



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Спецвыпуск № 1

Том 15
№ 3s1 • 2025

МАТЕРИАЛЫ XXIX Российского онкологического конгресса

11–13 декабря 2025

Москва

- 4 Гиперселекция пациентов при назначении анти-EGFR-антител.
Первые результаты отечественного исследования
- 11 Механизмы резистентности к иммунотерапии при MSI фенотипе
- 31 Предварительные результаты нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы комбинации FOLFOX с панитумумабом/цетуксимабом и дабрафенибом в первой линии лечения метастатического колоректального рака с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом
- 38 Пути повышения эффективности лечения местно-распространенных и метастатических форм злокачественных опухолей желудка на современном этапе
- 47 Комбинированная или монокимioterapia при метастатическом раке молочной железы
- 55 Рак Фатерова сосочка
- 60 Венозная тромбоэмболия. Что нас ждет впереди?
- 66 Тезисы постерных докладов и принятые к публикации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 15 №3s1 • 2025

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной
организации «Российское общество
клинической онкологии»

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 проведенных 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
www.rosoncoweb.ru

Главный редактор Д.А. Носов

Координатор А.А. Плыкина
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. 2025.
Том 15. № 3s1. 1-192
© RUSSCO, 2025

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алексеев Борис Яковлевич, д. м. н., проф., член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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)

Данилова Анастасия Сергеевна, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ» (Москва, 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 «Тульский 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., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы (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 «Национальный медицинский исследовательский центр 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)

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)

Волков Никита Михайлович, к. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Гречухина Катерина Сергеевна, к. м. н., ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., «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)

Исраэлян Эдгар Рудикович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Кузнецова Олеся Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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)

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» EAFO», «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)

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)

Верморкен Ян, профессор, Университетская больница (Эдгем, 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** ГИПЕРСЕЛЕКЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИ-EGFR-АНТИТЕЛ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Т.Г. Антонова, М.М. Бяхова, И.А. Покатаев, А.Б. Семенова, Е. А. Большакова, О.А. Стативко, М.В. Носова, А.А. Лебедева, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, Г.Г. Макиев, Д.А. Кравчук, В.И. Евдокимов, Н.А. Иванов, А.И. Кавун, Е.В. Белова, Е.М. Веселовский, В.А. Милейко, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, В.Н. Галкин
- 11** МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ MSI ФЕНОТИПЕ
М.Ю. Федянин
- 31** ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ КОМБИНАЦИИ FOLFUX С ПАНИТУМУМАБОМ/ЦЕТУКСИМАБОМ И ДАБРАФЕНИБОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRAF И MSS ФЕНОТИПОМ
Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, М.А. Лядова, Т.Г. Антонова, С.А. Паркс, М.А. Полянский, Л.Г. Жукова, П.С. Феоктистова, К.С. Гречухина, Е.В. Глазкова, А.Б. Райс, В.И. Евдокимов, Д.Л. Строяковский
- 38** ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
В.Ю. Сельчук, Т.М. Кочоян, О.П. Гребенникова, Г.С. Емельянова, С.Н. Таджибов, Г.В. Титова
- 47** КОМБИНИРОВАННАЯ ИЛИ МОНОХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В.Н. Евсеев, В.И. Столяров, Е.В. Ледин
- 55** РАК ФАТЕРОВА СОСОЧКА
Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина, Е.А. Калабанова
- 60** ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ. ЧТО НАС ЖДЕТ ВПЕРЕДИ?
О.В. Соменова, А.Л. Елизарова
- 66** ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-4-10>

Гиперселекция пациентов при назначении анти-EGFR-антител. Первые результаты отечественного исследования

Т.Г. Антонова¹, М.М. Бяхова¹, И.А. Покатаев¹, А.Б. Семенова¹, Е.А. Большакова¹, О.А. Стативко¹, М.В. Носова¹, А.А. Лебедева^{2,3}, Е.С. Кузьмина¹, М.А. Лядова¹, Г.Г. Макиев⁵, Д.А. Кравчук⁶, В.И. Евдокимов^{6,7}, Н.А. Иванов⁸, А.И. Кавун³, Е.В. Белова^{2,3}, Е.М. Веселовский³, В.А. Милейко^{2,3}, А.А. Трякин⁵, М.Ю. Федянин^{5,9}, В.Н. Галкин¹

¹ Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ ООО «Онкоатлас»; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 4с1А;

⁴ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 141701 Долгопрудный, Институтский переулок, 9;

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁶ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁷ Хозяйственное партнерство «Независимые медицинские партнеры»; Россия, 129281 Москва, Олонецкий пр-д, 4/2;

⁸ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127473 Москва, ул. Достоевского, 31, корп. 1А;

⁹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

Контакты: Татьяна Галютдиновна Антонова tattg@mail.ru

Появление новых таргетных препаратов, поставили перед нами новую проблему правильного их назначения. Селекция пациентов и рациональное использование таргетных агентов, не только позволит добиться высоких результатов в терапии, но предотвратит чрезмерного, и самое главное, не обоснованного назначения препаратов.

Ключевые слова: колоректальный рак, ингибиторы EGFR, мутации

Для цитирования: Антонова Т.Г., Бяхова М.М., Покатаев И.А. и соавт. Гиперселекция пациентов при назначении анти-EGFR-антител. Первые результаты отечественного исследования. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):4–10. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-4-10>

ВВЕДЕНИЕ

Одну из лидирующих позиций по распространенности среди онкологических заболеваний, занимает колоректальный рак, в настоящее время он находится на 3 месте среди всех онкологических заболеваний, и несмотря на успехи в диагностике, около 26% случаев приходится на IV стадию заболевания [1]. Разработка новых препаратов, позволила повысить эффективность химиотерапии, за последнее десятилетие были достигнуты значительные улучшения в показателях ответа на лечение, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [2].

Однако, несмотря на успехи в разработке новых таргетных препаратов, сложная молекулярная гетерогенность данного заболевания до конца не изучена и на сегодняш-

ний день у нас не хватает данных о прогностических биомаркерах, которые позволили бы проводить селекцию пациентов для подбора оптимального таргетного агента [3]. Персонализация терапии представляет особый интерес для повышения эффективности лечения и достижения лучших результатов [4]. Поиску генов резистентности посвящено исследование третьей фазы PRIME. Для оценки эффективности химиотерапии по схеме FOLFOX в комбинации с панитумумабом и без него. В исследовании была показана эффективность только в группе с диким статусом гена RAS [8], что и послужило началом поиска и других генов, и проведение тем самым селекции пациентов для поиска оптимального пациента, наиболее чувствительного к терапии ингибиторами EGFR. Данные которые доступны нам сейчас, убеждают нас в поиске

все новых мутаций и оценке влияния каждой из них на результаты терапии.

Существующие в настоящее время рекомендации, требуют обязательного определения мутации в гене RAS, BRAF, HER 2 neu и MSI, но уже сейчас есть понимание в необходимости проведения более расширенного поиска мутаций, потенциально отвечающих за резистентность к терапии ингибиторами EGFR.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование состоит из 2 этапов. Целью первого этапа являлась ретроспективная оценка встречаемости альтераций, ассоциированных с резистентностью, в образцах пациентов, получавших анти-EGFR терапию при левостороннем раке толстой кишки с диким типом генов RAS и BRAF по результатам ПЦР, определение частоты ложноотрицательных результатов классических мутаций и встречаемость редких мутаций в реальной клинической практике. А также оценка времени до прогрессирования и общей выживаемости в группах в зависимости от результатов NGS диагностики. Во второй части исследования, мы попытаемся проспективно оценить пользу от применения гиперселекции перед назначением таргетной терапии и оценить в последующем время до прогрессирования и общую выживаемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективную часть исследования включались пациенты с морфологическим подтвержденным левосторонним КРР, проходивших лечение на базе ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» г. Москвы, в период с 2019 г. по 2022 г. Все пациенты получали химиотерапию в режиме FOLFIRI/FOLFOX и имели отрицательный статус генов RAS и BRAF по данным ПЦР диагностики. Гистологические блоки пациентов, ретроспективно были протестированы методом высокопроизводительного секвенирования (Соло-тест Атлас) по ТУ 21.20.23-002-91709359-2018, в вариантах исполнения «Соло-тест Атлас 48-а», «Соло-тест Атлас 48-б». ATLAS-48i. ООО «ОнкоАтлас», Россия. Диагностическая панель включала 38 генов (AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ARAF, BRAF, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NRAS, POLE, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RAC1, RAF1, RIT1, ROS1, STK11, TP53), а также микросателлитную нестабильность (MSI).

Проспективная часть исследования стартовала в 02.2024 г. и окончание набора планируется в 12.2026, всего планируется включить 355 пациентов, с метастатическим колоректальным раком левосторонней локализации. У всех пациентов до рандомизации будет определен мутационный статус методом ПЦР. В последующем пациенты методом случайной рандомизации будут разделены на 2 группы:

группа А в которой ингибиторы EGFR (панитумумаб/цетуксимаб) будут назначены в соответствии с отрицательным результатом ПЦР, а NGS будет выполнено ретроспективно, и группа В, в которой сразу после рандомизации будет выполнено NGS тестирование и добавление таргетного препарата будет исходить из результатов тестирования. В случае обнаружения патогенной мутации, к стандартной схеме химиотерапии будет добавлен бевацизумаб, в случае сохранения «дикого» статуса по результатам NGS пациенты будут получать ингибиторы EGFR (рис. 1).

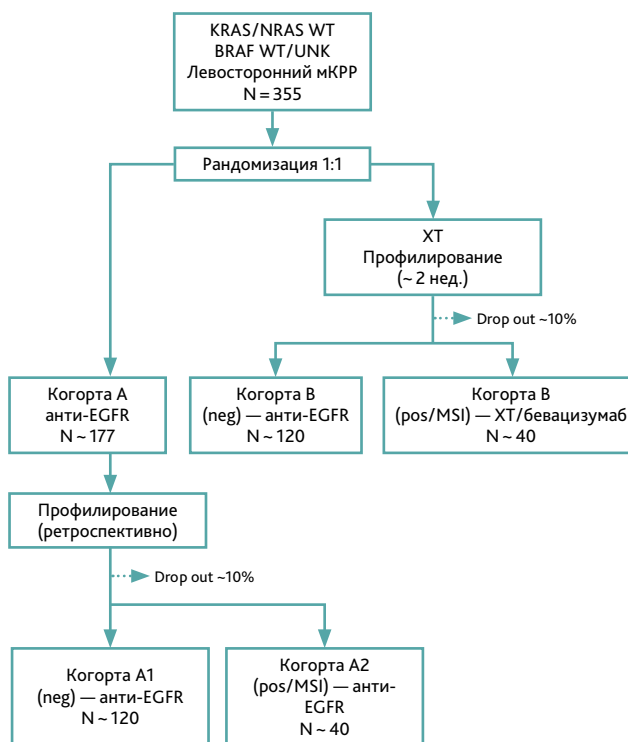


Рисунок 1. Дизайн исследования

В настоящее время идет активный набор в проспективную часть исследования и оценка предварительных результатов по времени до прогрессирования, планируется не ранее 02.2026 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время мы обладаем результатами по ретроспективной части исследования.

В рамках исследования было проанализировано 111 образцов с использованием NGS. На момент включения в данное исследование образцы имели отрицательный статус генов RAS и BRAF, по результатам ПЦР. После проведения NGS тестирования, пациенты были разделены на 2 группы: когорта wt — пациенты без каких-либо патогенных мутаций и когорта mut — пациенты с различными мутациями (табл. 1).

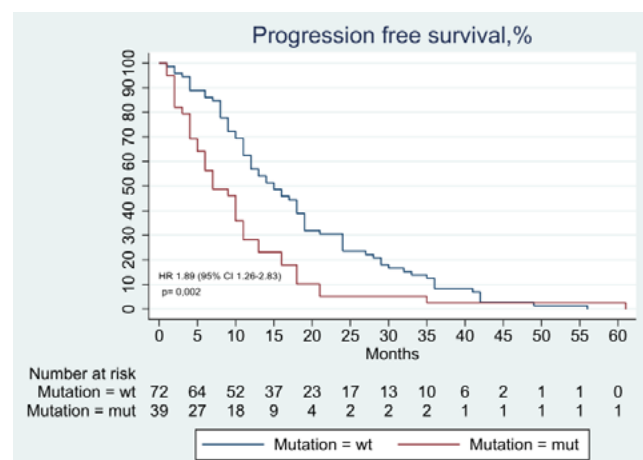
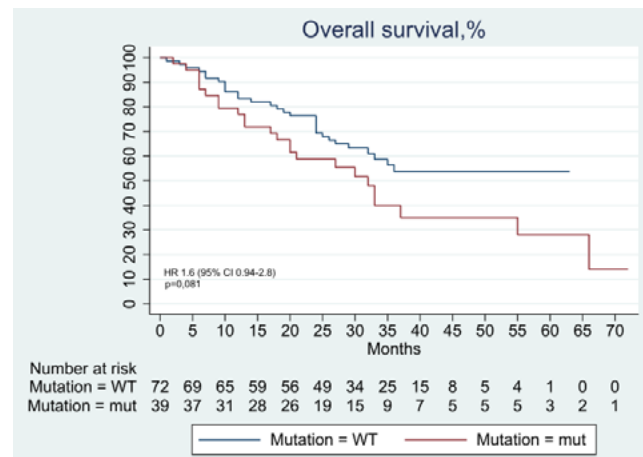
Таблица 1. Характеристика пациентов в когорте дикого типа и когорте с мутациями

	Группа wt (n = 72)	Группа mut (n = 39)	P
Мужской пол, n (%)	41 (56,94%)	21 (53,85%)	0,873 — Хи ²
Женский пол, n (%)	31 (43,06%)	18 (46,15%)	
Возраст:			
Медиана (мин-макс)	62 (32–81)	64 (33–86)	0,6359 (Т-тест)
Метастазы на момент установления диагноза, n (%)	46 (63,89%)	27 (69,23%)	0,680 — Хи ²
Метастазы в печени, n (%)	57 (79,17%)	25 (64,10%)	0,085 — Хи ²
Метастазы по брюшине, n (%)	9 (12,50%)	9 (23,08%)	0,149 — Хи ²
Неудаленная первичная опухоль, n (%)	19 (26,39%)	12 (30,77%)	0,623 — Хи ²
Число органов с метастазами:			
1, n (%)	42 (58,33%)	20 (51,28%)	0,475 — Хи ²
2 или более 1, n (%)	30 (41,67%)	19 (48,72%)	
ЕСОГ n (%):			
0	3 (4,17%)	1 (2,56%)	0,545 — Хи ²
1	57 (80,56%)	28 (71,79%)	
2	11 (15,28%)	10 (25,64%)	
Радикальное хирургическое лечение при метастатическом процессе	38 (55,07%)	21 (53,85%)	0,902 — Хи ²
Анти-EGFR-терапия:			
1 линия	65 (90,2%)	34 (87,1%)	
2 линия	7 (9,7%)	5 (12,8%)	

Таблица 2. Часто встречаемости патогенных мутаций

Altered gene	N (%)
RAS	27 (69,21%)
BRAF	3 (7,68%)
ERBB	4 (10,24%)
PIK3CA	2 (5,12%)
PTEN	2 (5,12%)
MSI	1 (2,56%)

Когорты в обеих группах существенно не отличались по факторам неблагоприятного прогноза. Медиана возраста составила 62 (33–82) года в когорте дикого типа и 64 (35–88) в когорте с мутациями ($p = 0,63$). У 57 (79%) пациентов в когорте дикого типа и 27 (69,2%) пациентов в когорте с мутациями выявлены метастазы в печени ($p = 0,68$). Первичная опухоль на момент начала терапии не была удалена у 19 (26,39%) и 12 (30,77%) пациентов в когортах дикого и мутантного типов ($p = 0,63$). Общее состояние пациентов оценивалось как ECOG 2 у 11 (15,28%) и 10 (25,6%) пациентов когорт дикого и мутантного типов соответственно. Остальные пациенты имели удовлетворительное общее

**Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования (внизу) и общая выживаемость (вверху) от начала терапии анти-EGFR моноклональными антителами в двух когортах пациентов, разделенных по мутационному профилю опухоли**

состояние (ЕСОГ 0–1) на момент начала лечения ($p = 0,54$). Большинство пациентов (90,2% и в 87,1% в когортах дикого и мутантного типов) получали химиотерапию в сочетании с анти-EGFR препаратом (цетуксимабом или панитумумабом) в первой линии лечения.

Группа пациентов с мутациями составила 39 человек (35,13% от всех пациентов, табл. 2). Наиболее частой мутацией по результатам NGS-анализа стала мутация в гене KRAS, которая была выявлена у 24 пациентов (61,53%). При этом классические варианты KRAS были обнаружены в 19 образцах (79% от всех KRAS-положительных образцов), добавочные — в 5 (20,8%). У 3 (7,68%) пациентов обнаружены мутации в гене NRAS, BRAF — у 3 пациентов (7,68%) вариант BRAF I класса. Патогенный вариант PTEN выявлен у 2 пациентов (5,12%) и 1 (2,56%) MSI-положительный образец.

У еще 2 (5,12%) пациентов были выявлены активирующие варианты в 21 экзоне PIK3CA; Активирующий вариант

в гене ERBB2/ERBB3 у 4 пациентов (10,24%). Таким образом, дополнительно к RAS/BRAF пациентам, NGS-тестирование позволяет дополнительно выявить 9% пациентов, для которых анти-EGFR терапия потенциально неэффективна.

В дальнейшем проведен анализ отдаленных результатов лечения в двух когортах на фоне терапии, включавшей анти-EGFR препарат (рис. 2).

Медиана времени до прогрессирования в когорте без мутаций составила 15 месяцев (95% ДИ 11,0–18,0) в когорте мутаций — 7 месяцев (95% ДИ 5,0–10,0) HR 1,88, (95% ДИ 1,25–2,81, $p = 0,002$). Медиана общей выживаемости в когорте без мутаций не достигнута, нижняя граница 95% ДИ также не достигнута, в когорте мутаций медиана составила 32 месяца (95% ДИ 25,0–39,0), HR 1,6 (95% ДИ 0,9–2,7, $p = 0,091$). Выявленная разница по времени до прогрессирования между двумя когортами в 8 месяцев бесспорно подтверждает необходимость расширенного генетического профилирования.

После получения данных результатов в ретроспективной части, в феврале 2024г стартовала 2 часть исследования. Критериями включения в исследование в исследование являлись пациенты с метастатическим левосторонним колоректальным раком (МКРР), с отсутствием мутаций в генах KRAS/NRAS/BRAF по результатам ПЦР исследования, с удовлетворительным соматическим статусом ECOG 0–2 и нормальной функцией показателей внутренних органов. На сентябрь 2025г в проспективной части исследования принимают участие 170 пациентов, из онкологических центров города Москвы: ГБУЗ ГКОБ им С.С. Юдина, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; ГБУЗ МГОБ № 62 ДЗМ. Методом случайной рандомизации пациенты разделены на 2 группы. В настоящее время в группе А — 86 пациентов, в группе В — 58 пациентов и 22 — в группе С (рис. 3).

Набор пациентов продолжается. Получены предварительные результаты по расширенной NGS диагностике, однако первая оценка результатов эффективности терапии

в зависимости расширенного профилирования планируется в первом квартале 2026 г.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день любой специалист начинает подбор и выбор терапии на основании молекулярно-генетического профилирования в зависимости от выявленных активирующих соматических мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF с целью определения подгруппы пациентов, для которых может быть целесообразным добавление к стандартной химиотерапии анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб и панитумумаб) [5,6]. Однако, данные литературы свидетельствуют о том, что и другие биомаркеры могут обуславливать потенциальную неэффективность терапии.

Многочисленные исследования доказали улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов с метастатическим КРР без мутаций в генах RAS и BRAF за счет добавления анти-EGFR моноклональных антител к стандартной химиотерапии при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки [9–11]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы «Цетуксимаб в сочетании с иринотеканом в терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке (CRYSTAL)» сравнивали эффективность и безопасность цетуксимаба в первой линии в сочетании с FOLFIRI по сравнению с монотерапией FOLFIRI; критерии включения не учитывали мутационный статус KRAS/RAS, а были ориентированы на экспрессию EGFR [6]. Ретроспективный анализ пациентов с опухолями экзона 2 KRAS показал, что добавление цетуксимаба к FOLFIRI значительно улучшило выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) и общую частоту ответа (ЧОО) [7]. Открытие мутантного KRAS в качестве предиктора привело к изменению подходов к терапии и побудило исследователей к поиску новых мутаций. В дальнейшем в исследовании TAILOR было показано, что пациенты с опухолями BRAF wt получают более высокую пользу от лечения ингибиторами EGFR, чем пациенты с BRAF-мутированными опухолями [12]. Объединенный анализ рандомизированных исследований CRYSTAL и OPUS также подтвердил плохую прогностическую роль BRAF V600E, которая связана с повышенной смертностью от рака толстой кишки. [13]. Несмотря на значительный прогресс в обнаружении предикторов резистентности, в настоящее время мы не обладаем достаточными знаниями в понимании развития механизмов резистентности и требуется поиск новых биомаркеров. Сигнальный путь PIK3CA/AKT/mTOR связан с несколькими генами, включая EGFR. Примерно 10–20% КРР содержат активирующие мутации PIK3CA, которые в основном происходят в экзонах 9 и 20 и ответственны за отсутствие ответа на анти-EGFR терапию [14,15]. Также мутация PIK3CA связана с более высокой смертностью от рака толстой кишки по сравнению с пациентами с опухолями дикого типа [16].

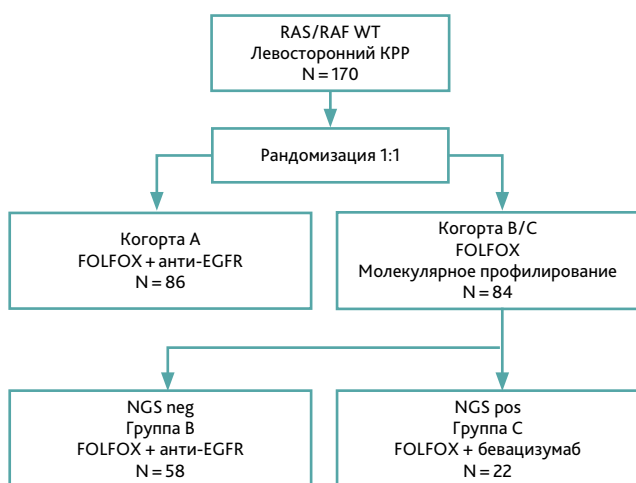


Рисунок 3. Проспективная часть

Сигнальный путь PIK3CA также может быть активирован потерей PTEN, которая обнаруживается в 30% случаев KPP и связана с отсутствием объективного ответа опухоли и ухудшением ОВ у пациентов с опухолями KRAS wt, получавших лечение с ингибиторами EGFR [17]. Не так давно были опубликованы данные о других потенциально важных биомаркерах, которые могут обуславливать неэффективность таргетной терапии анти-EGFR моноклональными антителами. В ретроспективно выполненном поданализе рандомизированного исследования VALENTINO использование расширенного геномного профилирования опухолей пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций RAS/BRAF, устойчивых к анти-EGFR терапии моноклональными антителами, позволило выявить дополнительные драйверные альтерации, такие как HER2/MET амплификации, ALK/ROS1/NTRK1–3/RET перестройки, мутации в генах ERBB2, PIK3CA, PTEN, AKT1, а также мутации в генах RAS с низким уровнем VAF [18]. У пациентов, ответивших на лечение анти-EGFR моноклональными антителами, не были выявлены альтерации в вышеперечисленных генах. PARADIGM было одним из первых рандомизированных проспективных исследований III фазы, сравнившим в первой линии химиотерапию с бевацизумабом и панитумумабом у пациентов с метастатическим колоректальным раком и диким типом генов RAS [20]. В биомаркерном анализе PARADIGM оценивалась связь между альтерациями генов в циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК) и результатами эффективности, при этом основное внимание уделялось широкой панели изменений генов, связанных с устойчивостью к анти-EGFR моноклональным антителам, включая мутации KRAS, NRAS, PTEN и внеклеточного домена EGFR, амплификации HER2 и MET, а также перестроек ALK, RET и NTRK1. Последующий поданализ продемонстрировал преимущество панитумумаба над бевацизумабом по общей выживаемости только в когорте пациентов, не имевших других мутаций резистентности [21].

В ретроспективной части нашего исследования оценена частота мутаций резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов с метастатическим KPP и диким типом генов RAS по данным стандартного ПЦР-теста, получавшим химиотерапию в сочетании с анти-EGFR терапией. Мы выявили, что опухоли 36,9% пациентов имели мутации, потенциально ответственные за устойчивость к анти-EGFR терапии. Среди данных мутаций преобладали мутации KRAS, NRAS и BRAF. Причем классические мутации, обычно входящие в ПЦР-панель были выявлены в 59% случаев. Все случаи выявления классических мутаций были повторно оценены методом ПЦР. Для 16 (51,6%) RAS/BRAF p. V600E-положительных пациентов (12 KRAS +, 2 NRAS +, 2 BRAF +) при повторном анализе наблюдалось 100% совпадение ПЦР и NGS, что возможно, могло быть связано с лабораторными ошибками на момент диагностики. Остальные 41% мутаций включали неклассические мутации KRAS, BRAF, а также мутации в генах PTEN, PIK3CA, ERBB2, ERBB3. У этих пациентов показано, что безрецидивная выживаемость хуже, чем у пациентов с отсутствием мутаций. Это также подтверждается данными мировой литературы.

