ ). При оценке канцер-специфичной выживаемости факторами, ухудшающими прогноз, стали: возраст  $> 70$  лет ( $p = 0,034$ ) и наличие лейкоплакии ( $p = 0,007$ ).

**Заключение:** Фотодинамическая терапия является альтернативным методом лечения поверхностных очагов рака полости рта, при адекватной оценке распространенности первичного очага и возможности полноцен-

ного облучения опухоли. При этом после применения ФДТ, сохраняются подлежащие соединительно-мышечные структуры, что способствует быстрому заживлению с минимальным рубцовым процессом, остаются сохранены функции пораженного органа и не формируются косметические дефекты.

### АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

О.А. Стативко<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, М.В. Носова<sup>1</sup>, К.Н. Лисицына<sup>1</sup>, А.Н. Федорова<sup>1</sup>, Э.Р. Сабитов<sup>1</sup>, С.А. Кравцов<sup>1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>2</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>3</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ г. Москвы «Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ГБУЗ г. Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия

**Эл. почта:** olesya\_stativko@mail.ru

**Цель:** Сравнить токсичность режима индукционной иммунохимиотерапии (ИХТ) со стандартным режимом химиотерапии (ХТ) по схеме DCF.

**Материалы и методы:** В рамках проспективного многоцентрового исследования (NCT0551767) проведен сравнительный анализ безопасности индукционной ИХТ и стандартной ХТ у пациентов, соответствующих следующим критериям включения: морфологически верифицированный плоскоклеточный рак ротоглотки, гортаноглотки, гортани III–IVa стадий, возраст старше 18 лет, ECOG 0–2, с любым или неопределенным статусом PD-L1 в группе стандартной ХТ и с CPS > 1 в группе ИХТ, подписанное информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Подходящие пациенты получали 3 курса индукционной ИХТ в режиме: пембролизумаб 200 мг в 1 день, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–4 дни, цикл 21 день или стандартный режим доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–4 дни, цикл 21 день. Пациенты с отсутствием прогрессирования после 3 курсов индукционной терапии получали курс (химио) лучевой терапии.

**Результаты:** С апреля 2022 до июля 2024 года в проспективную когорту исследования (ИХТ) включено 120 пациентов, в группу ХТ (DCF) — 113. Доля пациентов, не завершивших 3 курса индукционной терапии в группе ИХТ составила 3,4% по сравнению с 12,4% в группе DCF (p = 0,02). Токсичность 3–5 степени зарегистрирована у 35 пациентов (29,2%) в группе ИХТ и у 34 (30,1%) в группе DCF (p = 0,99). В группе DCF было 4 случая смерти (3,5%)

на фоне лечения, тогда как в группе ИХТ только 2 (1,7%). Число госпитализаций по поводу нежелательных явлений (НЯ) составило — 7 (5,8%) против 19 (16,8%) в группах ИХТ и DCF, соот ветственно (p = 0,01). Более частое назначение первичной профилактики нейтропении в группе DCF (63,7% vs 10%, p < 0,01) привело к снижению частоты нейтропении 3–4 степени — 7,1% по сравнению с 23,3% в группе ИХТ (p < 0,01). В группе ИХТ не отмечено случаев тяжелой астении 3–4 степени по сравнению с 4,4% в группе DCF (p = 0,02). Медиана снижения скорости клубочковой фильтрации была выше в группе ИХТ (12% vs 5,7%, p = 0,03). Из иммуноопосредованных НЯ отмечено только 2 (1,7%) случая гипотиреоза в группе ИХТ. Равная доля пациентов — 93,6% и 92,7% в группах ИХТ и DCF, соответственно, получила весь объем (химио) лучевой терапии (p = 1,00). **Заключение:** Индукционная иммунохимиотерапия обладает более благоприятным профилем токсичности по сравнению со стандартным режимом DCF, при этом данный режим терапии не уменьшил долю пациентов, получивших в последующем полный курс радикальной ХЛТ.

### ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ PDL-1: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ НА ТЕРАПИЮ

М.Н. Конопляная, Д.В. Богданов, Е.И. Шатаев, А.М. Зверев

**Место работы:** ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия

**Эл. почта:** marta779@mail.ru

**Цель:** Представить личный опыт применения иммунотерапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи у возрастной пациентки.

**Материалы и методы:** Пациентка, 91 год, с диагнозом: рак языка с переходом на дно полости рта и ротоглотку с метастазами в лимфатические узлы шеи справа cT4N1M0 IV стадии. Гистологически — плоскоклеточный рак. Осложнения основного заболевания: Тромбоз верхней яремной вены справа. При оценке мутационного статуса: PD-L1: CPS = 97, экспрессия в опухолевых клетках 95%, в иммунных — 2%. При поступлении жалобы на боли в области языка, дна полости рта справа, с иррадиацией в правое ухо, правую половину головы, дисфагию 2 ст. Состояние удовлетворительное. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 стадии риск 3, достигнута АГ 1 ст. Гиперхолестеринемия. ЖКБ. Нефросклероз левой почки. **Результаты:** В первой линии проведена таргетная терапия с 10.2022 по 06.2023: цетуксимаб 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно. Клинически значимых нежелательных явлений не было. Лучший зарегистрированный ответ — стабилизация. В связи сместным прогрессированием с 15.06.2023 по 19.07.2023 проведен курс дистанционной лучевой терапии СОД 50 Гр.

В 11.2023 — прогрессирование заболевания — рост метастазов в лимфоузлах шеи справа до 58×36 мм, с инвазией и опухолевым тромбозом верхней яремной вены справа. С 12.12.2023 начата иммунотерапия пембролизумабом 200 мг 1 раз в 21 день. После второго курса иммунотерапии клинически достигнут полный регресс метастазов в лимфоузлах шеи.

При контроле КТ шеи от 19.02.2024 после третьего курса иммунотерапии — рентгенологически зарегистрирован полный регресс метастазов в лимфоузлах шеи. Суммарно проведено 6 курсов иммунотерапии. Далее иммунотерапия завершена, пациентка переведена под динамическое наблюдение. Клинически значимых негативных явлений не было. Лучший зарегистрированный ответ — полная регрессия. Состояние пациентки после лечения удовлетворительное.

**Заключение:** Современная иммунотерапия высокоэффективна у пациентов с высоким уровнем PD-L1, и безопасна даже у возрастных пациентов, что наглядно демонстрирует данный клинический случай.

## ДИСБАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ АДЕНОМЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ СЕЛЕНА И ЦИНКА

А. С. Халимова<sup>1</sup>, Л. В. Квиткова<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева», Кемерово, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

**Эл. почта:** anguli@mail.ru

**Цель:** Оценить обеспеченность селеном и цинком лиц с фолликулярными аденомами (ФА) щитовидной железы (ЩЖ) и без патологии ЩЖ.

**Материалы и методы:** Проведено обсервационное открытое одномоментное исследование среди женщин с подтвержденным диагнозом ФА ЩЖ (n = 107). Группу контроля (n = 46) составили женщины без тяжелой соматической патологии и заболеваний ЩЖ. У всех пациентов оценивались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс Кетле), результаты УЗИ ЩЖ, в венозной плазме уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. Т4) методом иммуноферментного анализа (ИФА), уровни селена (Se) и цинка (Zn) в волосах методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре В-1100 с диапазоном 315–1050 нм.

Срезы волос не менее 3 см делали в затылочной области из 2–3 участков на 3–5 см выше корней волос. В течение 3 месяцев до исследования пациенты не должны были окрашивать волосы. Референсные значения: ИМТ 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>, объем ЩЖ 9–18 см<sup>3</sup>, ТТГ — 0,4–4,0 мкЕд/мл, св. Т4 — 9–22 пмоль/л, концентрация в волосах Se — 0,15–1,8 мкг/г, Zn — 180–230 мкг/г. Полученные данные про-

анализированы в Statistica 12.0. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

**Результаты:** Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту. Медиана возраста в группе ФА ЩЖ составила 53 года (42;60), в группе контроля — 53 года (42;57), p = 0,133. Пациенты в группах имели клинически и лабораторно эутиреоз. В группе ФА ЩЖ медиана ТТГ составила 1,67 мкЕд/мл (1,2; 2,4), в группе контроля — 1,5 мкЕд/мл (0,6;2,1) (p = 0,03); медиана св. Т4 в группе ФА ЩЖ — 14,1 пмоль/л (13,2;15,4), в группе контроля — 12,9 пмоль/л (12,3;15,2) (p = 0,06). Не было обнаружено отличий в группах по ИМТ. Большая часть пациентов страдала избыточной массой тела и ожирением.

Избыточную массу тела имели 30,8% пациентов с ФА ЩЖ, в группе контроля — 30,4% (p = 0,96). Частота ожирения у лиц с ФА ЩЖ составила 38,4%, в группе контроля — 41,3% (p = 0,73). При оценке обеспеченности Se и Zn были установлены выраженные отличия, проявившиеся значимым снижением уровней Se и Zn у большинства лиц с ФА ЩЖ. Так, уровень Se был снижен у более 2/3 пациентов с ФА ЩЖ — 70,1%. В группе контроля дефицит Se встречался значимо реже, только у 21,7% (p = 0,000). При этом уровни Se в волосах у лиц с ФА ЩЖ были ниже показателей группы контроля. Медиана уровня Se при ФА ЩЖ составила 0,13 (0,09;0,15) мкг/г, в группе контроля — 0,165 (0,15;0,28) мкг/г (p = 0,000). Дефицит Zn также чаще встречался у лиц с ФА ЩЖ. У более половины лиц с ФА ЩЖ обнаружен дефицит Zn (65,4%), а в группе контроля только у 17,4% (p = 0,000). При этом уровни Zn были значимо ниже при ФА ЩЖ. Медиана уровня Zn волос при ФА ЩЖ составила 175 (169;180) мкг/г, в группе контроля — 184,5 (181;189) мкг/г (p = 0,000). Микроэлементный дисбаланс при наличии ФА ЩЖ проявляется и более низкими показателями отношения Se/Zn у лиц с ФА ЩЖ. Медиана отношения Se/Zn при ФА ЩЖ составила 0,0007 (0,0006; 0,0008), в группе контроля — 0,0009 (0,0008; 0,0015), p = 0,000.

**Заключение:** Большая часть пациентов с ФА ЩЖ имели недостаточную обеспеченность эссенциальными микроэлементами: Se — 70,1% и Zn — 65,4%. У пациентов группы контроля аналогичные показатели составили соответственно: 21,7% (p = 0,000) и 17,4% (p = 0,000). Медианы показателей Se и Zn в группе контроля были статистически выше, чем в группе ФА ЩЖ (p = 0,000). У пациентов с ФА ЩЖ показатель отношения Se/Zn был значимо ниже (p = 0,000), чем у лиц без патологии ЩЖ. Проведенное исследование свидетельствует, что одним из вероятных патогенетических факторов развития ФА ЩЖ является низкая обеспеченность Se и Zn.

■ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

**ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ  
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

А. В. Кольцов, В. В. Тыренко, Д. Р. Давлетгараев

**Место работы:** ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Эл. почта:** Andrewkoltsov83@gmail.com

**Цель:** Оценить эффективность морфолиний-метилтриазилил-тиоацетата (тиотриазолина) в лечении сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

**Материалы и методы:** Проведено обследование 40 пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне курсовой противоопухолевой терапии. в возрасте от 18 лет до 60 лет, которые получали курсовую противоопухолевую химиотерапию по поводу основного заболевания. Все пациенты проходили стандартное обследование (физикальный осмотр, лабораторные исследования, в том числе Nt-proBNP, тропонин I, ЭКГ, ЭхоКГ, заполнялась шкала ШОКС) на момент начала химиотерапии для исключения поражения сердца. Физикальный осмотр с регистрацией параметров гемодинамики, SpO<sub>2</sub>, подсчетом водного баланса, оценкой выраженности одышки, отеков проводился ежедневно. На пятый день каждого цикла ПХТ повторно выполнялся анализ крови на Nt-proBNP, тропонин I, ЭКГ, ЭхоКГ.

Все пациенты с выявленными признаками ранней СН (повышение сердечных биомаркеров: Nt-proBNP, тропонин I) были разделены на две группы. В первой группе (n = 24) назначался тиотриазолин в дозе 100 мг в/в капельно в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму 100 мг 3 раза в день в течение 14 дней. При необходимости терапия дополнялась диуретиками, β-адреноблокаторы, иАПФ. Во второй группе (n = 16) для лечения проявлений СН назначались иАПФ, β-адреноблокаторы, при необходимости диуретики.

Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: СНОР (циклофосфан — 750 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день, внутривенно; доксорубин — 50 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день, внутривенно; винкристин — 1,4 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день, внутривенно; преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> перорально, 1–5-й дни), R-СНОР (СНОР + ритуксимаб). Цикл химиотерапии повторялся каждый 21 день, всего восемь циклов. В составе приведенных антрациклин-содержащих схем полихимиотерапии (ПХТ) использовался доксорубин, который преимущественно обуславливает проявления кардиотоксичности. Суммарная доза доксорубина составила 683,0 ± 108,0 мг/м<sup>2</sup>. Пороговый уровень значимости статистических выводов составлял p = 0,05.

**Результаты:** Основными проявлениями СН стали: появление одышки, нарастание отеков ног, положительный водный баланс, увеличение уровня Nt-proBNP, при этом уровень тропонина I оставался в пределах референсных значений. Динамика индекса массы тела не имела достоверных отличий, дополнительно контролировалось центральное венозное давление, которое также оставалось в пределах целевых значений. Контроль данных параметров позволил исключить перегрузку объемом, что могло бы привести к повышению уровня Nt-proBNP.

Фракция выброса на момент начала лечения в общей группе составила 54,6 ± 2,3%, далее в 1 группе на момент появления симптомов СН данный параметр составил 51,4 ± 2,5%, после лечения 53,9 ± 2,1%, во второй группе — 53,7 ± 2,2% и 54,3 ± 2,4% соответственно. Уровень Nt-proBNP в 1 группе на момент появления симптомов СН составил 892,6 ± 181,4 пг/мл, после лечения 270,3 ± 51,4 пг/мл, во второй группе — 759,8 ± 142,7 пг/мл и 411,6 ± 95,3 пг/мл соответственно (p < 0,05). В первой группе (тиотриазолин) уровень изучаемого биомаркера возвращался к исходным значениям после одного курса препарата. Во второй группе также наблюдалось достоверно значимое снижение уровня Nt-proBNP, однако достижение исходного нормального уровня не отмечалось. Таким образом можно говорить о первой группе миокардиальной токсичности согласно классификации Parrek N. Изменения лабораторных показателей при отсутствии других изменений со стороны сердца по данным ЭхоКГ свидетельствует о ранней обратимой картине кардиотоксичности ПХТ, которая может регистрироваться в большинстве случаев.

**Заключение:** Ежедневная оценка параметров гемодинамики с оценкой степени выраженности одышки и отеков, позволила на начальных этапах верифицировать проявление ранней биохимической кардиотоксичности с дальнейшим подтверждением по результатам биохимического анализа крови и выполнения Эхо-КГ. Использование тиотриазолина позволило нормализовать уровень Nt-proBNP и предотвратить дальнейшее ухудшение проявлений СН. Кардиопротективный эффект препарата обусловлен антиоксидантными свойствами, благодаря наличию в молекуле тиольной группы, которая конкурирует с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны за супероксидрадикалы. Дальнейшее изучение данной проблемы, а также выделение наиболее эффективных препаратов в перспективе может значительно повысить качество оказываемой кардиологической помощи больным неходжкинскими лимфомами и позволит в отдаленной перспективе положительно влиять на их выживаемость.

## РЕДКИЕ СЛУЧАИ МУТАЦИЙ JAK2 И CALR У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Д. В. Кустова, А. Н. Кириенко, Е. В. Мотыко, Е. В. Ефремова,  
В. А. Шuvaев, И. С. Мартынкевич

**Место работы:** 1. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: [dasha\\_94-07@mail.ru](mailto:dasha_94-07@mail.ru)

**Цель:** Используя таргетное высокопроизводительное секвенирование (NGS) провести поиск дополнительных мутаций у пациентов с сочетанием ХМЛ и драйверных мутаций Ph- МПН и оценить особенности течения заболевания при сочетании двух патогенетически значимых событий.

**Материалы и методы:** В исследование включены биообразцы ДНК из клеток периферической крови 336 пациентов, с установленным диагнозом ХМЛ, наблюдавшихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с 2020 по 2023 г. Всем пациентам проведен анализ мутаций в генах JAK2, CALR, MPL. Пациентам с обнаруженными драйверными мутациями проведено NGS исследование миелоидной панели из 118 генов на приборе MiSeq (Illumina) со средней глубиной прочтения 1000x. Клиническую значимость обнаруженных мутаций оценивали по базам данных Franklin и Varsome. Функциональную аннотацию генов проводили с помощью баз данных KEGG, GO и Reactome.

**Результаты:** Драйверные мутации Ph- МПН обнаружены у 1,79% пациентов (6/336). Мутация V617F в гене JAK2 выявлена у 1,19% (4/336). Инсерция 5 нуклеотидов в 9 экзоне гена CALR — у 0,3% (1/336). Делеция 52 нуклеотидов в гене CALR — у 0,3% (1/75). В гене MPL мутации не были обнаружены. Мутации в гене MPL не были обнаружены. Помимо драйверных мутаций у пациентов выявлялись дополнительные патогенные мутации и мутации неясного значения. Патогенные мутации выявлены у 16,7% (1/6). Выявлена замена триптофана на стоп-кодон в 1051 положении гена BCOR (8,61%). Мутации BCOR встречаются примерно в 16% бластной фазы и способствуют трансформации ХМЛ. Мутации неясного значения обнаружены у 100% больных (6/6) в генах CUX1 (33,3%), KDR (16,7%), FAT1 (16,7%), BRCA1 (16,7%), PTCH1 (16,7%), APC (16,7%), KLF2 (16,7%), BCORL1 (16,7%), KMT2C (16,7%), SH2B3 (16,7%). У двух пациентов выявлена одинаковая мутация — замена треонина на метионин в 1384 положении гена CUX1. Данный вариант не описан в литературе при ХМЛ, однако мутации в гене CUX1 встречаются у пациентов с Ph-негативными МПН. У пациента с аллельной нагрузкой мутации T1384M 48,8% ХМЛ является вторичным заболеванием при основном — истинная полицитемия с трансформацией в миелофиброз.

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 1 поколения не позволило достичь оптимального ответа у всех пациентов. При терапии последующими поколениями ИТК большого молекулярного ответа достигли 83,3% (5/6), однако при снижении относительной экспрессии гена BCR::ABL у 66,7% (4/6) аллельная нагрузка мутации V617F гена JAK2 увеличивалась, что предположительно свидетельствует о существовании двух разных клонов или субклонов. **Заключение:** Молекулярные механизмы, приводящие к появлению дополнительных клонов у больных ХМЛ, остаются неясными. NGS секвенирование, позволяющее изучить генетический ландшафт больных миелопролиферативными заболеваниями, способствует не только выявлению дополнительных молекулярных событий, но и пониманию молекулярных механизмов клональной эволюции и возникновения дополнительных клонов.

## ■ ОНКОГЕНЕТИКА

### СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С NPM1 + ОМЛ

Е. В. Мотыко<sup>1</sup>, А. Н. Кириенко<sup>1</sup>, Д. В. Кустова<sup>1</sup>, И. В. Леппянен<sup>1</sup>,  
Т. Н. Герт<sup>1</sup>, А. М. Раджабова<sup>1</sup>, Е. В. Карягина<sup>2</sup>, С. В. Сидоркевич<sup>1</sup>,  
И. С. Мартынкевич<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: [katteenina@mail.ru](mailto:katteenina@mail.ru)

**Цель:** С помощью метода секвенирования нового поколения (NGS) оценить молекулярно-генетический ландшафт NPM1 + ОМЛ и проанализировать влияние найденных мутаций на прогноз течения заболевания.

**Материалы и методы:** На таргетной панели из 118 генов методом NGS исследованы 40 пациентов с NPM1 + de novo ОМЛ с нормальным кариотипом.

**Результаты:** Все пациенты (40/40, 100%) имели хотя бы одну дополнительную мутацию к NPM1+, в среднем 5 мутаций на пациента (диапазон 1–9). Наиболее часто дополнительно к мутациям в гене NPM1 встречались мутации в генах эпигенетических регуляторах и генах, активирующих внутриклеточные сигнальные пути. Мутации генов, ассоциированных с миелодисплазией обнаружили у 8/40 пациентов (20,0%).

Обнаружили, что в дебюте заболевания аллельная нагрузка (АН) мутаций в генах N/KRAS, RPN11 и FLT3-TKD обычно была ниже по сравнению с АН мутаций в гене NPM1. При исследовании влияния высокой АН мутаций в NPM1 в дебюте заболевания на общую выживаемость (ОВ)

больных (пороговое значение 43%), выявили, что больные с высокой АН в NPM1 имели тенденцию к ухудшению ОВ ( $p = 0,129$ ).

Выявили, что ОВ менялась в зависимости от количества найденных дополнительных к NPM1 мутаций — ухудшалась в группе больных, имевших более 2-х мутаций ( $p = 0,05$ ). ОВ снижалась у пациентов при наличии мутаций в генах, ассоциированных с миелодисплазией ( $p = 0,068$ ), у больных с мутациями FLT3-ITD ( $p = 0,070$ ), при сочетании FLT3-ITD/DNMT3A ( $p = 0,047$ ).

Из-за значительного негативного влияния мутации FLT3-ITD на ОВ, мы сформировали группу из 29 больных без мутации FLT3-ITD. У 14/29 пациентов (48,3%) детектировали рецидив после курса консолидации ремиссии. Наблюдалось более высокое количество обнаруженных дополнительных к NPM1 мутаций у больных с рецидивом, чем без него (6,5 против 3,  $p < 0,05$ ). У 3 пациентов из этой группы без мутаций FLT3-ITD была обнаружена высокая аллельная нагрузка мутаций в NPM1 (более 43%) и все эти 3 пациента рецидивировали, также у 3х больных с рецидивом были выявлены мутации генов, ассоциированные с миелодисплазией.

Мы сравнили мутации при диагностике и рецидиве ( $n = 10$ ). Только 1 пациент рецидивировал с точно такими же мутациями, тогда как большинство пациентов либо приобрели мутации, либо потеряли мутации, либо и то, и другое в ходе терапии. Мутации FLT3-TKD как приобретались, так и терялись при рецидиве, предполагая, что они менее важны для развития рецидива. Напротив, мутации в N/KRAS, RTPN11 чаще терялись при рецидиве, что позволяет предположить, что эти субклоны были относительно более чувствительны к химиотерапии. Наиболее часто приобретаемыми мутациями при рецидивах были — в генах-супрессорах опухолей, включая TP53, WT1. Кроме того, цитогенетические аномалии также приобретались при рецидиве (3/10). Выявили ухудшение ОВ у больных с комбинацией NPM1 + DNMT3A + IDH1/2+ по сравнению с больными с NPM1 + ( $p = 0,051$ ).

**Заключение:** ОМЛ с мутациями в гене NPM1 характеризуется значительной гетерогенностью. Высокая аллельная нагрузка мутаций в гене NPM1 в дебюте заболевания, наличие более 2-х дополнительных мутаций, мутаций, ассоциированных с миелодисплазией, мутаций FLT3-ITD и FLT3-ITD/DNMT3A значительно снижают ОВ больных NPM1 + ОМЛ. В группе FLT3-ITD-/NPM1 + ОМЛ высокая мутационная нагрузка, лейкоцитоз и комбинация NPM1/DNMT3A/IDH1/2 негативно влияют на выживаемость пациентов. Использование метода NGS для NPM1 + ОМЛ позволяет выявить дополнительные факторы риска и подобрать эффективную терапию.

## СКВЕНИРОВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

А. Н. Кириенко<sup>1</sup>, Е. В. Мотыко<sup>1</sup>, Д. В. Кустова<sup>1</sup>, Е. В. Ефремова<sup>1</sup>, В. А. Шуваев<sup>2</sup>, С. В. Сидоркевич<sup>1</sup>, И. С. Мартынкевич<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия  
Эл. почта: katteerina@mail.ru

**Цель:** Оценить роль NGS-исследования и цитогенетического анализа в оценке прогноза заболевания и эффективности лечения больных Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

**Материалы и методы:** В исследование были включены 118 пациентов (44 мужчины и 74 женщины) с диагнозом истинная полицитемия (30/118), эссенциальная тромбоцитемия (29/118) или первичный миелофиброз (59/118). Средний возраст когорты составил 54 года (IQR 19–85). NGS исследование проводили с помощью панели из 118 генов со средней глубиной считывания 1000x (MiSeq, Illumina). Клиническую значимость мутаций определяли с использованием предела частоты вариантов аллелей в 3% и баз данных COSMIC и Franklin.

Хромосомный анализ проводили с использованием свежих аспиратов костного мозга и G-бэндинга с окраской трипсином. Для статистического анализа использовали метод Каплана–Мейера, статистическую значимость которого оценивали с помощью критериев Кокса–Мантела и хи-квадрат.

**Результаты:** У 47% пациентов (56/118) имелось от 1 до 5 патогенных мутаций ( $Me = 1$ ). Наличие любой патогенной мутации ассоциировалось со снижением беспрогрессивной (БВС) и общей (ОВ) выживаемостей ( $p = 0,0001$ ). Количество патогенных мутаций также влияло на прогноз: у пациентов с  $\geq 2$  мутациями БВС и ОВ были значительно снижены ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с пациентами с меньшим количеством мутаций. В когорте пациентов (42 из 118), когда-либо получавших Руксолитиниб, наблюдалось снижение ОВ и БВС у пациентов с  $\geq 2$  патогенными мутациями ( $p = 0,0376$  и  $p = 0,0046$ ).

Цитогенетический анализ был проведен 62/118 пациентам. У 11 из 62 пациентов были выявлены цитогенетические нарушения: у 3/11-del (13) и у 1/11-8; 8, del (9); del (11); del (7); 9, t (1;9) t (1;3); 1-2dup (1); der (22) t (1;22); — 7; и inv (3) (q21q26), 6, 8, 9, — 17, 3 с вариациями. Наличие хромосомной аберрации ассоциировалось со снижением БВС и ОВ ( $p = 0,028$  и  $p = 0,0244$ ), но не влияло на эффективность лечения Руксолитинибом ( $p = 0,51$  и  $p = 0,58$  для ОВ и БВС).

Наличие цитогенетических нарушений достоверно чаще встречалось у пациентов с одной и более патогенными мутациями патогенной мутацией ( $P = 0,0061$ ).

**Заключение:** Комбинированные цитогенетические исследования и мутационный анализ позволяют прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность терапии.

## АССОЦИАЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ ЛИГАНДОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ОПУХОЛИ

Д. Ж. Мансорунов<sup>1</sup>, Ф. М. Кипкева<sup>1</sup>, М. П. Никулин<sup>2</sup>,  
Н. В. Апанович<sup>1</sup>, А. А. Алимов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** gah3ah@mail.ru

**Цель:** Изучение ассоциации экспрессии генов лигандов иммунных контрольных точек CD274, CD276, PVR, CEACAM1, LGALS3 и LGALS9 с трехлетней общей послеоперационной выживаемостью больных раком желудка (РЖ).

**Материалы и методы:** Исследованы парные образцы ткани желудка (опухоль/норма) от 68 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной ПЦР и программного обеспечения QuantStudio Design and Analysis методом  $\Delta\Delta Ct$ . Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплан–Майера и модели пропорциональных рисков Кокса.

**Результаты:** Изучена ассоциация экспрессии генов лигандов ИКТ CD274, CD276, PVR, CEACAM1, LGALS3 и LGALS9 с трехлетней общей послеоперационной выживаемостью. Выявлено, что повышенная экспрессия PVR ассоциирована с лучшей выживаемостью (OR = 0,29; 95% ДИ: 0,09–0,98;  $p = 0,047$ ), для остальных исследованных генов ассоциации не обнаружено. Также было показано, что трехлетняя общая выживаемость больных РЖ зависит от глубины инвазии ( $p = 0,025$ ), метастазирования в регионарных лимфоузлах ( $p = 0,004$ ), стадии TNM ( $p = 0,026$ ), степени дифференцировки ( $p = 0,048$ ) и типа по классификации Lauren ( $p = 0,043$ ).

**Заключение:** В данном исследовании на выборке больных РЖ впервые выявлено, что повышенная экспрессия гена PVR является потенциальным маркером хорошего прогноза для пациентов с диагнозом рак желудка. Полученные сведения могут быть использованы при разработке новых прогностических панелей, основанных на молекулярно-генетическом тестировании.

## МНОГОЦЕНТРОВАЯ ОЦЕНКА СОГЛАСИЯ ЭКСПЕРТОВ В УРОВНЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ПАР БИОМАРКЕР-ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ШКАЛЫ ESMO ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ (ESCAT) И ИСТОЧНИКИ ДИСКОРДАНТНОСТИ

А. А. Лебедева<sup>1,2</sup>, А. Н. Тараскина<sup>2</sup>, Е. В. Белова<sup>1,2</sup>, А. И. Кавун<sup>2</sup>, М. Бартолетти<sup>3</sup>, И. Биеш<sup>4</sup>, Дж. Курильяно<sup>5</sup>, С. Дюпен<sup>4</sup>, М. Камаль<sup>4</sup>, К. Лучини<sup>6</sup>, С. Поярков<sup>7</sup>, А. Риос-Ойос<sup>8</sup>, К. Ле Турно<sup>4</sup>, Е. М. Веселовский<sup>2</sup>, В. А. Милейко<sup>1,2</sup>, М. В. Иванов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ООО «ОнкоАтлас», Москва, Россия; 3. Европейский институт онкологии, IRCCS, Милан, Италия; 4. Институт Кюри, Париж, Франция; 5. IEO — Istituto Europeo di Oncologia, Милан, Италия; 6. Университет Вероны, Верона, Италия; 7. Система БиоТех, Москва, Россия; 8. Школа медицины Йельского университета — Йельский онкологический центр, Нью-Хейвен, США  
**Эл. почта:** lebedeva@oncoatlas.ru

**Цель:** С ростом внедрения секвенирования следующего поколения (NGS) в клиническую практику возросла также необходимость в приоритизации обнаруженных альтераций с точки зрения оптимизации выбора молекулярно-направленной терапии. Шкала уровней доказательности (LOE) ESCAT была разработана ведущими экспертами в области прецизионной онкологии для определения наиболее клинически значимых биомаркеров на основании проведенных клинических и доклинических исследований, опубликованных в литературе. Целью исследования являлось изучение воспроизводимости результатов ранжирования пар биомаркер-препарат при использовании системы ESCAT, а также изучение проблемы потенциальной субъективности оценки.

**Материалы и методы:** Для оценки воспроизводимости ранжирования пар биомаркер-препарат был создан набор данных из 154 пар биомаркеров и соответствующих им таргетных препаратов для 18 видов рака. Мы стремились включить пары, которые можно считать стандартом лечения, а также менее распространенные или недостаточно изученные ассоциации. Четырнадцать экспертов в прецизионной онкологии были приглашены для присвоения уровней доказательности ESCAT для всех пар данных. Статистический анализ проводился с использованием каппы Козна и теста Колмогорова–Смирнова.

**Результаты:** Согласно полученным результатам, согласие между экспертами было низким с некоторыми исключениями; также наблюдались значительные отклонения от консенсусного уровня доказательств. Для ассоциаций биомаркеров и лекарственных препаратов отклонения от консенсуса наблюдались для более чем 50% ответов участников. Наибольшее согласие между экспертами наблюдалось для аденокарциномы легкого ( $p$ -value < 0,005),

тогда как наибольшее несогласие наблюдалось для пар биомаркеров и лекарственных препаратов для рака пищевода ( $p$ -value < 0,01) в на шем наборе данных.

**Заключение:** Результаты исследования демонстрируют наличие существенной дискордантности при оценке уровней доказательности по системе ESCAT между экспертами в прецизионной онкологии. Проведенная работа может помочь определить направления для будущих разработок по улучшению системы ESCAT, а также общей применимости результатов геномного профилирования в клинической практике.

### АНАЛИТИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ НЕБОЛЬШОЙ АМПЛИКОННОЙ ПАНЕЛИ НА ОСНОВЕ NGS ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ (MSI)

А.А. Лебедева<sup>1,2</sup>, А.Н. Тараскина<sup>2</sup>, А.И. Кавун<sup>2</sup>, Т.В. Григорьева<sup>1,2</sup>, Е.В. Белова<sup>1,2</sup>, Л.Д. Беляева<sup>1</sup>, О.А. Кузнецова<sup>2,3</sup>, Д.А. Кравчук<sup>4</sup>, А.А. Баринов<sup>5</sup>, В.Э. Никулин<sup>3</sup>, В.А. Милейко<sup>1,2</sup>, А.А. Трякин<sup>3</sup>, М.Ю. Федянин<sup>3,4,6</sup>, М.В. Иванов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ООО «ОнкоАтлас», Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия; 5. ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Москва, Россия; 6. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
Эл. почта: lebedeva@oncoatlas.ru

**Цель:** С развитием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) микросателлитная нестабильность (MSI) стала важным предиктивным биомаркером. В то время как большие гибридные панели секвенирования нового поколения (NGS) обладают высокой точностью в обнаружении MSI, чувствительность небольших ампликонных панелей неизвестна. Целью исследования была разработка и валидация разработанной ампликонной панели для детектирования MSI.

**Материалы и методы:** NGS проводилось на образцах FFPE пациентов с колоректальным раком любой стадии (КРР) с использованием ампликонной панели Solo Atlas Pro, охватывающей 38 генов и 39 коротких tandemных повторов (мононуклеотидов) для анализа MSI. В качестве референсного метода использовался анализ MSI на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) по 5 локусам. MSI по NGS оценивали на основе распределения  $k$ -меров. Статистический анализ проводили с использованием каппа Коэна ( $\kappa$ ), точного теста Манна–Уитни и Фишера.

**Результаты:** Всего было проанализировано 160 образцов с использованием NGS и ПЦР. Медиана покрытия составила 2352x (диапазон 238–28447x), MAPD — 0,368 (диапазон 0,236–0,731). По результатам ПЦР 42 (46,25%) образца были MSI, 118 (73,75%) — стабильные (MSS). По результатам NGS 40 (25%) образцов были MSI, 120 (75%) —

MSS. NGS и ПЦР совпадали в 98,75% (158/160) образцов ( $\kappa = 0,97$ ). Чувствительность NGS составила 95,24% (95% ДИ, 83,84%–99,42%), специфичность — 100,00% (96,92%–100,00%), точность — 98,75% (95,56%–99,85%). Все ложноположительные случаи NGS имели субоптимальное качество FFPE, что предполагалось отсутствием каких-либо идентифицированных соматических мутаций. Образцы MSI имели значительно большее количество соматических мутаций, чем образцы MSS (медиана, 3 против 1,  $p < 0,0001$ ). Смешивание данных секвенирования *in silico* для 11 образцов MSI показало, что минимальная фракция образца с обнаруживаемым MSI составляет 0,5%; при 2,5% MSI обнаруживается во всех образцах.

**Заключение:** Ампликонная панель Solo Atlas Pro демонстрирует высокую согласованность с ПЦР и обладает высокой чувствительностью при обнаружении MSI в образцах КРР. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ (№22-75-10154).

### ВЛИЯНИЕ РАСХОЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ DMMR/MSI НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЗАМЕНЫ СТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИЕЙ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ИССЛЕДОВАНИИ BLOOMSI

А.А. Лебедева<sup>1,2</sup>, О.А. Кузнецова<sup>2,3</sup>, Т.В. Григорьева<sup>1,2</sup>, А.Н. Тараскина<sup>2</sup>, Д.А. Кравчук<sup>4</sup>, Е.В. Белова<sup>1,2</sup>, А.И. Кавун<sup>2</sup>, Е.М. Веселовский<sup>2</sup>, Л.Д. Беляева<sup>1</sup>, В.Э. Никулин<sup>3</sup>, А.В. Сергеева<sup>3</sup>, С.И. Алиярова<sup>2</sup>, В.А. Милейко<sup>1,2</sup>, А.А. Трякин<sup>3</sup>, М.Ю. Федянин<sup>3,4,5</sup>, М.В. Иванов<sup>1,2</sup>

**Место работы:** 1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ООО «ОнкоАтлас», Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия; 5. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
Эл. почта: lebedeva@oncoatlas.ru

**Цель:** Рутинными методами для анализа микросателлитной нестабильности/дефицита системы репарации неспаренных оснований (MSI/dMMR) у пациентов с колоректальным раком (КРР) являются полимеразная цепная реакция (ПЦР), а также иммуногистохимия (ИГХ). Однако данные о пользе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) в случаях с противоречивыми результатами ограничены. Клиническая обоснованность секвенирования следующего поколения (NGS) как перспективного подхода к тестированию MSI в настоящее время недостаточно изучена.

**Материалы и методы:** Пациенты с КРР и выявленным статусом MSI/dMMR были отобраны в соответствии с кри-

териями клинического исследования (NCT06414304) для получения терапии ИКТИО. Опухолевые материалы FFPE и образцы жидкостной биопсии (ЖБ) всех пациентов до начала терапии были собраны для подтверждения статуса MSI/dMMR с помощью стандартных методов (FFPE) и с помощью NGS на основе панели Solo Atlas Pro (Онкоатлас, Россия) (FFPE и ЖБ).

**Результаты:** В исследовании приняли участие 32 пациента, 22 пациента с KPP II–III стадии получали ИКТИО в неoadъювантном режиме, 10-в режиме для распространенного заболевания; 28 пациентов были доступны для оценки ответа. Частота объектив — ого ответа (ЧОО) для всех пациентов составила 46%. Среди 4 пациентов с дискордантными результатами (ПЦР против ИГХ) ЧОО составила 0% ( $p > 0,05$ ). Для пациентов с MSI-положительными (MSI) опухолями по образцам FFPE или ЖБ, оцененными с помощью NGS, ЧОО составила 57% ( $p > 0,05$ ).

Для пациентов с доступными образцами ЖБ ( $n = 26$ ) ЧОО была выше для пациентов, чьи образцы были определены как MSI (56%) против пациентов со стабильными образцами (MSS) (25%) ( $p > 0,05$ ). Среди случаев MSI ЖБ по NGS два были оценены как стабильные (pMMR) по ИГХ. В обоих случаях была зафиксирована стабилизация заболевания при MSI результатах при помощи ПЦР и NGS (FFPE). Ни у одного пациента не были определены MSI по NGS (ЖБ) и MSS по ПЦР. У пациентов с контролем заболевания (полный/частичный ответ стабилизация заболевания) медиана нагрузки MSI (MSI burden) в крови составила 0,07 (диапазон 0–0,77), тогда как медиана нагрузки MSI у пациентов с прогрессированием заболевания составила 3,76 (диапазон 2,44–5,08) ( $p = 0,03$ ).

**Заключение:** Таким образом, пациенты с MSI по ЖБ имеют лучшую ЧОО. Анализ бремени MSI в образцах ЖБ, забранных до лечения, связан с лучшими результатами лечения ИКТИО. Необходимы дальнейшие исследования для подробного изучения данных взаимосвязей. Исследование финансировалось грантом Российского научного фонда № 22-75-10154. ClinicalTrials.gov: NCT06414304.

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМЕ

Т.А. Музаффарова<sup>1</sup>, А.М. Строганова<sup>2</sup>, Ф.М. Кипкеева<sup>1</sup>,  
С.Л. Дранко<sup>2</sup>, Е.А. Короткова<sup>2</sup>, А.А. Алимов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия  
Эл. почта: BRCA1@mail.ru

**Цель:** Нейробластома (НБ) относится к т.н. «холодным» опухолям, для которых характерна низкая эффективность анти PD1/PD-L1 и анти-CTLA терапии. В этой связи активно ведется поиск новых мишеней для иммунотерапии этой нозоло-

гии. В данной работе проведена оценка уровней экспрессии ряда генов, которые являются негативными регуляторами противоопухолевого иммунного ответа и представляют интерес для разработки новых таргетных препаратов.

**Материалы и методы:** Были использованы фиксированные в парафине образцы опухолевой ткани от пациентов с НБ, проходивших лечение в НМИЦ им Блохина с 2020 по 2023 гг. Всего в исследование включено 50 пациентов: мальчиков — 28, девочек — 22. Возраст манифестации заболевания — 0 (обнаружена до рождения) — 13 лет. Локализация: НБ надпочечника у 29 детей (58%), НБ забрюшинного пространства у 14 детей (28%), НБ средостения у 7 детей (14%). Иммунотерапия была включена в схему лечения 13 пациентов.

Полный ответ наблюдался у 2 пациентов, частичный ответ — у 2, стабилизация состояния — у 5, прогрессирование — у 4. Определения статуса гена MYCN и наличие хромосомных перестроек оценивали методом FISH стандартным образом с использованием флуоресцентно меченых зондов. Методом ПЦР PB анализировали экспрессию генов: PVR, PDL-1, TDO2, IDO1, ADAM17, CD47, CD276 (B7-H3), GAL9, TAP1, GAL3. Для нормализации полученных результатов использовали референсный ген GAPDH. Если пороговое значение флуоресцентного сигнала регистрировалось после 32 цикла реакции, экспрессия генов не учитывалась. Статистическая обработка данных проводилась с использованием ПО QuantStudio Design and Analysis и пакета программ Statistika10.

**Результаты:** Амплификация гена N-MYC наблюдалась у 8 пациентов, делеция длинного плеча 11 хромосомы (11q23) у 11 пациентов, делеция короткого плеча 1 хромосомы (1p36) — у 19 пациентов. Связи между локализацией НБ и выявленными методом FISH структурными изменениями не выявлена. Эти структурные перестройки являются одним из критериев НБ высокого риска. Из десяти проанализированных генов, экспрессию оценили для CD276, GAL3, ADAM17 и TDO2. Экспрессия генов PVR, PDL-1, IDO1, CD47, GAL9, TAP1 регистрировалась ниже уровня детекции и не учитывалась.

Пороговое значение флуоресцентного сигнала относительно референсного гена GAPDH для генов CD276 и GAL3 составило 3,5 0,2 и 3,7 0,2 соответственно. Для генов ADAM17 и TDO2 эти значения составили 4,4 0,2 и 5,8 0,4 соответственно. Таким образом, экспрессия генов CD276 и GAL3 более выражена, чем экспрессия генов ADAM17 и TDO2. Связь между локализацией НБ и уровнями экспрессии генов CD276, GAL3, ADAM17 и TDO2 не была обнаружена. Также не была обнаружена связь между уровнями экспрессии этих генов и выявленными структурными перестройками.

**Заключение:** Показано, что в тканях нейробластомы в независимости от локализации и типа структурных перестроек хромосом экспрессируются гены CD276, GAL3, ADAM17 и TDO2. Эти гены могут рассматриваться как перспективные мишени иммунотерапии, что может быть актуально для пациентов с резистентностью к накситамабу или динутуксимабу.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ ОПУХОЛИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ИЗ БЕЛАРУСИ

Е.П. Михаленко<sup>1</sup>, А.Н. Щаюк<sup>1</sup>, Ю.С. Станкевич<sup>1</sup>, М.Н. Шепетько<sup>2</sup>, А.В. Кильчевский<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь; 2. УО «Белорусский медицинский университет», Минск, Республика Беларусь  
**Эл. почта:** michalenko75@mail.ru

**Цель:** Рак легких является наиболее часто диагностируемым видом рака в мире и наиболее частой причиной смерти от рака. На долю немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) приходится 80–85% всех случаев рака легких. В общей сложности 75% пациентов диагностируются на поздней стадии, когда варианты лечения ограничены. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что рак легкого является результатом многоэтапного канцерогенеза с постепенно нарастающими генетическими и эпигенетическими изменениями. Поэтому необходимо обобщение данных о молекулярных нарушениях в опухоли как на ранних, так и на поздних стадиях НМРЛ.

Целью исследования был анализ молекулярно-генетических и эпигенетических нарушений в опухоли у пациентов с НМРЛ на ранних (I–II) и поздних стадиях (III–IV).

**Материалы и методы:** Анализ полиморфных вариантов rs1569686 (-579G > T) и rs2424913 (-149C > T) в промоторном регионе гена DNMT3B, кодирующем ДНК-метилтрансферазу 3b, проводили у 304 пациентов с НМРЛ (194 человек — с I–II стадией, 110 человек — с III–IV стадией). У 139 пациентов (89 — с I–II стадией, 50 — с III–IV стадией) с использованием наборов TruSeq Amplicon Cancel Panel и AmpliSeq for Illumina Cancer HotSpot Panel v2 (Illumina, USA) изучили мутационный статус опухоли. Для оценки профиля экспрессии генов использовали набор AmpliSeq for Illumina Focus Panel (Illumina, USA). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета STATISTICA 10 и языка программирования R.

**Результаты:** Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена DNMT3B со стадией заболевания показал, что у носителей аллеля T rs1569686 (генотипы –579GT TT) достоверно чаще встречается опухоль на поздних стадиях (OR = 1,67; 95% CI: 1,02–2,73; p = 0,038).

При анализе молекулярно-генетических нарушений у пациентов с НМРЛ выделены десять генов, в которых наиболее часто выявлялись соматические мутации: TP53 (55%), ERBB4 (29%), ATM (18%), RET (15%), KRAS (21%), PIK3CA (12%), EGFR (14%), FGFR2 (10%), STK11 (10%), CDH1 (8%). Показано, что у пациентов с III–IV стадией достоверно чаще, чем у пациентов с I–II стадией наблюдались мутации в гене KRAS (26% и 10,1% соответственно, p = 0,026). Сочетание мутаций генов KRAS и TP53 (KRASmut/TP53mut)

у пациентов с III–IV стадией наблюдалось в 11,4% случаев, с I–II стадией — 5,8%, а сочетание мутаций генов KRAS и STK11 (KRASmut/STK11mut) у 5,7% и 1,4% соответственно. Кроме того, установлены статистически значимые различия в частоте встречаемости комбинаций мутаций в гене KRAS и полиморфных вариантов rs3822214 (с. 1621A > C) гена KIT: носительство комбинации KRASmut/AA rs3822214 KIT наблюдалось у пациентов с III–IV стадией в 22,0% случаев, с I–II стадией — 7,9% (p = 0,034).

В исследуемой выборке выявлено повышение экспрессии генов ROS1, ALK, RET, TBP, MYC, LRP1, ITGB7 и HMBS, однако статистически значимых различий в зависимости от стадии НМРЛ не выявлено.

**Заключение:** Таким образом, в нашем исследовании показаны достоверные различия в молекулярных нарушениях в опухоли на ранних и поздних стадиях НМРЛ.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ДНРНК-GAS5-AS1 И МИКРОРНК ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Тимофеева, С.Ю. Филиппова, А.О. Ситковская,  
И.А. Новикова, О.И. Кит

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

**Эл. почта:** timofeeva.sophia@gmail.com

**Цель:** Рак предстательной железы остается одним из самых смертоносных новообразований в развитых странах. Выявление новых молекулярных маркеров, которые предсказывают начало и прогрессирование заболевания, может улучшить его клиническое ведение. Длинные некодирующие РНК (днРНК) имеют множество функций и могут регулировать комплексы модификации хроматина на уровне транскрипции или трансляции, а также рост, пролиферацию, дифференцировку, эпигенетическое наследование и геномный импринтинг опухолевых клеток.

Целью нашего исследования был биоинформатический поиск взаимодействия днРНК-GAS5-AS1 и микроРНК при раке предстательной железы.

**Материалы и методы:** Комплексный поиск взаимодействия днРНК-GAS5-AS1 и микроРНК при раке предстательной железы был проведен с помощью алгоритма LncRRlsearch. LncRRlsearch включает в себя множество анализов локальных взаимодействий оснований, предсказанных Ribblast для каждой днРНК. Основными критериями, используемыми для определения наиболее вероятных взаимодействий между мРНК и днРНК, является минимальная свободная энергия (KCAL/MOL). Далее, мы проанализировали взаимодействия днРНК с транскриптом GAS5-AS1 (ENSG00000270084), используя базу данных LNCRNASNP2-HUMAN, и определили связанные с ними микроРНК при RPM >= 1 (т. е. микроРНК с высокой экспрессией).

**Результаты:** Для транскрипта GAS5-AS1 (ENSG00000270084) мы идентифицировали две днРНК, которые продемонстрировали наибольшую вероятность взаимодействия: STA-992D9.11-001 (ENST00000623027) и RP11-573D15.8-018 (ENST00000627551). Далее, мы провели поиск микроРНК с высокой экспрессией в регионах выше упомянутых днРНК и установили, что при условии  $RPM \geq 1$ , STA-992D9.11-001 связан с 138 микроРНК, RP11-573D15.8-018 с 43 микроРНК, и в то же время GAS6-AS1-001 взаимодействует с 39 микроРНК.

**Заключение:** Мы получили данные для функциональных карт, которые могут быть полезны для поиска биомаркеров для ранней диагностики рака предстательной железы.

## ЛАНДШАФТ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Е.Л. Савоневич<sup>1</sup>, М.И. Лазаревич<sup>2</sup>

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

**Эл. почта:** elena.savonevich@icloud.com

**Цель:** Определение частоты встречаемости и спектра герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток с овариальной карциномой в западном регионе Беларуси.