В своей работе нам удалось продемонстрировать негативное прогностическое значение мутаций, выявляемых методом NGS у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших режимы химиотерапии с анти-EGFR препаратами, кроме того, дополнительно были выявлено 16 (14%) случаев ложноотрицательных ответов. Несомненным преимуществом проспективной части исследования будет изучение предиктивного значения NGS-основанной тест-системы в отношении эффективности анти-EGFR терапии перед выбором таргетного агента. Наличие случайной рандомизации и группы контроля позволит сделать суждение о предиктивной роли отдельных мутаций в отношении терапии EGFR-ингибиторами, персонализировать терапию и избежать чрезмерного и необоснованного назначения препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)
2. de Gramont A., Figer A., Seymour M., et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938–2947. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>
3. Martini G., Troiani T., Cardone C., et al. Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. *World J Gastroenterol* 2017;23(26):4675–4688. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i26.4675>
4. Shuford R.A., Cairns A.L., Moaven O. Precision Approaches in the Management of Colorectal Cancer: Current Evidence and Latest Advancements Towards Individualizing the Treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3481. <https://doi.org/10.3390/cancers12113481>

5. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(23):2392–2401. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105>
6. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(4):529–536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5314>
7. Van Cutsem E., Köhne C.H., Hitre E., et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–1417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>
8. Lindskog M., Tavelin B., Lundström S. Old age as risk indicator for poor end-of-life care quality - a population-based study of cancer deaths from the Swedish Register of Palliative Care. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1331–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.001>
9. Kim T.W., Elme A., Kusic Z., et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115(10):1206–1214. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.309>
10. Cianchi F., Cortesini C., Schiavone N., et al. The role of cyclooxygenase-2 in mediating the effects of histamine on cell proliferation and vascular endothelial growth factor production in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(19 Pt 1):6807–15. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0675>
11. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275>
12. Qin S., Li J., Wang L., et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. *J Clin Oncol* 2018;36(30):3031–3039. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.3183>
13. Bokemeyer C., Van Cutsem E., Rougier P., et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.057>
14. De Roock W., De Vriendt V., Normanno N., et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(6):594–603. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70209-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70209-6)
15. Karakas B., Bachman K.E., Park B.H. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *Br J Cancer* 2006;94(4):455–9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>
16. Liao X., Morikawa T., Lochhead P., et al. Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2257–68. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2410>
17. Seymour M.T., Brown S.R., Middleton G., et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):749–59. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70163-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70163-3)
18. Morano F., Corallo S., Lonardi S., et al. Negative hyperselection of patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer who received panitumumab-based maintenance therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3099–3110. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01254>
19. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738–746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9). Erratum in: *Lancet Oncol* 2016;17(10):e420. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30463-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30463-6)
20. Watanabe J., Muro K., Shitara K., et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329(15):1271–1282. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4428>. Erratum in: *JAMA* 2023;329(24):2196. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10533>
21. Shitara K., Muro K., Watanabe J., et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(3):730–739. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02791-w>
22. Salikhova D.I., Golovicheva V.V., Fatkhudinov T.K., et al. Therapeutic efficiency of proteins secreted by glial progenitor cells in a rat model of traumatic brain injury. *Int J Mol Sci* 2023;24(15):12341. <https://doi.org/10.3390/ijms241512341>

ВКЛАД АВТОРОВ

М. М. Бяхова, И. А. Покатаев, М. В. Иванов, М. Ю. Федянин, А. А. Трякин: дизайн исследования и контроль результатов исследования, анализ и интерпретация результатов;

М. М. Бяхова, И. А. Покатаев, М. В. Иванов, Т. Г. Антонова, А. Б. Семенова, Г. Г. Макиев, Д. А. Кравчук, В. И. Евдокимов, Е. А. Большакова, О. А. Стативко, Н. А. Иванов, Е. С. Кузьмина, М. А. Лядова, М. В. Носова, А. А. Лебедева, Е. В. Белова, Е. М. Веселовский: сбор и обработка материалов исследования, проведение исследования, анализ и интерпретация результатов;

М. М. Бяхова, Т. Г. Антонова, И. А. Покатаев: анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста

Конфликт интересов. Лебедева А. А., Иванов М. В., Григорьева Т. В., Кавун А. И., Белова Е. В., Веселовский Е. М., Милейко В. А. являются сотрудниками ООО «Онкоатлас». Остальные авторы работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Московского центра инноваций в здравоохранении (№ 2102–2/23).

ORCID АВТОРОВ

Антонова Татьяна Галяутдиновна
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>

Бяхова Мария Михайловна
<https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Семенова Анна Борисовна
<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Большакова Елена Алексеевна
<https://orcid.org/0009-0000-0321-618X>

Стативко Олеся Алексеевна
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Носова Маргарита Владимировна
<https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>

Лебедева Александра Артёмовна
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>

Кузьмина Евгения Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>

Лядова Марина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Макиев Георгий Георгиевич
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>

Кравчук Дарья Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-8780-6159>

Евдокимов Владимир Игоревич
<https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>

Кавун Александра Ивановна
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>

Белова Екатерина Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>

Веселовский Егор Михайлович
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>

Милейко Владислав Айкович
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>

Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Иванов Никита Андреевич
<https://orcid.org/0000-0002-7764-159X>

Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Галкин Всеволод Николаевич
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-11-30>

Механизмы резистентности к иммунотерапии при MSI фенотипе

М.Ю. Федянин*ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;**ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;**ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8***Для корреспонденции:** Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru**Цель:** Обобщить современные представления о механизмах первичной и приобретённой резистентности к ингибиторам контрольных точек (ИКТ) при колоректальном раке (КРР) с dMMR/MSI.**Материалы и методы:** Нарративный обзор рецензируемой литературы и результатов клинических исследований ИКТ, включающий молекулярно-генетические, иммунологические, морфологические и микробиотические маркеры резистентности.**Результаты:** Резистентность при КРР с dMMR/MSI имеет многофакторную природу, к которой можно отнести дефекты антигенной презентации ($\beta 2$ -микроглобулин, компоненты APM, HLA), нарушения сигнального пути IFN- γ /JAK-STAT, гиперактивность WNT/ β -катенина, TGF- β -опосредованный сигналинг и ремоделирование стромы, а также особенности транскриптомных подтипов. Вклад микроокружения включает накопление Treg, MDSC, нейтрофилов и M2-макрофагов, активацию фибробластов, ангиогенез и особенности метаболизма опухолевых клеток, а также экспансию дополнительных иммунных контрольных точек (LAG-3, TIM-3, TIGIT, IDO1), снижающих эффективность PD-1-блокады. На уровне биомаркеров значимы: вариабельность TMB и степень выраженности MSI, результаты Immunoscore, морфологические признаки (например, наличие муцинозного компонента в опухоли), а также генетических причин развития MSI. Микробиота (в том числе *F. nucleatum*) ассоциирована с особенностями микроокружения опухоли и чувствительностью к ИКТ. Перспективные пути преодоления резистентности включают ко-блокаду PD-1 с CTLA-4 или LAG-3, сочетание с анти-VEGF-терапией и ингибиторами TGF- β , воздействие на миелоидные клетки, модуляцию микробиоты и новые таргетные подходы (например, ингибирование WRN).**Заключение:** Несмотря на высокую иммуногенность MSI-ассоциированного КРР, резистентность остаётся существенной клинической проблемой и требует стратификации по совокупности геномных, транскриптомных и иммунных признаков. Наиболее перспективной видится персонализированная комбинационная иммунотерапия на основе интегральной оценки антигенпрезентирующей функции, интерферонового сигналинга, микроокружения, морфологии, микробиоты и клинических признаков.**Ключевые слова:** MSI, dMMR, колоректальный рак, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, резистентность, микроокружение опухоли**Для цитирования:** Федянин М.Ю. Механизмы резистентности к иммунотерапии при MSI фенотипе. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):11–30. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-11-30>

ВВЕДЕНИЕ

Микросателлитная нестабильность (MSI) является отражением наличия нарушений в системе репараций по типу неспаренных оснований (MMR). Данные нарушения встречаются у 15% пациентов с резектабельными стадиями [1] и только от 3% до 5% случаев метастатического колоректального рака (мКРР) [2]. Микросателлитная нестабильность может возникать как вследствие спорадических изменений, так и наследственных причин.

Один из восьми случаев КРР со спорадическим dMMR/MSI развивается в результате гиперметилирования промотора гена гомолога 1 (MLH1) MutL [3]. Наследственные случаи в основном связаны с синдромом Линча (СЛ) и являются результатом герминальных мутаций в одном из генов MMR, таких как *MLH1*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6* или мутации гена *EPCAM*. КРР с dMMR/MSI обычно демонстрируют специфические опухолевые характеристики: женский пол, склонность к локализации первичной опухоли в правых отделах толстой кишки, чаще наблюдается поражение

брюшины, муцинозный характер опухоли, высокая степень злокачественности, низкая дифференцировка, высокая частота мутаций гена *BRAF* [4].

Генетически при нарушениях в системе MMR развивается гипермутированный фенотип опухолей, приводящий к высокой мутационной нагрузке (ТМВ), образованию высокоиммунных неоантигенов как следствие накопления в процессе репликации клеток большого количества делеций, вставок и мутаций со сдвигом рамки считывания. Накопление опухоль-ассоциированных неоантигенов способствует идентификации опухолевых клеток иммунной системой [5,6]. Эта гипотеза была подтверждена в контролируемой мышинной сингенной модели КРР. Путем генетической инактивации репарации неспаренных оснований в клеточной линии рММР, исследователи показали, что потеря MMR вызывает гипермутированный статус опухоли, связанный с повышенной нагрузкой опухолевых неоантигенов. В свою очередь, это запускало долгосрочный иммунный ответ [7]. Кроме этого, экспрессия нестабильных промежуточных продуктов ДНК в опухолевых клетках с dMMR/MSI активирует передачу сигналов cGAS-cGAMP-STING, индуцируя выработку интерферонов I типа, IL-6 и TNF. Они, в свою очередь, активируют врожденный и приобретенный иммунитет за счет рекрутирования Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток (АПК) в микроокружение, усиления поглощения и презентации неоантигенов, а также активации Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах [8].

Процесс канцерогенеза данного подтипа опухолей можно изучать у пациентов с синдромом Линча. Следует отметить, что полипы, ассоциированные с СЛ, и нормальный эпителий толстой кишки обычно характеризуются низкой мутационной нагрузкой и соответственно низкой представленностью неоантигенов, однако демонстрируют иммунный характер микроокружения, включающий инфильтрацию CD4+ Т-клетками, экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-12) и иммунных контрольных точек LAG3 и PD-L1, что указывает на раннюю иммунную реакцию. Если же в клетках полипа при СЛ также выявляется dMMR, то в таких клетках определялась и высокая частота мутаций и неоантигенов, сравнимая с гипермутированными злокачественными опухолями, и также детектировалась экспрессия CTLA-4 [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что презентация неоантигенов, иммунная активация и последующий иммунный надзор или уклонение от него могут происходить уже на ранних стадиях канцерогенеза. Дополнительным подтверждением ранней иммунной активации при СЛ служит высокая инфильтрация неизменной слизистой толстой кишки пациентов без опухоли иммунными клетками, включая CD45+, CD8+, естественные киллеры (NK), дендритные, тучные и В-клетки, зачастую в более высоких количествах, чем в удаленных от опухоли участках слизистой у пациентов с КРР без СЛ [10]. Примечательно, что плотность CD3+ Т-клеток у пациентов с СЛ без опухолей коррели-

ровала с удлинением временем до развития заболевания, что предполагает роль Т-клеток в модуляции в неизменной слизистой риска возникновения злокачественных новообразований. Кроме того, наблюдалось увеличение количества FOXP3-положительных регуляторных Т-клеток (Tregs), обладающих иммуносупрессивными свойствами и выявленных в нормальной слизистой СЛ пациентов как с КРР, так и без него, по сравнению с контрольными образцами без СЛ. Также CD8+ Т-клетки в нормальной слизистой у пациентов с СЛ демонстрировали фенотип истощения, что вместе свидетельствует о раннем формировании иммунных регуляторных механизмов, потенциально способствующих прогрессированию опухоли [10].

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) изменило лечение метастатического КРР с dMMR/MSI. В клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-177 и исследовании III фазы CHECKMATE-8HW показатели контроля заболевания составили 65% при использовании пембролизумаба и 84% при комбинированном лечении ниволумабом и ипилиумабом. Однако, несмотря на такую эффективность, около 30–40% пациентов с dMMR/MSI прогрессируют в процессе терапии ИКТ, а около 20–25% проявляют первичную резистентность к данному классу препаратов [11,12]. Причины отсутствия ответа у некоторых пациентов остаются неясными, при этом одним из соображений является возможная лабораторная ошибка трактовки статуса dMMR/MSI [13]. В качестве примера — в исследовании CHECKMATE-142 разрешили включать пациентов по результатам тестирования локальной лаборатории. В дальнейшем при перепроверке результатов тестирования в центральной лаборатории практически у 18% пациентов выявлен MSS фенотип. При этом следует отметить, что гетерогенность статуса MSI между первичной опухолью и метастазами КРР наблюдается редко [14].

Тем не менее, даже принимая во внимание ошибки в тестировании вопросы наличия первичной и вторичной резистентности к ИКТ при КРР с dMMR/MSI остаются. Данный обзор литературы направлен на понимание механизмов потенциальной резистентности или, другими словами, механизмов уклонения от иммунного ответа при применении ИКТ при dMMR/MSI КРР.

КОМПОНЕНТЫ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В УКЛОНЕНИИ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА

Опухолевое микроокружение содержит различные иммунные клетки, такие как CD4+ и CD8+ Т-клетки, натуральные киллеры, регуляторные Т-клетки (Tregs) и миелоидные супрессорные клетки (МДСК). Т-лимфоциты, особенно CD8+ цитотоксические Т-клетки и CD4+ хелперные Т-клетки, играют решающую роль в формировании противоопухолевого ответа. Тем не менее, активация этих

T-клеток может негативно регулироваться молекулами иммунных контрольных точек, такими как цитотоксический антиген T-лимфоцитов 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), иммуноглобулин T-клеток и домен, содержащий муцин 3 (TIM-3), а также ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) [15]. Это негативное регулирование может привести к иммунной толерантности и истощению T-клеток, снижая эффективность иммунного противоопухолевого ответа.

Сравнение KPP с dMMR/MSI и с нормальной функцией этой системы (pMMR) показало, что основное отличие в иммунном составе опухолей заключается в количестве и состоянии T-клеток [16]. В соответствии с большей иммуногенностью dMMR опухолей, эти T-клетки характеризовались активностью цитотоксических функций (экспрессия гранулина, гранзима B, перфорина). При этом в некоторых dMMR опухолях были обнаружены участки, в которых T-клетки, продуцирующие интерферон- γ , формировали очаги вместе с миелоидными клетками, экспрессирующими интерферон-индуцируемые гены (ISG) и рецепторы CXCR3L, создавая среду, способствующую привлечению лимфоцитов. Это приводило к инфильтрации опухолей с dMMR CXCL13 + T-клетками — маркер T-клеток, которые реактивны к опухолевым антигенам [10,17,18], — а также PDCD1 (PD-1) + $\gamma\delta$ -подобными T-клетками, что потенциально должно усиливать противоопухолевый ответ. Следовательно, присутствие таких воспалительных иммуногенных очагов, вероятно, играет роль в регуляции T-клеточного ответа и общей противоопухолевой иммунной активности в опухолях с dMMR.

Однако персистирующая воспалительная сигнализация в таких опухолях может способствовать и развитию иммуносупрессии — через индуцированное IFN- γ повышение экспрессии иммунных контрольных точек и привлечение иммуносупрессивных стромальных клеток и миелоидных клеток (фибробластов, нейтрофилов, макрофагов) по градиентам цитокинов (CCL2, CCL7, VEGF, IL-10, TGFB, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IL1B, CCL20) [19,20]. Особенно в опухолях с dMMR наблюдалась пространственная корреляция ISG-сигнатур с молекулами тормозного действия — IDO1, PD-1, PD-L1, Tim3. Кроме того, такие опухоли были обогащены воспалительными фенотипами фибробластов, экспрессирующих металлопротеиназы (MMPs), известные своей ролью в ангиогенезе и ремоделировании тканей. Активированные фибробласты могут продуцировать IL-17, стимулирующий дальнейший рост опухоли [21,22].

В целом, эти данные показывают, что в MSI-ассоциированных опухолях может формироваться мощный противоопухолевый иммунный ответ, но при этом появляются иммуносупрессивные воспалительные очаги, которые ослабляют иммунный ответ против опухоли. Вопрос о точном времени появления этих механизмов иммунного уклонения остается открытым. Ниже рассмотрено более подробно влияние компонентов микроокружения на резистентность к ИКТ.

Регуляторные T-клетки

Tregs играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, ограничивая цитотоксическое воздействие эффекторных T-клеток [23]. Они достигают этого за счет высвобождения ингибирующих цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 10 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), или за счет модуляции антигенпрезентирующих клеток посредством экспрессии CTLA-4 или LAG-3 [24]. Тем не менее, их роль при KPP до сих пор неясна из-за противоречивых выводов об их прогностической значимости. Например, Vlad с соавторами обнаружили, что присутствие Tregs в опухолях толстой кишки было связано с улучшением выживаемости [25]. Напротив, Waniczek с соавторами опубликовали данные, что высокая инфильтрация опухоли Treg была связана с низкой выживаемостью без признаков болезни и общей выживаемостью [26]. Хотя эти результаты были получены в основном при анализе пациентов с опухолями с MSS фенотипом, эти данные говорят о разнообразии Tregs, которые включают как активированные, так и несупрессивные подтипы.

Эти подтипы состоят из CD45RA+/FOXP3- Treg-клеток и провоспалительных CD45RA-FOXP3+ Treg-клеток [27]. Saito с соавторами обнаружили, что высокая экспрессия FOXP3 была связана с худшим прогнозом у пациентов с KPP, при этом инфильтрирующие опухоль Tregs, в первую очередь, относились к группе CD45RA-FOXP3+ [28]. С другой стороны, в опухолях толстой кишки с dMMR/MSI фенотипом отмечается увеличение инфильтрации опухолей FOXP3-положительными клетками [29], что с одной стороны может говорить об ускользании от иммунного воздействия, но может является не критичным для действия ИКТ. Тем не менее, полученные результаты легли в основу попыток воздействия на данный класс клеток с целью преодоления резистентности к ИКТ. Например, было показано, что антитела против IL-10 увеличивают присутствие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) и способствуют гибели опухолевых клеток *in vitro* [30].

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения

Миелоидные клетки супрессоры (МДСК) представляют собой гетерогенную популяцию иммунных клеток миелоидной линии и могут подавлять противоопухолевый иммунитет с помощью различных механизмов [31]. В частности, МДСК производят ферменты, такие как синтаза оксида азота и аргиназа-1, которые истощают содержание L-аргинина в клетках, аминокислоту, необходимую для нормального функционирования T-клеток и T-клеточного рецептора [32,33]. Это истощение ухудшает иммунный ответ против опухолей. Колонистимулирующие факторы роста (G-CSF и GM-CSF) индуцируют повышенный гликолиз, активность в пентозофосфатном пути и цикле Кребса, а также повышенный уровень холестерина. Поскольку холестерин необходим для дифференцировки воспали-

тельных макрофагов и дендритных клеток и способствует антигенпрезентирующей функции, можно предположить, что метаболическое перепрограммирование и дифференцировка эффекторных миелоидных клеток могут быть одним из ключевым механизмом противоопухолевого иммунитета, опосредованного применением ИКТ [19]. Также есть основания полагать, что МДСК могут стимулировать активацию Tregs за счет высвобождения цитокина IL-10 [34], что приводит к иммуносупрессии.

Несмотря на более высокую распространенность внутриопухолевых Tregs и МДСК в опухолях толстой кишки с MSS фенотипом [35], опухоли с dMMR/MSI могут быть более восприимчивы к эффектам этих иммуносупрессивных клеток. Примечательно, что по сравнению с pMMR, опухоли dMMR отличались большей экспрессией хемокинов, привлекающих моноциты и нейтрофилы, а также аларминов *S100A8* и *S100A9*, которые могут опосредовать иммуносупрессию за счет усиления накопления МДСК со способностью ингибировать Т-клетки [36] и секретировать супрессивные цитокины IL-10 и TGF- β [37].

В тех участках опухолей, в которых Tregs и тучные клетки колокализировались друг с другом отмечается сниженная экспрессия MHC-I и плохая инфильтрация CD8 + , Granzyme B + Т-лимфоцитами, что ассоциировалось с резистентностью к лечению анти-PD-1. Исследования 2D и 3D моделей кокультур показали, что тучные клетки человека способствуют росту КРР за счет увеличения продукции цитокинов (CCL15 или SCF) и стимуляции TLR2 [38].

Эти данные демонстрируют, что миелоидные программы изменяются в опухолях с dMMR/MSI, что, вероятно, способствует ускользанию от иммунитета во время прогрессирования опухоли. Истощение иммуносупрессивных опухоль-ассоциированных миелоидных клеток является привлекательным терапевтическим подходом для стимулирования противоопухолевого иммунного ответа. Однако, такие ингибиторы проявили минимальные терапевтические возможности, и остается неясным, могут ли эти методы лечения восстановить чувствительность к ИКТ.

Нейтрофилы

Воспалительная реакция также ассоциирована с наличием нейтрофилов в микроокружении. В исследовании *Sui Q* с соавторами показано, что при КРР с dMMR/MSI как местные воспалительные изменения, так и признаки системной воспалительной реакции (отношение нейтрофилов к лимфоцитам — $NLR > 3$) связаны с иммуносупрессивным микроокружением и низким ответом опухоли на ИКТ [39]. Хотя нейтрофилы могут активироваться при воспалении, исследования показывают, что нейтрофилы в опухолях функционально отличаются от своих периферических аналогов в кровотоке [40]. Кроме того, несколько типов клеток в опухолевом микроокружении могут вносить свой вклад в пул цитокинов, включая G-CSF, GM-CSF, CXCR2 лиганды и IL17, которые активируют нейтрофилы

[41]. Таким образом, считается, что инфильтрирующие опухоль нейтрофилы вносят большой вклад в иммуносупрессию, чем периферические нейтрофилы.

В ответ на гипоксию и специфические цитокины миелоидные клетки экспрессируют повышенные уровни лигандов CTLA-4 и других ингибиторов иммунных контрольных точек. Лиганды CTLA-4, такие как молекулы B7, также высоко экспрессируются в дендритных клетках. В Т-клетках CTLA-4 (ингибитор) и CD28 (активатор) существуют как гомодимеры, способные связываться с CD80/CD86 через один и тот же внеклеточный мотив. Ряд исследователей утверждают, что активация CD80 в нейтрофилах может способствовать активации Т-клеток путем взаимодействия с CD28 [42], в то время как другие предполагают, что CTLA-4 обладает значительно более высоким сродством и авидностью с CD80/CD86, тем самым вытесняя CD28 и просто не позволяя ему оказывать свой стимулирующий сигналинг [43]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что взаимодействие CTLA-4 и CD80/CD86 в наибольшей степени способствует истощению Т-клеток в воспалительных условиях. А эксперименты *in vitro* показывает, что нейтрализация CD80 и CD86 может снижать ингибиторную функцию нейтрофилов в отношении Т-клеток.

Опухоль-ассоциированные макрофаги

Опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ) обычно обнаруживаются в микроокружении солидных опухолей и могут быть классифицированы на подтипы М1 (провоспалительные) и М2 (противовоспалительные) [44]. Макрофаги М1, обычно активируемые интерфероном- γ (ИФН- γ) или фактором некроза опухоли, обладают цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток. IL-4 является одним из нескольких цитокинов, ответственных за активацию макрофагов М2, которые проявляют противовоспалительные и проопухолевые характеристики [45]. В отношении микроокружения опухоли ТАМ М2 способны ингибировать миграцию и цитотоксичность CD8+ Т-лимфоцитов за счет повышения экспрессии PD-L1/PD-L2, активности ферментов аргиназы (ARG1) и синтазы оксида азота 2 (NOS2), а также за счет привлечения регуляторных Т-клеток (Tregs). Это состояние поляризации не является постоянным, что позволяет макрофагам переключаться между фенотипами М1 и М2 [46].

Роль макрофагов в развитии КРР обсуждается, при этом некоторые исследования связывают высокую плотность ТАМ с улучшением исходов болезни [47], а другие показывают противоположные результаты [48]. Исследования опухолей с dMMR/MSI показали более высокое содержание в микроокружении ТАМ М1 фенотипа и повышенные уровни экспрессии PD-L1 на макрофагах М2 во фронте инвазии по сравнению с опухолями MSS [49]. В настоящий момент изучаются следующие стратегии воздействия на ТАМ: ингибирование рекрутинга ТАМ, перепрограммирование проопухолевых макрофагов

M2 на противоопухолевый фенотип M1 или комбинация того и другого [51]. Однако пока эти работы не увенчались клиническим успехом.

Опухоль ассоциированные фибробласты

Опухолевая строма, включающая опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs) и внеклеточный матрикс (ECM), играет одну из ключевых ролей в инициации, прогрессии, метастазировании и резистентности к терапии при КРР [52]. CAFs влияют на привлечение иммунных клеток и регулируют врожденный и адаптивный иммунитет посредством продукции цитокинов и хемокинов, включая TGF- β [53], активация которого в микроокружении опухоли оказывает выраженное иммуносупрессивное действие. CAFs также препятствуют миграции CD8 + Т-клеток в опухоль [54,55], что способствует резистентности к ИКТ. Аналогично, ECM способствует привлечению иммуносупрессивных клеток (Tregs, TAMs) и блокирует рекрутирование противоопухолевых иммунных клеток.

Влияние метаболизма опухолевых клеток на микроокружение

Метаболизм опухоли также важен для иммунного уклонения. Лактат, ключевой продукт эффекта Варбурга, является сильным ингибитором CD8 + Т-лимфоцитов [55]. Лактат способствует поляризации макрофагов в иммуносупрессивный M2 фенотип и изменяет метаболизм Tregs, позволяя им сохранять активность при низком уровне глюкозы [56]. У пациентов с MSI-ассоциированным КРР наблюдается выраженный эффект Варбурга и обратная связь между гликолизом и инфильтрацией CD8 + Т-клетками. Гипоксия индуцирует экспрессию эктонуклеотидаз CD39 и CD73, катализирующие превращение АТФ в аденозин, который также является сильным иммуносупрессантом [57,58]. Эти данные подчеркивают роль метаболизма опухоли в механизмах иммунного уклонения.

МЕХАНИЗМЫ УКЛОНЕНИЯ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИКТ

Первоначальный иммунный ответ врожденной и адаптивной иммунной системы на опухолевые антигены называется фазой элиминации. За этим следует фаза равновесия, которая описывает состояние равновесия между персистенцией опухолевых клеток и их разрушением иммунной системой [59]. Возможные механизмы иммунологического ускользания могут быть на любом из этапов и включают, как изменения в антигенпрезентирующем механизме (АПМ), развитии иммунотолерантного опухолевого микроокружения, так и повышение экспрессии молекул иммунных контрольных точек.

Процесс презентации антигенов

В АПМ ключевую роль играют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I типа, поскольку они способствуют распознаванию антигена Т-лимфоцитами. Они экспрессированы на поверхности почти всех ядро-содержащих клеток [60]. Белок МНС-I типа состоит из тяжелой цепи, кодируемой генами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) А, В или С на хромосоме 6, и непалиморфной легкой цепи, кодируемой геном бета2-микроглобулина (β 2M), расположенного на хромосоме 15 [61]. Генетические изменения, включая мутации и потерю гетерозиготности, а также нарушения в сборке или распаде комплекса МНС, могут приводить к снижению его экспрессии на поверхности клетки [62]. Это может позволить опухолевым клеткам уклоняться от обнаружения иммунной системой (рис. 1). При dMMR/MSI в 11% образцах первичной опухоли выявляется потеря гена β 2M, а в 55% наблюдаются изменения внутри АПМ [63]. В случаях dMMR/MSI около 20% опухолей имеют мутации в HLA-A, — В или -С [64]. В случаях синдрома Линча этот процент возрастает до 50% [65]. Тем не менее, повышенная частота мутаций в этих генах может быть связана лишь с гипермутантным статусом, присущим опухолям с dMMR/MSI, но не оказывать влияние на чувствительность к ИКТ [66].

Изменения или потеря гетерозиготности β 2M были описаны как возможные механизмы (приобретенной) резистентности к ИКТ при меланоме [67] и раке легкого [68]. Тем не менее, доказательства в отношении КРР с dMMR/MSI фенотипом более неоднозначны. Несмотря на то, что устойчивость к ИКТ в некоторых исследованиях была связана с изменениями в β 2M [69], мутации β 2M или отсутствие экспрессии β 2M не обязательно исключают ответ на ИКТ при данном типе опухолей. Несмотря на ожидаемый дефицит антигенной презентации, большинство β 2M-дефицитных опухолей толстой кишки с dMMR/MSI достигают клинической пользы от терапии ИКТ [70]. Одно из объяснений заключается в том, что β 2M может быть получен из других клеток при межклеточных взаимодействиях. Другое — участие иммунных эффекторных клеток, отличных от CD8 + Т-лимфоцитов в ответе на лечение. Так, в исследовании de Vries с соавторами было продемонстрировано, что ключевыми эффекторами иммунотерапии при опухолях с dMMR с дефектами МНС-I являются γ delta Т-клетки [71]. При действии ингибиторов ИКТ существенно увеличивалась инфильтрация γ delta Т-клетками именно при β 2M-дефицитных опухолях с dMMR, при этом увеличивалась экспрессия PD-1, цитотоксических молекул и иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров. Кроме того, NK и CD4 + Т-клетки также могут играть важную роль в противоопухолевом действии при dMMR и дефиците МНС-I. Так в мышиных моделях опухолей с β 2M -/- и dMMR фенотипом эксперименты по истощению субпопуляции Т-клеток показали, что CD4 + , но не CD8 + , Т-лимфоциты необходимы для эффективности блокады контрольных

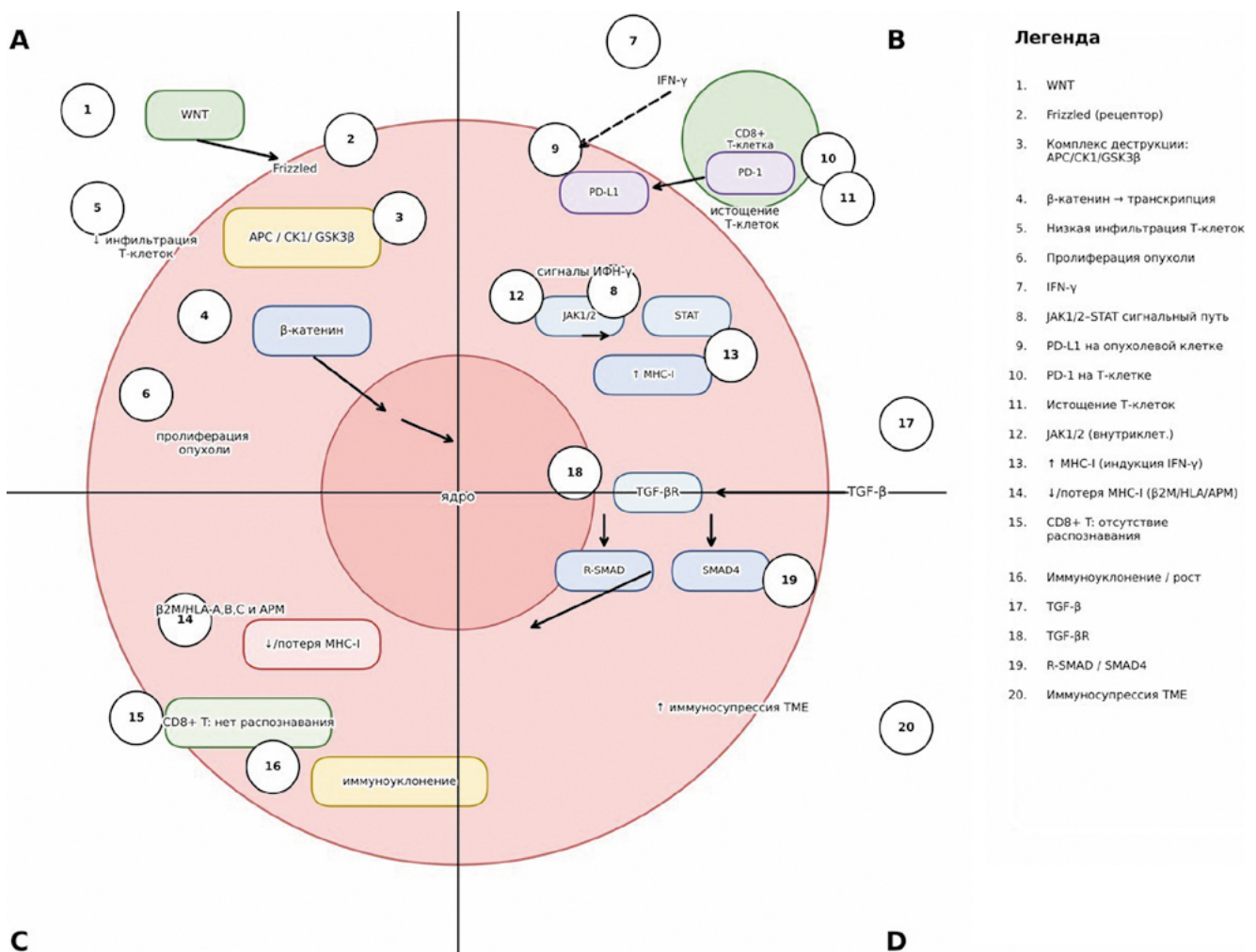


Рисунок 1. Факторы, связанные с резистентностью к ИКТ. (А) Сигнальный путь WNT/β-катенина: потеря гена аденоматозного полипоза кишки (APC) приводит к повышению уровня β-катенина и активации сигнального пути WNT, что впоследствии приводит к изменению Т-клеточного ответа, значительному снижению инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и пролиферации опухоли; (В) Передача сигналов интерферона-γ (ИФН-γ): ИФН-γ способствует апоптозу опухолевых клеток и усиливает экспрессию основного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I) и лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1) за счет действия JAK киназ; (С) Антигенпрезентирующий механизм (АПМ): (1) внутриопухолевые механизмы, такие как мутации, потеря гетерозиготности (LOS) или делеции в гене β2M, а также в генах HLA-A, -В и -С, запускают потерю MHC-I; (D) Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β): Мутации либо в рецепторе TGF-β, либо в его нижележащей мишени, SMAD4, могут привести к резкому повышению уровня TGF-β. Повышенный уровень TGF-β может привести к истощению Т-клеток и вызвать резистентность к ИКТ (создано ChatGPT 5.0).

точек (анти-PD-1 + анти-CTLA-4) [72]. Тем не менее, механизмы противоопухолевого иммунитета, вызванного CD4 + Т-клетками, в ответ на применение ИКТ при опухолях с dMMR и с дефицитом MHC-I еще предстоит исследовать.

В исследовании KEYNOTE 177 пациенты dMMR/MSI и комутациями в генах RAS, в группе с пембролизумабом имели более короткую выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентами диким типом генов RAS [11]. Это наблюдение согласуется с исследованием Salem с соавторами, которое показало, что KPP с dMMR/MSI

и мутациями RAS ослабляют иммунный надзор и делают опухолевое микроокружение более иммунотолерантным [73]. Доклинические исследования показывают, что мутация KRAS может подавлять экспрессию HLA-A, -В или -С путем ингибирования регуляторного фактора интерферона 2. Это приводит к увеличению экспрессии хемокинового лиганда 3 (CXCL3), побуждая иммуносупрессивные МДСК проникать в опухоль [74]. Кроме того, мутации KRAS могут способствовать созданию иммуносупрессивной среды за счет активации сигнального пути MAPK (RAF/MEK/ERK)

[75]. Интересно, что на эффективность комбинированной иммунотерапии с использованием анти-PD-1 антитела ниволумаба и анти-CTLA-4 антитела ипилимумаба статус генов RAS не оказывал влияния [76].

Интерферон- γ (IFN- γ), преимущественно продуцируемый эффекторными Т-клетками, активирует путь JAK/STAT в опухолевых клетках, что усиливает противоопухолевый эффект за счет индукции MHC-I класса и хемокинов для привлечения Т-клеток, но одновременно способствует иммунному уклонению через индукцию экспрессии PD-L1. Активация JAK1/JAK2 при связывании IFN- γ с его рецепторами является критическим этапом. Выявлены мутации в генах JAK2 сигналинга (например, гомозиготная мутация в JAK1 W690*) в клетках KPP с dMMR/MSI, которые приводят к потере экспрессии антигенов из-за нарушений интерферонового пути, что клинически реализовалось в устойчивости к ИКТ [77]. Однако роль мутаций JAK противоречива. Например, гетерозиготные мутации этого пути, напротив, связаны с активацией сигнальной системы IFN- γ и увеличением экспрессии MHC-I и PD-L [78], а ингибиторы JAK (например, итакитиниб) усиливают противоопухолевый ответ пембролизумаба у пациентов с мелкоклеточным раком легкого [79].

Передача сигналов интерферона- γ

IFN- γ , как описывалось выше, играет ключевую роль в противоопухолевом иммунитете, способствуя апоптозу опухолевых клеток и усиливая экспрессию антигенпрезентирующих молекул, таких как MHC-I [80]. Передача сигналов IFN может повышать регуляцию классических и неклассических молекул MHC. Апрегуляция опухоли классического MHC-I ингибирует естественные клетки-киллеры. Поскольку опухоли с dMMR/MSI содержат воспалительные инфильтраты, IFN-опосредованная активация классических и неклассических ингибиторных контрольных точек MHC-I в этих опухолях может способствовать иммунному ускользанию [16].

Но эффекты ИФН связаны не только с АПМ. С одной стороны, ИФН-индуцированная сигнатура, включая экспрессию CXCL9/CXCL13, была ассоциирована с благоприятным ответом при применении ИКТ при различных опухолях [81]. С другой стороны, персистирующая активность генов, стимулированных интерфероном (ISG) может в конечном итоге приводить к иммуносупрессии из-за отрицательной обратной связи, которая повышает экспрессию иммунных контрольных точек и сопутствующих ингибирующих факторов, таких как PD-1/PD-L1, Lag3/MHC-II, Tim3/LGALS9 и IDO1 [16]. В исследовании Boukhaled с соавторами, подтверждающем негативную регуляторную роль передачи сигналов ИФН, сообщалось, что эпигенетически закодированная высокая чувствительность на ИФН I типа в периферической иммунной системе до начала терапии, определяет негативный исход применения ИКТ [82]. Поскольку накопление повреждений ДНК в клетках

с dMMR может хронически стимулировать сигналинг ИФН по пути cGAS-STING, видится перспективным изучение роли передачи сигналов ИФН в формировании ответа на применение ИКТ.

Цитолитическая активность микроокружения

Снижение экспрессии маркеров цитолитической активности ассоциировано с резистентностью к анти-PD-1 терапии при ряде злокачественных опухолей, включая KPP [83,84]. Анализ секвенирования РНК единичных клеток показал, что в KPP с dMMR/MSI субпопуляции Т- и NK-клеток приобретают цитолитические свойства (гранулизин (GNLY), гранзим В (GZMB) и PRF1) в большей степени, чем в опухоли с rMMR [16]. Это было дополнительно подтверждено на уровне ИГХ [85]. Подтверждая роль цитолитической активности в ответе на ИКТ, было показано, что ответ на терапию ассоциирован с экспрессией цитолитических маркеров, например, GZMA и PRF1 в опухолях с dMMR/MSI [86]. Несмотря на то, что было доказано, что CD8+ Т-лимфоциты вносят основной вклад в реализацию противоопухолевого ответа при применении ИКТ, экспрессия GZMA и PRF1 в опухолях с dMMR/MSI также была связана с высокими уровнями активированных CD4+ Т-клеток, $\gamma\delta$ Т-клеток и макрофагов [84]. Это указывает на то, что для оптимального контроля опухоли и длительной выживаемости, наблюдаемой у этих пациентов, необходим скоординированный цитолитический иммунный ответ нескольких клеточных элементов.

Дополнительные иммунные контрольные точки

Дополнительные иммунные контрольные точки на Т-лимфоцитах могут нейтрализовать эффект терапии антителами к PD-1/PD-L1. Было показано, что иммунное микроокружение при KPP с dMMR/MSI может подавляться экспрессией не только известных ингибирующих контрольных точек, таких как PD-1, CTLA-4, но геном активации лимфоцитов 3 (LAG-3) и индуоламин 2,3-диоксигеназой 1 (IDO-1) [29]. Это объясняет, почему некоторые формы KPP с dMMR/MSI ускользают от иммунного ответа человека и прогрессируют до 4 стадии и имеют первичную резистентность к мишеням анти-PD-1/PD-L1. Это также объясняет и эффективность применения комбинации ниволумаба и анти-LAG3 антитела релатлимаба при местнораспространенном раке ободочной кишки, что позволило достичь полных патоморфозов у 68% пациентов [87], аналогичный показатель достигается и при применении комбинации ниволумаба и анти-CTLA-4 антитела ипилимумаба [88].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)

TGF- β — сильный индуктор эпителиально-мезенхимального перехода, который ограничивает подвижность Т-клеток, увеличивает фиброз ткани, за счет стимуляции

роста стромальных клеточных компонентов опухолевого микроокружения. Кроме того, высокие концентрации TGF- β в опухолевом микроокружении могут вызывать истощение Т-клеток (рис. 1) [89], что коррелирует с негативным прогнозом [90] и резистентностью к лечению ИКТ при КРР и dMMR/MSI фенотипом [91] в клинических исследованиях. Мутации в гене рецептора TGF- β II типа или его нижележащей мишени, SMAD4, могут нарушить механизм отрицательной обратной связи, тем самым приводя к повышению уровня TGF- β . Мутации и инактивация компонентов пути TGF- β чаще встречаются при MSI ассоциированном КРР, а активация его чаще наблюдается при MSS фенотипе, что частично объясняет связь этих опухолей с воспалением, не вовлекающим Т-клетки [89]. Изменения в передаче сигналов стромального TGF- β в доклинических исследованиях были связаны со снижением эффективности ИКТ [52]. Мутации гена SMAD4 являются неблагоприятным прогностическим признаком при КРР в целом [93], а снижение экспрессии белка SMAD4 как проявление мутации SMAD4 выявляется в 6–14% случаев КРР с dMMR/MSI [94]. В настоящее время проводятся клинические исследования I/II фазы, направленные на таргетирование TGF- β с целью усиления ответа на терапию ИКТ.

Сигнальный путь WNT

Ген аденоматозного полипоза (APC), который относится к онкосупрессорам, играет ключевую роль в регуляции сигнального пути WNT/ β -катенина. Одним из ключевых действий белка APC является образование комплекса с другими белками для разрушения β -катенина, что снижает его концентрацию в клетке (рис. 1). При биаллельной потере гена APC, которая наблюдается в 62% случаев КРР с MSS и 20% случаев заболевания dMMR/MSI [95], наблюдается накопление β -катенина и последующая активация сигнального пути WNT. Такое повышение уровня β -катенина связано с изменением Т-клеточного ответа и заметным снижением числа TILs независимо от микросателлитного статуса опухоли [95]. Таким образом, повышение активности WNT/ β -катенин сигнального пути может приводить к снижению чувствительности опухоли к ИКТ в том числе и при dMMR/MSI.

КЛИНИЧЕСКИЕ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ КРР С dMMR/MSI, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИКТ

Опухоли толстой кишки с dMMR/MSI обладают уникальным клиническим, патологическим и молекулярным профилем. Они часто связаны с правосторонней локализацией, муцинозным гистотипом, низкой степенью дифференцировки и высокой частотой встречаемости мутаций гена BRAF. При метастатическом заболевании,

такие опухоли склонны к метастазированию в отдаленные лимфатические узлы и по брюшине [96]. Транскриптомно, большинство опухолей с dMMR/MSI относятся к категории CMS1-иммунному подтипу консенсусного субтипирования КРР, и характеризуются высокой мутационной нагрузкой, иммуногенной опухолевой сигнатурой, наличием специфических TILs (например, CD8 + цитотоксических Т-лимфоцитов, CD4 + Т-хелперов 1 и естественных киллеров) и благоприятным прогнозом на ранних стадиях КРР. Реже опухоли с dMMR/MSI могут попадать в категорию CMS3-метаболический подтип (16%), — который чаще встречается в опухолях с комутациями KRAS. В этой категории реже встречаются случаи с высокой мутационной нагрузкой и гиперметилированием генов и менее выражена инфильтрация опухоли иммунными клетками в сравнении с CMS1 подтипом. Еще меньший процент опухолей с MSI могут быть классифицированы как CMS4 мезенхимальный подтип, известный самым неблагоприятным прогнозом и активностью TGF- β сигнального пути, иммуносупрессивным микроокружением [97]. Это разнообразие экспрессионных профилей опухолей с dMMR/MSI также может объяснять резистентность к ИКТ.

Транскриптом опухоли

Отдельно проводился транскрипционный анализ опухолей с dMMR/MSI. В первой работе выполнено транскриптомное профилирование маркеров иммунных контрольных точек (ADORA2A, BTLA, CD276, CTLA-4, IDO1, IDO2, LAG3, NOS2, PD-1, PD-L1, PD-L2, PVR, TIGIT, TIM3, VISTA, VTCN) в когорте из 514 пациентов с 30 различными опухолями с dMMR/MSI. Уровни РНК экспрессии перечисленных маркеров были ранжированы в процентилях от 0 до 100 на основе референсной популяции. При категоризации значений ранга РНК как «низкий» (0–24), «средний» (25–74) и «высокий» (75–100) у каждого пациента формировался уникальный профиль категорической экспрессии 16 маркеров контрольных точек. Анализ главных компонентов по данным NGS не выявил четкой связи между РНК-паттернами экспрессии 16 маркеров и уровнем TMB, MSI или PD-L1 по ИГХ. Экспрессия иммунных контрольных точек варьировала как между пациентами, так и внутри одного типа опухоли, при этом КРР и рак желудка характеризовались наивысшими уровнями маркера NOS2-медиатора воспаления и иммуносупрессии [98]. Во второй работе на выборке из 135 пациентов с КРР и dMMR/MSI, которым проведена терапия ИКТ, выполнено 3'-РНК-секвенирование опухолевых образцов. Дополнительно были проанализированы ранее описанные сигнатуры транскриптома микроокружения опухоли, полученные методом секвенирования отдельных клеток. Авторы сформировали три кластера опухолей с различными транскрипционными профилями: кластер А ("stromal HIGH-proliferation LOW"), кластер В ("stromal HIGH — proliferation MED") и кластер С ("stromal LOW -proliferation HIGH"). При этом в кластере

А отмечалось большее число пациентов с первичной резистентностью к ИКТ (30% против 12% в кластере В и 8,1% в кластере С). Выживаемость без прогрессирования была значительно короче у пациентов из кластера А по сравнению с кластерами В и С ($p < 0,001$), (2-годичная ВБП — 33,5%, 80,5% и 78,3% соответственно) [99].

В исследовании Esposito А. с соавторами провели дифференциальный анализ экспрессии генов между органами от пациентов, которые отвечали и не отвечали на ИКТ и выявили, что экспрессия гена *REG4* обратно коррелирует с инфильтрацией и активацией CD8 + Т-клетками. Также исследователи отметили, что экспрессия *MUC1* и *MUC5AC* повышается при экспрессии *REG4*, а их белки формируют иммуносупрессивное опухолевое микроокружение. При этом аномальное гликозилирование муцинов на мембранах опухолевых клеток ведет к экспрессии атипичных эпитопов, способных индуцировать апоптоз специфических Т-лимфоцитов. Нокаут *REG4* приводил к снижению экспрессии *MUC1* и галектинов — молекул с иммуносупрессивными свойствами, что указывает на активацию секреторной толерогенной программы как возможного механизма иммунного уклонения, опосредованного *REG4*. Требуется валидация данного биомаркера на большем клиническом материале.

Мутационные характеристики опухоли

Анализ уровня мутационной нагрузки (ТМВ) с помощью платформы Foundation Medicine в когорте из 22 пациентов с КРР и dMMR/MSI, получавших иммунотерапию, выявил пороговое значение между 37–41 мутаций/Мб для выявления ответивших и не ответивших (стабилизация или прогрессирование) на терапию ИКТ [101]. Авторы также пришли к выводу, что ТМВ 61,8 мут/Мб является 75-м перцентилем для КРР с dMMR/MSI, после обследования более 800 опухолей с этим фенотипом в базе данных Foundation Medicine. Однако не во всех исследованиях данная закономерность была выявлена [102]. В связи с чем дальнейшие исследования сконцентрировались на оценки влияния мутаций конкретных генов на эффективность ИКТ.

Так, из выборки из 16 пациентов были сформированы две группы — группа с ВБП более 6 месяцев ($n = 9$) и группа с резистентностью с ВБП менее 6 месяцев ($n = 7$). Мультиомодальный анализ, включавший геномику опухоли (панель NGS на 431 ген) и иммунное микроокружение (маркеры CD3, CD8 + , FOXP3, PD-L1), выявил, что мутации гена *CTNNB1* были обнаружены у 2 из 7 резистентных и отсутствовали у ответчиков. Напротив, биаллельные мутации *ARID1A* обнаруживались только в группе пациентов с ВБП более 6 месяцев (4 из 9 пациентов). Авторы исследования также показали, что опухоли с мутацией *ARID1A* обладают наибольшей плотностью инфильтрации иммунными клетками и экспрессией PD-L1, в то время как опухоли с мутацией *CTNNB1* — низкой [102]. *ARID1A* относится к комплексу ремоделирования хроматина SWItch/Sucrose

Non-Fermentable (SWI/SNF). Описано белок-белковое взаимодействие между *ARID1A* и *MSH2*, и подавление экспрессии *ARID1A* приводит к снижению функциональной активности системы MMR [103]. Поскольку биаллельные мутации приводят к отсутствию экспрессии белка *ARID1A*, как следствие более выраженное нарушение в системе MMR с точки зрения репарации ДНК приведет к более высокому уровню неоантигенов, что может определять более высокую эффективность анти-PD-1/PD-L1 антител. Кроме того, опухоли с биаллельными мутациями *ARID1A* показали высокий уровень экспрессии PD-L1 и высокую плотность субпопуляций Т-клеток. В предыдущих исследованиях также описывалась такая иммунная контекстура для опухолей с мутацией *ARID1A*, без указания гетерозиготности [104].