**Материалы и методы:** Проведено клиническое, молекулярно-генетическое исследование 630 пациенток с впервые выявленным в 2008–2021 годах злокачественным новообразованием яичников. Условием включения в исследование было наличие гистологической верификации диагноза, информированное согласие женщины на проведение ДНК-тестирования и заполнение оригинальной анкеты-опросника, включавшей вопросы о семейном онкологическом анамнезе, составе семьи и др. По результатам молекулярно-генетического исследования образца венозной крови методами полимеразной цепной реакции и секвенирования нового поколения у 172 женщин был подтвержден BRCA-ассоциированный рак яичников.

**Результаты:** Выявлены территориальные особенности спектра герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в западном регионе Беларуси. В группе пациенток с последовательными случаями заболевания без учета возраста и семейного анамнеза установлена частота встречаемости мутаций, определен оптимальный диагностический алгоритм обследования на наследственную предрасположенность к раку на нашей территории. Так, самым распространенным среди пациенток с овариальной карциномой является полиморфизм BRCA1 с. 5266dupC, он выявлен у 76 женщин. Несколько реже встречается полиморфизм BRCA1 с. 4035delA, он встречался в 46 слу-

чаях. Мутации в гене BRCA2 диагностированы только у 17 пациенток.

**Заключение:** По результатам проведенного исследования нами определены полный спектр и частота встречаемости мутаций в генах BRCA при овариальной карциноме, которые характерны для западного региона Беларуси. Это необходимо для оптимизации подходов к целевому скринингу носительства герминальных мутаций среди здорового населения для проведения эффективной первичной медицинской профилактики рака.

## ПАТОГЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ У ПАЦИЕНТОВ ЯНАО МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

А.П. Чернова<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>2</sup>, А.М. Строганова<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ ЯНАО «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** tsiquita@mail.ru

**Цель:** Определение встречаемости патогенных герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, у пациентов Ямало-Ненецкого автономного округа.

**Материалы и методы:** Полногеномное секвенирование проведено пациентам ( $n = 500$ ) с выявленным ЗНО при соблюдении как минимум одного из нижеследующих критериев: 1) Рак молочной железы (РМЖ) до 50 лет, двухсторонний РМЖ; 2) Рак яичников или маточной трубы; 3) Медулярный рак щитовидной железы; 4) Экзокринный рак поджелудочной железы; 5) Рак желудка, выявленный у пациентов в возрасте до 50 лет; 6) Рак предстательной железы (РПЖ), включая метастатический РПЖ; 7) Колоректальный рак (КРР), включая синхронный или метакронный КРР; метастатический КРР; КРР, диагностированный у пациентов в возрасте до 50 лет; 8) Рак почки, выявленный в возрасте до 50 лет; билатеральный рак почки.

Секвенирование по Сэнгеру ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, выполнено (340 пациентов): 1) При выявлении у пациентов с ЗНО клинически значимых вариантов, ассоциированных с НОС, методом полногеномного секвенирования с целью валидации результатов и их родственникам I и II степени родства. 2) При выявлении мутации в генах BRCA1/BRCA2 или других патогенных/вероятно патогенных мутаций в генах, ассоциированных с НОС, в опухолевой ткани.

**Результаты:** В рамках исследования, реализуемого в 2021–2023 гг. было обследовано 500 пациентов с диагностированными ЗНО и 132 их родственника. В результате было выявлено 86 патогенных/вероятно патогенных мутации

в 26 генах у 85 пациентов: BRCA1 — 34,1%, BRCA2 — 5,8%, FAN1, FANCD2, FANCM — 12,9%, ATM — 5,8%, CHEK2 — 4,7%, MUTYH, PMS2 — по 3,5%, BLM, MLH1, MSH2, MSH3, RAD51C, RAD51D, PALB2 — по 2,3%, прочие мутации (NBN, TNFRSF13B, RECQL4, UNC13D) составляли 12,9%. 3 мутации в гене BRCA 1 были повторяющимися, что составило 58,6% всех мутаций этого гена.

В одном случае был диагностирован мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий (MINAS): у пациента 48 лет с мКРР выявлены патогенные мутации в генах MSH2 и BRCA2. Метод полногеномного секвенирования позволяет диагностировать патогенные/вероятно патогенные варианты во всех генах, ассоциированных с наследственными онкологическими синдромами. Кроме того, были обследованы родственники пациентов с ЗНО I–II степени родства. У 62 родственников выявлено носительство НОС.

**Выводы:** Проведение генетического тестирования и своевременное выявление НОС необходимо для подбора эффективной персонализированной терапии. Решение о направлении пациента на генетическое тестирование принимается по результатам сбора личного и семейного онкологического анамнеза.

## ■ САРКОМЫ

### ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С САРКОМАМИ ЮИНГА ВЫСОКОГО РИСКА

И.С. Долгополов<sup>1</sup>, М.Ю. Рыков<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; 2. ФГБОУ ВО «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 высокодозную химиотерапию (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 см<sup>3</sup>. Для первичных пациентов программа ХТ состояла из 5 циклов: циклы 1, 3 и 5 включали циклофосфамид 2100 мг/м<sup>2</sup> в день в 1, 2-й день, доксорубицин 37,5 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в 1, 2-й день и винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни. Циклы 2 и 4 со-

стояли из ифосфамида 2400 мг/м<sup>2</sup>/сут. в 1–5-й дни и VP-16 100 мг/м<sup>2</sup>/сут. в 1–5-й дни. Между циклами Г-КСФ регулярно не вводился. ЛТ на первичную опухоль проводилась после пятого цикла ХТ в средней дозе 52 Гр (диапазон, 50–56 Гр).

Пациенты с поражением легких получали облучение легких после второго цикла ХТ в дозе 10,8–12 Гр. Для лечения рецидивов использовались персонализированные протоколы лечения. Кондиционирование, включающее Bu/Mel (16 мг/кг/140 мг/м<sup>2</sup>), Bu/Mel/VP (16 мг/кг/140 мг/м<sup>2</sup>/1400 мг/м<sup>2</sup>), Bu/Mel/TT (16 мг/кг/140 мг/м<sup>2</sup>/600–900 мг/м<sup>2</sup>) и Treo-Mel (36000 мг/м<sup>2</sup>–140 мг/м<sup>2</sup>), 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) × 10<sup>6</sup> CD34 клеток/кг. Все пациенты восстановили гемопоэз. Среднее число дней до уровня лейкоцитов > 1,0 × 10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов > 20 × 10<sup>9</sup>/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 легких 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 год, 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.

### РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ И ЕЁ ГИСТОТИПА

Т.В. Аушева, С.С. Алиханова, А.А. Шульга

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, Россия  
**Эл. почта:** slip.anka96@mail.ru

**Цель:** Определить влияние гистотипа и степени злокачественности опухоли на вероятность развития рецидива у больных саркомами мягких тканей (СМТ) и их общую выживаемость.

**Материалы и методы:** Исследуемую эпидемиологическую группу составляли 830 человек с подтвержденным диагнозом СМТ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2000 по 2023 гг. Изучение влияния гистотипа СМТ и её уровня злокачественности на риск развития рецидива проводилось при помощи стандартной описательной статистики.

**Результаты:** Из 830 пациентов 395 (47,6%) человек умерли, а 435 (52,4%) остались живы. В данной эпидемиологической группе случаи рецидивов заболевания установлены у 205 человек, что составило 24,7%. Высокая степень злокачественности выявлена у 577 больных, а низкая — у 253 из всего числа пациентов. Летальность у пациентов с высокой степенью злокачественности составила 50,95% ( $n = 294$ ), а с низкой степенью злокачественности — 39,9% ( $n = 101$ ). Различия в летальности между группами с разной степенью злокачественности были статистически значимыми ( $p = 0,0034$ ).

Количество рецидивов у пациентов с высокой степенью злокачественности составило 23,05% ( $n = 133$ ), а с низкой — 28,5% ( $n = 72$ ). Не наблюдалась зависимость между рецидивированием и степенью злокачественности у больных СМТ ( $p = 0,097$ ). Также были выявлены достоверные различия между подтипами СМТ и летальностью пациентов. Так, например, наиболее высокая летальность была установлена для пациентов с рабдомиосаркомой (66,7%), в то время как пациенты с дерматофибросаркомой выходящей не умирали. Число рецидивов статистически значимо зависело от гистологического типа опухоли ( $p = 0,0002$ ). При злокачественной шванноме количество рецидивов среди больных СМТ было максимальным (42,9%).

**Заключение:** Таким образом, нами была выявлена достоверная прямая зависимость летальности пациентов с СМТ от степени злокачественности опухоли и её гистологического типа. При этом вероятность развития рецидива зависела только от гистологического типа СМТ.

## ■ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

### ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

**А. В. Беляева<sup>1</sup>, А. В. Полякова<sup>2</sup>, П. Г. Балабанова<sup>1</sup>, Б. В. Сигуа<sup>1</sup>,  
А. И. Гейвандов<sup>2</sup>**

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ГБУ СПб «НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** belyaeva-nio@yandex.ru

**Цель:** Проанализировать собственные данные о частоте возникновения полинейропатии и степени ее выраженности при проведении противоопухолевой терапии.

**Материалы и методы:** Проанализированы данные 280 больных, получавших противоопухолевую лекарственную терапию, из них потенциально нейротоксичные цитостатики получали 216 пациентов, 24 пациента получали комбинированную или моноиммунотерапию. Оценка степени выраженности нейротоксичности проводилась согласно шкале CTCAE версия 5.0. Субъективная оценка нейротоксичности проводилась на основании жалоб пациента, для унификации которых использовался опросник EORTC о качестве жизни, модуль CIPN20. Объективная оценка проводилась специалистом-неврологом. Объективизация клинических проявлений до сих пор является одним из нерешенных вопросов при оценке нейротоксичности, в связи с тем, что единственным доступным в практике инструментальным методом обследования является электронейромиография.

**Результаты:** Среди 136 пациентов, получавших оксалиплатин-содержащие схемы в качестве терапии 1 линии, только у 28 пациентов (20,6%) не было зафиксировано признаков периферической полинейропатии. У 36 пациентов (26,5%) отмечена полинейропатия 1 степени, у 48 (35,3%) — полинейропатия 2 степени, у 24 (17,6%) — полинейропатия 3 степени. У больных, получавших препараты таксанового ряда (48 пациентов) и винкалалоиды (8 пациентов) грубой полинейропатии (3 степени) не отмечено. При этом у 32 пациентов (66,7%), получавших таксаны, была выявлена полинейропатия 1 степени, полинейропатия 2 степени — 16 пациентов (33,3%); среди больных, получавших винкалалоиды, полинейропатия 1 и 2 степени отмечена у 4 (50%) и 4 (50%), соответственно. При этом среди больных, получавших терапию по схеме mDCF (8 пациентов), не отмечено проявлений полинейропатии, у 50% больных, получавших схемы с более высокими дозами цисплатина (8 пациентов), была отмечена лишь полинейропатия 1 степени. Среди 24 пациентов, получавших иммунотерапию, нейроток-

сичность 1 и 2 степени отмечена у 8 (33,3%) и 4 (16,7%) пациентов, соответственно.

Всем пациентам с полинейропатией 3 степени оксалиплатин был отменен, у пациентов с полинейропатией 2 степени произведена редукция дозы оксалиплатина на 1 или 2 уровня в зависимости от выраженности проявлений полинейропатии после первой редукции дозы.

**Заключение:** Тактика ведения пациентов с периферической полинейропатией на фоне химиотерапии требует обязательного повторного участия невролога в составе онкологического консилиума. Своевременная оценка выраженности поражения периферических чувствительных нервных волокон позволяет адекватно скорректировать дозы противоопухолевых препаратов, чтобы избежать усиления степени полинейропатии, а также её хронизации.

### ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОК, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. П. Павловец

**Место работы:** ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Многопрофильная клиника «Клиника МАММЭ», Краснодар, Россия

**Эл. почта:** v-pavlovec@mail.ru

**Цель:** Повысить эффективность кардиопротективной терапии у пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих антрациклиновые антибиотики в составе схем лечения рака молочной железы.

**Материалы и методы:** В работу включены 127 женщин, средний возраст 59,4 г., подвергнутых радикальному хирургическому и последующему медикаментозному лечению по поводу рака молочной железы. В качестве базовой терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) всем пациентам назначались небиволол, эплеренон. В первой группе сакубитрил/валсартан, во второй — кандесартан. Всем пациенткам проводились физикальный осмотр, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой, исследовались NT-proBNP, тропонин I. Указанный объем обследования выполнялся исходно, после реализации первого, третьего и последнего курсов ПХТ рака молочной железы.

**Результаты:** После первого курса ПХТ у больных, получавших терапию сакубитрилом/валсартаном, отмечалось значительно лучшее качество жизни при оценке по Миннесотскому опроснику ( $p = 0,016$ ). После 3 курса ПХТ у больных в группе сакубитрила/валсартана сохранялось лучшее качество жизни при оценке по Миннесотскому опроснику ( $p = 0,012$ ), а также отмечалась положительная динамика

уровня NT-proBNP ( $p = 0,028$ ) и ФВ ЛЖ ( $p = 0,033$ ) по сравнению с пациентками в группе кандесартана. После заключительного курса ПХТ в группе сакубитрила/валсартана также наблюдались значимо лучшие данные по большинству исследованных параметров в сравнении с группой кандесартана. Кроме выявившихся после 3 курса ПХТ преимуществ в отношении качества жизни, уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ дополнительно улучшались показатель пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы и глобальная продольная деформация ЛЖ.

Время желудочковой экстрасистолии достоверно уменьшалось в группе сакубитрила/валсартана ( $p = 0,018$ ), но не кандесартана ( $p = 0,326$ ). Доля пациенток с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии существенно сокращалась в группе сакубитрила/валсартана ( $p = 0,027$ ), но практически не изменялась в группе кандесартана ( $p = 0,785$ ). Переносимость физической нагрузки в разной степени изменялась при двух вариантах лечения. К окончанию курсов ПХТ дистанция 6-минутной ходьбы значительно увеличивалась ( $p = 0,041$ ) при лечении сакубитрилом/валсартаном и существенно не изменялась ( $p = 0,253$ ) при приеме кандесартана.

Показатель качества жизни достоверно улучшался в группе сакубитрила/валсартана ( $p = 0,024$ ), но не кандесартана ( $p = 0,798$ ) (таблицы 4 и 6). Повреждение миокарда в процессе ПХТ, по мере увеличения ее продолжительности, имело тенденцию к увеличению — уровень вчТропонина I повышался на 13,2% и 8,6%, однако под действием терапии ХСН одновременно существенно снижалась концентрация NT-proBNP на 30,5% ( $p = 0,009$ ) и 16,8% ( $p = 0,032$ ) в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана соответственно. Лечение, включавшее сакубитрил/валсартан, сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ ( $p = 0,015$ ) и глобальной продольной деформации ЛЖ ( $p = 0,027$ ), а терапия в группе кандесартана не приводила к существенной их динамике.

**Заключение:** Сакубитрил/валсартан обеспечивает выраженное кардиопротективное действие на фоне проводимой ПХТ с антрациклинами у женщин с РМЖ и ХСН, повышая ФВ ЛЖ (на 13,6%;  $p = 0,014$ ) и его глобальную продольную деформацию (на 16,4%;  $p = 0,026$ ), снижая уровень NT-proBNP (на 30,1%;  $p = 0,008$ ), улучшая дистанцию 6-минутной ходьбы (на 15,0%;  $p = 0,040$ ) и показатель качества жизни по данным Миннесотского опросника (— 17,3%;  $p = 0,023$ ). желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия значительно реже встречаются при лечении сакубитрилом/валсартаном, но не кандесартаном. Таким образом, включение в схему лечения исходной ХСН сакубитрила/валсартана, предпочтительнее, чем терапия кандесартаном.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

В. П. Павловец

**Место работы:** ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Многопрофильная клиника «Клиника МАММЭ», Краснодар, Россия  
**Эл. почта:** v-pavlovec@mail.ru

**Цель:** Определить степень преемственности и комплаентности пациентов при использовании пероральных и парентеральных форм лекарственных препаратов для вторичной профилактики ВТЭО.

**Материалы и методы:** В анализ включены 570 пациентов в период активного лечения различных злокачественных новообразований, имеющих в анамнезе указание на эпизод венозной тромбозной эмболии, нуждающихся в антикоагулянтном сопровождении. Все пациенты разделены на две равнозначные клинико-демографические группы: в первую включены пациенты, принимавшие апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, во вторую — эноксапарин натрия в дозе 4000 Анти-Ха/МЕ 0,4 мл в сутки.

Участникам исследования проводились базовые лабораторные тесты, включающие в себя клоттинговые тесты коагуляции, а также исследование Д-димера. По показаниям проводились триплексное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, компьютерная томография с контрастным усилением. В дальнейшем ретроспективно изучались преемственность в назначении антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения, приверженность к длительному продолжению антикоагулянтной профилактики.

**Результаты:** В результате анализа полученных данных выяснилось, что эффективность вторичной антикоагулянтной профилактики была примерно равнозначна в обеих группах наблюдения и частота возникновения рецидива в течение 30 суток от эпизода первичного ВТЭО составила 4,2% в группе Апиксабана и 6,1% в группе Эноксапарина ( $p = 0,45$ ). Однако, у пациентов второй группы в течение длительного времени наблюдения этот показатель начал повышаться и к 180 дню составил 9,2%, в отличие от пациентов первой группы, где этот показатель оставался на уровне 4,1% ( $p = 0,01$ ), что явилось предпосылкой к анализу полученных данных.

По данным анкетирования пациентов и изучения медицинской документации выяснилось, что частота самовольной отмены парентеральной антикоагулянтной профилактики составила 14,5% в течение 30 дней, 21,6% — в течение 180 дней и 32,9% — в течение 365 дней, в то время, как у пациентом, получавших пероральную антикоагулянтную профилактику, частота отмены составила 2,5%, 5,1% и 6,1% соответственно. При изучении анкетных данных отмечено, что наиболее частой причиной (67,2%) явилось неудобство применения парентерального препарата, несвоевре-

менное обеспечение препаратом на амбулаторном этапе (13,9%), отказ от использования по причине кровотечений (4,4%). В то же время пациенты, принимавшие апиксабан отмечали, что наиболее частой причиной отмены явилось несвоевременное обеспечение препаратом (21,5%), отмена по причине кровотечений составила 1,5% случаев. Дополнительно были изучены показатели системы гемостаза в обеих группах пациентов. В первой группе достоверно чаще отмечался более низкий показатель уровня Д-димера (742 21 нг/мл) и фибриногена (3,8 1,1 г/л), что также указывало на большую эффективность апиксабана во вторичной профилактике ВТЭО.

**Заключение:** Учитывая приведенные данные, следует отметить, что долгосрочная вторичная антикоагулянтная профилактика ВТЭО остается актуальной проблемой, вносящей существенный вклад в эффективную противоопухолевую терапию. В результате анализа показано, что использование более удобных пероральных форм антикоагуляции не уступает эффективности классические парентеральные методы, и в долгосрочной перспективе показывает свои преимущества по приверженности и комплаентности.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КАПИЛЛЯРОВ У ПАЦИЕНТКИ С НМРЛ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ, ИПИЛИМУМАБОМ, ПАКЛИТАКСЕЛОМ И КАРБОПЛАТИНОМ

Т. А. Санникова, О. А. Орлов

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия  
**Эл. почта:** doctoron@mail.ru

**Цель:** Иммунотерапия, прочно вошедшая в современную клиническую практику и дающая пациентам шанс на выздоровление, к сожалению, практически в 80% случаев имеет те или иные нежелательные явления. И, если для коррекции наиболее часто встречаемых нежелательных явлений, таких как гепатотоксичность, пневмониты, колиты и даже кардиальная токсичность, имеются практические рекомендации, то о наиболее редких иммуноопосредованных нежелательных явлениях, их диагностики и коррекции информация присутствует только в опубликованных отдельных клинических случаях. Мы бы хотели поделиться клиническим случаем иммуноопосредованного синдрома повышенной проницаемости капилляров. Синдром повышенной проницаемости капилляров относится к редким иммуноопосредованным нежелательным явлениям, характеризующимся повышенной экстраваза-

цией жидкости в окружающие ткани и полости, приводящей к гипотонии, анасарке, плевральному и перикардiallyму выпоту, а в наиболее тяжелых случаях привести к развитию полиорганной недостаточности. Классическая триада синдрома Кларксона включает гипоальбуминемию с уровнем альбумина менее 3 г/дл, гемоконцентрация с гематокритом более 49–50% у мужчин и гематокритом 43–45% у мужчин, женщины или гемоглобин более 20 г/дл и гипотония с систолическим артериальным давлением < 90 мм рт. ст.

**Материалы и методы:** Мы проанализировали историю болезни нашей пациентки, а также провели анализ литературы, опубликованных клинических случаев PubMed.

**Результаты:** Пациентка, 66 лет, с диагнозом плоскоклеточного рака верхнедолевого бронха левого легкого IIIA стадия (T2N2M0). Учитывая соматический статус пациентки, низкие функциональные резервы, было принято решение о проведении одномоментной химиолучевой терапии. Пациентка получила 2 цикла химиотерапии по схеме TC (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> карбоплатин 5AUC 1 раз в 21 день) с одномоментной ДЛТ на область опухоли и пути лимфоттока до суммарной дозы 60 Гр с частичной резорбцией и осложнившейся постлучевым пневмонитом. В последующем пациентка получала поддерживающую терапию дурвалумабом 10 мг/кг 2 раза в неделю в течение 9 месяцев. Пациентка имела сопутствующие заболевания: сахарный диабет, 2 типа, компенсированный, артериальную гипертензию 2 степени, 2 стадии, риск 4.

Через 12 месяцев с момента установки диагноза у пациентки диагностировано прогрессирование и назначена 1 линию комбинированной иммунохимиотерапии: ниволумаб 360 мг, ипилимумаб 1 мг/кг, паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 5 AUC1 день в июне 2023 г. Первый цикл пациентка перенесла удовлетворительно, со слов пациентки межкурсовой период без особенностей. В июле 2023 г пациентка поступила в отделение на 2 цикл ХТ и продолжение иммунотерапии.

При поступлении жалобы на выраженную одышку при обычной физической нагрузке, подъем температуры тела до субфебрильных цифр, индекс Карновского 70%, ECOG 2, в общем анализе крови отмечалась анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения 4 степени, лейкоцитоз. Биохимический анализ крови без особенностей. В общем анализе мочи выявлена бактериурия и лейкоцитурия, протеинурия не наблюдалась. При КТ контроле головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием при поступлении зарегистрировало частичный ответ опухоли, изменений со стороны других органов и систем не было выявлено.

Данные физикального осмотра и данные инструментальных исследований были интерпретированы как проявление гематологической токсичности, который мы ассоциировали с химиотерапевтическим компонентом лечения и развитием пиелонефрита на фоне сахарного диабета. Начата посиндромная терапия, гемотрансфузии, трансфузии тромбоцитов, антибактериальная терапия. На фоне

проводимого лечения состояние пациентки оставалось средней степени тяжести, появились отеки на нижних конечностях, гидроторакс, отмечалось снижение уровня альбуминов до 24,8 г/л при отсутствии протеинурии, гипотония 80/50 мм рт. ст, однако отсутствовало проявление гемоконцентрации ввиду нарастающей панцитопении.

Исключены кардиальная патология, нарушение функции щитовидной железы, проводилась дифференциальная диагностика между синдромом выброса цитокинов и синдрома активированных макрофагов. Пациентке назначена терапия глюкокортикостероидами в дозе 1 мг/кг по преднизолону, в течение 3-х дней проводимой терапии не отмечалось изменений в состоянии пациентки и лабораторных анализах, пациентке увеличена доза глюкокортикостероидов до 2 мг/кг по преднизолону.

На фоне повышения дозы пациентка отмечала улучшение общего состояния, уменьшились периферические отеки, повысился уровень гемоглобина до нормальных значений, тромбоцитопения регрессировала до 2 степени, улучшился соматический статус пациентки, повысился уровень альбуминов. Однако, к сожалению, через 34 дня после госпитализации пациентка погибла в результате острой коронарной недостаточности. При вскрытии непосредственной причиной смерти признан вторичный медикаментозно-индуцированный миокардит, который развился на фоне синдрома повышенной проницаемости капилляров. Классический синдром Кларксона часто может сопровождаться острым отеком миокарда. Масса сердца составляла 396 гр. (при норме для женщин от 203 до 302 гр.).

**Заключение:** Синдром повышенной проницаемости капилляров является потенциально смертельным осложнением. Смертность от данного осложнения варьируется от 24%, если оно выявлено на ранних стадиях, до 80% — если осложнение диагностировано на поздних этапах развития. Не существует общепризнанных рекомендаций по диагностике и лечению синдрома повышенной проницаемости капилляров, мы ориентируемся на опубликованные отдельные клинические случаи. Однозначно, по данным разных авторов применение только глюкокортикостероидов недостаточно для коррекции данного вида осложнений. Имеются данные о возможной эффективности человеческого иммуноглобулина, и вторичной профилактики синдрома повышенной проницаемости капилляров. Первичной профилактики не существует. Возможно, создание регистра редких иммуноопосредованных осложнений позволит со временем составить клинические рекомендации по лечению этой группы пациентов.