Гиперэкспрессия PI3K или активирующие мутации данного гена могут повышать экспрессию иммунных контрольных точек, например, CTLA-4 [105]. В этой связи Chida К с соавторами также показали снижение эффективности ИКТ при мутации в гене *PTEN* при опухолях ЖКТ ассоциированных с dMMR/MSI [106]. Аналогично, альтерации в генах, кодирующие другие белки сигнального пути PI3K, например AKT1 [107], могут оказывать влияние на эффективность ИКТ. Также большое количество мутаций в генах пути PI3K — AKT — mTOR ассоциировано с худшими результатами лечения ИКТ у больных раком желудка и dMMR/MSI [108]. Предклинические и трансляционные исследования выделяют связь этих мутаций с иммуносупрессивным опухолевым микроокружением. В частности, при активации данного сигнального пути снижается инфильтрация опухоли CD8 + Т клетками и повышается инфильтрация TAMs M2 подтипа. Это подчёркивает потенциал комбинированных стратегий, включающих ИКТ и ингибиторы пути PI3K [105].

Терапевтические неудачи при лечении ИКТ также могут быть связаны и с эпигенетическими изменениями, такими как модификация гистонов (например, фосфорилирование и деацетиляция) в промоторной области гена PD-L1, метилирование ДНК и сигнатуры микроРНК, которые приводят к формированию специфического иммунотолерантного микроокружения — присутствие Т-клеток в строме, но их отсутствие в опухолевом компоненте [109].

Патоморфологические характеристики

Одной из патоморфологических особенностей опухолей с dMMR/MSI является зачастую наличие муцинозного компонента. В исследовании Kim с соавторами было показано, что наличие муцинозного компонента при КРР с MSI может быть ассоциировано с меньшим шансом достижения ответа на ИКТ [110]. Одним из объяснений может быть формирование перитуморального слизистого пула, который действует как природный физический барьер, затрудняющий инфильтрацию эффекторными Т-клетками и проникновение противоопухолевых препаратов.

Получается, что для пациентов с MSI необходимо дополнительная стратификация не только на основе степени инфильтрации иммунными клетками, но и по содержанию муцинозного компонента. Учитывая, что данный подтип опухолей часто экспрессирует COX-2 [111], предлагается изучать эффективность комбинированных подходов, включающих антитела к PD-1, антиангиогенные препараты и ингибиторы COX-2 [112].

Среди патоморфологических признаков, ассоциированных с эффективностью ИКТ при KPP с dMMR/MSI также уделяется внимание утрате экспрессии белка CDX-2. Данная картина связана с повышенным риском прогрессирования заболевания, инвазией сосудов, метастазированием и агрессивным клиническим поведением при MSS [113,114]. Было показано, что CDX-2 усиливает экспрессию хемокина CXCL14 путем активации соответствующего энхансера, что способствует привлечению и активации NK-клеток, дендритных и T-клеток, усиливая их миграцию и цитотоксическую активность [115]. Несмотря на ограниченный размер выборки пациентов с KPP и dMMR/MSI, в исследовании Ziranu P с соавторами отмечено, что в случае с отрицательной экспрессией CDX-2 выявлялось быстрое прогрессирование заболевания при терапии пембролизумабом. Перспективными видится исследования, включающие анализ опухолево-инфильтрирующих лимфоцитов и экспрессии CXCL14 в микроокружении опухоли, а также оценку экспрессии PD-L1 у пациентов с различным статусом CDX-2. Особенностью CDX-2 является возможность использовать его как доступный и экономичный прогностический маркер с помощью иммуногистохимического анализа. [116].

Учитывая важность качества мутаций для ответа на ИКТ и высокую иммуногенность dMMR/MSI-ассоциированных мутаций со сдвигом рамки считывая, может быть полезна оценка степени выраженности MSI с помощью MSIsensor score, который количественно оценивает число нестабильных микросателлитов [117]. Так мультиплексный геномный MSI-сигнатурный профиль с мутациями в 19 генах, содержащих микросателлиты, ассоциируется с ответом на ИКТ у пациентов при KPP [118].

Микробиота толстой кишки

Связь между микробиотой толстой кишки и возникновением, прогрессированием и клиническим прогнозом при различных ЗНО и KPP, в частности, хорошо известна. При KPP большинство данных говорят о взаимосвязи канцерогенеза с *Fusobacterium nucleatum* [119], которая чаще встречается в случаях с MSI или мутациях гена *BRAF* [120]. При этом пациенты с KPP, микробиом которых обогащен *Fusobacterium nucleatum*, с большей вероятностью получают пользу от терапии ИКТ. Механизм заключается в том, что *F. nucleatum* повышает чувствительность опухоли за счет индуцирования экспрессии PD-L1 и увеличения инфильтрации CD8 + T-лимфоцитов. Хотя не во всех опухолях

с MSI при наличии *F. nucleatum* отмечается увеличение TILs [121]. Среди других бактерий выделяют *Bifidobacterium pseudolongum*, — важный комменсальный микроорганизм, который стимулирует активацию T-хелперов 1 типа, что значительно повышает чувствительность моделей KPP у мышей к терапии ИКТ [122]. Кроме того, штаммы *Bacteroides*_sp._CAG:927, *Bacteroidales*_S24-7, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens* и лизаты *Lactobacillus acidophilus* также усиливают чувствительность KPP к ИКТ в доклинических моделях [123,124].

В клинических исследованиях среди микроорганизмов, вероятно способствующих резистентности, выделяют род *Bifidobacterium*. При этом *B. adolescentis*, *B. pseudocatenuatum* демонстрировали ассоциацию с первичной резистентностью, тогда как *B. breve* — со вторичной резистентностью к ИКТ. Эти находки говорят о вариабельности воздействия разных видов, что связано с их биологическими различиями по метаболизму и специфичности к хозяину. Кроме того, различия в составе микробиоты также наблюдались у пациентов, не реагирующих на ИКТ, и с приобретенной резистентностью, в частности, такие таксоны как *Barnesiella* и *Parabacteroides* были более представлены на старте и сохранялись на высоком уровне во время терапии, что коррелирует с их известными иммуно-модуляторными функциями [125]. В этой же работе авторы провели дополнительный мультимиксный анализ влияния микробиоты кишки и активностью ИКТ при KPP с dMMR/MSI. Выявлено повышение уровня некоторых короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) у пациентов с ответом на ИКТ, включая бутират. Бутират, как наиболее изученная КЦЖК, нарушает цикл Кребса в CD8 + T-клетках, отвлекая его от гликолитического пути, что ведет к усилению памяти активированных CD8 + T-клеток. При этом воздействие бутиратом напрямую усиливает противоопухолевую цитотоксическую активность CD8 + T-клеток *in vitro* и *in vivo* через IL-12 сигнальный путь. Помимо бутирата, также было выявлено значительное обогащение каприновой кислоты и изобутирата в когорте с dMMR/MSI с ответом на ИКТ. В то время как механизмы влияния каприновой кислоты и изобутирата на иммунитет еще недостаточно изучены, обнаружение бактерий рода *Porphyromonadaceae*, продуцирующих эти КЦЖК, может служить дополнительным доказательством их роли в позитивном влиянии микробиоты на иммунотерапию. Авторы дополнительно разработали модели машинного обучения для оценки пригодности микробиомных биомаркеров в качестве предикторов ответа на ИКТ, которые продемонстрировали высокую точность при валидации на независимом наборе данных [125].

Трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с меланомой, ответивших на ИКТ, пациентам с первичной резистентностью к ИКТ способна индуцировать ответ и/или долгосрочную стабилизацию заболевания при повторном назначении ИКТ [126]. Последний терапевтический подход в настоящее время исследуется у паци-

ентов с мКРР и dMMR/MSI с первичной резистентностью к терапии ИКТ в клиническом исследовании II фазы. Тем не менее, все еще необходимо определить, играет ли аномальная микробиота кишечника ключевую роль в иммунном ускользании dMMR/MSI-ассоциированном КРР.

Immunoscore

Опухолевые клетки, иммунные клетки и опухолевая строма, взаимодействуя друг с другом, создают различную иммунную сигнатуру при различных злокачественных новообразованиях [127]. Как упоминалось ранее, КРР с dMMR/MSI содержит большое количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), в частности, состоящих из CD8 + цитотоксических Т-клеток с потенциальной противоопухолевой активностью и Т-хелперов с секрецией ИФН- γ . Высокая плотность цитотоксических Т-лимфоцитов в КРР связана с лучшей безрецидивной и общей выживаемостью [128]. Это привело к разработке теста под названием Immunoscore (IS), который количественно оценивает плотность CD3 + и CD8 + лимфоцитов в опухолевом центре и на его инвазивном крае (диапазон: 0–4). Данные IS являются независимым прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости и общей выживаемости [129]. При MSI-ассоциированном КРР в 56% случаев отмечается очень высокий уровень TILs по IS, в отличие от 26% случаев MSS подтипа [130]. Исследование с участием пациентов с dMMR/MSI показало, что более высокий IS ассоциирован с лучшим ответом на терапию ИКТ пембролизумабом [131].

Другая группа исследователей, исходя из предположения, что независимо от того, есть или нет dMMR/MSI, реализация ответа при применении ИКТ не будет проявляться при недостаточной инфильтрации опухоли активными CD8 + Т лимфоцитами. Это легло в основу разработки универсального алгоритма определения степени инфильтрации CD8 + клетками опухоли и их функциональной активности. В данной работе разработан вычислительный метод TMEPRE, который измеряет два фактора микроокружения опухоли, TME1. TcellInfiltration — степень инфильтрации CD8 + Т-клетками, и TME2. TcellResponse — способность инфильтрирующих CD8 + Т-клеток отвечать на анти-PD-1 антитела. TMEPRE разрабатывался без использования данных об ответе на ИКТ или выживаемости и отражает биологию микроокружения опухоли КРР. Метод был валидирован на трёх наборах данных пациентов, получавших ИКТ. Примерно у половины пациентов с КРР и MSI, которые не ответили на терапию ИКТ показатели TME1. TcellInfiltration были снижены. Авторы рекомендуют для таких пациентов — комбинированные варианты иммунотерапии [132]. Генетические маркеры компоненты TME2. TcellResponse экспрессируются как на CD8 + Т-клетках, так и других иммунных клетках микроокружения. Среди них CCL5, CD2, CD48, CD84, FAM78A, HCST и IL21R — высокоэкспрессируемые в CD8 + Т-клетках. Высокая экспрессия

HAVCR2 и PDCD1 у пациентов с прогрессированием на ИКТ связана с терминальным истощением CD8 + Т-лимфоцитов. Другие маркеры TME2. TcellResponse (CIQB, CIQC, КМО, FCGR1A, FCGR1B, FCER1G) также гиперэкспрессированы у пациентов с прогрессированием и свидетельствуют о наличии миелоидных супрессорных клеток в микроокружении, подавляющих иммунный ответ. Примерно у 50% пациентов с КРР и MSI без ответа на ТКИ высокий TME1. TcellInfiltration сочетается с низким TME2. TcellResponse. Для этих пациентов возможна комбинированная терапия анти-PD1 с препаратами, нацеленными на миелоидные супрессорные клетки, или с препаратами, воздействующими на коэкспрессируемые ингибиторные рецепторы. Таким образом, метод TMEPRE помогает персонализировать иммунотерапию у пациентов с колоректальным раком и dMMR/MSI, учитывая разнообразие микроокружения опухоли [132].

Ангиогенез

Предклинические исследования показали тесную связь между ангиогенезом опухоли и иммуносупрессией: аномальная сосудистая сеть способствует уклонению опухоли от иммунного надзора, затрудняя транспорт иммунных клеток в опухолевую среду. Антиангиогенная терапия способна нормализовать сосудистую структуру, улучшить оксигенацию, увеличить инфильтрацию иммунных клеток и преобразовать иммуносупрессивное микроокружение опухоли в иммуноподдерживающее, что может благоприятно влиять на эффективность иммунотерапии [134,135]. Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность комбинации ингибиторов контрольных точек с антиангиогенными препаратами при различных солидных опухолях. Аналогичные положительные результаты наблюдаются и у пациентов с КРР и dMMR/MSI. Ретроспективное исследование показало, что пациенты с прогрессированием после лечения ИКТ демонстрировали ответы при терапии, включающей как ИКТ, так и антиангиогенные препараты [136]. Более того описаны наблюдения, при которых данная опция может приводить к эффектам в случае сочетания КРР с dMMR/MSI и мутацией KRAS [137,138], в отличие от монотерапии анти-PD-1 антителами.

Синдром Линча в сравнении со спорадической MSI

Синдром Линча или наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC) — это аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызванное герминальной мутацией в одном из вышеупомянутых генов системы MMR или мутацией гена EPCAM, на долю которого приходится примерно 3% всех КРР [139]. Возможным объяснением преимущества выживаемости при применении ИКТ, помимо более молодого возраста пациентов с СЛ

в сравнении со спорадическим KPP, может быть более высокий уровень соматических мутаций и неоантигенов, что, как предполагается впоследствии, вызывает более частые иммунные ответы. И если Le с соавторами не выявил существенных различий в частоте ответов на ИКТ при KPP на фоне СЛ или спорадическим dMMR/MSI [140], то в исследовании CHECKMATE-142 частота ответов при синдроме Линча составила 71% против 48% при спорадическом KPP с dMMR/MSI [141]. Также и в исследовании Chalabi с соавторами неоадъювантная иммунотерапия при KPP с dMMR/MSI приводила к лучшим показателям полного патоморфологического ответа у пациентов с СЛ (78%) в сравнении со спорадическим dMMR/MSI-ассоциированным KPP (58%) [142].

Анализ базы данных США пациентов с KPP, ассоциированных с СЛ, выявил, что среди умерших 46% пациентов погибли от опухолей с dMMR/MSI, из них 70% пациентов имели прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии, 10% умерли от токсичности иммунотерапии, а 15% от других осложнений лечения [143]. В большинстве работ, посвященных СЛ, показана различная чувствительность опухолей к ИКТ в зависимости от локализации мутации в генах MMR. Так наихудшие результаты применения ИКТ были у пациентов с локализацией герминальных мутаций в генах MSH6 и PMS2. Поражение данных генов было ассоциировано с меньшим уровнем MSI score по данным NGS, а при PMS2 и меньшим уровнем мутационной нагрузки [144]. Интересно, что при спорадических опухолях может наблюдаться обратная ситуация — в относительно большой когорте пациентов с KPP и dMMR/MSI, которым проводилась терапия ИКТ, была выявлена более короткая общая выживаемость при потере компонентов комплекса MutL (потеря экспрессии MLH1 и PMS2) по сравнению с потерей MutS (потеря экспрессии PMS2 и MSH6) медиана 36 месяцев против не достигнута, $p = 0,011$ [145]. Изолированная потеря PMS2 и MSH6 относится к необычным фенотипам, которые, согласно ретроспективному исследованию пациентов с опухолями ЖКТ и dMMR/MSI, требуют усиления иммунотерапевтических подходов [146].

Данные находки привели к мысли, что если в основе dMMR/MSI лежат мутации в генах репарации, то эффект на ИКТ лучше, в сравнении с эпигенетическим выключением генов. Данная гипотеза была проверена в крупном ретроспективном исследовании из США. Авторы работы создали 2 выборки пациентов — из MSK (2014–2025): $n = 2001$ (на ИКТ $n = 779$), и выборка Caris для валидации находок: $n = 13043$ (на ИКТ $n = 4070$). По данным анализа в группе MSK: у 63% пациентов в опухоли выпадала экспрессия MLH1/PMS2 (из них 82% эпигенетическое выключение MLH1), 21% MSH2/MSH6, 6% MSH6, 5% PMS2. В выборке Caris: 75% MLH1/PMS2 (85% эпигенетически), 11% MSH2/MSH6, 5% MSH6, 7% PMS2. При одиночной потере экспрессии PMS2 или MSH6 часто, по данным NGS, отмечались низкий уровень MSI, меньшее число неоанти-

генов, слабее Т-клеточный ответ и снижение чувствительности к ИКТ [147]. При эпигенетическом выключении MLH1 развивается иной мутагенез/динамика антигенности, чем при мутациях в гене MLH1, что отражается на ответе при применении ИКТ. В другом исследовании, уже при раке эндометрия с dMMR, связанного с СЛ частота ответов при применении пембролизумаба составлял 100% и только 44% у пациенток с эпигенетическим dMMR. Соотношения 3-летних ВБП и ОВ составили 100% против 30% и 100% против 43% соответственно [148]. То есть, некоторые неоантигены, на которые нацелены CD8+ Т-лимфоциты, могут отсутствовать при опухолях с эпигенетическим dMMR. Это также может быть связано с временным эпигенетическим подавлением гена MLH1, когда опухолевые клетки могут сохранять экспрессию белка MMR. Кроме того, микроокружение и активность провоспалительных сигнальных путей могут различаться между опухолями, связанными с СЛ и эпигенетическими перестройками генов MMR. Так, при раке эндометрия степень инфильтрации эффекторных CD8+ Т-клеток коррелировала с ответами на ИКТ при СЛ, в то время при эпигенетическом dMMR такая корреляция обнаружена только для активированных CD16+ NK-клеток [149]. Следует отметить, что при опухолях синдрома Линча различий в эффективности между монотерапией анти-PD-1 антител и комбинированной с анти-CTLA-4 иммунотерапией не отмечено, хотя при спорадическом раке с dMMR/MSI комбинация более эффективна.

Таким образом, механизмы, которые опосредуют ускользание от иммунитета и устойчивость к иммунотерапии при опухолях dMMR, являются многофакторными. Полное понимание этих механизмов в экологическом контексте их микроокружения на протяжении всего развития и прогрессирования опухоли имеет важное значение для разработки новых методов лечения, которые улучшат результаты клинических вмешательств при KPP с dMMR/MSI.

ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИКТ

Из клинически изученных терапевтических подходов, а таких было немного при KPP с dMMR/MSI с прогрессированием при применении ИКТ, сконцентрируемся только на ключевых вариантах. В литературе представлены клинические наблюдения по возможному достижению ответа при назначении комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антител в случае прогрессирования на монотерапии анти-PD-1 [150].

Также предклинические эксперименты показали, что для опухолей с dMMR/MSI одним из ключевых ферментов, которые поддерживают стабильность генома при высоком уровне накопления мутаций и формирования динуклеотидных повторов, является хеликаза Вернера (WRN). Если накаутить WRN, то клетки гибнут — феномен синтети-

ческой летальности [151]. На конференции AACR 2025 представили результаты I фазы применения ингибитора WRN (RO7589831) при прогрессировании MSI-ассоциированных опухолей на ИКТ. Дозолимитирующая токсичность не достигнута. Несмотря на то, что у практически половины пациентов отмечался метаболический эффект по данным ПЭТ, рентгенологические ответы зарегистрированы лишь у 14,3%, контроль болезни — у 65,7%, при медиане длительности терапии 19 недель [152]. На ESMO 2025 представлены результаты исследования I/II фазы с препаратом HRO761 аналогичного действия при MSI/dMMR солидных опухолях при прогрессировании на иммунотерапии. Всего включено 47 пациентов, большинство — 27-с опухолями толстой кишки. Частота ответов невысокая — 8,6% (при KPP 10,5%), частота контроля болезни 68,6% (при KPP 84,2%), медиана ВБП 5,6 мес (KPP — не достигнута, вне KPP — всего 2,1 мес) [153].

ВЫВОДЫ

Внедрение ИКТ изменило терапевтический ландшафт лечения метастатического и резектабельного KPP с dMMR/MSI. Тем не менее, гетерогенность ответов, когда

у подгруппы пациентов наблюдается резистентность или прогрессирование, подчеркивает необходимость более глубокого понимания основных механизмов развития иммунного ответа на ИКТ при данном подтипе опухолей. Геномная и транскриптомная характеристика показали, что KPP с dMMR/MSI иммунологически неоднородны, несмотря на наличие сопоставимого уровня ТМВ. Большинство из них сильно инфильтрированы иммунными клетками, но существуют также опухоли с низкой инфильтрацией иммунными клетками, которые связаны с муцинозным гистотипом, мутациями гена *KRAS* и активацией Wnt/Notch сигнального пути, большим размером опухоли, отдаленным метастазированием или ранним рецидивом и низкой чувствительностью к ИКТ. Кроме этого, такие факторы, как микроокружение опухоли, роль различных иммунных клеток, генетические изменения и влияние микробиоты кишки, играют роль в модуляции ответа на ИКТ и развитии приобретенной резистентности опухоли. Нельзя забывать и о потенциальной ошибочной диагностике статуса dMMR/MSI, внутриопухолевой гетерогенности, а также различии между синдромом Линча и спорадическим MSI, что также может компрометировать эффективность иммунотерапии и создает проблемы в клиническом ведении таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muzny D.M., Bainbridge M.N., Chang K., et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
2. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20(20):5322–5330. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0800>
3. Herman J.G., Umar A., Polyak K., et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(12):6870–6875. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6870>
4. Sinicrope F.A., Sargent D.J. Molecular Pathways: Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Prognostic, Predictive, and Therapeutic Implications. *Clin Cancer Res* 2012;18(6):1506. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1469>
5. McGranahan N., Furness A.J.S., Rosenthal R., et al. Clonal neoantigens elicit t cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016;351(6280):1463–1469. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>
6. Mouw K.W., Goldberg M.S., Konstantinopoulos P. A., D'Andrea A.D. DNA damage and repair biomarkers of immunotherapy response. *Cancer Discov* 2017;7(7):675–693. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0226>
7. Germano G., Lamba S., Rospo G., et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature* 2017;552(7683):116–120. <https://doi.org/10.1038/nature24673>
8. Ou L., Zhang A., Cheng Y., Chen Y. The cGAS-STING pathway: a promising immunotherapy target. *Front Immunol* 2021;12:795048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.795048>
9. Chang K., Taggart M.W., Reyes-Urbe L., et al. Immune profiling of premalignant lesions in patients with Lynch syndrome. *JAMA Oncol* 2018;4(8):1085–1092. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1482>
10. Bohaumilitzky L., Kluck K., Hüneburg R., et al. The different immune profiles of normal colonic mucosa in cancer-free Lynch syndrome carriers and Lynch syndrome colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 2021;162(3):907–919.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.029>
11. Andre T., Shiu K.-K., Kim T.-W., et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):3500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500

12. Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol* 2022;40(2):161–170. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02024>
13. Cohen R., Hain E., Buhard O., et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol* 2019;5(5):551–555. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4942>
14. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182–1191. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
15. Arai Y., Saito H., Ikeguchi M. Upregulation of TIM-3 and PD-1 on CD4+ and CD8+ T cells associated with dysfunction of cell-mediated immunity after colorectal cancer operation. *Yonago Acta Med* 2012;55(1):1–9
16. Pelka K., Hofree M., Chen J.H., et al. Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer. *Cell* 2021;184(18):4734–4752.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.003>
17. Brand R.E., Dudley B., Karloski E., et al. Detection of DNA mismatch repair deficient crypts in random colonoscopic biopsies identifies Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2020;19(2):169–175. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00161-w>
18. Daniel B., Yost K.E., Hsiung S., et al. Divergent clonal differentiation trajectories of T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2022;23(11):1614–1627. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01337-5>
19. Strauss L., Mahmoud M.A.A., Weaver J.D., et al. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity. *Sci Immunol* 2020;5(44):eaay1863. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay1863>
20. Wang L., Sfakianos J.P., Beaumont K.G., et al. Myeloid cell-associated resistance to PD-1/PD-L1 blockade in urothelial cancer revealed through bulk and single-cell RNA sequencing. *Clin Cancer Res* 2021;27(15):4287–4300. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4574>
21. Deryugina E.I., Quigley J.P. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix Biol* 2015;44–46:94–112. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.04.004>
22. Zhang J., Li S., Zhao Y., et al. Cancer-associated fibroblasts promote the migration and invasion of gastric cancer cells via activating IL-17a/JAK2/STAT3 signaling. *Ann Transl Med* 2020;8(14):877. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4843>
23. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Williams L.M., et al. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity* 2005;22(3):329–341. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.01.016>
24. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci* 2019;110(8):2080–2089. <https://doi.org/10.1111/cas.14069>
25. Vlad C., Kubelac P., Fetica B., et al. The prognostic value of FOXP3+ T regulatory cells in colorectal cancer. *J Buon* 2015;20(1):114–119
26. Waniczek D., Lorenc Z., Śnietura M., et al. Tumor-associated macrophages and regulatory T Cells infiltration and the clinical outcome in colorectal cancer. *Arch Immunol Ther Exp* 2017;65(5):445–454. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0469-5>
27. Lin Y.C., Mahalingam J., Chiang J.M., et al. Activated but not resting regulatory T cells accumulated in tumor microenvironment and correlated with tumor progression in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2013;132(6):1341–1350. <https://doi.org/10.1002/ijc.27727>
28. Saito T., Nishikawa H., Wada H., et al. Two FOXP3+ CD4+ T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat Med* 2016;22(7):679–684. <https://doi.org/10.1038/nm.4086>
29. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5(1):43–51. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0863>
30. Sullivan K.M., Jiang X., Seo Y.D., et al. IL-10 blockade reactivates antitumor immunity in human colorectal cancer liver metastases. *Cancer Res* 2019;79(17):4489–4501. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0814>
31. Bronte V., Brandau S., Chen S., et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016;7:12150. <https://doi.org/10.1038/ncomms12150>
32. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 2005;5(8):641–654. <https://doi.org/10.1038/nri1668>
33. Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., et al. L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell* 2016;167(3):829–842.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.031>
34. Huang B., Pan P.Y., Li Q., et al. Gr-1+ CD115+ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res* 2006;66(2):1123–1131. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1299>