## ■ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

**ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ  
ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ  
И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ  
2-(1,1-ДИМЕТИЛ-1Н-БЕНЗО[Е]ИНДОЛИН-  
2-ИЛ)-5,6,7-ТРИХЛОР-1,3-ТРОПОЛОНА  
НА ПОДКОЖНЫХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАХ  
КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ U87**

И.В. Головинов<sup>1</sup>, Н.С. Кузнецова<sup>1</sup>, А.С. Гончарова<sup>1</sup>,  
С.В. Гурова<sup>1</sup>, Д.В. Ходакова<sup>1</sup>, А.В. Галина<sup>1</sup>, А.А. Шульга<sup>1</sup>,  
Е.А. Гусаков<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, Россия; 2. НИИ ФОХ «Южный Федеральный  
университет», Ростов-на-Дону  
**Эл. почта:** ivgolovinov@yandex.ru

**Цель:** Оценить токсичность при многократном введении и противоопухолевый эффект 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении подкожных ксенографтов культуры клеток глиобластомы U87 на иммунодефицитных мышах Balb/c Nude.

**Материалы и методы:** 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон был синтезирован в НИИ ФОХ ЮФУ. Вещество слаборастворимо в воде, поэтому его растворяли в ДМСО и вводили мышам в суспензии с крахмальным гелем перорально с помощью зонда в объеме 0,2 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель. Эксперимент проводился на 28 самках мышей линии Balb/c nude. Мышей во всех исследуемых группах взвешивали в начале и в конце эксперимента. Для создания подкожных опухолей вводили  $5 \times 10^6$  клеток глиобластомы U87. После достижения опухолевыми узлами объема 100 мм<sup>3</sup> животные были распределены на 4 группы: 10, 20, 30 мг/кг трополона и контрольную. Измеряли объем опухолей, оценивали противоопухолевый эффект, используя показатели торможения роста опухоли (ТРО%). В конце эксперимента определялись гематологические и биохимические показатели крови, относительный вес органов и опухолей, проводили гистологическое исследование и ИГХ-окрашивание для анализа экспрессии Ki67. Результаты обрабатывали с помощью Statistica 10.0.

**Результаты:** На 25-е сутки средний объем опухоли составил: 1761,65 ± 326,94 (10 мг/кг); 1096,43 ± 282,38 (20 мг/кг); 1241,77 ± 248,04 (30 мг/кг); 1356,04 ± 206,54 мм<sup>3</sup> (контроль). Введение трополона в этих дозах не привело к значимым изменениям объема опухоли. Максимальное различие (в 1,36 раза) наблюдалось между группами 20 мг/кг и контрольной на 23-й день, но оно не было статистически значимым.

Доза 20 мг/кг показала наибольшее торможение роста опухоли (ТРО — 19,14%), но не привела к достоверному снижению ее массы. Гистологический анализ выявил зло-

качественную опухоль, имеющую строение глиобластомы, с очагами некроза, а уровень Ki-67 был одинаковым (70 ± 10%) во всех группах. Масса тела, относительный вес органов, а также гематологические и биохимические показатели не показали существенных изменений, что свидетельствует об отсутствии значительной токсичности. **Заключение:** Введение 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона не показало значимого противоопухолевого эффекта на модели ксенографта глиобластомы U87. Препарат не вызвал изменений массы тела, органоспецифической токсичности, гематотоксичности или нарушений биохимических показателей. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации его эффективности, включая корректировку доз, альтернативные способы введения и комбинированную терапию.

**ИНДУКЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ  
МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СОЧЕТАННОЙ  
АКТИВАЦИИ NOD- И TOLL-ПОДОБНЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ**

Д.Д. Есипова, В.В. Муругин, А.А. Полеткина, М.В. Пащенко,  
Н.Е. Муругина

**Место работы:** ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА  
России, Москва, Россия  
**Эл. почта:** esipova.dariya@yandex.ru

**Цель:** Изучение активности макрофагов человека, стимулированных агонистом рецептора NOD1 в сочетании с агонистами TLR4 и TLR7/8, против клеток диссеминированных и солидных опухолей, а также анализ механизмов противоопухолевой активности макрофагов.

**Материалы и методы:** В качестве мишеней для макрофагов использовали клетки эритромиелоидной линии K562, клетки человеческой эпителиоидной карциномы шейки матки линии HeLa и клетки человеческой колоректальной карциномы линии HT29, несущие ген зеленого флуоресцентного белка (GFP). Клетки опухоли инкубировали совместно с макрофагами в присутствии агонистов NOD1, TLR4, TLR7/8 отдельно и в сочетании. В качестве контроля выступали опухолевые клетки без макрофагов. Для анализа антипролиферативных свойств макрофагов проводили анализ клеточного цикла опухолевых клеток с помощью проточной цитометрии. Количество погибших клеток определяли с помощью окрашивания аннексином-V и пропидий-йодидом. Экспрессию mPNC TNF в макрофагах оценивали методом ПЦР обратного транскрипта в реальном времени.

**Результаты:** Сочетания агонистов NOD1 + TLR4 и NOD1 + TLR7/8 эффективно индуцировали активность макрофагов против клеток K562 (количество живых опухолевых клеток при сокультивировании с макрофагами, активированными сочетанием агонистов NOD1 + TLR4 в течение 72 часов,

снижалось в 3,5 раза; при использовании сочетания агонистов NOD1 + TLR7/8-в 4,5 раз), HeLa (при использовании сочетания агонистов NOD1 + TLR4-в 4 раза; при использовании сочетания агонистов NOD1 + TLR7/8-в 2,7 раз) и HT29 (при использовании сочетания агонистов NOD1 + TLR4-в 5,5 раз; при использовании сочетания агонистов NOD1 + TLR7/8-в 5,9 раз).

Активность сочетаний агонистов во всех случаях была выше, чем активность отдельно взятых агонистов. Сочетание агонистов NOD1 + TLR7/8 вызывало более выраженную экспрессию активированными макрофагами мРНК TNF, чем сочетание NOD1 + TLR4. Макрофаги, активированные сочетанием агонистов NOD1 + TLR4, тормозили пролиферацию опухолевых клеток K562 и усиливали их гибель.

**Заключение:** Сочетания агонистов NOD- и Toll-подобных рецепторов эффективно индуцируют активность макрофагов против опухолевых клеточных линий, полученных из диссеминированных и солидных опухолей.

## ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОКСОРУБИЦИНА В МОНОТЕРАПИИ И В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРОМ HIF-1A НА МОДЕЛИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ IN VIVO

Т.М. Кечерюкова, А.С. Гончарова, С.В. Гурова, А.В. Галина, Д.В. Ходакова, И.В. Головинов, А.А. Шульга

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

**Эл. почта:** [gurova.sophie@gmail.com](mailto:gurova.sophie@gmail.com)

**Цель:** Изучение возможности улучшения противоопухолевой эффективности доксорубицина путем комбинирования его с ингибитором HIF-1 $\alpha$  на модели гепатоцеллюлярной карциномы IN VIVO.

**Материалы и методы:** Данное исследование проводилось на базе испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Эксперимент проводили на самках мышей линии Balb/c Nude в возрасте 10–12 недель. В качестве критерия распределения животных по группам использовали размер опухолевого узла на 14-е сутки после внутривенной имплантации опухолевого фрагмента. Животные были распределены по группам так, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов между группами был минимальным ( $n = 5$  для каждой группы). Также в двух группах выполнили редукцию кровотока для имитации биологических эффектов процедуры трансартериальной эмболизации, выполняемой в отношении пациентов с ГЦК. Всего в эксперименте было три группы: 1 гр. — контрольная, животные без редукции кровотока и с применением физиологического раствора (внутрибрюшинно); 2 гр. — животные с редукцией кровотока и применением комбинации доксо-

рубицина и бортезомиба (5 мг/кг 5 мг/кг, 3 раза в неделю, внутрибрюшинно); 3 гр. — животные с редукцией кровотока и применением доксорубицина (5 мг/кг, 3 раза в неделю, внутрибрюшинно). Эвтаназию выполняли на 21 сутки от начала введения исследуемых препаратов, при помощи декапитации, после чего выполняли замеры выделенных опухолевых узлов при помощи штангенциркуля.

**Результаты:** В ходе данного исследования было установлено, что наиболее эффективное подавление роста опухолевых узлов происходило в группе 3, у животных с редукцией кровотока и применением доксорубицина, среднее значение объемов опухолевых узлов составило  $395,33 \pm 95,70$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), что было в 2,1 раза меньше среднего значения объемов контрольной группы, равного  $830,56 \pm 144,86$  мм<sup>3</sup>. В группе 2, у животных с редукцией кровотока и применением комбинации доксорубицина и бортезомиба среднее значение объемов опухолевых узлов составило  $761,48 \pm 117,95$  мм<sup>3</sup>, что статистически не отличалось от объемов опухолевых узлов контрольной группы.

**Заключение:** В нашей работе мы попытались улучшить противоопухолевую эффективность доксорубицина, путем комбинирования его с ингибитором HIF-1 $\alpha$  на модели гепатоцеллюлярной карциномы. Полученные нами результаты показали, что редукция кровотока сосудов печени и в сочетании с доксорубицином оказывает значительное ингибирующее действие на рост внутрипеченочных опухолевых узлов, в то время как добавление бортезомиба к этой схеме не приводит к торможению роста опухоли.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)

И.П. Романов, Т.А. Богуш, А.Г. Гришанина, С.Д. Калужный, К.И. Чандрян, В.С. Косоруков

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** [biosophy@yandex.ru](mailto:biosophy@yandex.ru)

**Цель:** Целью настоящего исследования является определение прогностической значимости экспрессии прогестероновых (ПР) и эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  (ЭР $\alpha$ ) в ткани НМРЛ для оценки возможной перспективности применения их модуляторов при лечении данного заболевания.

**Материалы и методы:** Экспрессия ПР и ЭР $\alpha$  в 112 хирургических образцах НМРЛ определена иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Используются первичные антитела к ПР (NBP2-4638) и ЭР $\alpha$  (ab16660) а также вторичные антитела, конъюгированные с DyLight650 (ab98729 и ab98510 соответственно). Уровень экспрессии ПР и ЭР $\alpha$  (% клеток, экспрессирующих

маркер) проанализирован в программе FlowJo. Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism. Оценка прогностической значимости уровня экспрессии ПР и ЭР $\alpha$  в ткани НМРЛ выполнена методом Каплана-Мейера в подгруппе 58 пациентов, умерших в течение 78 мес. наблюдения после хирургического вмешательства, что позволило повысить точность оценки, исключив возможное искажение результатов при включении в анализ цензурированных больных.

**Результаты:** Экспрессия ПР и ЭР $\alpha$  выявлена во всех исследованных образцах НМРЛ, при этом уровень экспрессии ЭР $\alpha$  оказался более чем в два раза ниже значения показателя для ПР: медиана уровня экспрессии ЭР $\alpha$  составила 20%, а ЭР $\beta$  — 55%. Размах индивидуальных показателей уровня экспрессии ЭР $\alpha$  в разных образцах НМРЛ составил 56% (от 2% до 58%), а ПР — 70% (от 15% до 85%), что свидетельствует о гетерогенности опухолей по уровню экспрессии исследованных маркеров у разных больных.

В группе пациентов с высоким уровнем экспрессии ПР ( $\geq 55\%$ ) медиана выживаемости составила 14 мес., а в группе с низким уровнем экспрессии ПР ( $< 55\%$ ) оказалась в 2 раза выше — 28 мес. ( $p = 0,055$ , HR = 1,6). Медиана выживаемости пациентов с высоким уровнем экспрессии ЭР $\alpha$  ( $\geq 20\%$ ) составила 16 мес., а при низком уровне экспрессии ЭР $\alpha$  ( $< 20\%$ ) была в 1,5 раза выше — 24 мес. ( $p = 0,047$ , HR = 1,6). При коэкспрессии в одной и той же опухоли высокого уровня обоих маркеров (ПР  $\geq 55\%$  и ЭР $\alpha$   $\geq 20\%$ ) медиана выживаемости пациентов составила 13 мес., а при низком уровне экспрессии как ПР ( $< 55\%$ ), так и ЭР $\alpha$  ( $< 20\%$ ) — 33 мес. ( $p = 0,027$ , HR = 2).

**Заключение:** Высокий уровень экспрессии ПР ( $\geq 55\%$ ) и/или ЭР $\alpha$  ( $\geq 20\%$ ) в ткани НМРЛ является неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциированным с уменьшением продолжительности жизни пациентов. При коэкспрессии маркеров в одной и той же опухоли на высоком уровне прогностическая направленность показателей сохраняется и становится более значимой, прогнозируя увеличение риска летального исхода в 2 раза и снижение медианы выживаемости пациентов в 2,5 раза. Полученные данные свидетельствуют о возможной перспективности применения модуляторов ПР и ЭР $\alpha$  для лечения немелкоклеточного рака легкого с высоким уровнем экспрессии или коэкспрессии данных маркеров в опухоли. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076-3.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ПРЕОДОЛЕНИЕ КИСЛОРОДНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ

А. А. Богданов, В. В. Клименко, 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:** Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой важное дополнение к традиционным методам лечения рака. Однако гипоксия и кислородная гетерогенность опухолей значительно ограничивают её клиническую эффективность. Разработка стратегий для преодоления этих ограничений является актуальной задачей. Целью исследования была оценка влияния метаболического потребления кислорода в опухолевых сфероидедах, созданных из клеток аденокарциномы толстой кишки мыши СТ26, на формирование гипоксических зон и эффективность фотодинамического воздействия (ФВ).

**Материалы и методы:** Опухолевые сфероиды формировались путём засева клеток СТ26 в круглодонные планшеты с низкой адгезией. В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат на основе хлорина еб, а облучение проводилось лазером с длиной волны 662 нм. Моделирование изменения концентрации кислорода в сфероидедах диаметром 650 мкм выполнялось с использованием COMSOL Multiphysics, учитывая метаболическое потребление кислорода клетками. Оценка фотохимического потребления кислорода проводилась с помощью макроскопической модели генерации синглетного кислорода.

**Результаты:** Было показано, что метаболическая активность клеток приводит к образованию градиента кислорода и формированию гипоксической зоны (с концентрацией кислорода менее 1 мкМ) в центре сфероидеда. Сфероиды классифицировались по размеру: маленькие (100–400 мкм), средние (400–650 мкм) и большие (650–1200 мкм). Гипоксические зоны опухолевых клеток продемонстрировали защиту от ФВ при дозе облучения 15 Дж/см<sup>2</sup>, что влияло на цитотоксическую эффективность и способствовало росту сфероидов. Наиболее резистентными оказались средние сфероиды.

Для больших сфероидов удалось достичь подавления роста после ФВ при дозе 15 Дж/см<sup>2</sup> и средней плотности мощности 12,5 мВт/см<sup>2</sup>. Математическое моделирование показало, что метаболическое потребление кислорода снижает его концентрацию на поверхности сфероидеда до 70–80 мкМ и формирует гипоксические зоны в центре. При ФВ наблюдается увеличение скорости потребления кислорода и снижение его концентрации на поверхности. Зона живых клеток в сфероиде, защищённая от ФВ, находится в приграничной области к некротическому ядру при концентрации кислорода 1–10 мкМ.

**Заключение:** Для повышения эффективности ФДТ необходимо учитывать, что концентрация кислорода в опухолевых клетках может быть на уровне 1–10 мкМ. Механизм истощения кислорода обусловлен метаболическим потреблением клетками и ограниченной диффузией. Моделирование генерации синглетного кислорода подтверждает

экспериментальные данные о цитотоксическом действии ФВ и указывает на необходимость корректировки режимов облучения для уменьшения гипоксических областей и повышения доступности кислорода в опухолевых клетках. 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».

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА К ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ

О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, Е.С. Кудинова, О.С. Малащенко, А.Н. Грачев

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** k1olha@yandex.ru

**Цель:** Изучение эпигенетических механизмов формирования устойчивости клеток колоректального рака к цитотоксической активности макрофагов.

**Материалы и методы:** В качестве экспериментальной модели были использованы клеточные линии колоректального рака HCT116 и SW620. Макрофаги цитотоксического фенотипа получали путем дифференцировки клеток миелоидного происхождения линии THP-1 при помощи PMA, IFN $\gamma$  и патоген-ассоциированных молекул (LPS, MDP). Опухолевые клетки сокультивировали с M1 макрофагами напрямую в смешанной культуре. Эксперимент состоял из трех последовательных раундов отбора, во время которых опухолевые клетки последовательно сокультивировали с вновь дифференцированными THP-1. Устойчивость полученных сублиний к цитотоксической активности определяли путем оценки их жизнеспособности в данных условиях относительно контрольных линий опухолевых клеток. Оценку экспрессии днРНК осуществляли при помощи ПЦР в режиме реального времени. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием GraphPad Prism v. 10.

**Результаты:** Впервые получены производные клеточных линий колоректального рака, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов. Необходимо отметить, что полученные сублинии характеризовались кросс-устойчивостью к цитотоксической активности макрофагов, обусловленной как активацией рецептора TLR4, так и NOD2. Проведен анализ экспрессии двух опухолевых супрессорных микроРНК (miR-802 и miR-382-3p). Показано, что для клеток, устойчивых к цитотоксической активности, характерно сильное значимое снижение экспрессии микроРНК miR-802, которая является опухолевым супрессором ново-

образований ЖКТ, в то время как изменения экспрессии miR382-3p не наблюдается.

Известно, что днРНК IGFL2-AS1 регулирует активность miR-802 и изменение ее экспрессии влияет на опухолевую прогрессию. В полученных клетках, устойчивых к цитотоксической активности макрофагов, мы провели анализ экспрессии днРНК IGFL2-AS1. Оказалось, что ее экспрессия также снижена в устойчивых производных, что свидетельствует о вовлечении данного сигнального пути IGFL2-AS1/miR-802/ARPP19 в процесс формирования устойчивости клеток колоректального рака к цитотоксической активности макрофагов.

**Заключение:** Впервые получены производные клеточных линий колоректального рака, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов. Показано, что экспрессия некодирующих РНК IGFL2-AS1 и miR-802 значимо снижена в исследуемых клеточных линиях, что свидетельствует о вовлеченности данных молекул в формирование устойчивости опухолевых клеток к макрофагальной цитотоксичности. Дальнейшее детальное описание данного механизма поможет валидировать новые иммуно-терапевтические мишени колоректально рака.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00356

### ЭКСПРЕССИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ

П.А. Подлесная, О.В. Ковалева, Е.С. Кудинова, М.А. Рашидова, В.В. Мочальникова, А.Н. Грачев

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** polina.pod@yandex.ru

**Цель:** Изучение клинической значимости экспрессии днРНК SNGH18, LCAL1, IGFL2-AS1, LINC02301, LINC01508 при плоскоклеточном раке пищевода в зависимости от фенотипа опухолевой стромы.

**Материалы и методы:** В исследование включены 17 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (ПРП), прошедших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Оценку уровня экспрессии исследуемых генов осуществляли при помощи ПЦР в режиме реального времени. Методом иммуногистохимии проведена оценка экспрессии CD68, CD163 и iNOS в образцах опухолевой ткани. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием GraphPad Prism v. 10.

Различия экспрессии днРНК между образцами опухолей и условно нормальных тканей оценивали с помощью критерия Вилкоксона для парных выборок. Корреляционный анализ проводили посредством определения коэф-

фициента корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

**Результаты:** Впервые проведено исследование экспрессии днРНК SNGH18, LCAL1, IGFL2-AS1, LINC02301 и LINC01508 при плоскоклеточном раке пищевода. Показано, что их экспрессия отличалась в опухолевой ткани по сравнению с условной нормой. Так, в опухолевой ткани экспрессия LCAL1 и LINC01508 была повышена ( $p = 0,0013$  и  $p = 0,00670$  соответственно), в то время как для днРНК LINC02301 наблюдалось снижение экспрессии ( $p = 0,0038$ ). Экспрессия днРНК SNGH18 и IGFL2-AS1 достоверно не изменялась.

Проведенный ROC-анализ показал, что исследование экспрессии данных днРНК на данный момент не подходит для диагностики плоскоклеточного рака пищевода. Анализ клинической значимости показал, что экспрессия изучаемых днРНК не коррелирует с клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Корреляционный анализ экспрессии днРНК SNGH18, LCAL1, IGFL2-AS1, LINC02301 и LINC01508 с фенотипом макрофагов стромы опухоли продемонстрировал, что днРНК LINC01508 значимо прямо коррелирует с содержанием как общего числа макрофагов ( $r = 0,579$ ,  $p = 0,017$ ), так и количеством макрофагов цитотоксического и иммуносупрессорного фенотипов ( $r = 0,567$ ,  $p = 0,004$ ;  $r = 0,496$ ,  $p = 0,045$ ), что позволяет предположить, что данная днРНК экспрессируется не только в опухолевых клетках, но и в макрофагах, инфильтрирующих опухоль, однако данное предположение требует проверки и дальнейшего изучения.

Экспрессия днРНК LCAL1 обратно коррелирует с содержанием цитотоксических макрофагов ( $r = -0,490$ ,  $p = 0,037$ ), что указывает на ее опухоль-супрессорную функцию в опухолях данного типа. Анализ прогностической значимости показал, что только днРНК IGFL2-AS1 является фактором благоприятного прогноза при плоскоклеточном раке пищевода (HR = 0,374,  $p = 0,039$ ).

**Заключение:** ДнРНК являются важными регуляторными элементами в нормальных и опухолевых клетках, которые обладают определенными преимуществами для диагностики онкологических заболеваний благодаря своей высокой специфичности и стабильности как в тканях, так и в циркулирующих жидкостях организма. Все больше данных, полученных в ходе научных исследований, подтверждают перспективы потенциального клинического применения анализа экспрессии днРНК в качестве маркеров ранней диагностики и потенциальных терапевтических мишеней.

В данной работе мы провели ретроспективное исследование и впервые определили клиническую значимость днРНК SNGH18, LCAL1, IGFL2-AS1, LINC02301 и LINC01508 при плоскоклеточном раке пищевода, что расширяет наши представления о молекулярных изменениях, наблюдаемых при развитии данного заболевания.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00356.

## ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ПРОБИОТИКОВ НА РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА МОДЕЛИ МЕЛАНОМЫ В16 МЫШЕЙ

С. Д. Колдман, В. А. Колдман

**Место работы:** ФНКЦ «Физико-химической медицины им. акад. Ю. М. Лопухина» ФМБА, Москва, Россия; ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

**Эл. почта:** epistularum@mail.ru

**Цель:** Рассмотреть влияние наиболее распространенных в пищевой промышленности пробиотиков на развитие злокачественных новообразований на модели меланомы В16. Протекание и лечение онкологических заболеваний чаще всего связано с нарушением микробиоты кишечника и последующим применением пробиотических препаратов. К ним относятся кисломолочные продукты, закваски и бактериальные концентраты, как моновидовые препараты, так и комплексные.

Пробиотики назначаются для улучшения состояния после химио- и лучевой терапий, а также в случае поражения ЖКТ. Однако по отношению к самой опухоли не все пробиотики обладают нейтральными или резорбирующими эффектами; они также могут способствовать росту новообразования. Это не умаляет их роли в стимулировании иммунитета и коррективке микробиоты пациента, однако воздействие пробиотиков непосредственно на опухолевый рост нужно учитывать при подборе препаратов для онкобольных.

**Материалы и методы:** Использованы бактериальные штаммы: *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactococcus lactis* subsp. *diacetylactis*, *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremosus*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Streptococcus thermophilus*, *Arthrospira platensis*.

Самки мышей линии C57Bl/6 массой 18–20 грамм выпаивались бактериальным концентратом (не менее 107 КОЕ) в течение 14 дней до инокуляции опухоли и далее до окончания эксперимента — всего 5 недель. Мышам вводилась перевиваемая меланома В16/F10 подкожно в область ноги с последующим измерением сформировавшейся опухоли. По итогу рассчитывалось торможение роста опухоли по отношению к контролю. В качестве контроля использовались мыши с опухолью, получавшие вместо препаратов чистую воду.

**Результаты:** Наибольшее торможение роста опухоли наблюдалось при применении *S. Thermophilus* (57% на 16 день после начала измерения) и *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* (52%), на третьем месте — *L. acidophilus* (47%). Увеличивали рост опухоли *B. adolescentis* и *A. platensis* по сравнению с контролем на 68% на 9 день после начала измерения и на 41% соответственно. Остальные штаммы не оказывали существенного влияния.

**Заключение:** Для онкобольных с меланомой нежелательно применение препаратов, содержащих *B. adolescentis* и *A.*

platensis, поскольку они могут вызвать прогрессирование роста опухоли. Эффекты приема пробиотиков параллельно с терапией новообразований, как радио-, так и химио-, требуют дальнейшего изучения.

### ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА СОСТАВ И СТРУКТУРУ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА НОРМАЛЬНОЙ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

С. Д. Аладьев<sup>1</sup>, Д. К. Соколов<sup>1</sup>, А. В. Строкотова<sup>1</sup>, Г. М. Казанская<sup>1</sup>, А. М. Волков<sup>2</sup>, С. В. Айдагулова<sup>1,3</sup>, Э. В. Григорьева<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. НИИ молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Минздрава 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  
**Эл. почта:** s.aladdev@alumni.nsu.ru

**Цель:** Изучить влияние многократного введения дексаметазона (Dex) на уровень содержания гликозаминогликанов (ГАГ), уровень содержания углеводных молекул гепарансульфата (ГС) и хондроитинсульфата (ХС), уровень экспрессии генов, кодирующих коровые белки протеогликанов (ПГ) и ферменты биосинтеза гепарансульфата (ГС), и уровень содержания белковой молекулы глюкокортикоидного рецептора (GR) в нормальной ткани головного мозга мышей.

**Материалы и методы:** Мышам линии C57Bl/6 (самцы, n=100) многократно вводили Dex в дозировках 1 мг/кг и 2,5 мг/кг. Животных выводили из эксперимента на 15, 30, 60 и 90 сутки. Уровень содержания общих и высокосульфатированных ГАГ в нормальной ткани головного мозга определяли методом окраски гистологических срезов альциановым синим с различным pH (pH=1,0 и pH=2,5, соответственно). Уровень содержания углеводных молекул ГС и ХС в нормальной ткани головного мозга определяли методом дот-блот. Уровень экспрессии генов, кодирующих коровые белки ПГ и ферменты биосинтеза ГС, изучали методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Уровень содержания молекулы GR определяли методами ОТ-ПЦР и вестерн-блоттинг.

**Результаты:** Было показано, что дексаметазон по-разному влиял на изучаемые параметры в нормальной ткани головного мозга мышей.

Многократное введение Dex в обеих дозировках повышало уровень содержания общих ГАГ в 2 раза ( $p < 0.05$ ) на 30 сутки, но снижало уровень содержания высокосульфатированных ГАГ в 1,5 раза ( $p < 0.05$ ) на 30 сутки при дозировке 1 мг/кг, и в 1,5 раза ( $p < 0.05$ ) на 30–60 сутки при дозировке 2,5 мг/кг в нормальной ткани головного мозга. Однако, многократное введение Dex не изменяло содержание углеводных молекул ГС и ХС в нормальной ткани головного мозга.

Многократное введение Dex повышало уровень экспрессии 1 отдельного гена, кодирующего коровые белки ПГ, а именно агрекана (Acan), уровень экспрессии которого повышался в 2 раза ( $p < 0.05$ ) на 60 сутки после введения Dex в нормальной ткани головного мозга. Кроме того, многократное введение Dex повышало уровень экспрессии 2 генов, кодирующих ферменты биосинтеза ГС, а именно Hs3St2 в 3 раза ( $p < 0.05$ ) на 60 сутки при дозировке Dex 1 мг/кг, а также в 2,5 раза ( $p < 0.05$ ) на 30 сутки при дозировке Dex 2,5 мг/кг; Hs6St2 в 6 раз ( $p < 0.05$ ) на 30 сутки при использовании дозировки Dex 2,5 мг/кг в нормальной ткани головного мозга. Тем не менее, все изменения в транскрипционной активности генов, кодирующих коровые белки ПГ и ферменты биосинтеза ГС, нивелировались к 90 суткам после введения препарата. Многократное введение Dex не оказывало влияния на уровень экспрессии гена GR. Более того, под влиянием многократного введения Dex статистически значимо не изменялся и уровень содержания белка GR. Чтобы проверить гипотезу о возможной корреляции между уровнем экспрессии GR и уровнем экспрессии основных генов, кодирующих коровые белки ПГ и ферменты биосинтеза ГС, был проведен корреляционный анализ Спирмена для нормальной ткани головного мозга мышей. Было показано, что существует корреляционная связь между уровнем экспрессии GR и уровнем экспрессии 8 из 14 генов, кодирующих коровые белки ПГ, а также 4 из 13 генов, вовлеченных в биосинтез ГС.

**Заключение:** Многократное введение Dex приводит к реорганизации внеклеточного матрикса ткани головного мозга с точки зрения его паттерна гликозилирования, в частности, оказывая эффект на общие и высокосульфатированные ГАГ, что может способствовать рецидиву глиобластомы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-15-00285).

### СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА МЕТОДОМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОЧАСТИЦ БИОСТЕКЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ОКСИДА ТАНТАЛА

О. С. Плотникова<sup>1,2</sup>, М. А. Медков<sup>3</sup>, Д. Н. Грищенко<sup>3</sup>,  
И. В. Панкратов<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; 3. Институт химии Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия  
**Эл. почта:** radiolog2906@gmail.com

**Цель:** Подтверждение торможения роста перевиваемой животным опухоли (аденокарцинома Эрлиха) при лечении методом лучевой терапии.

**Материалы и методы:** В эксперименте задействовано 28 животных — мыши, самки (вес 20–22 г). Для проведения исследования изготавливался раствор фосфатного стекла, включающего микрочастицы 40% оксида тантала ( $Ta_2O_5$ ): бралась навеска сухого вещества 150 мг, которую разводили до состояния взвеси в 15 мл физиологического раствора (1 мл взвеси = 1% раствору).

Проведена перевивка опухоли в правую заднюю лапу (аденокарцинома Эрлиха, 500 тыс. клеток) всем животным. Далее их распределили на 2 группы (по 14 мышей). Препараты вводились в область опухоли, на аппарат e Varian TrueBeam проведен сеанс лучевой терапии области правой задней лапы (болус 1 см, мощностью 6 МэВ, 1 фракция, СОД 20 Гр). Контрольная (1-я) группа: воздействие на опухоль дозой ионизирующего излучения, 1 фракция СОД 20 Гр; во 2-й группе в область опухоли вводилось 0,3 мл взвеси фосфатного стекла с включенным 40%  $Ta_2O_5$  в физиологическом растворе. Дальнейшее наблюдение за животными проводилось в течение 63 дней до естественной смерти последнего животного.

**Результаты:** Исходя из данных выживаемости животных, наилучшие показатели наблюдаются во 2-й группе, где испытуемым введено в область опухоли 0,3 мл взвеси фосфатного стекла с включенным 40%  $Ta_2O_5$  в физиологическом растворе, а также доза ионизирующего излучения 1 фракция СОД 20 Гр. В 1-й группе продолжительность жизни составила 30 дней, во 2-й — 63 дня.

**Заключение:** В ходе проведения исследования экспериментально подтверждена высокая эффективность лучевой терапии в сочетании с микрочастицами  $Ta_2O_5$  в биостекле. Проведение лучевой терапии представленным способом позволит решить 3 вопроса: 1) значительно улучшить локальный контроль над опухолевым ростом; 2) снизить лучевую нагрузку на окружающие зону операции ткани; 3) визуализировать зону облучения за счет рентгеноконтрастности препарата.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КОЛХИЦИНОЛ-2 НА ОПУХОЛЯХ МЫШЕЙ И КРЫС И ПРЕОДОЛЕНИЕ ИМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

З.М. Еникеева, Н.А. Агзамова, А.А. Ибрагимов,  
Ф.С. Салихов

**Место работы:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Онкологии и Радиологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

**Эл. почта:** zmjenikeeva@gmail.com

**Цель:** Нами разрабатывается в качестве цитостатика препарат колхицинол-2 (К-26-в), проявивший высокую цитотоксическую активность *in vitro* в Национальном Институте Рака США (NCI USA) на многих опухолевых линиях, и, в частности, на раке почки.

Целью работы было изучение как активности нового препарата на животных с опухолевыми штаммами, так и механизма его воздействия на биологические мишени, обуславливающие лекарственную устойчивость (ЛУ) опухоли.

**Материалы и методы:** Изучение выполнено на беспородных мышах и крысах с перевиваемыми опухолями С-180, СОЭ, АКЭ, КСУ, С-45 и ОЯ (опухоль яичников). К-26-в вводили мышам и крысам на 2–4, 10 и 14 день после перевивки опухоли 4, 5, 8 и 10-кратно в/б в разных дозах, в сравнении с рядом цитостатиков. Оценку результатов проводили по стандартным критериям: торможение роста опухоли (ТРО), масса тела и селезенки животных, уровень лейкоцитов. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . При изучении механизма действия использовали биохимические и молекулярно-биологические методы, ОТ-ПЦР.

**Результаты:** К-26-в оказался малотоксичным для мышей и крыс с ЛД50 соответственно 350 и 110 мг/кг и высоко активным на 6-х опухолях: на С-180, СОЭ, КСУ, С-45 уровень ТРО в раннем периоде равен 93–98% с регрессом опухолей (от 40 до 60%). При изучении в позднем периоде ТРО на СОЭ — 95/94%, на С-45 — 83/87%. На ОЯ ТРО равно 86/88%. УПЖ на АКЭ — 155%. Его действие на опухолях Саркома 180 и КСУ было выше эффекта таксола и равно эффекту этопозида, на опухоли С-45 активность К-26-в выше эффекта цисплатина и циклофосфана при снижении побочных эффектов. *In vivo*, на модели Саркомы 180 К-26в и этопозид ингибировали соответственно: — рост опухоли на 97 и 95%; синтез ДНК/РНК на 95/65 и 80/70%; активность Торо-2 на 70.5 и 55.5%; экспрессию MDR2 на 85 и 62%; и повышали экспрессию p53 на 75 и 35%.

**Заключение:** Эффективность К-26-в обусловлена высоким ингибированием синтеза ДНК/РНК, а также подавлением экспрессии гена ЛУ MDR2, что имеет особый интерес, поскольку препарат нацелен для лечения такой резистентной опухоли, как рак почки.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЫ НА МИТОХОНДРИИ И ЛИЗОСОМЫ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Ан.А. Богданов, Л.С. Ляпунова, А.А. Богданов,  
В.М. Моисеенко

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

**Эл. почта:** vip.nasa@bk.ru

**Цель:** Ощелачивание микроокружения опухоли представляет собой одно из перспективных направлений вспомогательной терапии злокачественных новообразований. Исследования, посвященные применению гидрокарбона-

та натрия для ощелачивания, продемонстрировали значительные противоопухолевые эффекты как *in vivo*, так и в ряде клинических случаев. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе противоопухолевых эффектов гидрокарбоната натрия, остаются недостаточно изученными. Цель данной работы заключалась в определении параметров воздействия гидрокарбоната натрия на митохондрии и лизосомальные структуры как злокачественных, так и нормальных клеток. Это исследование направлено на понимание путей реализации клеточной смерти при алкализации межклеточной среды.

**Материалы и методы:** В исследовании были использованы следующие клеточные линии: аденокарцинома толстой кишки мыши CT26, мервинная меланома, иммортализованные кератиноциты человека HaCaT. Клетки рассеивали в концентрации 50000–150000 клеток на лунку в 24-луночные планшеты и культивировали не менее 48 часов при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Для культивирования использовали среду RPMI-1640 для клеток CT26 и DMEM F12 для первичной линии меланомы и HaCaT. Затем полностью заменяли среду на свежую, содержащую от 25 до 120 мМ гидрокарбоната натрия.

В этих условиях клетки инкубировали в течение 4, 24 и 48 часов. После этого клетки снимали с лунок и окрашивали следующими красителями: LumiTracker Lyso Green (специфичный к лизосомам), LumiTracker Mito Red CMX Ros (специфичный к митохондриям) Регистрацию результатов проводили в 100 мкл клеточной взвеси на проточном цитометре Longcyte (Challenbio, Китай). Для обработки данных использовали программное обеспечение ModelFlower, поставляемое с проточным цитометром.

**Результаты:** Исследование показало, что в условиях алкализации среды наблюдается снижение пролиферации всех клеточных линий. Наиболее выраженный эффект был зафиксирован для первичной линии меланомы и клеток CT26. Кроме того, была установлена обратная зависимость между количеством выживших клеток и увеличением концентрации гидрокарбоната натрия, а также временем инкубации. Для клеток CT26 было отмечено увеличение интенсивности флуоресценции красителей Mito Red и Lyso Green с ростом концентрации гидрокарбоната натрия и продолжительностью инкубации. В то же время, в клетках первичной линии меланомы изменение интенсивности флуоресценции по обоим красителям оказалось незначительным.

Однако к 48 часам наблюдалось выделение пула погибших клеток. Для клеток HaCaT интенсивность флуоресценции Mito Red не претерпела изменений, в то время как через два дня эксперимента в среде с концентрацией гидрокарбоната натрия 120 мМ был зафиксирован спад сигнала флуоресценции Lyso Green.

**Заключение:** Результаты исследования демонстрируют избирательное цитотоксическое действие гидрокарбоната натрия на злокачественные клеточные линии при концентрации 70–90 мМ. Увеличение интенсивности флуоресценции Lyso Green может указывать на рост количества

лизосомальных структур в клетках и активацию процессов аутофагии. Кроме того, процессы, происходящие при алкализации среды, сохраняют целостность митохондрий и их функциональное состояние. Эти данные подчеркивают необходимость более глубокого изучения указанных феноменов для выявления потенциальных точек приложения, которые могут повысить эффективность существующих методов терапии или способствовать разработке новых подходов.

## ■ МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ДО 50 ЛЕТ

М.А. Корнеева<sup>1</sup>, И.А. Семёник<sup>1</sup>, С.Н. Рябцева<sup>1,2</sup>,  
М.В. Фридман<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь; 2. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь  
**Эл. почта:** mari.derewianko@mail.ru

**Цель:** Анализ клинико-морфологических показателей рака молочной железы (РМЖ) у женщин возрасте до 50 лет.

**Материалы и методы:** На основе патологоанатомического заключения исследований биопсийного и операционного материала собраны и проанализированы данные 179 пациентов.

**Результаты:** В данное ретроспективное исследование включено 179 пациентов с диагностированным инвазивным РМЖ в возрасте до 50 лет, проходившие обследование и лечение в Минском городском клиническом онкологическом центре в период с 2021 по 2024 гг. Средний возраст женщин составил 41,9 ± 0,35 года и варьировал от 25 до 49 лет.

Опухолевый процесс выявлялся как в правой молочной железе (94 случая — 52,5%), так и в левой молочной железе (83 случая — 46,4%). Наиболее частой локализацией опухолевого образования был верхненаружный квадрант молочной железы — 79 (44,1%) случаев, в верхневнутреннем квадранте их число составило 20 (11,2%), в нижненаружном — 16 (8,9%), в нижневнутреннем — 9 (5,0%) случаев и еще в 15 (8,4%) случаях выявлено образование в центральной части молочной железы. В 39 (21,8%) случаях обнаружено поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более указанных выше локализаций. Еще в одном случае (менее 1%) выявлено образование в подмышечной части молочной железы.

Преобладающим гистологическим вариантом опухоли являлась инфильтрирующая протоковая карцинома

(153/85,5%) с умеренной степенью злокачественности (117/65,4%).

У 122 (68,2%) женщин размер обнаруженного опухолевого очага в тканях молочной железы не превышал 20 мм в наибольшем размере (pT1), у 45 (25%) был от 20 до 50 мм (pT2), у 6 (3,4%) — превышала 50 мм (pT3). Ещё в 6 (3,4%) случаях опухоль распространялась на грудную стенку или кожу (pT4). В 106 (59,2%) случаях опухолевый процесс носил локализованный характер и признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов не обнаружено (pN0).

Большинство включенных в исследование пациенток (154/86%) имели позитивный гормональный статус первичной опухоли, низкий индекс пролиферации Ki-67 (94/52,5%) и Her2-отрицательный статус (144/80,4%). Наиболее часто диагностируемыми подтипами РМЖ в исследуемой выборке пациентов стали люминальный А и люминальный В Her2-негативный: 76 (42,5%) случаев и 49 (27,4%) случаев, соответственно.

**Заключение:** Диагностируемый РМЖ у женщин до 50 лет в Республике Беларусь характеризуется преобладанием люминального А подтипа неспецифицированного протокового рака молочной железы.

Исследование выполнено в рамках договора БРФФИ №М23РНФМ-062 «Дефицит гомологичной репарации ДНК и предрасположенность к раку молочной железы и яичников: анализ новых мутаций у пациенток из России и Беларуси» от 03.11.2023 г.

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА АНУСА И АНАЛЬНОГО КАНАЛА РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Д. В. Холопов<sup>1</sup>, Л. В. Лялина<sup>2,4</sup>, В. В. Хижа<sup>3</sup>, Э. Э. Топузов<sup>4,5</sup>

**Место работы:** 1. Центр амбулаторной онкологической помощи, 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 «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; 5. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** [Холопов.Д.В@yandex.ru](mailto:Холопов.Д.В@yandex.ru)

**Цель:** Выявить морфологические особенности рака ануса и анального канала среди мужского и женского населения.

**Материалы и методы:** Анализ проведен за период 2001–2023 гг. по архивным данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, в результате которого изучено 1208 случаев рака ануса и анального канала: 265 среди мужского и 943 среди женского населения. Когорту ис-

следованных составили пациенты с впервые выявленными опухолями указанной локализации как состоящих на диспансерном учете, так и умершие за изученный период.

**Методы исследования:** Ретроспективный эпидемиологический анализ и методы статистики. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программ Statistica 12 и WinPepi, версия 11.65.

**Результаты:** В результате исследования получено, что среди мужского населения плоскоклеточный рак ануса и анального канала регистрировался в среднем в  $46,5 \pm 16,7\%$  случаев (медиана 41,0; LQ32,5; UQ 73,1) (95% ДИ 35,48–51,68) с увеличением доли данного гистотипа до 73,1% в период 2021–2023 гг., другие гистологические варианты (аденокарцинома, аденосквамозная, плеоморфная карцинома, фибросаркома, меланома, другие неуточненные злокачественные опухоли) выявлены в среднем в  $53,5 \pm 16,7\%$  (медиана 59,0; LQ26,9; UQ67,5) (95% ДИ 48,25–66,83). Среди больных женского пола анальный рак плоскоклеточного морфотипа обнаружен в среднем в  $71,4 \pm 14,5\%$  случаев (медиана 74,3; LQ51,4; UQ 97,1) (95% ДИ 64,55–75,32), другие гистологические варианты (аденокарцинома, плеоморфная карцинома, фибросаркома, меланома, неуточненные злокачественные неоплазии) — в среднем в  $28,6 \pm 14,5\%$  (медиана 25,7; LQ2,9; UQ 48,6) (95% ДИ 26,82–33,94).

**Заключение:** Таким образом, показано, что за изученный период в Санкт-Петербурге среди мужского населения чаще регистрировались неплюскоклеточные гистологические варианты опухоли ануса и анального канала. У пациентов женского пола в подавляющем большинстве случаев преобладал плоскоклеточный анальный рак. Аналогично этиопатогенезу рака шейки матки полученные выводы могут свидетельствовать о возможной роли вируса папилломы человека в возникновении злокачественных новообразований ануса и анального канала среди женского населения.

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В МЕЛАНОМАХ ХОРИОИДЕИ

А. Ю. Шаманова, Е. Л. Казачков

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия; ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия  
**Эл. почта:** [anna-sha@bk.ru](mailto:anna-sha@bk.ru)

**Цель:** Меланому хориоидеи (МХ) относят к группе меланом редких локализаций. Несмотря на общий гистогенез всех меланом, она сильно отличается по количеству мутаций в генах. Вероятность развития вторичных метастатических очагов МХ на сегодняшний день нельзя минимизировать определенным видом лечения, а прогнозирование мета-

стазов опухоли на основании ее структурных особенностей является крайне актуальным. В этом аспекте интересным является изучение особенностей микросателлитной нестабильности в опухоли. Цель работы — оценить иммуногистохимическим методом дефицит системы репарации неспаренных нуклеотидов в метастазирующих меланомах хориоидеи.

**Материалы и методы:** Исследовано 40 энуклеированных глаз с МХ: 1-я группа исследования — МХ без метастазов ( $n=20$ ), 2-я группа исследования — МХ с отдаленными метастазами. Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами MSH2 (G219–1129), PMS2 (MRQ-28), MLH-1 (G168–728), MSH6 (44) (Ventana) и оценена экспрессия маркеров в микропрепаратах с применением цифровой патологии.

**Результаты:** В 80% ( $n=16$ ) исследуемых случаев 1 группы и в 50% ( $n=10$ ) 2 группы МХ имели ИГХ признаки микросателлитной стабильности (МСС). При этом, в остальных случаях наблюдалась гетерогенная экспрессия маркеров с одновременным наличием в опухолевом узле клонов клеток с ИГХ признаками МСС и нестабильности.

**Заключение:** МХ состоят из гетерогенных участков, отличающихся особенностями ИГХ экспрессии маркеров системы репарации неспаренных нуклеотидов с преобладанием таких случаев во 2-й группе исследования. Полученные результаты требуют более подробного изучения микросателлитной нестабильности МХ в аспекте гетерогенности опухоли.

## ■ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

### ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Ю. Кабанец, Л.В. Басенко, С.Е. Иванова, А.А. Лех,  
Д.А. Стрюков

**Место работы:** ГБУЗ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер», Луганск, Луганская народная республика

**Эл. почта:** [nkabanec@mail.ru](mailto:nkabanec@mail.ru)

**Цель:** Оценить возникновение и сравнить выраженность лучевых реакций при проведении лучевой терапии в режиме гипофракционирования и в режиме стандартного фракционирования после органосохраняющих операций I–IIA стадий рака молочной железы в условиях ЛРКОД.

**Материалы и методы:** В исследование были включены 74 пациентки с диагнозом рак молочной железы T1–2N0M0, которым проводились органосохраняющие операции, с последующей лучевой терапией в 2021–2022 годах.

Больные были разделены на две группы. В I-ю группу были включены 33 пациентки, которым проводили облучение в стандартном режиме фракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр, 25 фракций за 5 недель). Во II-й группе 41 пациентке проводилось облучение по методике гипофракционирования (РОД 2,66 Гр, СОД 42,56 Гр, 16 фракций за 3,2 недели). Выполнялось конвенциональное облучение на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах, при условии полного заживления послеоперационной раны (в среднем через 4–6 недель после операции). В зону облучения включалась вся оставшаяся масса молочной железы.

**Результаты:** В первой группе у всех пациенток (33) отмечались лучевые реакции. Общая лучевая реакция наблюдалась у 20 исследуемых (60,6%), из них: общая слабость — 17 (85%), нарушение сна — 8 (40%), снижение аппетита — 10 (50%), тахикардия — 3 (15%). Местная лучевая реакция была у 29 пациенток (87,9%), а именно: слабо выраженный дерматит (слабая эритема, эпиляция, сухой эпидермит) — 21 (72,4%), умеренно выраженный дерматит (болезненная или яркая эритема, островковый влажный эпидермит, умеренный отек) — 7 (24,1%), выраженный дерматит (сливной влажный эпидермит) — 1 (3,4%). Во второй исследуемой группе у 9 пациенток (21,9%) из 41 не было лучевой реакции. Общая лучевая реакция наблюдалась у 18 человек (43,9%), из них: общая слабость — 15 (83%), нарушение сна — 6 (33,3%), снижение аппетита — 8 (44,4%), тахикардия — 1 (5,5%). Местная лучевая реакция отмечалась у 16 пациенток (39%), а именно: слабо выраженный дерматит (слабая эритема, эпиляция, сухой эпидермит) — 13 (81,25%), умеренно выраженный дерматит (болезненная или яркая эритема, островковый влажный эпидермит, умеренный отек) — 3 (18,75%), выраженный дерматит (сливной влажный эпидермит) не отмечался. Стоит отметить, что средний срок пребывания пациентов в стационаре составил 41 и 26 дня соответственно (1-я и 2-я группа).

**Заключение:** Приведенные данные позволяют сделать вывод, что применение методики гипофракционирования при облучении молочной железы после органосохраняющих операций позволяет снизить частоту возникновения лучевых реакций по сравнению со стандартным фракционированием. Также данный метод лечения позволяет существенно снизить длительность пребывания больного на койке.

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ В ГБУЗ СК «СТАВРОПОЛЬСКИЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

С.В. Клестер<sup>1</sup>, А.А. Изотова<sup>1</sup>, М.В. Томашевская<sup>1</sup>,  
Д.О. Клестер

**Место работы:** 1. ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

**Эл. почта:** litva58@mail.ru

**Цель:** Раскрыть метод рентгенотерапии в лечении злокачественных опухолей кожи.

**Материалы и методы:** 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 презентации будет рассмотрена метод рентгенотерапии в лечении злокачественных опухолей кожи. Рентгенотерапия является частным разделом лучевой терапии, при котором с лечебной целью используется рентгеновское излучение с энергией от 10 до 250 кВ. С увеличением напряжения на рентгеновской трубке увеличивается энергия излучения и вместе с этим его проникающая способность в тканях возрастает от нескольких миллиметров до 8–10 см. Использование рентгенотерапии началось в 1897 г., однако научные основы рентгенотерапия получила только с развитием физики, дозиметрии, радиобиологии и накоплением клинического опыта.