35. Angelova M., Charoentong P., Hackl H.L., et al. Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy. *Genome Biol* 2015;16:64. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0620-6>
36. Cheng P., Corzo C.A., Luetke N., et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 2008;205(10):2235–2249. <https://doi.org/10.1084/jem.20080132>
37. Chen X., Eksioglu E.A., Zhou J., et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest* 2013;123(11):4595–4611. <https://doi.org/10.1172/JCI67580>
38. Yu Y., Blokhuis B., Derks Y., et al. Human mast cells promote colon cancer growth via bidirectional crosstalk: studies in 2D and 3D coculture models. *Oncoimmunology* 2018;7(10):e1504729. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1504729>
39. Sui Q., Zheng X., Cao C., et al. Inflammation promotes resistance to immune checkpoint inhibitors in high microsatellite instability colorectal cancer. *Nat Commun* 2022;13:7316. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35096-6>
40. Wang T.T., Zhao Y.L., Peng L.S., et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut* 2017;66(11):1900–1911. <https://doi.org/10.1136/gut-jnl-2016-313075>
41. Giese M.A., Hind L.E., Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood* 2019;133(20):2159–2167. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-7612>
42. Zhang Y., Lee C., Geng S., Li L. Enhanced tumor immune surveillance through neutrophil reprogramming due to Tollip deficiency. *JCI Insight* 2019;4(16):e122939. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122939>
43. Anfray C., Ummarino A., Andón F.T., Allavena P. Current strategies to target tumor-associated macrophages to improve antitumor immune responses. *Cells* 2019;9(12):10046. <https://doi.org/10.3390/cells91210046>
44. Chanmee T., Ontong P., Konno K., et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers* 2014;6(3):1670–1690. <https://doi.org/10.3390/cancers6031670>
45. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A., et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(7):399–416. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>
46. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: Time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014;6:13. <https://doi.org/10.12703/P6-13>
47. Narayanan S., Kawaguchi T., Peng X., et al. Tumor infiltrating lymphocytes and macrophages improve survival in microsatellite unstable colorectal cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):13455. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49770-0>
48. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. *Cancer Microenviron* 2011;4(2):141–154. <https://doi.org/10.1007/s12307-011-0072-0>
49. Korehisa S., Oki E., Iimori M., et al. Clinical significance of programmed cell death-ligand 1 expression and the immune microenvironment at the invasive front of colorectal cancers with high microsatellite instability. *Int J Cancer* 2018;142(4):822–832. <https://doi.org/10.1002/ijc.31027>
50. Georgoudaki A.M., Prokopc K.E., Boura V.F., et al. Reprogramming tumor-associated macrophages by antibody targeting inhibits cancer progression and metastasis. *Cell Rep* 2016;15(9):2000–2011. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.084>
51. Barrett R.L., Puré E. Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy. *Elife* 2020;9:e57243. <https://doi.org/10.7554/eLife.57243>
52. Chakravarthy A., Khan L., Bensler N.P., et al. TGFβ-associated extracellular matrix genes link cancer-associated fibroblasts to immune evasion and immunotherapy failure. *Nat Commun* 2018;9(1):4692. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06999-3>
53. Ford K., Hanley C.J., Mellone M., et al. NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer-associated fibroblast-mediated CD8 T-cell exclusion from tumors. *Cancer Res* 2020;80(9):1846–1860. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2995>
54. Jenkins L., Jungwirth U., Avgustinova A., et al. Cancer-associated fibroblasts suppress CD8+ T-cell infiltration and confer resistance to immune-checkpoint blockade. *Cancer Res* 2022;82(16):2904–2917. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-3211>
55. Colegio O.R., Chu N.-Q., Szabo A.L., et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 2014;513(7519):559–563. <https://doi.org/10.1038/nature13490>
56. Angelin A., Gil-de-Gomez L., Dahiya S., et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab* 2017;25(6):1282–1293.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.002>
57. Wang L., Fan J., Thompson L.F., et al. CD73 has distinct roles in nonhematopoietic and hematopoietic cells to promote tumor growth in mice. *J Clin Invest* 2011;121(6):2371–2382. <https://doi.org/10.1172/JCI44794>

58. Hammami A., Allard D., Allard B., Stagg J. Targeting the adenosine pathway for cancer immunotherapy. *Semin Immunol* 2019;42:101304. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101304>
59. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
60. Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016;375(9):819–829. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604958>
61. Bicknell D.C., Rowan A., Bodmer W.F. Beta 2-microglobulin gene mutations: A study of established colorectal cell lines and fresh tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(11):4751–4755. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.4751>
62. Wieczorek M., Abualrous E.T., Sticht J., et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol* 2017;8:292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292>
63. Chun E., Lavoie S., Michaud M., et al. CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function. *Cell Rep* 2015;12:244–257. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.024>
64. Clendenning M., Huang A., Jayasekara H., et al. Somatic mutations of the coding microsatellites within the beta-2-microglobulin gene in mismatch repair-deficient colorectal cancers and adenomas. *Fam Cancer* 2018;17:91–100. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0013-y>
65. Dierssen J.W.F., de Miranda N.F., Ferrone S., et al. HNPCC versus sporadic microsatellite-unstable colon cancers follow different routes toward loss of HLA class I expression. *BMC Cancer* 2007;7:33. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-33>
66. Ozcan M., Janikovits J., von Knebel Doeberitz M., Kloor M. Complex pattern of immune evasion in MSI colorectal cancer. *Oncoimmunology* 2018;7:e1445453. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1445453>
67. Sade-Feldman M., Jiao Y.J., Chen J.H., et al. Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun* 2017;8:1136. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01062-w>
68. Gettinger S., Choi J., Hastings K., et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2017;7(12):1420–1435. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0593>
69. Gurjao C., Liu D., Hofree M., et al. Intrinsic resistance to immune checkpoint blockade in a mismatch repair-deficient colorectal cancer. *Cancer Immunol Res* 2019;7(8):1230–1236. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0683>
70. Middha S., Yaeger R., Shia J., et al. Majority of B2M-mutant and-deficient colorectal carcinomas achieve clinical benefit from immune checkpoint inhibitor therapy and are microsatellite instability-high. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00321. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00321>
71. de Vries N.L., van de Haar J., Veninga V., et al. $\gamma\delta$ T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature* 2023;613:743–750. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05593-1>
72. Germano G., Lu S., Rospo G., et al. CD4 T cell-dependent rejection of beta-2 microglobulin null mismatch repair-deficient tumors. *Cancer Discov* 2021;11(7):1844–1859. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0987>
73. Salem M.E., Andre T., El-Refai S.M., et al. Impact of RAS mutations on immunologic characteristics of the tumor microenvironment (TME) in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch-repair-deficient (dMMR) colorectal cancer (CRC). *Am Soc Clin Oncol* 2022;40:3067. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3067
74. Liao W., Overman M.J., Boutin A.T., et al. KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer. *Cancer Cell* 2019;35:559–572.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.008>
75. Becht E., de Reyniès A., Giraldo N.A., et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:4057–4066. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2879>
76. Lenz H.J., Lonardi S., Zagonel V., et al. Subgroup analyses of patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy: Two-year clinical update. *Am Soc Clin Oncol* 2021;39:58
77. Shin D.S., Zaretsky J.M., Escuin-Ordinas H., et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov* 2017;7(2):188–201. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0829>
78. Sucker A., Zhao F., Pieper N., et al. Acquired IFN γ resistance impairs anti-tumor immunity and gives rise to T-cell-resistant melanoma lesions. *Nat Commun* 2017;8(1):15440. <https://doi.org/10.1038/ncomms15440>
79. Mathew D., Marmarelis M.E., Foley C., et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients. *Science* 2024;384:1329. <https://doi.org/10.1126/science.adf1329>

80. Grasso C.S., Giannakis M., Wells D.K., et al. Genetic mechanisms of immune evasion in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018;8(6):730–749. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1327>
81. Litchfield K., Reading J.L., Puttick C., et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell* 2021;184(3):596–614.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.002>
82. Boukhaled G.M., Gadalla R., Elsaesser H.J., et al. Pre-encoded responsiveness to type I interferon in the peripheral immune system defines outcome of PD1 blockade therapy. *Nat Immunol* 2022;23(8):1273–1283. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01262-7>
83. Oshi M., Kawaguchi T., Yan L., et al. Immune cytolytic activity is associated with reduced intra-tumoral genetic heterogeneity and better clinical outcomes in triple negative breast cancer. *Am J Cancer Res* 2021;11(7):3628–3644.
84. Narayanan S., Kawaguchi T., Yan L., et al. Cytolytic activity score to assess anticancer immunity in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2323–2331. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6506-6>
85. Phillips S.M., Banerjea A., Feakins R., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer with microsatellite instability are activated and cytotoxic. *Br J Surg* 2004;91(4):469–475. <https://doi.org/10.1002/bjs.4472>
86. Ganesan S., Mehnert J. Biomarkers for response to immune checkpoint blockade. *Annu Rev Cancer Biol* 2020;4:331–351. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419-033604>
87. de Gooyer P.G.M., Chalabi M., van den Bulk J., et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2024;30(11):3284–3290. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03250-w>
88. Chalabi M., van den Bulk J., de Gooyer P., et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med* 2024;390(21):1949–1958. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400634>
89. Tauriello D.V.F., Palomo-Ponce S., Stork D., et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 2018;554(7693):538–543. <https://doi.org/10.1038/nature25492>
90. Endo E., Okayama H., Saito K., et al. A TGF β -Dependent Stromal Subset Underlies Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer. *Mol Cancer Res* 2020;18(9):1402–1413. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0103>
91. Ravi R., Noonan K.A., Pham V., et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGF β enhance the efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2018;9(1):741. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02696-6>
92. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018;554(7693):544–548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>
93. Mizuno T., Cloyd J.M., Vicente D., et al. SMAD4 gene mutation predicts poor prognosis in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(5):684–692. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.015>
94. Yoo S.Y., Lee J.A., Shin Y., et al. Clinicopathological characterization and prognostic implication of SMAD4 expression in colorectal carcinoma. *J Pathol Transl Med* 2019;53(5):289–297. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.05.15>
95. Minn A.J., Wherry E.J. Combination cancer therapies with immune checkpoint blockade: convergence on interferon signaling. *Cell* 2016;165(2):272–275. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.031>
96. Goldstein J., Tran B., Ensor J., et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol* 2014;25(5):1032–1038. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu078>
97. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
98. Miyashita H., Bevins N.J., Thangathurai K., et al. The transcriptomic expression pattern of immune checkpoints shows heterogeneity between and within cancer types. *Am J Cancer Res* 2024;14(5):2240–2252. <https://doi.org/10.62347/JRJP7877>
99. Gallois C., Landi M., Taieb J., et al. Transcriptomic signatures of MSI-high metastatic colorectal cancer predict efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res* 2023;29(18):3771–3778. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3964>
100. Esposito A., Agostini A., Quero G., et al. Colorectal cancer patients-derived immunity-organoid platform unveils cancer-specific tissue markers associated with immunotherapy resistance. *Cell Death Dis* 2024;15:123. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07266-5>
101. Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(7):1096–1103. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz134>
102. Elez M.E., Mulet-Margalef N., Sanso M., et al. A Comprehensive Biomarker Analysis of Microsatellite Unstable/Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer Cohort Treated with Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):118. <https://doi.org/10.3390/ijms24010118>

103. Shen J., Ju Z., Zhao W., et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. *Nat Med* 2018;4(5):556–562. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0012-z>
104. Pan D., Kobayashi A., Jiang P., et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science* 2018;359(6377):770–775. <https://doi.org/10.1126/science.aao1710>
105. Collins N.B., Al Abosy R., Miller B.C., et al. PI3K activation allows immune evasion by promoting an inhibitory myeloid tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2022;10(3):e003402. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003402>
106. Chida K., Parikh A.R., Futreal P.A., et al. A low tumor mutational burden and PTEN mutations are predictors of a negative response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3714–3724. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0401>
107. Wang Z., Zhang Q., Qi C., et al. Combination of AKT1 and CDH1 mutations predicts primary resistance to immunotherapy in dMMR/MSI-H gastrointestinal cancer. *J Immunother Cancer* 2022;10:e004703. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004703>
108. Wang Z., Li J., Li W., et al. Mutations of PI3K–AKT–mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma. *BMC Med* 2022;20(1):1–15. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02298-2>
109. Alsaafeen B.H., Ali B.R., Elkord E. Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: updated insights. *Mol Cancer* 2025;24(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02212-7>
110. Kim J.H., Park H.E., Cho N.Y., et al. Characterisation of PD-L1-positive subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Br J Cancer* 2016;115(4):490–6. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.211>
111. Hu H., Kang L., Zhang J., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(1):38–48. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00348-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00348-4)
112. Guo Z., Hong D., Wei Y., et al. Differential response to immunotherapy in different lesions of MSI-H double primary colorectal cancer: a case report and literature review. *AME Case Rep* 2024;9:17. <https://doi.org/10.21037/acr-24-137>
113. Dalerba P., Sahoo D., Paik S., et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016;374(3):211–222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506597>
114. Aasebø K., Dragomir A., Sundström M., et al. CDX2: A prognostic marker in metastatic colorectal cancer defining a better BRAF mutated and a worse KRAS mutated subgroup. *Front Oncol* 2020;10:8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00008>
115. Aimola V., Fanni D., Gerosa C., et al. Balance between the stem cell marker CD44 and CDX2 expression in colorectal cancer. *Ann Res Oncol* 2022;2(2):160–166. <https://doi.org/10.48286/aro.2022.43>
116. Ziranu P., Pretta A., Pozzari M., et al. CDX-2 expression correlates with clinical outcomes in MSI-H metastatic colorectal cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Sci Rep* 2023;13(1):4397. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31538-3>
117. Jaffrelot M., Jean B., Leduc C., et al. An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod Pathol* 2022;35(3):427–437. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00942-8>
118. Ratovomanana T., Nicolle R., Cohen R., et al. Prediction of response to immune checkpoint blockade in patients with metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol* 2023;34(8):703–713. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.002>
119. Castellarin M., Warren R.L., Freeman J.D., et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22(2):299–306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
120. Temraz S., Nassar F., Nasr R., et al. Gut microbiome: A promising biomarker for immunotherapy in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):4155. <https://doi.org/10.3390/ijms20174155>
121. Hamada T., Zhang X., Mima K., et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer relates to immune response differentially by tumor microsatellite instability status. *Cancer Immunol Res* 2018;6(11):1327–1336. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0174>
122. Sivan A., Corrales L., Hubert N., et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
123. Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. *Neoplasia* 2017;19(10):848–855. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.08.004>

124. Zhuo Q., Yu B., Zhou J., et al. Lysates of *Lactobacillus acidophilus* combined with CTLA-4-blocking antibodies enhance antitumor immunity in a mouse colon cancer model. *Sci Rep* 2019;9(1):20128. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56661-y>
125. Cheng S., Han Z., Dai D., et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in patients with microsatellite-instability-high gastrointestinal cancer resistant to immunotherapy. *Gut Microbes* 2024;5(1):101355. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101355>
126. Davar D., Dzutsev A.K., McCulloch J.A., et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 2021;371(6529):595–602. <https://doi.org/10.1126/science.abf3363>
127. Ogino S., Galon J., Fuchs C.S., Dranoff G. Cancer immunology—analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(12):711–719. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.122>
128. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960–4. <https://doi.org/10.1126/science.1129139>
129. Galon J., Pagès F., Marincola F.M., et al. Cancer classification using the Immunoscore: A worldwide task force. *J Transl Med* 2012;10:205. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-205>
130. Wirta E.V., Seppälä T., Friman M., et al. Immunoscore in mismatch repair-proficient and -deficient colon cancer. *J Pathol Clin Res.* 2017;3(3):203–213. <https://doi.org/10.1002/cjp.271>
131. Chakrabarti S., Huebner L.J., Finnes H.D., et al. Intratumoral CD3+ and CD8+ T-Cell densities in patients with DNA mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer receiving programmed cell death-1 blockade. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1–7. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00055>
132. Tian S., Wang F., Zhang R., Chen G. Global Pattern of CD8+ T-Cell infiltration and exhaustion in colorectal cancer predicts cancer immunotherapy response. *Front Pharmacol* 2021;12:715721. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.715721>
133. Ryan A.F., Nasamran C.A., Pak K., et al. Single-Cell transcriptomes reveal a complex cellular landscape in the middle ear and differential capacities for acute response to infection. *Front Genet* 2020;11:358. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00358>
134. Huang Y.H., Kim B.Y.S., Chan C.K., et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2018;18(3):195–203. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.145>
135. Fukumura D., Kloepper J., Amoozgar Z., et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(5):325–40. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>
136. Chen M.F., Wang Z.H., Liu Z.M., et al. The optimal therapy after progression on immune checkpoint inhibitors in MSI metastatic gastrointestinal cancer patients: a multicenter retrospective cohort study. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):5158. <https://doi.org/10.3390/cancers14205158>
137. Li H.L., Ning T., Zhang L., et al. A single center phase 2 study of anti-PD-1 antibody plus bevacizumab and FOLFIRI as second-line treatment for patients with MSI-H metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e15541. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15541
138. Huang Q., Zheng X., Xu W. Case Report: A long-term response of immunotherapy combined with anti-angiogenesis therapy in a patient with dMMR metastatic colorectal cancer after ICI failure. *Front Oncol* 2025;15:1553380. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1553380>
139. Moreira L., Balaguer F., Lindor N., et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308(15):1555–1565. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13088>
140. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409–413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
141. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):773–779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>
142. Chalabi M., Verschoor Y., van den Berg J., et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022;33:S1389. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.016>
143. Maoz A., Biller L., Giannakis M., et al. Causes of Death among individuals with Lynch syndrome in the immunotherapy era. *JCO Precis Oncol* 2025 Oct;9:e2500700. <https://doi.org/10.1200/PO-25-00700>
144. Randrian V., Artz O., Mohammad M., et al. Gene-specific outcomes in patients with Lynch syndrome treated by immune checkpoint blockade for advanced cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(16_suppl):10504. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.10504
145. Khushman M.M., Chuk M.K., Kavan P., et al. Differential responses to immune checkpoint inhibitors are governed by diverse mismatch repair gene alterations. *Clin Cancer Res* 2024;30(9):1906–1915. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3115>

146. Alouani E.L., Mercier M., Flecchia C., et al. Efficacy of immunotherapy in gastro-intestinal (GI) tumors with mismatch repair deficient (MMRd) unusual phenotype. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl 2):S272. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.163>
147. Randrian V., Sweeney K., Alouani E., et al. The mechanism of mismatch repair deficiency (MMRd) informs survival outcomes derived from immune checkpoint blockade (ICB) across MMRd solid tumors. *Ann Oncol* 2025;36(Suppl 2):S246-S247. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.545>
148. Bellone S., Roque D.M., Siegel E.R., et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer* 2021;28:1206–18. <https://doi.org/10.1002/cncr.34025>
149. Chow R.D., Michaels T., Bellone S., et al. Distinct mechanisms of mismatch repair deficiency delineate two modes of response to PD-1 immunotherapy in endometrial carcinoma. *Cancer Discov* 2022;13:CD–220686. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0686>
150. Das S., Chae Y.K., Giles F.J., et al. Immunotherapy after immunotherapy: response rescue in a patient with microsatellite instability-high colorectal cancer post-pembrolizumab. *JCO Precision Oncology* 2020;4:454–460. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00105>
151. Picco G., Mena E., Arsenian-Henriksson M., et al. Werner helicase is a synthetic-lethal vulnerability in mismatch repair-deficient colorectal cancer refractory to targeted therapies, chemotherapy, and immunotherapy. *Cancer Discov* 2021;11(8):1862–1877. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1689>
152. Yap T.A., Cook N., Fontana E., et al. Abstract CT016: First-in-human (FIH) phase 1 trial of the oral first-in-class covalent Werner helicase (WRN) inhibitor RO7589831 in patients with microsatellite instable (MSI) and/or mismatch repair deficient (dMMR) advanced solid tumors. *Cancer Res* 2025;85(8_Supplement_2):CT016. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2025-CT016>
153. Foote M.B.B., Li J., Tan D.S., et al. 925MO First-in-human phase I/Ib study of the oral Werner (WRN) helicase inhibitor HRO761 in patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced solid tumors: Interim safety and efficacy analysis from HRO761 single agent dose escalation. *Ann Oncol* 2025;36(Suppl_2):S605-S606. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.1494>.

ORCID АВТОРА

Федянин Михаил Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-31-37>

Предварительные результаты нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы комбинации FOLFOX с панитумумабом/цетуксимабом и дабрафенибом в первой линии лечения метастатического колоректального рака с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом

Е.С. Кузьмина¹, М.Ю. Федянин^{2,3,4}, А.А. Трякин², Е.М. Полянская², И.А. Покатаев¹, М.А. Лядова¹, Т.Г. Антонова¹, С.А. Партс^{1,5}, М.А. Полянский¹, Л.Г. Жукова⁶, П.С. Феоктистова⁶, К.С. Гречухина⁶, Е.В. Глазкова⁴, А.Б. Райс⁴, В.И. Евдокимов⁴, Д.Л. Строяковский⁷

¹ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁵ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁶ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁷ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Для корреспонденции: Евгения Сергеевна Кузьмина kuz011@mail.ru

Цель исследования: Изучить эффективность и переносимость терапии по схеме FOLFOX с дабрафенибом и цетуксимабом/панитумумабом в 1 линии терапии метастатического колоректального рака (мКРР) с мутацией в гене *BRAF* и MSS фенотипом.

Методы: Нерандомизированное многоцентровое несравнительное исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности терапии комбинацией режима FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR в первой линии лечения мКРР с мутацией в гене *BRAF* и MSS фенотипом. Основные критерии включения: пациенты с гистологически подтвержденным мКРР с мутацией в гене *BRAF* и MSS фенотипом, удовлетворительной функцией кроветворения и основных показателей внутренних органов, наличием измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1. Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза — частота объективных ответов 40%, альтернативная гипотеза — частота объективных ответов 60%. Для принятия альтернативной гипотезы, при ошибке первого рода 0,05, мощности исследования 90 необходимо включить в исследование 64 пациента. В настоящей статье мы представляем предварительные результаты исследования (NCT06978400).

Результаты: На момент сообщения в исследование включено 13 пациентов с мКРР, имеющих мутацию в гене *BRAF*, ранее не получавших противоопухолевое лечение. Медиана времени наблюдения составила 4,0 месяца (мин. 2 мес. — макс. 19 мес.; 1,4). Соматический статус по шкале ECOG 0 баллов на момент включения в исследование имели 3 пациента (23,1%), ECOG 1 балл — 9 (69,2%), ECOG 2 балла 1 пациент (7,7%). Частичный опухолевый ответ (ЧОО) достигнут у 6 пациентов. Частота объективных ответов в ИТТ популяции (n = 13) составила 46,1%. Эффект лечения оценен у 10 (76,9%). Один пациент умер после 2 курсов лечения от перфорации опухоли, 1 пациент прекратил лечение из-за токсичности после 1-ого курса. У 4 пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (40%), частичный опухолевый ответ (ЧОО) описан у 6 (60%) пациентов. Медиана времени до наступления ЧОО с момента начала лечения составила 2 месяца (2,0–4,0).

Токсичность описана у 13 (100%) пациентов в нашем исследовании. Всего на момент анализа данных зарегистрировано 39 нежелательных явлений (НЯ) всех степеней, из них случаев НЯ I–II степени 32 (82%), III–IV степени — 7 (18,0%). Отмена лечения потребовалась 1 пациенту в связи с пирексией IV степени.