Различают рентгенотерапию глубокую или ортовольтную (расстояние фокус — кожа 30 см и больше) и близкофокусную (расстояние фокус — кожа 7,5–20 см).

Рентгеновское излучение, генерируемое в рентгеновских трубках при помощи высоковольтных электрических аппаратов, при воздействии на ткани и органы тела человека вызывает подавление функций отдельных клеток, угнетение их роста, а в ряде случаев и их деструкцию. Эти явления оказываются следствием поглощения и рассеяния — первичных физических процессов взаимодействия рентгеновского излучения с биологической средой. За первичными физическими следуют физико-химические и биохимические процессы, определяющие развитие терапевтического эффекта. Особенностью рентгеновского излучения является его непрерывный энергетический спектр, в котором присутствуют кванты излучения с любыми энергиями, вплоть до максимального значения, соответствующего наибольшему напряжению генерирования.

Лечебный эффект рентгенотерапии связан с поглощенной дозой излучения в области патологического очага. Величина оптимальной поглощенной дозы, ее дробление, ритм облучения обусловлены в каждом случае характером патологического процесса.

Рентгенотерапия является эффективным методом лучевого лечения в различных областях медицины: онкологии, дерматологии и косметологии, травматологии и ортопедии.

Рентгенотерапия должна применяться только при наличии научно обоснованных показаний к такому лечению и только у больных с безусловно доказанным заболеванием.

Для базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи лучевая терапия — это метод выбора наряду с хирургическим методом, при этом консервативное лечение обеспечивает в ряде случаев лучший косметический эффект при равной эффективности. Лучевая терапия наиболее часто используется при лечении пациентов пожилого возраста, а также при большой распространенности первичного очага, когда невозможно выполнить адекватное, не калечащее как косметически, так и функционально хирургическое лечение с пластикой дефекта.

При лечении злокачественных опухолей кожи проводится близкофокусная и глубокая рентгенотерапия.

Показания к рентгенотерапии при злокачественных опухолях кожи:

- Базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи;
- Предполагаемый высокий риск осложнений хирургического лечения;
- Отказ пациента от оперативного лечения.

Абсолютные противопоказания:

- Общее тяжелое состояние больного;
- Выраженная кахексия;
- Наличие сопутствующих заболеваний других органов (сердца, легких, печени, почек) в стадии декомпенсации;
- Лейкопения и тромбоцитопения, анемия;
- Лучевая болезнь или лучевые повреждения, даже перенесенные в прошлом.

Относительные противопоказания:

- Острые септические и инфекционные заболевания;
- Генерализованное поражение кожи;
- Сформировавшиеся абсцессы и флегмоны до вскрытия;
- Беременность;
- Детский возраст.

В большинстве случаев рентгенотерапия не вызывает системных последствий. Большая часть побочных эффектов обусловлена реакцией кожи, которая проявляется в виде эпидермита. Сначала во время каждого сеанса возникает отек, покраснение, зуд. По мере продолжения лечения симптомы становятся более выраженными и достигают максимума к третьей неделе терапии и проходят через 1–1,5 мес. после ее окончания.

Лечение методом рентгенотерапии злокачественных опухолей кожи проводится в нашем диспансере длительное время. Практически с основания диспансера. Пролечены тысячи пациентов с хорошими результатами.

Перед началом лечения пациенты обследуются по окомпрограмме. Диагноз верифицируют цитологически или гистологически. После обследования пациента представляют на онкологическом консилиуме врачей, где определяются тактика лечения пациента.

Рентгенотерапия опухолей кожи в ГБУЗ СК «СККОД» проводится на базе отделения Радиотерапии 4, в специализированных кабинетах. Используются рентгенотерапевтические аппараты: Xstrahl и ТЕРАД 200. Современный дизайн и ювелирная точность позиционирования обеспечивают беспрепятственный доступ к пораженному участку, выраженный эффект от лечения и комфорт для пациента. Для получения однородного пучка используют фильтры, поглощающие мягкие лучи. Для излучений малой энергии применяют фильтры из легких металлов (алюминий, латунь толщиной 0,5–6 мм). Для излучений больших энергий (180–200 кВ) однородность излучения достигается применением фильтров из тяжелых металлов (цинк, медь толщиной 0,5–2 мм). Для ограничения поля облучения и удобства центрации при рентгенотерапии применяют цилиндрические или прямоугольные тубусы, обеспечивающие необходимое для каждого конкретного больного кожно-фокусное расстояние. Выходное окно тубусов аппаратов для короткофокусной рентгенотерапии имеет диаметр до 10 см и для глубокой площадь 16–400 см<sup>2</sup>. За счет увеличения диапазона перемещения излучателя врач не испытывает затруднений в выставлении точных настроек и позиционирования для новообразований в области головы, шеи, труднодоступных участков тела. Что позволяет достичь максимальной эффективности при лечении злокачественных патологий.

Используемые режимы фракционирования выбирает врач-радиотерапевт. Режимы варьируют от РОД — 2 Гр до РОД — 17 Гр., СОД — до 60 изоГр.

Преимущества использования рентгенотерапии:

- полностью безболезненна;
- сеанс лучевой терапии длится несколько минут;
- лечение проводится в условиях дневного стационара;
- пациенты на стадии лечения, ведущие активный образ жизни, не испытывают затруднений в повседневной деятельности.

**Результаты:** Всего пациентов за 3 года 1477 человек.

Пациенты по годам: 2021–403 человека, 2022–433 человека, 2023–658 человек.

У всех пациентов перед лечением проводится морфологическая верификация опухолевого процесса: гистологическая верификация — 152 человека, цитологическая верификация — 1325 человек.

По своему строению и количественному соотношению пролеченных больных рак кожи подразделяют: базально-клеточный — 1313 человек; плоскоклеточный — 157 человек; метатипический рак — 7 человек.

По количеству локализаций: 1 локализация — 871 человек, 2 и более локализаций — 606 человек.

Распределение пациентов по возрасту: до 50 лет — 56 человек, 50–70 лет — 999 человек, старше 70 лет — 422 человек.

Распределение по полу пациентов: мужчины — 698 человек, женщины — 779 человек.

Распределение по стадиям опухолевого процесса: 1 стадия — 1349 человек, 2 стадия — 119 человек, 3 стадия — 7 человек.

Распределение пациентов по локализациям: голова и шея — 1455 человек, туловище — 17 человек, конечности — 5 человек.

Виды рентгенотерапии: близкофокусная — 1273 человек, глубокая — 66 человек, сочетанная — 138 человек.

Курсы рентгенотерапии: радикальный — 1438 человек, послеоперационный — 11 человек, паллиативный — 29 человек.

После проведенного курса рентгенотерапии 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%. (при начальных стадиях опухолевого процесса)

**Заключение:** Подводя итоги можно считать, рентгенотерапия это неинвазивный, эффективный, высокоэстетичный и безопасный метод лечения злокачественных новообразований кожи лица и волосистой части головы, позволяющий сохранить индивидуальный рельеф лица и функциональность. 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.

## СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗОЛОТЫХ МАРКЕРОВ И СПЕЙСЕРОВ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ И БИОХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

**А. В. Шейко, А. В. Башарин**

**Место работы:** ГБУЗ Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир, Россия

**Эл. почта:** andreysheyko87@gmail.com

**Цель:** Оценить результаты и токсичность стереотаксической лучевой терапии, проводимой без использования золотых маркеров и спейсеров пациентам с ранним раком предстательной железы групп низкого и промежуточного риска.

**Материалы и методы:** Проведено ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование. Оценка демпинга уровня ПСА, канцер-специфической выживаемости, общей выживаемости, острой и поздней мочеполовой

и ректальной токсичности была проведена у 62 пациентов с локализованным раком предстательной железы I–II стадий групп низкого и промежуточного риска, пролеченных методом стереотаксической лучевой терапии (SBRT) в период 2021–2023 гг. в условиях ОКОД г. Владимира. Выполнена оценка влияния различных потенциальных предикторов (объем предстательной железы, урологические симптомы перед лучевой терапией, индекс коморбидности ACE-27 (повышение риска токсичности на каждый балл индекса), АДТ перед лучевой терапией) на развитие острой и поздней токсичности лечения.

**Результаты:** Медиана наблюдения составила  $13 \pm 7,36$  месяцев (2–27). Через год после SBRT средний уровень ПСА снизился до  $0,79 \pm 0,75$  нг/мл. Однолетняя общая выживаемость составила 98,3% (95% ДИ 88,6–99,8%). Однолетняя РПЖ-специфическая выживаемость — 100%. Острая мочеполовая токсичность II степени по CTCv. 5.0 составила 6,5%, ректальная — 0%; острой токсичности III степени не выявлено. Поздняя мочеполовая токсичность II степени по CTCv. 5.0 составила 24%, III степени не выявлено; ректальная II степени — 4,8%, III степени — 4,8%. Только наличие урологических симптомов перед началом стереотаксической лучевой терапии — статистически значимый предиктор высокого риска развития острой мочеполовой токсичности ( $p = 0,02$ ). Среди исследованных клинических факторов ни один не оказал статистически значимого влияния на риски острой ректальной токсичности. Индекс коморбидности ACE-27 — статистически значимый предиктор риска развития поздней ректальной токсичности ( $p = 0,00523$ ). Повышение индекса на каждый балл приводит к повышению риска позднего ректита  $\geq 2$  степени. Среди исследованных клинических факторов ни один не оказал статистически значимого влияния на риски поздней мочеполовой токсичности.

**Заключение:** Стереотаксическая лучевая терапия — эффективный метод радикального лечения локализованного РПЖ с высоким уровнем биохимического контроля и благоприятным профилем безопасности. Проведенное исследование показало эффективность метода и показатели токсичности ниже тех же показателей при использовании классической лучевой терапии.

Токсичность стереотаксической ЛТ в проведенном исследовании оказалась выше данных литературы, что может быть связано с отсутствием использования спейсеров и золотых маркеров, а также малым сроком наблюдения с учетом пика токсичности на 12–15 месяцев. Большой объем предстательной железы ( $> 50$  см<sup>3</sup>) не повышает частоту ранней и поздней токсичности. Наличие урологических симптомов перед началом стереотаксической лучевой терапии — статистически значимый предиктор высокого риска развития острой мочеполовой токсичности ( $p = 0,02$ ). Индекс коморбидности ACE-27 — статистически значимый предиктор риска развития поздней ректальной токсичности ( $p = 0,00523$ ). Повышение индекса на каждый балл приводит к повышению риска позднего ректита  $\geq 2$  степени. У пациентов с высоким коморбидным индексом и ранним

РПЖ, наиболее целесообразна тактика активного наблюдения с целью отсрочки токсичности лечения и сохранения качества жизни.

## ДИНАМИКА ОНКОМАРКЕРА SCC КАК ПОКАЗАТЕЛЯ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ СОЧЕТАННО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ДАЛЬНЕЙШЕМ НАБЛЮДЕНИИ

Д. А. Дымовская

**Место работы:** ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия  
**Эл. почта:** pines100@mail.ru

**Цель:** Оценить зависимость и колебания онкомаркера SCC в процессе лучевого лечения и его значимость при дальнейшем наблюдении как раннего предиктора прогрессирования опухолевого процесса.

**Материалы и методы:** Плоскоклеточная карцинома шейки матки является самым распространённым гистологическим и типом и диагностируется у 70–80%, у 10–20% — аденокарцинома, другие гистологические типы выявляются менее чем в 1% случаев.

Онкомаркер SCC (Squamous Cell Carcinoma) при наличии чувствительности позволяет не только наблюдать ответ опухоли на проводимую терапию, но и обнаруживать рецидив на ранней стадии. В случае рецидива, маркерный рост антигена плоскоклеточной карциномы может служить единственным предиктором заболевания, благодаря которому будет выработана диагностическая схема с дальнейшим лечением.

Было пролечено 30 пациенток с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком шейки матки IIB — IV стадии по FIGO, с дифференцировкой опухоли G1–3, получающие курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ).

Всем пациенткам проводилось исследование онкомаркера SCC за 3–4 дня до начала лечения, с целью оценки текущей клинической ситуации и дальнейшего течения заболевания, референсные значения показателя 0–2 нг/мл.

**Результаты:** У 7 пациенток до момента начала лучевой терапии не выявлено повышение показателя, так же после реализации лечения онкомаркер был в пределах нормы. У 23 пациенток, соответственно, до начала лучевой терапии показатель был выше нормы, превышение варьировалось от 2,1 нг/мл — до 82 нг/мл.

Контрольное исследование онкомаркера проводилось за 2–3 дня до окончания курса СЛТ, данные онкомаркера сопоставлялись с общеклиническими анализами, визуальной оценкой опухоли при гинекологическом осмотре, КТ, УЗ-контролем органов брюшной полости и малого таза. Так же у 8 пациенток определялся уровень онкомаркера в процессе лечения после завершения дистанционного компонента лучевого лечения (ДЛТ), где у 3 наблюдаемых

антиген был в пределах нормы ( $< 2$  нг/мл), у 5 наблюдаемых он оставался повышен, но со значительной тенденцией к уменьшению.

У 20 пациенток при завершении лучевого лечения показатель зафиксирован ниже 2 нг/мл, что соответствует норме, по данным объективного осмотра визуально отмечено уменьшение опухоли, инфильтрации параметральной клетчатки и сводов, по КТ и УЗ-исследовании уменьшение метастатически поражённых лимфоузлов вплоть до не визуализируемых, уменьшение опухоли.

У 3 пациенток показатель на момент окончания лечения оставался повышенным, но отмечено его уменьшение в динамике, также клинически отмечалась положительная динамика опухоли.

У 14 пациенток онкомаркер оценивался с медианой наблюдения 6 месяцев, по результатам которого у 12 была зафиксирована ремиссия, что подтверждалось данными инструментального исследования (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ), общеклиническими анализами, цитологией, нормальными показателями антигена SCC. У 2 после 6 месяцев безрецидивного периода зафиксировано прогрессирование процесса в виде метастазов в печень и лёгкие, продолженного роста в малом тазу со значительным увеличением онкомаркера.

**Заключение:** Измерение уровня онкомаркера SCC в процессе лучевой терапии может использоваться как критерий положительного ответа опухоли на лечение и определения эффективности назначенной терапии. Важно отметить его значение при дальнейшем наблюдении пациенток в качестве единственного показателя рецидива заболевания для дальнейшего диагностического поиска. Важна регистрация уровня показателя на всех этапах диагностики и лечения, так как у 25% исследуемых на данных этапах онкомаркер оставался в нормальных значениях, а значит не может в дальнейшем расцениваться как показатель активности процесса. Мониторинг уровня этого опухолевого маркера может быть рекомендован при плоскоклеточной карциноме шейки матки как в процессе, так и после завершения радикального лечения.

## СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ АБЛАТИВНАЯ РАДИОТЕРАПИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ. ВТОРАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫЗДОРОВЕТЬ

Н. Ислим (Салим)

**Место работы:** Европейский медицинский центр, Москва, Россия

**Эл. почта:** lefortovo@hotmail.com

**Цель:** Продемонстрировать наш опыт и результаты лечения больных с олигометастатической злокачественной болезнью методикой SABR.

**Материалы и методы:** Мы провели открытое ретроспективное исследование влияния локального аблативного облучения отдалённых метастазов на выживаемость больных в IV стадии злокачественного заболевания. В исследование были включены 60 пациентов со злокачественными опухолями, у которых было от 1 до 5 отдалённых метастазов при клинической ремиссии в первичном очаге. Критериями включения в исследование были: наличие у больного от одного до пяти отдалённых метастазов в любые органы вне зависимости от первичного очага; все метастазы облучались методикой SABR; ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев; соматический статус по ECOG 1–2.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации о правах человека. Токсичность оценивалась согласно CTCAE v. 4.0. SABR проводилась на линейных ускорителях электронов "Varian TrueBeam" или "Varian EDGE" методом Volumetric modulated arc therapy (VMAT) с количеством дуг от двух до пяти. Дозиметрические планы лечения обеспечивали подведение 95% предписанной дозы в 99% объёма планируемой мишени. В зависимости от размеров и локализации метастазов применялись фотонные flatterer filter free (FFF) пучки ионизирующего излучения интенсивностью 6 MV или 10 MV. Большинство метастазов локализовалось в костях — 51 (23,7%) и в лёгких — 51 (23,7%), далее следовали печень — 41 (19,1%) и лимфатические узлы — 31 (14,4%). Интракраниальные метастазы были у 3 больных. Метастазы облучались методикой SABR разовыми дозами от 8 Гр до 24 Гр до суммарных доз от 12 Гр до 60 Гр. Наиболее частыми режимами фракционирования были: при метастазах в лёгкие и в печень 10 Гр × 5 фр. = 50,0 Гр; при метастазах в лимфатические узлы 5 Гр × 7 фр. = 35 Гр; при метастазах в кости 8 Гр × 3 фр. = 24 Гр или 16 Гр однократно. Результаты лечения оценивались с помощью КТ с внутривенным контрастированием, МРТ, ПЭТ-КТ каждые 3–6 месяцев. Время наблюдения за пациентами после лечения составило от 9 до 79 месяцев. Из 60 пациентов 5 умерли по разным причинам. Ещё 3 человека не приходили на контрольные исследования, и мы отнесли их к умершим. Во время облучения 43 пациента (71,7%) получали цитостатики или эндокринную терапию.

**Результаты:** У 24 пациентов (40%) во время наблюдения не было рецидивов в первичном очаге, регионарных или отдалённых, в том числе в обработанных SABR местах. Среднее время до первого прогрессирования было 15 месяцев с интервалом от 2 до 32 месяцев. Одно-, трёх- и пятилетняя выживаемость без прогрессирования во всех указанных выше вариантах составила 54,9%, 37,0%, 37,0%, а общая выживаемость в такие же сроки 98,3%, 84,4%, 73,8%. Мы выявили взаимосвязь между особенностями метастатической ниши и выживаемостью пациентов.

Мы проанализировали взаимосвязь между локализацией первичной опухоли и общей выживаемостью (OS) пациентов и выживаемостью без прогрессирования (PFS). При попарном сравнении местоположения всех первич-

ных опухолей, статистической разницы в OS и PFS между локализациями первичных опухолей обнаружено не было (значение  $P > 0.05$ ). Небольшое количество пациентов в нашей когорте могло повлиять на данный результат. Однако, мы отметили наибольшую общую выживаемость у пациентов с раком предстательной железы (значение  $P = 0.073$ ), у которых она составила 100%. Мы предполагаем, что это связано главным образом с тем, что у пациентов с раком предстательной железы в нашем исследовании метастазы были локализованы только в костях, что изначально говорит о более благоприятном профиле выживаемости. Стоит отметить, что, если бы у нас было больше пациентов с раком предстательной железы и метастазами в другие органы/лимфатические узлы, показатели общей выживаемости могли бы быть хуже. Необходимы дополнительные исследования на большем количестве пациентов, чтобы подтвердить или опровергнуть нашу гипотезу. Мы изучили взаимосвязь между расположением метастазов и OS, и PFS у пациентов. Пациенты были сгруппированы по месту расположения метастазов, независимо от их количества на момент начала лечения. Пациенты с метастазами, локализованными в костях, продемонстрировали 100% выживаемость по сравнению с пациентами, у которых метастазы были локализованы в других органах и тканях — 68,7% ( $P = 0,039$ ), а также имели более высокий уровень выживаемости без прогрессирования — 53,7% против 29,4%, показатели являются статистически значимыми ( $P = 0,01$ ). Худшие показатели выживаемости без прогрессирования имели пациенты с метастазами в печени — 13,9% против 39,0% ( $P = 0,003$ ), однако это не влияло на показатели общей выживаемости у данной группы пациентов.

В группе пациентов с несколькими метастазами мы обнаружили подгруппу с одиночными метастазами на начало лечения. Мы проанализировали взаимосвязь между расположением метастазов и OS, и PFS у пациентов в группе с одиночными метастазами. В ней пациенты с одиночными метастазами в кости, также, как и в группе с множественными метастазами в кости, имели лучшую общую выживаемость — 100% против 59,3% ( $P = 0,049$ ) и выживаемость без прогрессирования — 62,0% против 31,3% ( $P = 0,004$ ). При попарном сравнении мы обнаружили значительные различия в выживаемости без прогрессирования между пациентами с локализованными костными метастазами — 62,0%, с лёгочными метастазами — 34,3% ( $P = 0,014$ ); с метастазами в печень — 15,9% ( $P = 0,001$ ). Побочные эффекты в виде тошноты, слабости или утомляемости наблюдались у 6 пациентов. Наибольшая выраженность токсичности была у пациентов с метастазами в печень, но не доходила до 3 степени.

**Заключение:** Пациенты с олигометастатической стадией злокачественного заболевания при лучевом воздействии на отдалённые метастазы методикой SABR могут иметь длительный период контроля над заболеванием с хорошим качеством жизни. SABR эффективна, безопасна, позволяет воздействовать на метастазы в трудно доступных для хирургов местах, может проводиться

без перерыва в системном лечении. В дополнительном изучении нуждается сравнительный анализ выживаемости и качества жизни больных, проведённых по паллиативному стандарту.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА УСПЕХ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

С. С. Собина<sup>1,3</sup>, А. В. Столбовой<sup>2</sup>, О. И. Каганов<sup>1,3</sup>, А. Е. Орлов<sup>1</sup>, И. В. Лукьянова<sup>1</sup>, Л. М. Сухова<sup>3</sup>

**Место работы:** 1. ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия  
**Эл. почта:** sobina\_svetlana@mail.ru

**Цель:** Несмотря на углублённое понимание патогенеза рака шейки матки (РШМ) и совершенствование методов его лечения, смертность от этого заболевания на протяжении длительного времени практически не меняется. Цель исследования: провести сравнительную оценку влияния отдельных факторов на успех лучевого лечения РШМ для дальнейшей выработки мер по улучшению его результатов.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ историй болезней 140 пациенток, проходивших лучевое лечение (ЛЛ) по радикальной программе в отделении радиотерапии ГБУЗ СОКОД (г. Самара) в период с января 2021 по декабрь 2023 г. В качестве факторов, предположительно влияющих на результат лечения, были выбраны не ятрогенные: возраст, индекс массы тела (ИМТ), стадия болезни, время от обращения к врачу до начала радикального лечения, уровень гемоглобина на момент начала лечения, размер опухоли по данным УЗИ или МРТ, степень дифференцировки опухоли; специфические отягощающие факторы: наличие ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, проведенной эмболизации маточных артерий в анамнезе; и ятрогенные: методика планирования дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), проведение ежедневного визуального контроля за положением мишени (IGRT), проведение радиомодификации с использованием цисплатина (доза, режим введения), наличие перерывов в лечении с указанием их длительности, величина подведенной дозы излучения от каждого из этапов ЛЛ, общее время лечения, дозиметрическое планирование брахитерапевтического этапа (брахитерапии, БТ) по точке А и трёхмерное планирование.

После завершения лечения через 1 месяц, затем через каждые 3 месяца проводились контрольные обследования пациентов. При оценке данных о рецидиве или прогрессии процесса учитывалось время до прогрессии, локализация очага рецидива.

Пациенты были разделены на 2 группы: со II стадией заболевания (TNM-8) — 67 человек; с III стадией (TNM-8) — 73 человека. Прогрессия заболевания была выявлена у 25 пациенток (37,3%) со II стадией и у 37 пациенток (50,9%) с III стадией заболевания.

**Результаты:** При оценке корреляционной связи между количественными показателями в первой группе пациентов определяющими для прогноза факторами оказались: размер опухоли ( $p < 0,05$ ), ИМТ пациентки ( $p < 0,05$ ), уровень гемоглобина ( $p = 0,062$ ), время до начала лечения ( $p > 0,05$ ), доза, полученная от БТ ( $p = 0,074$ ), количество циклов проведения радиомодификации с использованием цисплатина ( $p = 0,079$ ). Во второй группе пациентов определяющие для прогноза факторы расположились иным образом: уровень гемоглобина на момент начала лечения ( $p < 0,05$ ), размер опухоли ( $p < 0,05$ ), возраст пациентки ( $p = 0,074$ ), доза ИИ, подведенная от ДЛТ ( $p > 0,05$ ). При оценке категориальных показателей шансы развития прогрессии у пациентов, которым планирование БТ проводилось с использованием трёхмерных технологий, были ниже в 2,160 раза, по сравнению с теми, кому планирование проводилось по точке А.

Важным в практическом плане оказался характер и время выявления прогрессирования заболевания. Прогрессия в малом тазу (метастазы в клетчатку, продолженный рост опухоли) наблюдалась у 54,8% пациентов (34 человека), метастазы в регионарных лимфатических узлах — у 50% (31 человек), отдаленные метастазы были обнаружены у 61,3% пациентов (38 человек). Учитывая факт, что большинство выявленных отдаленных метастазов локализовались в области лёгких и паховых лимфатических узлов и были выявлены в период от 1 до 5 месяцев после завершения курса ЛТ, можно предположить, что у части пациентов они могли обнаруживаться уже к моменту начала ДЛТ. Согласно рекомендациям по проведению предлучевой подготовки верхняя граница зоны сканирования начинается от уровня диафрагмы, однако, вероятно, расширение её у пациентов группы повышенного риска, может позволить выявить метастатические очаги в лёгких уже на этом этапе.

**Заключение:** В нашем ретроспективном анализе наиболее значимыми для прогноза факторами оказались: размер опухоли, ИМТ пациентки, уровень гемоглобина на момент начала лечения, выбор варианта дозиметрического планирования БТ. У ряда факторов в рамках данной выборки пациенток не было выявлено значительного влияния на результат, однако это не исключает их возможный вклад в успех проводимого лечения.

Практически важным оказывается то, что более половины случаев прогрессии были локализованы в малом тазу, т. е. в зоне максимальной поглощенной дозы. Закономерно возникает вопрос, всем ли пациенткам удастся подвести необходимую канцерцидную дозу ко всему объему остаточной после этапа ДЛТ опухолевой ткани в соответствии с индивидуальными особенностями злокачественного процесса у конкретной больной? Необходимы более обшир-

ные исследования, которые позволят выявить те аспекты лечебного процесса, работа над которыми поможет специалистам эффективно провести основной вариант радикального лечения РШМ II–III стадий и снизить вероятность наступления неблагоприятного исхода.

## ■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

### ОРГАНИЗАЦИЯ МАРШРУТА ПАЦИЕНТА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

В.А. Комиссарова, И.П. Сафонцев, Р.А. Зуков

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия  
**Эл. почта:** lera21734tkd@gmail.com

**Цель:** Оптимизация маршрутизации пациентов с подозрением на рак молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы:** Список пациентов за 6 месяцев 2024 года, прошедших маммографическое исследование (ММГ) в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН), профилактического медицинского осмотра (ПМО) и в рамках диагностического исследования с заключением о категории BI-RADS 3 и выше и без установленного ранее диагноза рак молочной железы.

**Результаты:** Путь пациентки в возрасте 40 лет и старше начинается с маммографического исследования в рамках онкоскрининга. От выставленной категории BI-RADS зависит дальнейшая маршрутизация женщины. Для Красноярского края выявлены три проблемы: отсутствие организации пересмотра маммографических исследований с категориями BI-RADS 3 и 4 для 100% снимков, отсутствие в ряде случаев консультации онколога по результатам пересмотра ММГ исследования в Референс-центре Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского (РЦ КККОД), высокой процент дискордантности ММГ исследований между медицинскими организациями первичного звена и РЦ КККОД как в сторону завышения категории, так и в сторону занижения. При персонифицированной работе со списками пациентов с подозрением на новообразование в молочной железе в рамках диспансеризации или диагностического исследования медицинским организациям были отправлены списки пациентов, которым необходимо было провести одно из двух мероприятий: отправить снимок на пере-

смотр в Референс-центр КККОД или направить пациента на консультацию к онкологу. Так же в рамках мероприятий по устранению дефектов маршрутизации проводились видеоселекторные совещания с врачами разных профилей, участвующих в ведении пациента с подозрением на РМЖ (терапевты, гинекологи, рентгенологи и онкологи), проводились обучения врачей-рентгенологов и рентген-лаборантов на базе РЦ КККОД.

За 6 месяцев 2024 года работы с персонифицированными списками из 827 женщин выявлено 282 доброкачественных новообразования молочной железы и 73 злокачественных новообразований молочной железы. На ранних стадиях (0-II) — 59 пациенток (80,8%), на поздних стадиях (III-IV) — 14 пациенток (19,2%). С женщинами, которые еще не были на консультации у онколога (156), работа продолжается. Процент дискордантности между врачами-рентгенологами первичного звена и специалистами РЦ КККОД с 36,9% снизился до 26,8%.

**Заключение:** Для повышения выявляемости ЗНО на ранних стадиях, оптимизации сроков диагностики и лечения, а также снижения уровня смертности необходимо обеспечить преемственность между специалистами разных специальностей, участвующих в маршрутизации пациента с подозрением на РМЖ, внутри медицинской организации и между специалистами медицинских организаций различных уровней.

## ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (2018–2022)

В.И. Соловьев, Е.Н. Семкина, Д.А. Харитонов

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Минздрава России, Смоленск, Россия; ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия

**Эл. почта:** [inhumanum@mail.ru](mailto:inhumanum@mail.ru)

**Цель:** Оценить уровень диагностики и адекватного лечения первичного рака печени в Смоленской области в 2018–2022 годах.

**Материалы и методы:** Изучена первичная медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни), данные канцеррегистра Смоленской области ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» («СООКД»). Глубина проработки информации — 2018–2022 годы. При статистической обработке данных были использованы методы описательной статистики: подсчет среднего арифметического значения, средней ошибки среднего арифметического значения, среднего квадратического отклонения с помощью алгоритма "Microsoft Office Excel 2010".

**Результаты:** Из общего числа заболевших за период с 2018 по 2022 годы (235 человек) мужчины составили

71,49%, женщины — 28,51%. Доля городского населения — 79,15%, сельского — 20,85%. Подъем заболеваемости отмечается в интервале 51–60 лет и достигает пика в группе 61–70 лет. Из 235 больных лишь 25,11% были выявлены на I–II стадиях. Удельный вес III–IV стадий составил 74,89%. Среди жителей города удельный вес I–II стадий составил 27,42%, III–IV стадий — 72,58%. Схожая тенденция наметилась среди жителей сельской местности: 16,33% с выявленным ПРП на I–II стадиях, 83,67% на III–IV стадиях. 39,15% всех пациентов прошли курсы химиотерапии. Из них 79,35% проживают в городе, 20,65% — в сельской местности. Хирургический же метод лечения применялся в 45,53% случаев. Из них данный метод применялся у городских и сельских жителей в 76,64% и 23,36% случаев соответственно. Комбинированное лечение как метод терапии использовали в 15,32% случаев: жители города — 86,11%, села — 13,89%.

**Заключение:** На основании проанализированных данных можно сделать вывод, что доступность медицинской помощи в сельских районах значительно ниже, чем в городе. Удельный вес I–II стадий среди больных ПРП составляет всего 25,11%, что говорит о необходимости улучшения подготовки врачей первичного звена. Подъем заболеваемости отмечается в интервале 51–60 лет и достигает пика в группе 61–70 лет. Из этого следует, что у пациентов в данных возрастных группах необходимо делать акцент на проведении санитарно-просветительной работы и более качественной диспансеризации предраковой патологии с увеличением кратности проведения осмотров.

## АКТУАЛИЗАЦИЯ ПОДХОДА К ОПЛАТЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ С УЧЕТОМ ОПЫТА КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Т.Е. Забродская, Е.В. Замкова, М.П. Клименок, И.П. Сафонцев, Р.А. Зуков

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

**Эл. почта:** [ng286329@mail.ru](mailto:ng286329@mail.ru)

**Цель:** Анализ подходов к оплате лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях в условиях дневного и круглосуточного стационара из расчета средней массы пациентов в Красноярском крае.

**Материалы и методы:** Базой данных для выполнения исследования стала выгрузка информации в формате Microsoft Excel из медицинской информационной систе-

мы qMS по структурным подразделениям КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» (далее — КККОД) за 2023 год — дневным стационарам и отделению противоопухолевой лекарственной терапии. Расчет площади поверхности тела осуществлялся по формуле Мостеллера. Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 12.0. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты:** В соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в 2024 году при расчете стоимости суточной дозы лекарственных препаратов используются обновленные средние значения массы и площади поверхности тела — 72,3 кг и 1,83 м<sup>2</sup> соответственно. В результате анализа антропометрических данных пациентов, получавших противоопухолевую лекарственную терапию в условиях КККОД в 2023 году, выявлено, что средний вес пациентов составляет  $75,23 \pm 17,05$  кг, а средний показатель площади поверхности тела —  $1,86 \pm 0,23$  м<sup>2</sup>. Показатели пациентов мужского пола статистически значимо превышают параметры для женщин: вес пациентов —  $80,33 \pm 17,15$  кг против  $71,92 \pm 16,14$  кг, площадь поверхности тела —  $1,96 \pm 0,23$  м<sup>2</sup> против  $1,79 \pm 0,21$  м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ .

**Заключение:** Таким образом, при формировании клинико-статистических групп (КСГ) учитывается стоимость схем с инъекционными лекарственными препаратами, которые в рутинной практике не покрываются тарифами, что накладывает дополнительную финансовую нагрузку на медицинские организации и может являться барьером для обеспечения пациентов современным и качественным лечением. В связи с вышеуказанным предлагаем при рассмотрении вопросов по дальнейшему совершенствованию лекарственного обеспечения онкологических пациентов и формировании расчета стоимости схем лечения учесть наш региональный опыт.

## СЕПСИС В ОНКОЛОГИИ И ДЕФЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОМС: НОРМАТИВНЫЕ АКТЫ МИНЗДРАВА РОССИИ

А.А. Старченко

**Место работы:** ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,  
Москва, Россия; ООО Капитал МС, Москва, Россия  
**Эл. почта:** medadvokat2@mail.ru

**Цель:** Информирование онкологического сообщества о дефектах диагностики и лечения сепсиса онкобольных.

**Материалы и методы:** Анализ клинических рекомендаций (КР) «Септический шок у взрослых» ФАР (2023) и выявление дефектов медпомощи при сепсисе, как не выполнение их требований. Определениями Судебной коллегии по гражданским делам ВС РФ от 13.04.2020 г. N 34-КГ20-2 и от 21.09.2023 г. № 16-КГ23-23-К4 указано на обязательность исполнения требований КР: «Исходя из приведен-

ных нормативных положений, регулирующих отношения в сфере охраны здоровья граждан, право граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь гарантируется системой закрепляемых в законе мер, включающих в том числе как определение принципов охраны здоровья, качества медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов), так и установление ответственности медицинских организаций и медицинских работников за причинение вреда жизни и (или) здоровью при оказании гражданам медицинской помощи.

Оценка качества медицинской помощи осуществляется на основании критериев, формируемых по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи. Клинические рекомендации в силу ч. 2 ст. 64 Закона РФ № 323-ФЗ являются одной из основ формирования критериев оценки качества медицинской помощи, в связи с чем утверждение о необязательности указанных клинических рекомендаций противоречит закону». Статья 309 ГК РФ наделяет КР статусом обычно предъявляемых требований. На обязанность исполнять требования КР указывают ст. 37 и 79 Закона РФ № 323-ФЗ.

**Результаты:** Анализ медицинских карт стацбольного и экспертных заключений качества оказанной помощи 39 субъектов РФ в 2023 году показал, что наиболее частыми дефектами являются не соответствие оказанной помощи характеристикам качества — п. 21 ст. Закона РФ № 323-ФЗ: 1) несвоевременность диагностики сепсиса и септического шока; несвоевременность начала антибактериальной терапии и/или ее смены, перевода в ОРИТ, выполнения saniрующих первичный очаг хирургических операций; 2) неправильный выбор методов мониторинга и диагностики осложнений и опасных состояний; антибактериальной терапии; 3) не достижение целевых показателей функций органов и систем.

Приказом МЗ РФ от 19.03.2021 г № 231н утверждены формулировки дефектов, которые наиболее часто выявляются при экспертизе: «3.2.2. Невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств на основе клинических рекомендаций, приведшее к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания». Эксперты редко применяют формулировку дефекта: «3.2.4. Невыполнение ... — приведшее к летальному исходу». Среди создающих риск прогрессирования сепсиса или возникновения новых заболеваний и осложнений (код дефекта 3.2.2) часто устанавливается нарушение конкретных требований КР Септический шок (СШ) у взрослых» ФАР (2023): 1) отсутствие мониторинга уровня лактата артериальной крови (рекомендации 1–3: 3-е международное определение сепсиса

и СШ включает повышение концентрации лактата артериальной крови до 2 ммоль/л и более.

Взаимосвязь концентрации лактата и летальности пациентов с сепсисом убедительно доказана во многих исследованиях. Оценка концентрации лактата входит в перечень «мероприятий первого часа» при сепсисе, а его повышение является частью определения СШ); 2) не соответствие требуемым начало и скорость введения сбалансированных кристаллоидов (рекомендации 9, 10: незамедлительное начало и скорость — 7 мл/кг за 30–60 минут на фоне тщательного наблюдения за пациентом (реакция гемодинамики, темпа диуреза, состояния га зообмена); 3) назначение не показанных препаратов (рекомендации 11 и 12: гидроксипропилкрахмала и растворов желатина); 4) отказ от назначения альбумина при наличии показаний (рекомендации 13, 14: скорость инфузий более 50 мл/кг за первые 24 ч; быстрое снижение концентрации альбумина (более 10 г/л) за первые сутки и уровень альбумина менее 30 г/л); 5) отказ от назначения эритроцитарной взвеси и массы при снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л (рекомендация 15); 6) отказ от рассмотрения показаний к установке центрального катетера (рекомендация 17); 7) не выполнение требований по первоочередности применения вазопрессоров (рекомендация 18,19, 20: норэпинефрин — первая линия; эпинефрина — вторая линия; при септической кардиомиопатии — дополнение добутамина); 8) введение в/в первой дозы антибактериальной терапии позднее 1 часа с момента постановки диагноза СШ (рекомендация 22: каждый час задержки от момента поступления увеличивал шанс летального исхода); 9) отказ от ведения мониторинга уровня прокальцитонина (рекомендация 23); 10) применение антибактериальных препаратов вне данных о возбудителе и чувствительности к препарату (рекомендация 28); 11) не соблюдение показаний и дозоинтервальных требований при антибактериальной терапии; 12) отказ от безотлагательного поиска и ликвидации источника инфекции, отказ от безотлагательного вызова лечащего врача при выявлении источника (рекомендация 31); 13) отказ от мониторинга и своевременного выявления показаний к началу респираторной поддержки (рекомендация 33); 14) необоснованный отказ от выполнения требований к параметрам вентиляционной поддержки (рекомендации 33–36); 15) отказ от выполнения требований адъювантной гемодинамической терапии (рекомендации 37–39: назначение гидрокортизона и вазопрессина); 16) отсутствие профилактики ВТЭО (рекомендация 43: низкомолекулярные гепарины); 17) отказ от мониторинга уровня глюкозы и его коррекции (рекомендация 45: инсулинотерапия при уровне глюкозы выше 10 ммоль/л; целевой диапазон глюкозы 8–10 ммоль/л); 18) отказ от рассмотрения показаний к раннему применению гемосорбции (селективной сорбции цитокинов) и селективной гемосорбции липополисахаридов — полимиксиновая (РМХ) гемоперфузия (рекомендации 52 и 53). В экспертном заключении особо упоминается о невыпол-

нении Критериев оценки качества КР: отказ от мониторинга уровня лактата артериальной крови; отсутствие результатов микробиологической диагностики; позднее начало терапии кристаллоидами; отсутствие норэпинефрина в качестве первой линии вазопрессоров; начало в/в антибактериальной терапии позднее одного часа с момента установки СШ.

**Заключение:** Наличие дефектов медпомощи, установленное экспертами системы ОМС, полагаются в основу судебных решений о компенсации морального вреда, причиненного ненадлежащим качеством оказанной помощи (Определение Первого КСОЮ от 25.04.2023 г. № 88–12181/2023; Апелляционное определение Санкт-Петербургского горсуда от 26.10.2023 г. № 33-26610/2023; Определение Первого КСОЮ от 28.11.2023 г. № 88-36133/2023; Апелляционное определение Липецкого облсуда от 29.06.2022 г. № 33-1340/2022), поэтому требуют постоянного и пристального внимания в целях выполнения требований ст. 401 ГК РФ о внимательном, заботливом и осмотрительном оказании медицинской помощи при состояниях, представляющих угрозу жизни.

## ■ ДРУГОЕ

### ПОКАЗАТЕЛИ РЕТИКУЛОЦИТОГРАММЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

В. Н. Блиндарь, И. А. Климанов

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Эл. почта:** bld51@list.ru

**Цель:** Ретикулоциты (RET) это молодые эритроциты, содержащие остатки рибонуклеиновых кислот. RET, в отличие от эритроцитов, имеют короткий срок жизни. Они формируются и созревают в костном мозге, после чего, покидают его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке. Их диагностическая ценность заключается в том, что они первыми информируют о состоянии эритропоэза костного мозга. Активное использование в клинике современных методов лечения, в частности, трансплантации костного мозга, требует внедрения новых; более информативных способов оценки эффективности терапии на ее ранних этапах. Цель работы — выявить диагностическую значимость показателей количества RET и ретикулоцитарных индексов в ранней оценке восстановления эритропоэза после высокодозной химиотерапии (ВДХ) у онкогематологических больных.

**Материалы и методы:** Гематологический анализ крови выполняли на автоматических гематологических анализаторах Sysmex ХЕ-2100 (Япония) и Mindray BC-6800Plus (Китай). В исследование включили 52 онкогематологических больных: множественная миелома — 10; лимфома Ходжкина — 17; неходжкинская лимфома — 9; острый лейкоз — 15; саркома Юинга — 1 человек. Больные получали высокодозную химиотерапию (ВДХ) по различным схемам с последующей аутотрансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (АУТОК-ПГ). Исследование проводилось в динамике (1–30 сутки), оценивалось общее число ретикулоцитов (RET% и RET, абс), фракцию незрелых ретикулоцитов (IRF). Рассчитывали ретикулоцитарный индекс (RPI) по формуле:  $RPI = \text{число ретикулоцитов (\%)} \times HCT / 0,45$ , где HCT — гематокрит, 0,45 — нормальное значение гематокрита. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых людей.

**Результаты:** У всех больных на фоне ВДХ, начиная с 4-х суток после АУТОК-ПГ развилась панцитопения, которая продолжалась от 1 до 11 дней, в среднем 9,5 суток. Число лейкоцитов снижалось в среднем до  $(0,79 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ , а число тромбоцитов до  $(20,8 \pm 3,1) \times 10^9/\text{л}$ . Анемия была умеренной (HGB 80–94 г/л) или легкой (HGB > 95 г/л), встречалась у всех больных. Число RET в контроле составляло  $(1,1 \pm 0,04\%)$  и  $(51,8 \pm 1,3) \times 10^9/\text{л}$ . С 4 по 10 день после АУТОК-ПГ число RET, IRF и RPI практически были нулевыми —  $0,08 \pm 0,02\%$ ,  $0,01\%$  и  $0,00$  ед соответственно. Первые признаки восстановления числа RET появлялись раньше, чем восстановление числа лейкоцитов и тромбоцитов. С 10 суток начинался постепенный подъем числа RET, на 12 сутки —  $0,9 \pm 0,1\%$ ; на 20–25 сутки —  $1,1 \pm 0,1\%$ ; на 30 сутки —  $1,4 \pm 0,4\%$ . Среднее число RET в абсолютных цифрах составляло  $(5,4 \pm 0,8) \times 10^9/\text{л}$  с 4 по 10 день. И только на 30–35 день оно приблизилось к нормальным показателям —  $(43,2 \pm 7,3) \times 10^9/\text{л}$  ( $0,5–156,4$ )  $\times 10^9/\text{л}$ . Восстановление числа RET начиналось с появления незрелых форм RET (IRF-  $16,5 \pm 0,3\%$ ) и RPI ( $3,8 \pm 0,4$  ед) начиная с 8–10 суток, тогда как в норме их числа не превышают 8% (2,0–14,0%) и 1–2 ед. На 14 сутки эти показатели составляли  $(39 \pm 1,2\%)$  и  $(6,3 \pm 2,7\text{ед})$  соответственно.

**Заключение:** Таким образом, фракция незрелых ретикулоцитов (IRF), индекс продукции ретикулоцитов (RPI) являются наиболее важными предикторами не только восстановления эритропоэза, но и восстановления гемопоэза в целом. Они могут быть использованы клиницистами для оценки эффективности аутотрансплантации клеток-предшественников гемопоэза после высокодозной химиотерапии у онкогематологических больных.

## ТРУДНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ II КЛИНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

А. С. Абдрашов, Д. Т. Арыбжанов

**Место работы:** ТОО Медицинский центр «Амина», Алматы, Республика Казахстан

**Эл. почта:** [alibek.kz\\_91@mail.ru](mailto:alibek.kz_91@mail.ru)

**Цель:** Изучить необходимость реабилитационной помощи онкологическим пациентам, получающим системную терапию.

**Материалы и методы:** В нашей клинике имеется опыт лечения более чем 1800 больных. При ретроспективном анализе историй болезни этих пациентов, выявили что около 65% составили пациенты II клинической группы, которые поступали с различными осложнениями после проведенных курсов химиотерапии.

Самые частые осложнение — это хронический болевой синдром: 37% пациентов. На втором месте с показателями 24% цитотоксическое заболевание (отсроченная панцитопения). Далее по убыванию: это диспепсические синдромы, токсические гепатиты и другие нежелательные явления. Если распределить всех пациентов с гематологическими нежелательными явлениями, то получится: анемия 272 случая (21%), лейкопения 83 случая (6,3%), тромбоцитопения 59 случаев (4,5%), панцитопения 28 случаев (2,1%). С анемией поступали, как и первичные пациенты, которые не получали курсы химиотерапии, так и пациенты, находящиеся на системных курсах химиотерапии. С лейкопенией, тромбоцитопенией и с панцитопенией, в основном, пациенты, получающие химиолучевую терапию. Среднее пребывание пациентов в отделении паллиативной медицинской помощи составило 9,1 койко-дня.

**Результаты:** При ретроспективном анализе историй болезни 194 пациентов за 2020–2021 г., в 2021 году в ГОЦ г. Шымкент с IV стадии онкологического заболевания и с IV клинической группой было взята на «Д» учет 39 пациентов. Средняя продолжительность жизни этих пациентов составила 0,9 месяцев, с IV стадии онкологического заболевания и с II клинической группой было взята на «Д» учет было поставлено 41 пациент. Из них на фоне специализированного лечения 59% экзотировали через 4,2 месяца после взятия на «Д». 41% получали специализированное лечение на март 2022 г. За 2020–2021 гг. через отделение Паллиативной медицинской помощи прошли 114 первичных пациентов, не получавших до этого специализированную терапию. После стабилизации состояния пациентов 74% пациентов было направлено на специализированную терапию. Продолжительность жизни этой когорты пациентов составила 6,1 месяца.

**Заключение:** Полученные нами данные показали необходимость реабилитационной помощи пациентам вне зависимости от клинической группы. Организационные

моменты по оказанию стационарной и стационарно замещающей помощи в республике требуют пересмотра.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ФОРМ НА УРОВНЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЗА4, 2С9 И 2D6 СИСТЕМЫ СYP450

И.Г. Мухина

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Эл. почта:** ira.muchina@yandex.ru

**Цель:** Исследовать *in silico* вероятные взаимодействия пероральных форм алкилирующих и гиполипидемических препаратов с изоферментами СYP450 ЗА4, 2С9 и 2D6 для оценки рисков проявлений токсичности при одновременном применении онкобольшими в случае сочетанной гиперхолестеринемии.

**Материалы и методы:** Структурные формулы пероральных алкилирующих препаратов (хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, бусульфид, ломустин и темозоломид) и статинов (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин) в формате SMILES были выгружены с помощью ресурса PubChem. Вероятные связи с СYP450 определялись с помощью инструмента admetSAR 2.0, прогнозирующего взаимодействия лекарства-мишень. Кристаллические структуры ферментов ЗА4, 2С9 и 2D6 (1W0G, 2.73 Å; 1OG5, 2.55 Å; 2F9Q, 3.002 Å) были получены из банка данных белков Protein DataBase. Молекулярный докинг проводился с помощью алгоритмов Attracting Cavities 2.0. В результате докинга определены самые энергетически выгодные конформации лигандов в активном центре белка, что позволило оценить сродство молекул к изоформам цитохрома.

**Результаты:** Исследование связей фермент-субстрат/ингибитор к изоформе ЗА4 показало, что среди статинов только питавастатин и розувастатин не взаимодействуют с этим ферментом, остальные являются субстратами с вероятностью от 0,5634 до 0,7513. Ловастатин, правастатин и симвастатин также проявляют ингибирующие свойства (0,7960; 0,6571; 0,7959). Из числа алкилирующих средств циклофосфамид является субстратом, а мелфалан — ингибитором фермента ЗА4. Взаимодействий с изоформами 2С9 и 2D6 не установлено.