Выводы: Комбинация режима FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR при первичном анализе демонстрирует управляемый профиль токсичности, высокую частоту контроля над заболеванием.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, мутация *BRAF*, первая линия лечения, дабрафениб, цетуксимаб, панитумумаб

Для цитирования: Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Трякин А.А. и соавт. Предварительные результаты нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы комбинации FOLFOX с панитумумабом/цетуксимабом и дабрафенибом в первой линии лечения метастатического колоректального рака с мутацией в гене *BRAF* и *MSS* фенотипом. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):31–37. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-31-37>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак представляет значимую проблему современной мировой онкологии, занимая третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре мировой онкологической смертности [1]. Прогноз пациентов с мКРП остается неблагоприятным, несмотря на успехи, достигнутые в его лечении за последние годы [2]. У 8–10% пациентов с КРП в опухоли обнаруживается мутация в гене *BRAF* [3]. Наличие мутации *BRAF* вызывает RAS-независимую активацию пути MAPK, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и определяет еще более неблагоприятный прогноз у имеющих ее пациентов [4]. Для *BRAF* мутированных опухолей наиболее характерна правосторонняя локализация первичной опухоли, наличие в опухоли муцинозного компонента, диссеминация по брюшине и поражение отдаленных лимфатических узлов [5]. В 20% случаев мутация *BRAF* сочетается с MSI фенотипом опухоли, что открывает терапевтические возможности для применения ингибиторов иммунных контрольных точек [6]. Наличие *BRAF* мутации в опухоли, определяет ее резистентность к терапии анти-EGFR антителами [7]. В ретроспективном анализе 127 пациентов с мКРП с мутацией *BRAF* были показаны крайне низкие результаты по выживаемости без прогрессирования (ВБП) для первых трёх линий химиотерапии (медиана ВБП составила 6,3, 2,5 и 2,6 месяца соответственно). Выбор системной терапии на основе оксалиплатина или иринотекана не оказывал существенного влияния на ВБП в первой линии лечения (6,4 против 5,4 месяца, $p = 0,99$) [8]. Неблагоприятный прогноз и агрессивное течение болезни при мКРП с мутацией *BRAF* привели к попыткам интенсификации терапии первой линии [9]. В исследовании TRIBE было показано, что назначение в качестве первой линии лечения комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом было связано с незначительным улучшением общей выживаемости для пациентов с мутацией *BRAF* по сравнению с комбинацией FOLFIRI плюс бевацизумаб ($n = 28$) [10]. Однако, в последующем исследовании TRIBE2, в котором изучалась схема FOLFOXIRI плюс бевацизумаб с последующим повторным ее назначением после прогрессирования, не было отмечено преимуществ в выживаемости у в данной подгруппе пациентов, по сравнению с mFOLFOX6 плюс бевацизумаб, а затем FOLFIRI плюс бевацизумаб (по 33 пациента в каждой группе) [11]. Более того, в метаанализе 1697 пациентов из пяти клиниче-

ских исследований, сравнивающих триплет FOLFOXIRI плюс бевацизумаб с двухкомпонентной химиотерапией (FOLFOX или FOLFIRI) плюс бевацизумаб, более интенсивный режим лечения не улучшил выживаемость [12]. Также, в проведенных исследованиях было показано, мутации *BRAF* не связаны с резистентностью к антиангиогенной терапии [13]. В рандомизированном исследовании II фазы FIRE 4.5 сравнивалась эффективность режима FOLFOXIRI с бевацизумабом или цетуксимабом в качестве терапии первой линии при мКРП с мутацией *BRAF*. Не было выявлено статистически значимых отличий в ЧОО между группами, однако, медиана ВБП была выше при применении FOLFOXIRI и бевацизумаба (10,1 месяца) по сравнению с FOLFOXIRI и цетуксимаба (6,3 месяца) [14]. На основании полученных данных комбинации FOLFOXIRI и FOLFOX с бевацизумабом долгое время оставались стандартом первой линии лечения пациентов мКРП с мутацией в гене *BRAF*.

Появление *BRAF* ингибиторов изменило терапевтический ландшафт схем при данном подтипе колоректального рака. В рандомизированном исследовании III фазы BEACON CRC у 665 пациентов с мКРП с мутацией *BRAF* сравнивали терапию второй или третьей линией триплетом анти-*BRAF*/MEK/EGFR (энкорафениб, биниметиниб и цетуксимаб), дуплетом анти-*BRAF*/EGFR (энкорафениб и цетуксимаб) и контрольную группу (терапия по выбору врача — цетуксимаб плюс иринотекан или FOLFIRI). Частота объективных ответов составила 26,8% в группе тройной таргетной терапии, 19,5% в группе дуплетной таргетной блокады и 1,8% в контрольной группе. Медианы ВБП составили 4,5, 4,3 и 1,5 месяца соответственно. Медиана ОВ не различалась между группами с таргетной терапией и составила 9,3 месяца, в контрольной группе 5,9 месяца [15].

Полученные результаты определили необходимость изучения эффективности таргетного воздействия в отношении белка *BRAF* в первой линии лечения, однако, понимая скромные результаты только таргетной блокады упор был сделан в отношении ее комбинации с химиотерапией.

В 2025 году были опубликованы результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы BREAKWATER –пациенты с мКРП с мутацией *BRAF* V600E, ранее не получавшие лечение, были рандомизированы в группы, энкорафениб и цетуксимаб, энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6 или стандартную терапию (преимущественно, FOLFOX с бевацизумабом). Всего в иссле-

дование было включено 637 пациентов. ЧОО была значимо выше в группе энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6, по сравнению со стандартной терапией (60,9% против 40,0%; отношение шансов (ОШ) 2,443; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,403–4,253; $p = 0,0008$), [16] медиана ВБП в группе энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6 была значимо выше, чем в группе стандартной терапии –12,8 против 7,1 месяцев (отношение рисков (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,41–0,68; $p < 0,001$). В промежуточном анализе медиана ОВ, также была значимо выше при использовании режима энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6 по сравнению со стандартной терапией — 30,3 против 15,1 месяцев (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). Частота серьёзных нежелательных явлений во время лечения составила 46,1% при использовании энкорафениба и цетуксимаба + mFOLFOX6 и 38,9% при стандартной терапии [17]. Данный режим также внесен в рекомендации NCCN в 2024, ESMO в 2025, RUSSCO в 2024 году и проект клинических рекомендаций Минздрава России [18]. Однако имплементация данной схемы в РФ ограничена доступностью энкорафениба, что требует изучения комбинации альтернативных BRAF ингибиторов с химиотерапией в данной популяции пациентов.

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость терапии по схеме FOLFOX с дабрафенибом и цетуксимабом/панитумумабом в 1 линии терапии мКРП с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом.

Материалы и методы: Дизайн исследования: нерандомизированное многоцентровое несравнительное исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности терапии комбинации режима FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR в первой линии лечения мКРП с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: наличие добровольно подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании, мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, гистологически подтверждённая аденокарцинома толстой кишки, метастатический неоперабельный рак толстой кишки, удовлетворительная функция кровотока и основных показателей внутренних органов, наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1, отсутствие противоопухолевого системного лечения по поводу рака толстой кишки. Возможно включение пациентов при прогрессировании после адъювантной химиотерапии, если прогрессирование зарегистрировано не ранее, чем через 12 месяцев с даты последнего курса, первичная опухоль удалена или носит бессимптомный характер, отсутствие нейропатии 2 и более степени, отсутствие в опухоли MSI или dMMR, статус по шкале ECOG 0–2. Критерии исключения: наличие любой другой злокачественной опухоли, за исключением радикально пролеченного базальноклеточного рака, рака шейки матки in situ, в настоящее время либо в течение 5 лет до включения в исследование, беременные и кормящие женщины, пациенты-мужчины и пациенты-женщины с сохранённым репродуктивным потенциалом,

отказывающиеся применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования, пациенты, имеющие ВИЧ-инфекцию, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев, наличие заболевания или состояния, препятствующие, по мнению исследователя, участию пациента в исследовании.

Первичный критерий эффективности: частота объективных ответов (оценивается как на ITT (intent to treat — проведен хотя бы один прием препарата) и на PP (per protocol — проведена оценка эффекта). Вторичные критерии: выживаемость без прогрессирования, время наступления объективного ответа, длительность объективного ответа, частота контроля болезни, общая выживаемость, частота нежелательных явлений (по критериям NCI CTCAE 5.0), частота нежелательных явлений 3–4 степени, частота редукции доз и отмены препаратов, биомаркерные исследования по оценке причин резистентности.

Терапия в рамках исследования: Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут.) 1 раз в 2 недели, дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 500 мг/м² в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели. В первой линии лечения проводится 8 курсов, с дальнейшим переходом в случае контроля болезни на терапию дабрафениб, цетуксимаб или панитумумаб, которая проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза — частота объективных ответов 40%, альтернативная гипотеза — частота объективных ответов 60%. Для принятия альтернативной гипотезы, при ошибке первого рода 0,05, мощности исследования 90% в необходимо включить в исследование 64 пациента.

Для расчета выживаемости планируется применять метод Каплана-Майера. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на 21.10.2025 года в исследование включено 13 пациентов с мКРП, соответствующих критериям включения. Медиана времени наблюдения составила 4,0 месяца (мин. 2 мес. — макс. 19 мес.; 1,4). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 66 лет (мин. 36–макс. 79; σ -4). Женщин 11 (84,6%), мужчин 2 (15,4%). Исходно метастатический характер заболевания имели 12 пациентов (92,3%). Никто из пациентов, включенных в исследование, не получал адъювантную химиотерапию и не имел хирургического удаления метастазов в анамнезе. Более 3 сай-



тов метастазирования отмечено у 2 (15,4%) пациентов. Соматический статус по шкале ECOG 0 баллов на момент включения в исследование зарегистрирован у 3 пациентов (23,1%), ECOG 1 балл — 9 (69,2%), ECOG 2 балла у 1 пациента (7,7%).

Частичный опухолевый ответ (ЧОО) достигнут у 6 пациентов. Частота объективных ответов в ИТТ популяции (n = 6/13) составила 46,1%; на PP популяции — 6/10 (76,9%).

Таблица 1. Характеристика пациентов, n=13

Показатель	Комбинация FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR (n = 13)	
	n	%
Возраст (мин.-макс., σ)	66 (36–79, 4)	
пол	женский	11 84,6%
	мужской	2 15,4%
показатель T	2	1 7,7%
	3	9 69,2%
	4	3 23,1%
показатель N	0	2 15,4%
	1	10 76,9%
	2	1 7,7%
показатель M	0	1 7,7%
	1	12 92,3%
Удаление первичной опухоли	не выполнялось	10 76,9%
	выполнялось	3 23,1%
Степень дифференцировки G	2	8 61,5%
	3	4 30,8%
	4	1 7,7%
Муцинозная аденокарцинома	3 23,1%	
HER2 позитивная	0 0,0%	
Адьювантная химиотерапия	0 0,0%	
Удаление метастазов	не выполнялось	13 100%
	выполнялось	0 0,0%
количество органов, пораженных метастазами	1	5 38,5%
	2	6 46,2%
	3 и более	2 15,4%
Метастазы в печени	8 61,5%	
Метастазы в легких	3 23,1%	
Метастазы по брюшине	8 61,5%	
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы	4 30,8%	
Метастазы в лимфоузлы средостения	1 7,7%	
Метастазы в селезенку	1 7,7%	
Асцит	2 15,4%	
Статус по шкале ECOG	0	3 23,1%
	1	9 69,2%
	2	1 7,7%

Один пациент умер после 2 курсов лечения от перфорации опухоли, 1 пациент прекратил лечение из-за токсичности после 1-го курса. У 4 пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (40%), контроль болезни достигнут у 10 (76,9%) пациентов. Медиана времени до наступления ЧОО с момента начала лечения составила 2 месяца (2,0–4,0).

Токсичность описана у 13 (100%) пациентов в нашем исследовании. Всего на момент анализа данных зарегистрировано 39 нежелательных явлений (НЯ) всех степеней, из них случаев НЯ I–II степени — 32 (82%), III–IV степени — 7 (18,0%) (табл. 2). Кожная токсичность в виде акнеподобной сыпи развилась у 11 пациентов (84,6%), из них степени I–II — у 10 пациентов (76,9%), III степени — у 1 пациента (7,6%). Кожная токсичность I–II степени развивалась в среднем после 3 курса лечения (1–4), акнеподобная сыпь III степени развилась у пациента после 2 курса и потребовала перерыва в ведении анти-EGFR. Неврологическая токсичность (периферическая нейропатия) отмечена у 4 (30,7%) пациентов, все ее случаи были степени I и не привели к отмене оксалиплатина или редукции его дозы. Неврологическая токсичность развивалась в среднем после 4 (3–6) курса. Нейтропения всех степеней отмечалась у 7 (53,8%) пациентов, I–II степени — у 5 (38,4%) пациентов и привела в 1 (7,6%) случае к увеличению межкурсового интервала с последующей редукцией доз цитостатиков на 1 ступень. Нейтропения III–IV степени развилась у 2 (15,3%) пациентов, привела к увеличению интервалов и редукции доз цитостатиков в обоих случаях. Анемия I степени зарегистрирована у 1 (7,6%) пациента, не потребовала перерыва в лечении и редукции доз. Диарея всех степеней отмечена в межкурсовом интервале у 3 (23,0%) пациентов, у 2 (15,3%) — степени I–II, не приводила к редукции доз и увеличению интервалов, у 1 (7,6%) пациента — степени III, потребовала увеличения межкурсового интервала. Тошнота I–II степени зафиксирована у 2 (15,3%) пациентов, купирована антиэметиками. Пирексия всех степеней наблюдалась у 4 (30,7%), I–II степени — у 2 (15,3%) пациентов, купировались семидневным перерывом приема дабрафениба, III–IV степени — у 2 (15,3%) пациентов, в 1 (7,6%) случае привела к полной отмене препарата после 1-го курса. Астения всех степеней отмечалась у 7 (53,8%) пациентов, I–II степени — у 6 (46,1%), III степени — у 1 (7,6%) пациента, потребовала увеличения межкурсового интервала.

Таблица 2. Осложнения на фоне лечения

Токсичность	Осложнения	
	n	%
Токсичность	I–II степени	32 82,0%
	III–IV степени	7 18,0%
	Всех степеней	39 100%

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в мире проводится клиническая оценка эффективности и переносимости нового режима лечения пациентов с метастатическим КРР и мутацией в гене BRAF.

Небольшое число включенных в исследование пациентов и короткий срок наблюдения не позволяют высказаться об окончательных результатах, однако, при промежуточном анализе обращает на себя внимание высокая ЧОО (60%), у 10 пациентов (76,9%) достигнут контроль над заболеванием, что соответствует данным исследования BREAKWATER.

Токсичность режима достаточно высокая, отмечается 100% пациентов, токсичность III–IV степени отмечена лишь у 13%. Тем не менее, режим требует серьезного сопровождения пациентов, своевременного мониторинга и управления НЯ, назначения сопроводительной терапии. Только одному из включенных в исследование пациентов, потребовалась полная отмена таргетной терапии. В исследовании BREAKWATER также показана высокая частота развития НЯ — у 100% пациентов в исследуемой группе, а III–IV степени — у 78,4% [17].

Летальный случай в нашем исследовании произошел после 2 курсов FOLFUX + цетуксимаб и дабрафениб у пациентки 78 лет с раком восходящей ободочной кишки cT4bN1M1, метастазами в печени, забрюшинных лимфатических узлах, лимфатических узлах средостения. На момент начала лечения соматический статус по шкале ECOG 0 баллов. Первый курс пациентка перенесла с явлениями кожной токсичности в виде акнеподобной сыпи I степени, пирексией I степени. Второй курс проведен в запланированные сроки с кожной токсичностью III степени, которая потребовала назначения местного лечения и увеличения межкурсового интервала на 1 неделю. Накануне проведения третьего курса пациентка отметила боли в животе, которые на момент госпитализации стали носить интенсивный характер. При обследовании в условиях стационара заподозрена перфорация полого органа, и пациентка по экстренным показаниям прооперирована, при ревизии брюшной полости выявлена перфорация

восходящей ободочной кишки, признаки разлитого перитонита. Участок кишки с перфорацией резецирован, сформирована илеостома, выполнена санация и дренирование брюшной полости. Пациентка переведена в отделение реанимации, где через три дня наступила ее смерть от нарастающей полиорганной недостаточности. При плановом гистологическом исследовании резецированного участка толстой кишки: стенка толстой кишки с изъязвлениями, некротическими изменениями, морфологическими признаками перитонита. Обнаружены единичные структуры резидуальной опухоли урТ3, урN0 (0/4), R0. По модифицированной шкале Райана для оценки опухолевого регресса (Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score) — 1 балл, почти полный регресс опухоли. Таким образом, летальный исход не связан с осложнениями проводимой лекарственной терапии, а является следствием осложнения опухолевого процесса на фоне его ответа на лечение.

Требуется продолжить набор пациентов в наше исследование и наблюдение за ними для дальнейшей оценки и интерпретации данных.

ВЫВОДЫ

Комбинация режима FOLFUX с дабрафенибом и цетуксимабом/панитумумабом при первичном анализе демонстрирует управляемый профиль токсичности и высокую частоту контроля над заболеванием.

Таблица 3. Виды токсичности (n = 13)

Токсичность	Всего случаев, n (%)	Степень I–II, n (%)	Степень III–IV, n (%)	Перерыв по токсичности, n (%)	Отмена лечения по токсичности, n (%)
Кожная токсичность	11 (84,6)	10 (76,9%)	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0
Нейротоксичность	4 (30,7%)	4 (30,7%)	0	0	0
Нейтропения	7 (53,8%)	5 (38,4%)	2 (15,3%)	3 (23%)	0
Анемия	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0	0	0
Диарея	3 (23,0%)	2 (15,3%)	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0
Тошнота	2 (15,3%)	2 (15,3%)	0	0	0
Пирексия	4 (30,7%)	2 (15,3%)	2 (15,3%)	3 (23%)	1 (7,6%)
Астения	7 (53,8%)	6 (46,1%)	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0

ЛИТЕРАТУРА

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. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Cohen R., Pudlzarz T., Delattre J.F., et al. Molecular targets for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2350. <https://doi.org/10.3390/cancers12092350>
4. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin. Cancer Res* 2014;20:5322–5330. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>
5. Tran B., Kopetz S., Tie J., et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623–4632. <https://doi.org/10.1002/cncr.26086>
6. Overman M., Lonardi S., Wong K., et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal. *Cancer J Clin Oncol* 2018;36:773–779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>
7. Cremolini C., Morano F., Moretto R., et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclonal antibodies: The PRESSING case-control study. *Ann Oncol* 2017;28:3009–3014. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx546>
8. Morris V., Overman M.J., Jiang Z.Q., et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13(3):164–71. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.001>
9. Taieb J., Lapeyre-Prost A., Laurent Puig P., Zaanan A. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. *Br J Cancer* 2019;121(6):434–442. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0526-2>
10. Loupakis F., Cremolini C., Antoniotti C., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *J Clin Oncol* 2015;33:3510. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3510
11. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st- and 2nd-line treatment of unresectable mCRC. *Ann Oncol* 2019;37:3058. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz183.005>
12. Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;38:3314–3324. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01225>
13. Ince W.L., Jubb A.M., Holden S.N., et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:981–989. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji174>
14. Stintzing S., Heinrich K., Tougeron D., et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116) *J Clin Oncol* 2021;39 <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01420.suppl>
15. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600e-mutant metastatic colorectal cancer: Updated survival results and subgroup Analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021;39:273–284. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>
16. Kopetz S., Yoshino T., Van Cutsem E., et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2025;31(3):901–908. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03443-3>
17. Elez E., Yoshino T., Shen L., et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025;392(24):2425–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501912>
18. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):266–325. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Practical Recommendations, Part 1.1. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):266–325 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин: разработка концепции научной статьи, анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада.

Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, М.А. Лядова, Т.Г. Антонова, С.А. Партс, М.А. Полянский, Л.Г. Жукова, П.С. Феокистова, К.С. Гречухина, Е.В. Глазкова, А.Б. Райс, В.И. Евдокимов, Д.Л. Строяковский: составление черновика рукописи, подготовка рукописи к печати.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

ORCID АВТОРОВ

Кузьмина Евгения Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>

Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Полянская Елизавета Максимовна
<https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>

Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Лядова Марина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Антонова Татьяна Галяутдиновна
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>

Партс Сергей Адольфович
<https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Полянский Максим Александрович
<https://orcid.org/0009-0002-4402-5579>

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

Феокистова Полина Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>

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

Глазкова Елена Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>

Райс Анастасия Биккаровна
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>

Евдокимов Владимир Игоревич
<https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>

Строяковский Даниил Львович
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-38-46>

Пути повышения эффективности лечения местно-распространенных и метастатических форм злокачественных опухолей желудка на современном этапе

В. Ю. Сельчук, Т. М. Кочоян, О. П. Гребенникова, Г. С. Емельянова, С. Н. Таджикибов, Г. В. Титова

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Для корреспонденции: Владимир Юрьевич Сельчук selvu@mail.ru

Тезисы: Диагностика ранних форм рака желудка (I–II стадии) остаётся на невысоком уровне. Большинство больных выявляются в запущенных (III–IV) стадиях. Лечение местнораспространенного и метастатического рака желудка неудовлетворительно и требует своего улучшения. Наряду с совершенствованием комбинированного хирургического лечения открытым лапаротомным доступом предпринимаются попытки лапароскопических вмешательств по поводу местнораспространенного рака желудка. В лечении также рассматривается обзор системной химиотерапии метастатического рака желудка, циторедуктивной хирургии, паллиативной внутрибрюшной химиотерапии, внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC).

Ключевые слова: местнораспространенный и метастатический рак желудка, канцероматоз брюшины, профилактика, диагностика и лечение, хирургия, химиотерапия, NIPES, PIPAC, лучевая терапия, иммунотерапия, молекулярные классификации рака желудка, перспективы исследований

Для цитирования: Сельчук В.Ю., Кочоян Т.М., Гребенникова О.П. и соавт. Пути повышения эффективности лечения местнораспространенных и метастатических форм злокачественных опухолей желудка на современном этапе. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):38–46. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-38-46>

В Российской Федерации в 2023 году было выявлено 33662 новых случая (6 место) рака желудка, 22282 больных умерло (2 место). Мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет [1]. Более 60% новых случаев рака желудка в РФ выявляют на III–IV стадии заболевания. Становится очевидным, что рак желудка по-прежнему продолжает оставаться смертельным заболеванием для большинства онкологических больных, которым впервые был установлен диагноз злокачественной опухоли. Эпидемиологическая и социальная значимость других злокачественных опухолей желудка — нейроэндокринных, гастроинтестинальных стромальных опухолей и других сарком, включая лимфомы и некоторые другие гематосаркомы — представляется неопределенной из-за отсутствия доступной официальной статистики. Однако, это не исключает актуальность совершенствования лечения этой группы злокачественных опухолей.

Подходы к лечению местнораспространенных, рецидивных и метастатических форм рака желудка в разные периоды времени были разные. В 50-е и начале 60-х годов прошлого столетия развитие рецидива рака после радикальной резекции желудка или гастрэктомии расценивалось как инкурабельное состояние. Первые успешные повторные операции в объеме экстирпации оставшейся части желудка по поводу рецидива рака в оставшейся части желудка, или развития первичного рака в желудке после резекции по поводу язвенной болезни, и экстирпа-

ции пищеводно-тонкокишечного анастомоза по поводу рецидива рака в эзофагоюнальном анастомозе в нашей стране одним из первых начал выполнять Н.Н. Блохин. В то время больные раком желудка с синхронным или метакронным метастатическим поражением внутренних органов и брюшины подлежали только паллиативному или симптоматическому хирургическому лечению. С развитием методов лекарственной терапии, совершенствованием лучевой терапии, появлением эндоскопической эндохирургии больше внимание начало уделяться разработке методов лечения местнораспространенных, рецидивных и метастатических форм рака желудка, включая периперитонеальную химиолучевую терапию, неоадьювантную химио-лучевую терапию с последующей конверсионной хирургией рака желудка. Широкое внимание уделяется методам предоперационной внутрибрюшной профилактики перитонеального метастазирования рака желудка.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, пациентам с опухолями cT > 1, N любое и cT любое N+ — рекомендовано проведение периперитонеальной химиотерапии по схеме FLOT [2]. По рекомендациям Японской ассоциации рака желудка (JGCA) использование адьювантной химиотерапии показано у пациентов II–III стадией рака желудка, за исключением pT1, pT3N0.

При местнораспространенном нерезектабельном или метастатическом раке желудка используется химиотерапия в комбинированных режимах, а также иммунотерапия.

Хирургическое лечение может также рассматриваться в индивидуальном порядке у пациентов с хорошим ответом на лекарственную терапию и возможностью достижения объема резекции R0 или олигометастатическом поражении при возможности операции R0 и удаления единичных метастазов (например, метастазы Крукенберга или единичные метастазы в печени, забрюшинных лимфатических узлах, легких) [2]. Осложненные формы рака желудка в отечественных рекомендациях рассматриваются только с точки зрения паллиативного лечения. В лечении осложненного рака желудка обсуждается три возможных подхода — первичное проведение радикального хирургического вмешательства, проведение паллиативного хирургического вмешательства или консервативная тактика (гемостатическая и кровезамещающая терапия в случае кровотечения). Многие авторы, сторонники тактики по удалению опухоли в объеме R0, подчеркивают необходимость проведения радикальных вмешательств у максимально большого количества пациентов. Однако наличие осложнений значительно ограничивает возможность выполнения R0 и радикальных операций; ранее они составляли лишь 27,4% от всех хирургических вмешательств у пациентов, страдающих раком желудка с кровотечением, стенозом или перфорацией [3]. В настоящее время диагностическая лапароскопия является обязательным этапом при планировании комбинированного лечения с неоадьювантной химиотерапией [2]. Частота обнаружения макро- и микроскопического цитологического (CY+) карциноматоза в ходе диагностической лапароскопии по данным разных исследований составляет от 7,8 до 53,4%, что связано с различными показаниями для проведения лапароскопии при раке желудка. Выполнение диагностической лапароскопии позволило изменить лечебную тактику у 80 (24,5%) из 327 больных первичным раком желудка cT1–4N0–3M0. Макроскопический карциноматоз брюшины был выявлен у 30 (9,2%) больных, положительные смывы без макроскопической диссеминации — у 41 (12,5%), метастазы в печени и отдаленных лимфатических узлах обнаружены у 7 (2,1%) больных, в т. ч. в сочетании с карциноматозом брюшины, ещё у 5 (1,5%) пациентов первичная опухоль признана нерезектабельной по причине местной распространенности [4].

Один из наиболее частых и неблагоприятных вариантов клинического течения первичного рака желудка является синхронный и метахронный карциноматоз брюшины. Частота синхронного карциноматоза брюшины при раке желудка по результатам стадирующих лапароскопий варьировала от 13 до 40% [5–8]. По данным голландского национального ракового регистра частота синхронного перитонеального карциноматоза при первичном раке желудка выросла с 18% в 2008 году до 27% в 2017. При этом медиана выживаемости при системной химиотерапии не претерпела значительных изменений за последние 15 лет и составила 9,7 мес. (7,4 мес. в 1999–2002 гг.) [9]. Рецидив заболевания развивается у 30–50% больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, при этом более

40% всех рецидивов приходится на перитонеальный карциноматоз. [7, 10]. При этом более половины больных (33–77%), умирающих вследствие прогрессирования рака желудка после радикального лечения, имели метастазы по брюшине [11–13]. Факторами риска развития перитонеального карциноматоза являются — инвазия опухолью серозной оболочки желудка, поражение регионарных лимфатических узлов, наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости, диффузный подтип по Lauren'у, женский пол, наличие венозной инвазии при микроскопическом исследовании, IV макроскопический тип согласно патолого-анатомической классификации макроскопических форм рака желудка Borrmann'a и ряд других показателей [14–17]. Важным является и то обстоятельство, что рак желудка диффузного типа по Lauren'у, язвенно-инфильтративный и диффузно-инфильтративный (III и IV тип по Borrmann'у) в большей степени ассоциированы с развитием перитонеального карциноматоза, тогда как кишечный тип рака желудка по классификации Lauren'a склонен к гематогенному метастазированию (18–20). Биологическая гетерогенность рака желудка проявляется и случаями развития перитонеального рецидива и при кишечном типе [19].

В последние годы в выборе тактики лечения местнораспространенных и метастатических форм рака желудка все большее значение приобретают молекулярные механизмы, влияющие на развитие рака. В 2011 году группа исследователей "Singapore-Duke group" предложила два **геномных подтипа** рака желудка (intrinsic genomic subtypes) — геномный кишечный (G-INT) и геномный диффузный (G-DIF), имеющие отчетливые различия форм экспрессии различных генов. Конкордантность с гистологическим подтипом по Lauren'у составила 64%. G-DIF характеризовался более низкой выживаемостью по сравнению с G-INT [21]. В 2013 году эта же группа предложила новую модель с разделением рака желудка на метаболический, пролиферативный и мезенхимальный подтипы. Последний характеризовался преобладанием диффузного геномного подтипа (G-DIF 92,5%), а также активацией путей эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT) и ангиогенеза, что свидетельствует в том числе и о высоком потенциале перитонеального распространения [22].

С внедрением в практику высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (NGS), методов секвенирования ДНК и РНК, анализа изменения числа копий (CNV) и метилирования ДНК — стало возможным классифицировать рак желудка на **молекулярные подтипы**, что может предоставлять более детализированную информацию об опухоли, по сравнению с гистологическими характеристиками [23, 24].

Молекулярные типирования рака желудка выполнялись в США совместными усилиями Национального института рака (NCI) и Национального института исследований генома человека (NHGRI) в рамках проекта **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**, а также независимой некоммерческой организацией Asian Cancer Research Group (ACRG),

созданной в 2010 году фармацевтическими компаниями Eli Lilly, Merck и Pfizer в целях ускорения исследований и улучшения лечения пациентов с наиболее распространенными видами злокачественных опухолей в Азии, в частности, рака желудка.

В 2014 году **Группа TCGA** опубликовала наиболее перспективное и полномасштабное исследование, которое также разделило рак желудка на молекулярные подтипы [25]. Были проанализированы образцы опухолевой ткани у 295 больных аденокарциномой желудка, не получавшие ранее лекарственную и/или лучевую терапию.

В результате исследования все опухоли были разделены на 4 подтипа:

1. EBV-ассоциированные опухоли — 8,8%
2. Опухоли с микросателлитной нестабильностью MSI — 21,7%
3. Опухоли со стабильным геномом (GS) — 49,8%
4. Опухоли с хромосомной нестабильностью (CIN) — 19,8%.

В 2015 году **группа ACRG**, опубликовала молекулярную классификацию аденокарциномы желудка на базе полученных результатов исследований уровней мРНК в опухоли у 300 пациентов, страдавших раком желудка. На молекулярном уровне все опухоли были разделены также на 4 подгруппы:

1. MSI-ассоциированные опухоли (22,7%)
2. Микросателлитно стабильный с эпителиально-мезенхимальным переходом (MSS/EMT, 15,3% случаев) тип
3. Микросателлитно стабильный/эпителиальный/TP53 активный (MSS/TP53+, 26,3% случаев) тип
4. Микросателлитно стабильный/эпителиальный/TP53 неактивный тип (MSS/TP53-, 35,7% случаев) тип [26].

Наихудшая выживаемость наблюдалась при опухолях типа MSS/EMT, которые были определены на основе сигнатуры профиля экспрессии генов с сигнатурой EMT (эпителиально-мезенхимальный переход), данный тип опухоли имеет высокую частоту прогрессирования (63%), в то время как MSI-ассоциированный тип имеет наилучший прогноз и наименьшую частоту прогрессирования (22%). Как и ожидалось, более 80% опухолей типа MSS/EMT относились к диффузному гистологическому типу и проявлялись в более молодом возрасте, подобно молекулярному подтипу GS в исследовании TCGA. Каждый молекулярный подтип связан с различным прогнозом.

Несмотря на разнообразие применяемых молекулярных подходов, исследования TCGA и ACRG смогли выделить подгруппу **MSI как специфическую и четко определенную группу рака желудка**.

MSI-статус связан с дефицитом системы репарации неспаренных оснований ДНК и характеризуется накоплением изменений длины микросателлитных последовательностей. Частота выявления MSI-статуса при раке желудка составляет 5,6–33% от всех случаев [27].

MSI-статус является маркером благоприятного прогноза, пациенты с MSI-статусом не получают преимуществ при проведении адъювантной или периоперационной

химиотерапии. Метаанализ MSI-GC-01, объединивший данные исследований MAGIC и CLASSIC в зависимости от MSI статуса в опухоли показал, что химиотерапия у пациентов с MSI-статусом не улучшает показатели выживаемости [28]. По данным исследования MAGIC ни у одного из пациентов с MSI-статусом после предоперационной химиотерапии не было достигнуто значительного лечебного патоморфоза опухоли (степень TRG 1 или 2 по Mandard), тогда как среди пациентов с MSS-опухолями в 20 (16,3%) случаях из 123 был отмечен лечебный патоморфоз степень TRG-1 TRG-2 $p = 0,22$ [29]. Показано, что для прогноза интраперитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка значение имеет диффузный подтип рака желудка по классификации Lauren'a, который ассоциирован с более высоким риском развития перитонеального карциноматоза по сравнению с кишечным типом. Генетически диффузный рак желудка проявляется через мутации генов *CDH1*, *TP53*, *RhoA* [30]. Отдельно выделяют спорадический диффузный тип с ранним началом (до 40 лет), женским полом, диффузным гистологическим подтипом, макроскопически — IV тип по Vogtman'u, который ассоциируется с высокой частотой перитонеального карциноматоза. Также имеют значение мутации генов *CDH1* (42,2%), и *TGFBR1* (7,3%) [27]. Высококлеточным вариантом диффузного рака с высоким потенциалом к перитонеальной диссеминации является перстневидно-клеточный рак желудка. При этой форме отмечается высокая частота гибридного гена *CLDN18-ARHGAP26/6*, в то время как мутации генов *RHOA* и *SMAD*, характерные для диффузно-инфильтративного рака желудка, встречаются реже [31].

В **лечении** диссеминированного рака желудка используется системная химиотерапия, циторедуктивная хирургия, паллиативная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC).

Стандартным методом лечения метастатического рака желудка, включая перитонеальный карциноматоз, является системная цитостатическая терапия с включением таргетных препаратов или ингибиторов иммунных контрольных точек на основании исследования соответствующих биомаркеров в ткани опухоли. Согласно действующим клиническим рекомендациям перед назначением терапии необходимо исследовать как минимум три маркера: экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2neu — human epidermal growth factor receptor-2), наличие микросателлитной нестабильности/дефицита репарации ошибочного спаривания (MSI/dMMR), экспрессию лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) [32–35].

Стандарт цитостатической терапии первой линии является комбинация фторпиримидинов (5-фторурацила, капецитабина или S1) и препаратов платины (оксалиплатина или цисплатина) [34]. Оксалиплатин используется чаще вследствие более благоприятного токсического профиля при равной эффективности [37]. Использование три-

плетных схем с добавлением доцетаксела (DCF, FLOT) или иринотекана (FOLFIRINOX) в целом увеличивает процент ответивших на лечение и выживаемость без прогрессирования, однако при этом возрастает токсичность и сокращается спектр доступных препаратов при назначении второй линии терапии [34]. В связи с этим триплетные схемы стандартно не рекомендуются в качестве первой линии и применяются преимущественно у молодых пациентов с хорошим функциональным статусом, а также при симптомных опухолях и планировании конверсионной хирургии, когда нужно добиться быстрого и выраженного ответа на терапию [36, 37]. При HER2neu-позитивном раке желудка стандартом терапии первой линии является комбинация трастузумаба, фторпиримидинов и препаратов платины [36, 37]. По данным многоцентрового исследования III фазы ToGA было показано, что трастузумаб в сочетании с цисплатином и фторпиримидином значительно улучшал выживаемость пациентов с распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода с гиперэкспрессией HER2neu (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/FISH+) по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапии (медиана ОВ 16,0 и 11,8 мес., соответственно, $p = 0,036$) [38]. Добавление в схему лечения HER2-позитивного рака желудка других ингибиторов активности HER2neu (пертузумаб + трастузумаб, лапатиниб) не показало улучшения выживаемости по сравнению с трастузумабом [36]. Напротив, опубликованные в 2021 году результаты исследования KEYNOTE-811 продемонстрировали, что добавление к трастузумабу ингибитора PD-1 пембролизумаба достоверно увеличивало частоту объективного ответа по сравнению со стандартной комбинацией трастузумаба и химиотерапии (74,4% против 51,9%, $p = 0,00006$). Частота полных ответов была выше в группе пембролизумаба (11,3 против 3,1) [39].

Хотя данные по общей и безрецидивной выживаемости ещё не опубликованы, FDA одобрило данную комбинацию для лечения HER2-позитивного рака желудка в качестве первой линии [33].

При отсутствии экспрессии HER2neu, включение в схему лечения ингибиторов иммунных контрольных точек определяется экспрессией PD-L1, которая оценивается в виде показателя CPS (Combined positive score — отношение количества PD-L1-позитивных опухолевых и иммунокомпетентных клеток к общему числу опухолевых клеток [33].

Действующие клинические рекомендации базируются на результатах двух клинических исследований. Рандомизированное исследование III фазы CheckMate-649 показало, что назначение ниволумаба в комбинации с химиотерапией достоверно увеличило выживаемость больных аденокарциномой пищевода, желудка и кардиоэзофагеального перехода с наличием экспрессии PD-L1 ($CPS \geq 5$) по сравнению с только химиотерапией (медиана ОВ 14,4 против 11,1 мес., соответственно, $p < 0,0001$) [39].

В рандомизированном исследовании 3 фазы KEYNOTE-590 было показано, что добавление к стандартной

химиотерапии препарата пембролизумаб при HER2-негативном раке пищевода и кардиоэзофагеального перехода с PD-L1 $CPS \geq 10$ увеличило медиану общей выживаемости с 9,4 до 13,5 мес. ($p < 0,0001$) по сравнению с только химиотерапией [40].

Наилучшие результаты иммунотерапии были получены в уникальной группе аденокарцином желудка с наличием микросателлитной нестабильности/дефицита репарации ошибочного спаривания (MSI/dMMR), к которой можно отнести до 15% всех случаев рака желудка [35]. Апостериорный анализ исследований KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 и KEYNOTE-062 показал, что терапия пембролизумабом индуцирует продолжительный ответ на терапию у больных аденокарциномой желудка с MSI/dMMR независимо от линии химиотерапии [33, 41]. Схожие результаты, подтверждающие высокую эффективность иммунотерапии при раке желудка с MSI/dMMR, продемонстрировали и другие иммунопрепараты, и их комбинации (ниволумаб, ниволумаб + ипилиумаб) [41]. Перитонеальная диссеминация и асцит снижают эффективность иммунотерапии при раке желудка с MSI/dMMR. В работе Fusa и соавт. оценивалась эффективность иммунотерапии при метастатическом раке желудка и толстой кишки с микросателлитной нестабильностью. В когорте больных метастатическим раком желудка ($n = 59$) общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования была достоверно ниже ($p = 0,006$) при наличии перитонеальной диссеминации и асцита [42]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Randon et al., в котором были изучены результаты иммунотерапии у 130 больных метастатическим раком желудка с MSI. Наличие асцита или костных метастазов достоверно ассоциировались с худшими показателями выживаемости [43].

Вторая линия противоопухолевой лекарственной терапии при метастатическом раке желудка определяется, исходя из ранее проведенного лечения и биомаркеров. Стандартным режимом для HER2-негативных пациентов является комбинация паклитаксела и рамуцирумаба [34, 50]. По данным исследования 3 фазы RAINBOW пациенты, получавшие рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом в качестве 2 линии терапии при раке желудка и кардиоэзофагеального перехода, имели достоверное улучшение выживаемости по сравнению с теми, кто получал только паклитаксел (медиана ОВ 9,63 и 7,36 мес. соответственно, $p < 0,0001$); частота объективного ответа составила 28% против 3%, соответственно [44]. Если пациент ранее уже получал режимы с включением таксанов, в качестве альтернативы рекомендуют комбинацию рамуцирумаба и FOLFIRI [45].

При HER2-позитивном раке желудка, прогрессирующем на фоне терапии с включением трастузумаба, высокую эффективность продемонстрировал новый препарат трастузумаб дерукстекан, представляющий собой антитело трастузумаб, конъюгированное с ингибитором топоизомеразы. В рандомизированном исследовании DESTINY-

Gastric01 азиатские пациенты с HER2-позитивным раком желудка, получившие как минимум две предшествующие линии лечения, получали трастузумаб дерукстекан или химиотерапию по выбору врача. Частота объективного ответа составила 51% против 14% в контрольной группе, медиана ОВ 12,5 против 8,4 месяцев, соответственно [35, 46]. В исследовании DESTINY-Gastric02 уже на европейской популяции были получены сходные результаты: частота объективного ответа 41,8%, медиана ОВ 12,1 мес. [35].

Лечение метастатического HER2-негативного рака желудка в случае прогрессирования **после двух линий** терапии представляет сложную задачу. В качестве опций рассматривается терапия иринотеканом (если не применялся ранее), препаратом трифлуридин/типирацил, а также ниволумабом [36]. Перспективными направлениями лекарственного лечения метастатического рака желудка являются новые классы таргетных препаратов, в частности, препараты, воздействующие на белок межклеточных контактов клаудин 18.2 (CLDN18.2) и рецептор фактора роста фибробластов (FGFR2b) [35].

В рандомизированном исследовании 2 фазы FAST было показано, что добавление золбетуксимаба к режиму FOX при аденокарциноме желудка, пищевода и кардиоэзофагеального перехода с уровнем экспрессии CLDN18.2 не менее 40% клеток приводило к достоверному улучшению общей выживаемости (медиана ОВ 13 и 8,3 мес., соответственно, $p < 0,0005$) и выживаемости без прогрессирования (7,5 и 5,3 мес., соответственно $p < 0,0005$) [47].

В исследовании фазы 2 FIGHT оценивали эффективность бемаритузумаба (анти-FGFR2b), в комбинации с FOLFOX6 по сравнению с только с химиотерапией [35]. Медиана общей выживаемости в группе бемаритузумаба составила 19,2 мес. против 13,5 мес. в контрольной группе. Для пациентов с уровнем FGFR2b не менее 10% медиана ОВ достигала 25,4 мес.

Учитывая то обстоятельство, что метастазирование рака желудка может длительно ограничиваться лишь поверхностью брюшины без развития экстраперитонеальных метастазов, активно разрабатываются методы локорегионарного противоопухолевого воздействия, среди которых наибольшее распространение получили **циторедуктивные вмешательства и внутрибрюшная хирургия** [48]. Согласно международным и отечественным рекомендациям, наличие перитонеального карциноматоза при раке желудка является противопоказанием к хирургическому лечению, за исключением паллиативных вмешательств по поводу urgentных осложнений [49]. Опубликованные в 2016 году мультицентровое рандомизированное исследование REGATTA показало, что выполнение гастрэктомии при неосложненном раке желудка IV стадии с одним фактором инкурабельности (одна локализация метастазов) в сочетании с системной химиотерапией не приводит к улучшению ОВ и выживаемости без прогрессирования по сравнению с только паллиативной химиотерапией [50]. 77% больных в группе химиотерапии и 71% в группе комбинированного

лечения имели перитонеальные метастазы. При подгрупповом анализе в группе диссеминированного рака желудка выживаемость после гастрэктомии в сочетании с химиотерапией была ниже, чем при системной химиотерапии (HR 1,27). Несмотря на результаты данного исследования последующие публикации показали, что циторедуктивные операции с полным удалением первичной опухоли и всех метастатических очагов в сочетании с лекарственной терапией могут улучшить выживаемость при олигометастатическом раке желудка, одним из вариантов которого является ограниченный перитонеальный карциноматоз [51].

Наибольшее число исследований по циторедуктивной хирургии относится к сочетанному применению циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC). Первая публикация по применению HIPEC при раке желудка вышла в 1988 г. (Fujimoto et al. [52]). С тех пор проведено и опубликовано много рандомизированных и нерандомизированных исследований по применению метода HIPEC при диссеминированном раке желудка, однако большинство носило ретроспективный характер, включало небольшое число наблюдений, различные критерии отбора, разные лечебные протоколы [53]. Отсутствие крупных европейских исследований и противоречивые результаты ранее опубликованных работ не позволяют рассматривать данный метод лечения в качестве стандарта [54]. Отмечается несколько исследований, в 2019 году Glehen et al. опубликовали ретроспективное исследование, включавшее 159 больных из 15 центров, которым была проведена циторедуктивная операция в сочетании с HIPEC и/или ранней внутрибрюшной химиотерапией [55]. Медиана общей выживаемости составила 9,2 мес., а показатели 1-годовой, 3-х и 5-летней выживаемости были 43, 18 и 13% соответственно. Однако, в группе больных, которым удалось выполнить полную циторедукцию CC-0 медиана выживаемости достигла 15 мес., при этом 1-годовая, 3-х и 5-летняя выживаемость составили 61, 30 и 23% соответственно. В рандомизированном исследовании Yang et al. (2011) было включено 68 больных с циторедуктивными операциями, дополненными HIPEC с препаратами цисплатин и митомицин С в основной группе. Контрольная группа (34 больных) получили только циторедукцию [56]. Среднее значение PCI было 15. Медиана выживаемости HIPEC улучшилась с 6,5 до 11 мес. ($p = 0,04$) без увеличения частоты тяжелых осложнений. HIPEC, синхронный карциноматоз, полнота циторедукции и системная химиотерапия (> 6 курсов) были предикторами благоприятного прогноза согласно многофакторному анализу. Исследование CYTO-SHIP провело обзорный анализ результатов лечения 277 больных раком желудка с карциноматозом из 19 французских центров с применением метода псевдорандомизации (Propensity Score Analysis) [57]. 180 пациентам провели циторедуктивные операции с HIPEC и 97-только циторедуктивные операции. Показано, что проведение HIPEC улучшает общую (18,8 против 12,2 мес. $P = 0,002$) и безрецидивную (11,6 и 7,6 мес. $P = 0,001$) выживаемость

без достоверного увеличения 90 дневной летальности и тяжелых осложнений. Показатели 3-х и 5-летней ОВ составили 26,21% и 19,87% против 10,82% и 6,43%, соответственно ($p = 0,005$). В последние годы концепция циторедуктивных операций при олигометастатическом раке желудка претерпела существенную трансформацию в виде возрастающей роли неoadъювантной системной химиотерапии в качестве метода индукционной терапии и фактора отбора больных для последующего хирургического лечения в зависимости от ответа опухоли в целях проведения радикального хирургического лечения после успешного консервативного лечения при опухолях, исходно которые были нерезектабельными или погранично резектабельными вследствие технических или онкологических причин. Выполнение радикальных операций у условно неоперабельных больных после предоперационной химиотерапии получило название «**конверсионная хирургия**» [58]. Одним из наиболее изученных вариантов неoadъювантной химиотерапии, который получил широкое распространение в странах Азии, является сочетание системной и внутрибрюшной химиотерапией по протоколу NIPS (Neoadjuvant Intraperitoneal_Systemic Chemotherapy).

Впервые концепция введения химиопрепаратов в брюшную полость и внутривенно с неoadъювантной целью была представлена в работах Yonemura et al. в 2006 г. [59]. В дальнейшем метод получил развитие в виде различных протоколов общим компонентом которых было внутрибрюшное введение через порт таксанов в комбинации с препаратами платины или в монорежиме, в сочетании с внутривенным или пероральным приемом фторпиримидинов. Опубликованная в 2012 г. работа Yonemura et al. содержит результаты протокола, включавшего ежедневное внутрибрюшное введение доцетаксела и цисплатина на фоне перорального применения препарата S1 [60]. Всего до операции проводилось два цикла сочетанной химиотерапии. Из 96 больных 82 были прооперированы, из них у 70,7% выполнена полная циторедукция. Из 68 пациентов с исходными положительными смывами с брюшины 69% стали негативными. Полный патоморфологический ответ в очагах карциноматоза зафиксирован у 36,8% больных. Медиана выживаемости оперированных пациентов составила 14,4 мес., 5-летняя выживаемость 16%. Наилучшие результаты были достигнуты в группе полной циторедукции CC-0 по сравнению CC-1-3 (21,1 против 8,4 $p < 0,001$). Важнейшим фактором прогноза был PCI. При $PCI \leq 6$ медиана выживаемости составила 20,4 мес., а при $PCI \geq 6$ — только 9,6 мес. при отсутствии переживших 5-летний рубеж. В работе Ishigami et al., протокол NIPS был применен у 100 больных раком желудка с ограниченным карциноматозом (P1 или CY+)[61]. После стартовой лапароскопии пациенты получали в/брюшное введение паклитаксела на фоне перорального применения S1 и внутривенного введения паклитаксела. Длительность лечения определялась достижением статуса CY- по данным second-look лапароскопии. Циторедуктивные операции

были выполнены у 64 из 100 пациентов, в т. ч. R0 резекция у 44 (69%). Медиана выживаемости в группе оперированных больных составила 30,5 мес. с момента начала лечения, в то время как среди не оперированных, только 14,3 мес. Наилучшие результаты были продемонстрированы для пациентов с исходным CY+ P0, медиана выживаемости не была достигнута. Целесообразность дополнения циторедуктивных операций сеансом HIPEC остается предметом дальнейших научных исследований.