Исследование степени сродства показало сильную связь всех молекул с изоформой ЗА4. Однако статины в среднем проявляют большее сродство к ЗА4 ( $x = -9,065$  ккал/моль;  $\min = -10,377$  ккал/моль), чем алкилирующие средства ( $x = -7,343$  ккал/моль;  $\min = -7,823$  ккал/моль) (ДИ 0,95;  $p = 0,00012$ ). Ввиду конкурирующего взаимодействия субстрат-субстрат и субстрат-ингибитор, вероятно вытес-

нение статины циклофосфамидом из связи с ферментом ЗА4 с повышением концентрации последнего в сыворотке крови и риском нежелательных реакций. Также есть вероятность увеличения концентрации или экспозиции статинов в присутствии мелфалана с риском проявлений гепатотоксичности.

**Заключение:** Рекомендуется соблюдать особую осторожность при одновременном применении пероральных форм циклофосфамидов или мелфалана и статинов ввиду их конкурентных взаимодействий на уровне печеночного метаболизма, что увеличивает риски проявлений токсичности.

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Т.А. Зыкова, Е.А. Шевякова, Д.А. Розенко, Н.Н. Попова, Л.Ю. Владимировна, Ю.Ю. Козель, И.Б. Лысенко

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

**Эл. почта:** tatiana2904@yandex.ru

**Цель:** Оценить частоту распространения вирусных инфекций органов дыхания у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию (ПО).

**Материалы и методы:** Это ретроспективное исследование проведено в несколько этапов. На первом изучена этиологическая структура вирусных инфекций у больных с признаками тяжелой респираторной дисфункции на фоне ПО (степень тяжести критического состояния по шкале APACHE II 24–30 баллов, 51 больной). На втором — частота бессимптомного носительства респираторных вирусных инфекций (РВИ) (93 пациента).

На третьем — динамика маркеров активации герпесвирусных инфекций (ГВИ) в процессе ПО (29 больных). Материал исследовали РНК вируса гриппа А и В (Influenza virus A/B), респираторно-синцитиального вируса (hRSv), метапневмовируса (hMpv), вирусов парагриппа 1–4 типов (hPiV), коронавирусов (hCov), риновирусов (hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (hAdv), бокавируса (hBov), вируса простого герпеса 1,2 типов (HSV 1,2), цитомегаловируса (CMV), вируса Эпштейна–Барр (EBV) и вируса герпеса человека 6 типа (HHV6) методом ПЦР-РВ, определяли антитела (АТ) к вирусам группы герпеса методом ИФА.

**Результаты:** Среди больных с тяжелыми респираторными нарушениями вирусная инфекция подтверждена у 70,6% больных, у 50% в виде моно- и у 50% — микст-инфекции. ГВИ подтверждена у 45,1% обследованных, РВИ — у 41,2%. Среди ГВИ инфекций чаще встречалась EBV (21,6% от положительных) и HSV 1,2 (19,6%), среди РВИ — hRv (50%), Influenza virus A/B (20%) и hRSv (15%). Среди лиц без клинических проявлений респираторных заболеваний были инфицированы 25,8%, из них у 8,3% микст, у 91,7% — мо-

ноинфекция. Чаще встречались hRv (16,1%) и hPiv-3 (8,6%). При динамическом исследовании сывороток крови маркеры активной ГВИ были у 58,6%, в т. ч. HSV 1,2 и CMV у 17,2%, EBV у 31%, HHV6 у 27,6%, нескольких ГВИ у 31% больных. Реактивация ГВИ чаще регистрировалась у больных с РМЖ — 85,7%, реже с КРР — 50% и раком гортани — 40%. У больных РМЖ чаще происходила реактивация HHV6 (57,1%), КРР — HSV 1,2 и HHV6 (по 37,5%), раком гортани — HSV 1,2 (30%).  
**Заключение:** У 70,6% больных с тяжелой респираторной дисфункцией этиологическими агентами выступали ГВИ и/или РВИ. Высокий риск заноса РВИ в стационар обусловлен широким распространением бессимптомного носительства РВИ. ПО влияет на активацию латентной ГВИ. Частота реактивации и спектр инфекций зависит от нозологии основного заболевания. Все это необходимо учитывать при разработке терапевтических и профилактических стратегий в лечении онкологических больных.

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОХРОМА C С КАРДИОЛИПИНОМ

И. Н. Левченко, В. С. Панкратов, Г. К. Владимиров, А. А. Левченко, И. В. Володяев

**Место работы:** ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

**Эл. почта:** irnlevchenko@yandex.ru

**Цель:** Применение физических активаторов способствует усилению интенсивности свечения на 2–3 порядка, не влияя на химические процессы, проходящие в системе химических реакций. Физический активатор кумарин C<sub>314</sub> перехватывает возбуждение у триплетно-возбужденных кетонов, образующихся при рекомбинации перекисных радикалов по механизму Рассела и является флуоресцентным зондом. Моделирование димерной структуры кардиолипина, ацильной цепи, порфиринового кольца в составе катализатора в окружении кумарина C<sub>314</sub> показало, что хемилюминесценция на 3–4 порядка выше, чем сами возбужденные кетоны, при этом сам кардиолипин является протонной ловушкой.

**Материалы и методы:** Точность исследования определяется наличием кардиолипина для стабилизации pH, тушением Fe<sup>2+</sup> и присутствием кумарина C<sub>314</sub>. Факторы, искажающие параметры модулирования в составе катализатора в окружении зонда природного красителя кумарина C<sub>314</sub>: недостаточное добавление пероксида водорода, избыточное количество азота (II), метанола, денатурация белка, изменение конформации в катализаторе. Проанализированы системы липопероксидазной и квазилипоксигеназной реакций.

**Результаты:** Катализатор отличается от нативного цитохрома свойствами: (1). Обладает флуоресценцией тирозиновых и триптофановых остатков; (2). Теряет поглощение в полосе Core (405–410 нм) в результате разрыва

координационной связи железа гема с серой Met (80) в цитохроме C; (3). Обладает ферментативной активностью, которая зависит не только от концентрации катализатора, но и от соотношения, определяющего процент абсолютного количества денатурированной формы; (4). Катализирует образование липидных радикалов в мембране в окружении зонда. (5).

Микровязкость в окружении зонда обладает разным коэффициентом поляризации; (6). При нейтральном pH гем в цитохроме C существует в низко-спиновой конфигурации, и Fe-центр шестиугольно координирован пирролическими азотами из порфиринового кольца и аксиальными лигандами Met (80) и His (18) апопротеина; (7) При образовании перекиси водорода в мембранном белке происходит удаление ацильной цепи, несущей перекисную группу. (8) Значения IC<sub>50</sub> составили 0,022 мкМ для обычных раковых клеток A2780 и 0,037 мкМ резистентных клеток A2780-Adr. Природный краситель кумарин C<sub>314</sub> физический активатор хемилюминесценции окисляется катализатором, скорость окисления ограничивается концентрацией цитохрома C, который разрушается в составе катализатора под действием пероксида водорода.

Моделирование димерной структуры фермента — кардиолипина, катализирующей образование пероксида водорода кардиолипина, показало, что следствием его являются: 1. Конформационные изменения последнего; 2. Перемещение его на внешнюю митохондриальную мембрану; 3. Образованию поры, через которую выходит цитохром C в цитозоль. Кардиолипин является «двойным» глицерофосфолипидом. Обладает иммунными свойствами. Цитохром C с кардиолипином значительно эффективнее большинства препаратов, проверенных на клеточной линии.

**Заключение:** Полученные нами результаты могут стать основой для создания лекарственных препаратов нового образца, которые, являясь элементами клетки, соответственно, влияют на раковые клетки и нечувствительны к синтетическим препаратам.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА АНТИОНКОРАН-М — РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С. А. Кондратьева<sup>1</sup>, Л. Г. Жукова<sup>2</sup>, И. В. Самойленко<sup>3</sup>, Л. А. Ашрафян<sup>4</sup>, М. О. Кокшаров<sup>1</sup>, И. В. Алексеенко<sup>1</sup>

**Место работы:** 1. ООО «Генная Хирургия», Москва, Россия; 2. ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава Россия, Москва, Россия  
**Эл. почта:** sofia.a.kondr@gmail.com

**Цель:** Изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата АнтионкоРАН-М на фоне инфузий ганцикловира после его внутриопухолевого введения в возрастающих дозах в трех режимах дозирования пациентам с солидными опухолями поздних стадий.

**Материалы и методы:** Препарат АнтионкоРАН-М (МНН «Стимотимаген кополимерплазмид») представляет собой комплекс невирусного носителя (блок-сополимер полиэтиленгликоль: полиэтиленмин: ТАТ-пептид) и плазмидной ДНК, несущей два гена: ген тимидинкиназы вируса простого герпеса HSVtk и ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека hGM-CSF. Терапия с использованием препарата АнтионкоРАН-М двустадийна: на первом этапе непосредственно в опухоль вводят препарат АнтионкоРАН-М, на втором этапе внутривенно вводят пролекарство ганцикловир. В многоцентровое открытое исследование I фазы (дизайн «33») было последовательно рандомизировано 13 пациентов с меланомой, саркомой, карциномой молочной железы и плоскоклеточным раком перианальной области, распределенных в 4 когорты. Пациентам было выполнено внутриопухолевое введение препарата АнтионкоРАН-М в дозе 20–40 мкг плДНК/см<sup>3</sup> однократно, двукратно или трехкратно с интервалом 5 дней в зависимости от запланированного режима дозирования на фоне внутривенного 15-дневного введения ганцикловира. Биораспределение препарата оценивалось с помощью метода ПЦР в реальном времени посредством количественной оценки содержания плазмидной ДНК в периферической крови, моче, а также биоптате опухолевой ткани пациентов.

**Результаты:** АнтионкоРАН-М показал благоприятный профиль безопасности, не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления (СНЯ), связанного с применением препарата, переносимость лечения оценивалась как удовлетворительная/хорошая, не была достигнута дозолимитирующая токсичность (СТСАЕ 5.0). Препарат характеризуется максимальным содержанием в опухолевой ткани, линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови, достигающей своего максимума через 4–8 часов после введения, а затем элиминацией до недетектируемого уровня к точке наблюдения День 90 у большинства пациентов.

**Заключение:** Препарат АнтионкоРАН-М имеет благоприятный профиль безопасности. По результатам исследования оптимальной терапевтической дозой выбрана доза 40 мкг на см<sup>3</sup> опухолевого очага в режиме трехкратного введения с интервалом 5 дней.

## ■ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

### КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И. С. Долгополов<sup>1</sup>, М. Ю. Рыков<sup>2</sup>

**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; 2 ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия

**Эл. почта:** wordex2006@rambler.ru

**Цель:** Обобщить и систематизировать результаты исследований, посвященных новой коронавирусной инфекции COVID-19 SARS-CoV-2 у детей с онкологическими заболеваниями.

**Материалы и методы:** В PubMed проведен поиск статей, опубликованных до 01 февраля 2024 г., с использованием комбинаций следующих слов: COVID-19, SARS-CoV-2, дети, педиатрия, подростки, детская онкология. Мы изучили аннотации к 101 статье и отобрали 33 статьи на основе их актуальности для обсуждаемой темы.

**Результаты:** У детей с онкологическими заболеваниями следует ожидать тяжелого или критического эпизода инфекции примерно у 20% инфицированных. Оценка влияния пандемии COVID-19 на результаты лечения детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) представляется крайне важной, по меньшей мере с двух позиций. Во-первых, в связи с тем, что одним из основных последствий лечения рака является иммуносупрессия, которая сопровождается повышенным риском развития инфекций, в том числе вирусных. У детей, получающих иммуносупрессивную химиотерапию, наблюдаются как качественные, так и количественные нарушения функции Т-клеток и уровней иммуноглобулинов, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после завершения терапии. Поскольку детям с онкологическими заболеваниями требуется непрерывная химиотерапия, возникает дилемма: прерывать ли терапию или продолжать лечение в полном объеме, тем самым, возможно, увеличивая риск развития осложнений, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Во-вторых, детская онкологическая помощь в значительной степени зависит от быстрой оценки рисков и диагностики, наличия и доступности высокоспециализированной помощи, своевременной и скоординированной терапии и доступа к поддерживающей терапии. Частично логистические связи нарушены во время пандемии, особенно в странах со средним и низким уровнем дохода.

При анализе влияния COVID-19 на онкологическую помощь детям следует учитывать тот факт, что в странах со средним и низким уровнями доходов существуют проблемы с доступом к качественной педиатрической помо-

щи по сравнению со странами с высоким уровнем дохода, а пандемия только усугубила это неравенство.

В отличие от взрослых пациентов, COVID-19 протекает у детей со ЗНО в более легкой форме. Смертность от коронавирусной инфекции составила около 4%, что значительно ниже 13% смертности, зарегистрированной у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями.

В апреле 2022 г. опубликован анализ 1518 онкологических пациентов в возрасте 0–17 лет, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, у 928/1470 (63,7%) пациентов диагностирован гемобластоз (лейкоз или лимфома) и у 542 (36,3%) — солидная опухоль. В 33,7% случаев у пациентов отмечалось бессимптомное течение коронавирусной инфекции. У 36,1% пациентов первичными проявлениями явилась лихорадка, у 26,6% отмечались симптомы вирусного поражения верхних дыхательных путей. Из 1518 анализированных пациентов, которые инфицированы SARS-CoV-2, 28 умерли от осложнений, связанных с COVID-19 (летальность 1,8%). В подавляющем большинстве случаев это пациенты с рефрактерным течением опухолевого процесса, диссеминированной формой ЗНО и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или осложнениями проведенной терапии. В другом исследовании авторы отмечают, что из 917 детей со ЗНО и COVID-19 10,9% пациентов нуждались в той или иной респираторной поддержке, 9,2% — в госпитализации в связи с тяжестью состояния. Смертность составила 1,6%. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, артериальная гипертензия и астма, ассоциировалось с повышенным риском госпитализации (RR = 1,3, 95% ДИ: 1,1–1,6) и госпитализации в отделения интенсивной терапии (RR = 2,3, 9% ДИ: 1,5–3,6).

При изучении данных 837 онкологических пациентов (лейкоз или лимфома 61,8%, солидная опухоль 38,1%) в возрасте 0–17 лет, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, бессимптомное течение обнаружено у 22% пациентов. В 51,4% случаев у пациентов отмечалась лихорадка, в 23,6% кашель и в 11,7% симптомы вирусного поражения верхних дыхательных путей. Из 837 пациентов 70 умерли от осложнений, связанных с COVID-19 (летальность 8%). При этом 7 из 70 умерших пациентов зарегистрированы в мексиканском ретроспективном исследовании детей с острым лейкозом (летальность: 46,7%, 7/15 пациентов). Риск смерти у детей с острым лейкозом и COVID-19 коррелировал с повышенным уровнем ферментов печени, развитием респираторного дистресс-синдрома и проведением искусственной вентиляции легких. Montoya и колл. сообщили о 10%-ном уровне летальности (7 из 60 пациентов) в отделениях детской онкогематологии в Перу на фоне положительных тестов на SARS-CoV-2. При этом у 57% (4/7) погибших развились осложнения терапии на фоне прогрессирования заболевания, которые, как отметили авторы, не связаны с COVID-19.

В 43% (3/7) случаев развилась тяжелая прогрессирующая пневмония, которая послужила причиной гибели больных. При этом только в одном из трех случаев проводилась ИВЛ, в двух других случаях лечение в ОИТ недоступно в учре-

ждении, где пациенты получали лечение. В кооперированном исследовании из Бразилии сообщается о 22 летальных исходах на фоне COVID-19 у 179 детей с онкопатологией (12%). Тип диагноза (лейкоз/лимфома), тяжесть течения основного заболевания и распространенность процесса при постановке диагноза оказывали достоверное влияние на риск развития летального исхода ( $p < 0,001$ ).

На настоящий момент не существует точных данных относительно того, как COVID-19 повлиял на задержку диагностики ЗНО вообще и в детской онкологии в частности. Однако предварительные данные свидетельствуют, что эти задержки, если имеют место, связаны с повышенным страхом заражения COVID-19 в системе здравоохранения, блокировкой перемещения между странами и регионами, ограничением доступа в медицинские центры, а также частичным перепрофилированием больниц под пациентов с COVID-19. Детям, больным раком, лечение в ряде случаев отложено, прервано или изменено в связи с инфицированием SARS-CoV-2 и/или ограничительными мерами, введенными для минимизации смертности и заболеваемости COVID-19. Сообщалось о средней задержке начала терапии в группе из 326 индийских пациентов с ретинобластомой на  $45,8 \pm 24,3$  недели.

Около 60% специализированных детских онкологических центров в франкоязычных странах Африки сократили свою деятельность из-за нехватки персонала и отложенных консультаций по эпиднадзору. В исследовании, включающем данные по 20 странам Латинской Америки, на ранних этапах пандемии отмечен перенос на неопределенный срок контрольных консультаций у детей со ЗНО (89%), онкологических операций (45%), изменение графиков лучевой терапии (33%) и амбулаторных консультаций (26%). Нехватку предметов медицинского назначения, препаратов крови, средств индивидуальной защиты отметили 79% участников исследования. Данная проблема чаще встречалась в странах с расходами на здравоохранение менее 7% ВВП, высокими показателями заболеваемости COVID-19. и с более строгими ограничениями, наложенными в период пандемии. Особенно последнее актуально для стран со средним и низким уровнем доходов (СНУД), испытывающим дефицит медицинских кадров и ресурсов и вне периода пандемии. Нехватка персонала, перебои в цепочках поставок и рост цен на химиотерапевтические препараты также описана в основном в странах со СНУД.

**Заключение:** Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на состояние детской онкологической помощи в странах со средним и низким уровнем дохода, имевших дефицит ресурсов здравоохранения и до 2020 г., и практически не повлияла на состояние детской онкологии в развитых странах. По сравнению с пациентами в странах с высоким уровнем дохода, у детей со ЗНО в странах со средним и низким уровнем дохода риск смерти через 30 и 90 дней после постановки первичного диагноза ЗНО во время пандемии COVID-19 выше в 12,1 и 7,9 раза соответственно.

## БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ю. Е. Зуева, М. Б. Белогурова

**Место работы:** ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия  
**Эл. почта:** yulichka.ch@mail.ru

**Цель:** Обсудить актуальные подходы к диагностике и лечению на примере нашего клинического случая, а также подчеркнуть важность раннего выявления и эффективной медицинской помощи для детей с этим заболеванием.

**Материалы и методы:** В КНПЦ СВМП обратилась мама с ребенком (мальчик 10-лет) с жалобами на наличие образования на коже грудной клетки, которое наблюдалось на протяжении последних 4-х месяцев. Родители ребенка дали согласие на публикацию данных. Субъективно образование ребенка не беспокоило. Со слов матери первоначально, когда они заметили образование, оно выглядело как пятно розового цвета и за четыре месяца выросло в вертикальном размере так, что мальчик самостоятельно мог его пальпировать. Анамнез жизни ребенка спокойный, мальчик не имел солнечных ожогов в анамнезе, не был в районах с повышенной радиацией, также не имел контакта с химическими отравляющими веществами. Аллергологический анамнез спокоен. Физическое и психическое развитие соответствуют возрасту. Ребенок относится к первому фототипу по классификации Фитцпатрика: голубые глаза, светло-русые волосы, светлая кожа с веснушками. У мальчика есть пробанд — старшая сестра — здорова. Из анамнеза жизни известно, что мать мальчика в 13 лет проходила химиотерапию и лучевую терапию с диагнозом лимфома Ходжкина, (медицинские документы не предоставлены, данных по дозам химиолучевой терапии нет) а также имела 3 базальноклеточных карциномы локализованных в зоне проводимой лучевой терапии в молодом возрасте. Другие члены семьи здоровы, наследственных и хронических заболеваний у них не наблюдается.

При осмотре ребенка на коже грудной клетки обнаружен узел розового цвета с неровной поверхностью, четкими краями и размерами 0,5 × 0,5 × 0,2 см (рис. 1). Дерматоскопический вид опухоли представлен извилистыми «древовидными» сосудами на гомогенном розовом фоне, что вызвало подозрения на базальноклеточный рак. Под местной анестезией (лидокаин 2%) проведена эксцизионная биопсия образования с отступом 0,5 см от края опухоли. Гистологическое исследование показало многоузловое образование гнездного строения, исходящее из эпидермиса с палисадобразным расположением элементов на периферии. Края резекции вне опухоли. Иммуногистохимическое исследование показало экспрессию PanCK, CK34βE12 в клетках образования, а также отрица-

тельную реакцию на анти-CD34 и S-100 в строме опухоли. Диагноз базальноклеточной карциномы, нодулярный тип, подтвержден.

**Результаты:** Пациент обследован в полном объеме: клинический анализ крови, биохимические показатели крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, глюкоза, ионизированный кальций), УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза, периферических лимфоузлов, ЭКГ, рентгенография ОГК. По данным обследования патологий не выявлено.

Для исключения, либо подтверждения генетически детерминированного заболевания было проведено секвенирование нового поколения (NGS). Однако из-за ограниченного количества опухолевого материала не удалось получить достаточное количество ДНК. При консультации генетика клинических данных за наличие синдрома Горлина–Гольца недостаточно для проведения молекулярно-генетического исследования периферической крови. Таким образом в поиске герминальной мутации было отказано. Пациент и его мама оставлены под наблюдением онколога. За 11 месяцев наблюдения у пациента сохраняется ремиссия, наблюдение продолжено.

**Заключение:** БКК у детей является редким заболеванием, и в литературе существует ограниченное количество исследований и клинических случаев по этой теме.

Исходя из этого, можно сделать следующие выводы: требуется проведение детального клинического и диагностического анализа каждого случая базальноклеточной карциномы (БКК) у пациентов детского возраста в связи с их низкой частотой встречаемости. Обязателен сбор дополнительной информации о семейном анамнезе, экспозиции к факторам риска, включая ультрафиолетовое облучение и генетические предрасположенности. Важно образовывать специалистов в области дерматологии и онкологии о БКК у детей, чтобы улучшить диагностику и лечение этой редкой формы рака кожи в педиатрической практике. В связи с ограниченным количеством данных и опыта в литературе, необходимо проведение дальнейших исследований. Это позволит разработать более эффективные стратегии диагностики и лечения этого редкого заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ СIS-ПЕРЕСТРОЕННОЙ САРКОМЫ И САРКОМЫ С АЛЬТЕРАЦИЕЙ ГЕНА *BCOR* У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

К. Синиchenkova, А. Панферова, Д. Коновалов, А. Друй

**Место работы:** НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева  
**Эл. почта:** ksinichenkova@gmail.com

**Цель:** Первостепенной задачей для группы недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей является проведение расширенной молекулярной диагностики для установления верного диагноза. Целью работы бы-

ло изучить разнообразные клинические характеристики и ответ на проводимую терапию пациентов младше 18 лет с CIC-перестроенной саркомой и саркомой с альтерацией гена BCOR.

**Материалы и методы:** Для диагностики сарком с альтерацией гена BCOR использовали ПЦР в режиме реального времени. Диагноз CIC-перестроенной саркомы был подтвержден с помощью ПЦР и гель-электрофореза. В отрицательных случаях использовалась технология RNAseq или NanoString. Данные и прогноз оценивались у 26 пациентов с саркомой с альтерацией гена BCOR и у 12 пациентов с CIC-перестроенной саркомой после молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

**Результаты:** Среди 26 больных с саркомой с альтерацией гена BCOR преобладали мужчины (92%), медиана возраста на момент заболевания составила 9.7 лет (0.3–16.4), опухоль преимущественно происходила из кости (80%) и только 20% из мягких тканей. В 23% случаев наблюдалось наличие отдаленных метастазов. Первичный очаг ча-

ще всего был представлен костями осевого скелета (46%) и в 30% был представлен костями нижних конечностей. При CIC-перестроенной саркоме, напротив, преобладали поражения мягких тканей (84%), отдаленные метастазы наблюдались в 67% случаев. Общая 3-летняя выживаемость у пациентов с саркомой с альтерацией гена BCOR составила 96% по сравнению с пациентами с CIC-перестроенной — 34%, 3-летняя бессобытийная выживаемость при генетических изменениях BCOR — 61% по сравнению с пациентами с CIC-перестроенной саркомой — 23%.

**Заключение:** В детской популяции преобладают больные саркомой с саркомой с альтерацией гена BCOR, которая чаще встречается у мальчиков и имеет тропизм к костям осевого скелета. CIC-перестроенная саркома имеет агрессивное клиническое, частое метастазирование на момент инициальной диагностики, плохой ответ на химиолучевую терапию и, как следствие, более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с саркомой с альтерацией гена BCOR.

---

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small, evenly spaced dots.

---

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small, evenly spaced dots.

---

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small black dots arranged in a regular pattern across the page.





[malignanttumours.org](http://malignanttumours.org)