Таким образом, становится очевидным, что основным путем снижения смертности населения России от рака желудка является ранняя на I-II стадии диагностика опухоли и радикальное хирургическое лечение. Лечение местнораспространенного и метастатического рака желудка остается трудной задачей и требует совершенствования периоперационной химиолучевой терапии и разработки иммунотерапии. Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка требует выполнения комбинированных и расширенных вмешательств. Оптимальными в этих случаях остаются лапаротомные резекции и гастрэктомии с выполнением D2 лимфаденэктомии. Выполнение лапароскопических операций при местнораспространенном раке желудка возможно, но требует дальнейшего изучения, особенно гастрэктомий. Рекомендации выполнения у больных с местнораспространенным раком лапароскопических дистальных резекций желудка по способу Бильрот I в целях уменьшения времени вмешательства не могут быть одобрены, так как и при открытом способе являются операциями для больных с язвенной болезнью желудка, а не при раке. Для проведения обоснованных клинических мер профилактики перитонеального карциноматоза, наряду с имеющимися в настоящее время сведениями о роли мутаций генов *CDH1* и *TGFBR*, значении перстневидно-клеточного рака с гибридным геном *CLDN18-ARHGAP26/6* в развитии карциноматоза, требуется дальнейший поиск ассоциаций молекулярно-биологических, биохимических и клинических маркеров для более точного прогноза диссеминации. Дальнейшее совершенствование лечения перитонеального карциноматоза при раке желудка должно быть направлено на совершенствование схем и режимов лекарственного лечения, лучевой терапии контактных режимов физико-химического воздействия на брюшину и их сочетаний в целях профилактики перитонеального карциноматоза. Химиотерапевтическое лечение распространенных форм рака желудка в настоящее время по-прежнему остается неудовлетворительным. Первые успехи предоперационной иммунотерапии, которая позволяет получить полный патоморфоз опухоли, диктуют дальнейший интенсивный поиск в опухоли новых антигенов, иммунологических маркеров стволовых клеток рака желудка, а со стороны организма с развившимся раком желудка — дальнейшего изучения естественной противоопухолевой резистентности организма и путей ее влияния на повышение противоопухолевой защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д. и соавт. «Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)» Москва 2025 г.
2. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 405–424. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424>
3. Спартак А.А. Реконструктивный этап лапароскопических операций при осложненных формах местно-распространенного рака дистального отдела желудка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2024
4. Хомяков В.М. Лечебная тактика у больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом с применением сочетанной системной и внутривнутрибрюшной химиотерапии и хирургической циторедукции: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2025
5. Convie L., Thompson R.J., Kennedy R., et al. The current role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97(2):146–50. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925061270>
6. Hu Y.F., Deng Z.-W., Liu H., et al. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced GC. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1859–68. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i5.1859>
7. Montori G., Coccolini F., Ceresoli M., et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced GC: state of the Art. *Int J Surg Oncol* 2014;2014:912418. <https://doi.org/10.1155/2014/912418>
8. Yang C., Yang Y., Huang X., et al. A nomogram based on clinicopathologic features and preoperative hematology parameters to predict occult peritoneal metastasis of GC: a single-centre retrospective study. *Dis Markers* 2020;2020:1418978. <https://doi.org/10.1155/2020/1418978>
9. Koemans W., Lurvink R.J., Grootscholten C., et al. Synchronous peritoneal metastasis of gastric original: incidence, treatment and survival of nationwide Dutch cohort. *Gastric Cancer* 2021;24(4):800–809. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01160-1>
10. Munasinghe A., Kazi W., Taniere P., et al. The incremental benefit of two quadrant lavage for peritoneal cytology at staging laparoscopy for oesophagogastric adenocarcinoma. *Surg Endoscop* 2013;27(11):4049–53. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3058-5>
11. Seshadri R., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(3):1114–1130. <https://doi.org/10.3748/wjg.22.i3.1114>
12. Desiderio J., Chao J., Melstrom L., et al. The 30-year experience—A meta-analysis of randomized and high-quality non-randomized studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017;79:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.030>
13. Maehara Y., Hasuda S., Koga T., et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87(3):353–57. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01358.x>
14. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F., et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808–16. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143245.28656.15>
15. Lee J., Son S.-Y., Lee C.M., et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced GC: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. *Gastric Cancer* 2014;17(3):529–36. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0306-2>
16. Kaya D., Nogueras-González G.M., Harada K., et al. Risk of peritoneal metastasis in patient who had negative peritoneal staging and received therapy for localized gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2018;117(4):678–84. <https://doi.org/10.1002/jso.24912>
17. Seyfried F., von Rahden B.H., Miras A.D., et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin – a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMS Cancer* 2015;15:73. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1081-8>
18. Henson D., Dittus C., Younes M., et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(7):765–70. <https://doi.org/10.5858/2004-128-765-DTITIA>
19. Lee J., Chang K.K., Yoon C., et al. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018;267(1):105–113. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002040>
20. Luo Y., Gao P., Song Y., et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0805-9>
21. Tan I., Ivanova T., Lim K.H., et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011;141(2):476–85. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>
22. Lei Z., Tan I.B., Das K., et al. Identification of molecular subtypes of GC with different responses to P13-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013;145(3):554–56. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.010>

23. Kotelnikova E., Pyatnitskiy M., Paleeva A. Practical aspects of NGS-based pathways analysis for personalized cancer science and medicine. *Oncotarget* 2016;7(32):52493–52516. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9370>
24. Moreno-Cabrera J., Del Valle J., Castellanos E., et al. Evaluation of detection tools for NGS panel data in genetic diagnostics. *Eur J Hum Genet* 2020;28(12):1645–1655. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0675-z>
25. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
26. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. Molecular Analysis of gastric Cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449–56. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
27. Хэнянь С. Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2025
28. Pietrantonio F. Multicenter, Single-Arm, Multi-Cohort, Phase II INFINITY Trial: Tremelimumab & Durvalumab as Neoadjuvant Treatment of Patients With MSI-H Resectable GC/GEJC. Available at: <https://www.vumedi.com/channel/asco-gi-2023-conference-coverage/>
29. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: an Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA* 2017;3(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>
30. Sunakawa Y., Lenz H.-J. Molecular classification of gastric adenocarcinoma: translating new insights from the cancer genome atlas research network. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16(4):17. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0331-y>
31. Zouridis H., Deng N., Ivanova T., et al. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2012;4(156):156ra140. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004504>
32. Guan W., He Y., Xu R.-H., et al. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol* 2023;16(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01451-3>
33. Li J.J., Rogers J.E., Yamashita K., et al. Therapeutic advances in the treatment of gastroesophageal cancers. *Biomolecules* 2023;13(5):796. <https://doi.org/10.3390/biom13050796>
34. Nevo Y., Ferri L. Current management of gastric carcinoma: a narrative review. *J Gastrointest Oncol* 2023;14(4):1933–48. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-818>
35. Rogers J.E., Jaffer A.A. Recent advances in the management of gastric adenocarcinoma patients. *Fac Rev* 2023;12:2. <https://doi.org/10.12703/r/12-2>
36. Sato Y., Okamoto K., Kida Y., et al. Overview of chemotherapy for gastric cancer. *J Clin Med* 2023;12(4):1336. <https://doi.org/10.3390/jcm12041336>
37. Cann C., Ciombor K.K. Systemic therapy for gastric cancer: Perioperative strategies and beyond. *J Surg Oncol* 2022;125(7):1151–1160. <https://doi.org/10.1002/jso.26834>
38. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
39. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Yañez P., et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021;600(7890):727–30. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>
40. Sun J.-M., Shen L., Shah M.A., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021;398(10302):759–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
41. Yoon J., Kim T.-Y., Oh D.-Y., et al. Recent progress in immunotherapy for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2023;23(1):207–223. <https://doi.org/10.5230/jgc.2023.23.e10>
42. Fuca G., Cohen R., Lonardi S., et al. Ascites abd resistance to immune checkpoint inhibition in dMMR/MSI-H metastatic colorectal and gastric cancers. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e004001. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004001>
43. Randon G., Aoki Y., Cohen R., et al. Outcomes and a prognostic classifier in patients with microsatellite instability-high metastatic gastric cancer receiving PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2023;11(6):e007104. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007104>
44. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
45. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer* 2022;165:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.015>
46. Shitara K., Bang Y.-J., Iwasa S., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2025;382(25):2419–2430. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>

47. Sahin U., Türeci Ö., Manikhas G., et al. FAST: a randomized phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus FOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(5):609–619. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>
48. Sun B.J., Lee B. Review of Regional Therapies for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):570. <https://doi.org/10.3390/cancers14030570>
49. Lordic F., Al-Batran S.-E., Arnold D., et al. German, Austrian and Swiss guideline lines for systemic treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2024;27(1):6–18. <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01424-y>
50. Fuigiani K., Yang H.-K., Mizusawa J., et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):309–18. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00553-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00553-7)
51. Al-Batran S.-E., Homann N., Pauligk C., et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1237–1244. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0515>
52. Fujimoto S., Shrestha R.D., Kokubun M., et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988;208(1):36–41. <https://doi.org/10.1097/00000658-198807000-00005>
53. Prabhu A., Mishra D., Brandl A., Yonemura Y., et al. Gastric cancer with peritoneal metastasis – a comprehensive review of current intraperitoneal treatment modalities. *Front Oncol* 2022;12:864647. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864647>
54. Ukegini K., Guidi M., Lehmann K., et al. Current research and development in Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)- a cross-sectional analysis of clinical trials registered on ClinicalTrials.gov. *Cancer* 2023;15(7):1926. <https://doi.org/10.3390/cancers15071926>
55. Glehen O., Gilly F.N., Arvieux C., et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2370–2377. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1039-7>
56. Yang X.-J., Huang C.-Q., Suo T., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1575–81. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1631-5>
57. Bonnot P.-E., Piessen G., Kepenekian V., et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2028–2040. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.01688>
58. Yoshida K., Yamaguchi K., Okumura N., et al. The role of surgical oncologists in the new era: minimally invasive surgery for the early GC and adjuvant surgery for metastatic gastric cancer. *Pathobiology* 2011;78(6):343–352. <https://doi.org/10.1159/000328197>
59. Yonemura Y., Bandou E., Sawa T., et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(6):661–665. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.03.007>
60. Yonemura Y., Elneir A., Endou Y., et al. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:148420. <https://doi.org/10.1155/2012/148420>
61. Ishigami H., Yamaguchi H., Yamashita H., et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer* 20(Suppl 1), 128-134 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0684-3>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сельчук В.Ю., Кочоян Т.М.: разработка концепции, утверждение окончательного варианта;

Гребенникова О.П.: разработка концепции, подготовка и редактирование текста;

Емельянова Г.С., Таджиров С.Н.: проведение исследования;

Титова Г.В.: подготовка и редактирование текста

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

ORCID АВТОРОВ

Сельчук Владимир Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Кочоян Теймураз Мразович
<https://orcid.org/0009-0003-0908-2831>

Гребенникова Ольга Петровна
<https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Емельянова Галина Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-2017-6324>

Таджиров Сабир Надирович
<https://orcid.org/0000-0002-5927-8096>

Титова Галина Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-6878-2972>

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-47-54>

Комбинированная или монокимиотерапия при метастатическом раке молочной железы

В. Н. Евсеев, В. И. Столяров, Е. В. Ледин

ООО «ЛЕДИН КЛИНИК»; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 12

Для корреспонденции: Владислав Николаевич Евсеев md.evseevvn@gmail.com

Выбор между монотерапией и комбинированной химиотерапией при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) остается предметом активной дискуссии. В реальной практике комбинированные варианты химиотерапии чаще применяются для достижения быстрого контроля болезни и увеличения безрегрессивной выживаемости при агрессивном течении, тогда как монотерапия обеспечивает лучший профиль переносимости и чаще используется у более стабильных пациентов. Появление конъюгатов типа антитело-препарат (ADC — Antibody-Drug Conjugate), а также широкое применение иммунотерапии и ингибиторов CDK4/6 изменили терапевтические алгоритмы и поставили новые вопросы о последовательности назначения и эффективности классической химиотерапии. В обзоре проанализированы результаты ключевых рандомизированных исследований, мета-анализов и данных реальной практики, обсуждаются показания к комбинированной химиотерапии, оптимальные схемы, токсичность и приоритеты пациента, а также обозначены направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы; химиотерапия; монотерапия; комбинированная терапия; антитело-препаратные конъюгаты; бевацизумаб; секвенирование терапии

Для цитирования: Евсеев В.Н., Столяров В.И., Ледин Е.В. Комбинированная или монокимиотерапия при метастатическом раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):47–54. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-47-54>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщин во всем мире. В 2022 году во всем мире зарегистрировано около 2,3 млн новых случаев [1]. По данным глобальных эпидемиологических исследований, метастатическая стадия (IV) выявляется при первичной диагностике у 6–10% пациенток, при этом у 20–30% женщин, первоначально имевших ранние стадии, впоследствии сталкиваются с рецидивом заболевания [2,3,5]. В России ежегодно выявляется более 82 тыс. новых случаев РМЖ, из которых около 8% диагностируются на IV стадии [4].

Метастатический рак молочной железы остается хроническим прогрессирующим заболеванием, для которого основными клиническими задачами являются контроль опухолевого процесса, облегчение симптомов и сохранение качества жизни пациентов. Несмотря на расширение возможностей таргетной и иммунотерапии, химиотерапия по-прежнему играет ключевую роль, особенно при тройном негативном подтипе и при гормон-позитивных опухолях после исчерпания опций эндокринотерапии [6].

Выбор между монокимиотерапией и комбинированными режимами определяется балансом между эффективностью и токсичностью: комбинации обеспечивают более высокий уровень объективного ответа, но сопровождаются увеличением частоты и выраженности неже-

лательных явлений. Оптимизация этого выбора остается одной из важных задач при лечении пациенток с метастатическим РМЖ.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РМЖ

При выборе стратегии химиотерапии при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) учитывается совокупность клинико-биологических факторов.

Во-первых, важен биологический подтип опухоли: гормон-позитивный, HER2-позитивный или тройной негативный, так как это определяет возможные лекарственные опции [6–10].

Во-вторых, учитываются наличие висцерального криза или выраженных симптомов (угрожающее поражение печени, легких, центральной нервной системы, большой объем метастатического поражения) и скорость прогрессирования заболевания. При угрозе осложнений комбинированная химиотерапия может быть предпочтительной ввиду более высокой ожидаемой частоты объективных ответов на лечение [6–8].

В-третьих, необходимо оценивать переносимость ранее проводимого лечения, общее состояние пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Более интенсивные комбинированные режимы лечения могут сопровождаться



слишком высокой частотой осложнений и снижением качества жизни у некоторых пациентов [6–8].

Международные онкологические рекомендации (ESMO, NCCN) подчеркивают индивидуализированный подход к выбору системной терапии. При отсутствии висцерального криза, медленном темпе прогрессирования и удовлетворительном общем состоянии предпочтительна последовательная монокимиотерапия, тогда как комбинированные режимы показаны в ситуациях, требующих быстрого достижения объективного ответа [6–7].

Актуальное руководство ESMO содержит детализированные алгоритмы стратификации пациентов и выбора терапии в зависимости от подтипа опухоли и клинических характеристик [6]. Российские клинические рекомендации (RUSSCO, МЗ РФ) аналогично определяют ключевыми факторами подтип опухоли, наличие висцерального криза, общее состояние и предпочтения пациентки, что служит основой для решения в пользу моно- или комбинированной химиотерапии [9,10].

Таким образом, выбор между монокимиотерапией и комбинированной химиотерапией при метастатическом РМЖ (мРМЖ) должен быть обоснован не только статистическими данными об эффективности и токсичности, но и индивидуальной клинической картиной — биологическим профилем опухоли, наличием висцерального криза, общим состоянием и личными предпочтениями пациентки [6–10].

МОНОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

Монокимиотерапия — наиболее часто применяемая стратегия лечения в рутинной клинической практике при метастатическом раке молочной железы. На данный момент у онколога есть широкий выбор цитостатиков, которые можно использовать при мРМЖ: капецитабин, гемцитабин, винорельбин, паклитаксел (в том числе в форме, связанной с альбумином), эрибулин, иксабепилон, различные варианты антрациклинов и платины в отдельных клинических ситуациях. При этом рандомизированные исследования и сравнительные мета-анализы показывают, что при последовательном применении химиопрепаратов можно достигать сопоставимой с комбинированными режимами общей выживаемости (OS), при существенно меньшей частоте нежелательных явлений.

Например, при монотерапии наб-паклитакселом у больных с мРМЖ частота объективных ответов (ЧОО) достигает 40%, медиана PFS 7,64 месяца и медиана OS 24,51 месяца. [11] Также при использовании капецитабина в монорежиме в первой линии медиана PFS составляла 4,9 месяцев, OS 21,9 месяца (ЧОО — 25%) [12]. Подобная стратегия особенно важна для пациенток с плохой переносимостью химиотерапии, пожилых пациенток, либо в тех случаях, когда приоритетом является минимизация нежелательных явлений и сохранение качества жизни.

Результаты исследований различных вариантов монокимиотерапии в лечении метастатического РМЖ

Препарат	Исследование	ORR	PFS	OS
Капецитабин 1-я и последующая линии	J L Blum et al., 2012 [12]	25%	4,9 месяцев	21,9 месяцев
Гемцитабин 2–4 линии	Shanu Modi et al. Clin Breast Cancer, 2005 [13]	15–20%	2–4 месяца у предлеченных	До 12 месяцев у предлеченных
Доксорубин 1-я линия	R. Paridaens et al. J Clin Oncol, 2000	41%	7,5 месяцев	18 месяцев
Эрибулин 2–6 линии	Javier Cortes et al., 2011 [14]	12% у предлеченных	2–3 месяца у предлеченных	13,1 месяца
Доцетаксел 1-я и последующие	S E Jones et al., 2005 [15]	32%	5,7 месяцев	15,4 месяца
Наб-паклитаксел 1-я линия	Haili Lu et al., 2021 [11]	40%	7,64 месяца	24,51 месяца

КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

Основная цель комбинированной химиотерапии при метастатическом РМЖ заключается в повышении частоты объективных ответов и сокращении времени до его достижения. Такой подход особенно значим в клинических ситуациях, требующих быстрого контроля заболевания — при висцеральном кризе, выраженной симптоматике или быстром прогрессировании опухоли [6,7].

Классические комбинации включают двойные и тройные режимы, наиболее часто — платиносодержащие (карбоплатин или цисплатин + паклитаксел), а также схемы с гемцитабином (винорельбин + гемцитабин, гемцитабин + паклитаксел). Комбинации, содержащие препараты платины, демонстрируют наибольшую эффективность у пациенток с тройным негативным (тнРМЖ) и BRCA-ассоциированным подтипом заболевания [16–18].

Результаты многочисленных рандомизированных исследований подтверждают, что применение комбинаций химиопрепаратов обеспечивает более высокие показатели ORR и безпрогрессивной выживаемости по сравнению с последовательным применением цитостатиков. Так, в мета-анализе Carrick S. и соавт., включающем 48 исследований и более 9000 пациентов, комбинированная химиотерапия обеспечивала статистически значимое увеличение ORR (HR 1,29; 95% CI 1,14–1,45; $p < 0,0001$) и время до прогрессирования заболевания (HR 0,78; 95% CI 0,74–0,82; $p < 0,00001$), однако преимущество по общей выживаемости (OS) было минимальным (HR 0,88; 95% CI 0,83–0,93;

$p < 0,00001$) [19]. При этом сравнение комбинированных режимов с монотерапией антрациклинами в этом же исследовании не показало статистически значимого выигрыша в общей выживаемости (HR 0,94; 86–1,02; $p = 0,15$).

Эти данные подтверждены и более поздними исследованиями [20–21]. Комбинированные режимы действительно позволяют быстрее достичь клинического улучшения и уменьшить симптомы заболевания, что особенно важно при жизнеугрожающих проявлениях мРМЖ. Однако их применение сопровождается значительным ростом токсичности: частота нейтропении III и более степени достигает 40–60%, фебрильной нейтропении — до 10%, а прекращение терапии по причине нежелательных явлений наблюдается у 15–25% пациенток [22].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНКРЕТНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Между различными вариантами комбинированных режимов химиотерапии существуют значимые отличия в ожидаемой эффективности и частоте нежелательных явлений. Ниже приведены основные схемы с ключевыми показателями эффективности.

1. Комбинации с гемцитабином

Эффективность комбинации гемцитабин + паклитаксел изучалась в рандомизированном исследовании III фазы по сравнению с монотерапией паклитакселом. Комбинированный режим продемонстрировал увеличение ЧОО с 26,2% до 41,4%, медиана безрегрессивной выживаемости составляла 4,0 до 6,1 мес, а медианы общей выживаемости с 15,8 до 18,6 мес (статистически не значимо) [20].

В исследовании F. Lobo и соавт. комбинация гемцитабина (в дозе 1200 мг/м², дни 1 и 8) и винорельбина (30 мг/м², дни 1 и 8) показала следующие результаты: ЧОО — 44% при средней длительности ответа 21 неделя [23]. Но в исследовании P. Abdayem среди тяжело предлеченных пациентов данная комбинация не привела ни к одному объективному ответу на лечение, а время до прогрессирования составило всего 2 месяца [24].

Комбинация гемцитабин + карбоплатин (GC) рассматривается как один из наиболее активных режимов у пациенток с тройным негативным раком молочной железы (TNBC), особенно при наличии BRCA1/2-мутаций. В исследовании Yardley D.A. и соавт. GC были продемонстрированы следующие результаты: ЧОО — 44%, PFS — 6,0 мес, OS — 12,6 мес [25]. В исследовании R. Lobefago и соавт. применение схемы гемцитабин + карбоплатин в первой линии лечения привело к увеличению PFS (HR: 0,49; $p = 0,014$) и OS по сравнению со схемой паклитаксел + карбоплатин у пациенток, ранее получавших таксану [26]. Согласно данным регистра Ontario Cancer Registry режим гемцитабин + карбоплатин

остаётся наиболее распространённой схемой второй линии у пациенток с TNBC в реальной клинической практике [27].

Комбинация гемцитабин + капецитабин исследовалась преимущественно во второй линии после антрациклинсодержащей терапии. Отмечены ЧОО — 55,2%, PFS — 11,1 мес [28]. Этот режим может рассматриваться как альтернатива таксанам у пациенток с периферической нейропатией.

Комбинация	ORR (%)	PFS (мес)	OS (мес)	Источник
Гемцитабин + паклитаксел 1-я линия	41,4%	6,1 мес	18,6 мес	K. Albain et al., 2008
Гемцитабин + винорельбин 1–2 линия	44%	–	–	F. Lobo et al., 2003
Гемцитабин + карбоплатин 1-я линия	44%	6,0 мес	12,6 мес	Yardley et al., 2018
Гемцитабин + капецитабин 1–2 линия	55,2%	11,1 мес	–	E. M. Ciruelos et al., 2009

2. Капецитабин + иксабепилон

В рандомизированном исследовании с 293 пациентками комбинация капецитабин + иксабепилон обеспечила ЧОО 46% против 24% при монотерапии капецитабином. Медиана PFS составила 5,6 месяца против 2,8 месяца ($p < 0,0001$), медиана OS — 15,1 месяца против 12,5 месяца ($p = 0,208$) [29]. Основные токсические эффекты включали нейропатию, нейтропению и ладонно-подошвенный синдром.

3. Платиносодержащие комбинации

Платиновые препараты (карбоплатин, цисплатин) в сочетании с таксанами показали высокую эффективность у пациенток с метастатическим раком молочной железы. Например, в исследовании II фазы комбинация паклитаксела с карбоплатином обеспечила частоту объективных ответов на уровне 62%, при этом в 16% случаев был отмечен полный ответ опухоли на лечение [30]. В другом ретроспективном исследовании еженедельная терапия по схеме паклитаксел + карбоплатин привела к достижению объективного ответа у 44,7%, а медиана безрегрессивной и общей выживаемости составила 8,6 и 23,7 месяца соответственно [31].

4. Антрациклиновые комбинации

Антрациклины остаются одной из ключевых групп цитостатиков при лечении метастатического РМЖ. Их комбинации с таксанами и другими классами препаратов обеспечивают высокие показатели ЧОО, однако достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости наблюдается не во всех исследованиях.

Небольшое исследование комбинации доксорубицина с паклитаксолом показало впечатляющую эффективность режима — объективный ответ на лечение был зафиксирован у 83 (полный ответ — у 24%), при этом медиана длительности ответа на лечение составила 11 месяцев [32]. К сожалению, в данном исследовании была отмечена высокая кардиотоксичность данного режима — снижение фракции выброса левого желудочка отмечалось у 50% пациентов. В исследовании D. Mavroudis и соавт. комбинация эпирубицина с доцетаксолом показала ЧОО 51% (11% полных ответов) и медиану времени до прогрессирования 10,6 месяца [33]. При этом в рандомизированном исследовании было показано, что комбинация доцетаксела с доксорубицином превышает эффективность доксорубицина с циклофосфамидом в показателях ЧОО (59% против 49%) и времени до неудачи лечения (37,3 против 31,9 недель), но не влияет на общую выживаемость [34].

ХИМИОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ СОВРЕМЕННЫХ АГЕНТОВ (ADC, ИММУНОТЕРАПИЯ, CDK4/6)

Ингибиторы CDK4/6 существенно улучшили исходы лечения у пациентов с гормон-положительным, HER2-отрицательным метастатическим РМЖ. Однако эффективность последующей химиотерапии может снижаться у больных, ранее получавших этот класс препаратов [35].

Согласно данным регистра PRAEGNANT, наиболее часто назначаемым препаратом после прогрессирования на фоне терапии CDK4/6-ингибиторами является капецитабин. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в эффективности между различными вариантами химиотерапии, однако отмечалась тенденция к улучшению результатов при комбинации цитостатиков с бевацизумабом [36]. В другом анализе сообщалось, что терапия капецитабином после CDK4/6-ингибиторов обеспечивает медиану безпрогрессивной выживаемости 7,1 мес, а ЧОО составила 41,3% [43].

Появление конъюгатов антитело-препарат (T-DM1, T-DXd, сацитумаб-говитекан) и активное внедрение иммунотерапии изменили последовательность линий лечения и поставили вопрос о роли традиционной химиотерапии после их применения. Уже есть описанные случаи последовательного применения конъюгатов с достижением объективного ответа на лечение, но эффективность химиотерапии в такой ситуации на данный момент до конца не ясна [37].

ХИМИОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ BRCA1/2

Исследование TNT продемонстрировало, что у пациентов с BRCA-мутированным раком молочной железы монотерапия карбоплатином обеспечивает частоту объективного ответа на уровне 68%, что превосходит многие

комбинированные схемы. Поэтому в этой группе пациентов польза комбинированных режимов может быть ниже, чем у пациентов без BRCA1/2-мутации [38].

РОЛЬ БЕВАЦИЗУМАБА В КОМБИНАЦИЯХ

Бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Оно изучалось в сочетании с химиотерапией при метастатическом РМЖ в ряде крупных рандомизированных исследований III фазы (E2100, AVADO, RIBBON-1 и др.). В совокупности результаты этих работ показали, что добавление бевацизумаба к стандартным режимам химиотерапии (паклитакселу и капецитабину) обеспечивает некоторое увеличение безпрогрессивной выживаемости и ЧОО, однако не приводит к статистически значимому улучшению общей выживаемости [39–41]. Применение бевацизумаба также сопровождалось ростом частоты специфических токсических эффектов — артериальной гипертензии, протеинурии и венозных тромбоэмболических осложнений.

На основании анализа совокупных данных, в 2011 г. управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) официально отозвало показание бевацизумаба для лечения метастатического РМЖ, указав на отсутствие клинически значимого улучшения OS и несоответствие профиля нежелательных явлений и ожидаемой пользы лечения. Впоследствии в большинстве стран данный режим либо не получил устойчивой регистрационной поддержки, либо был исключен из национальных клинических рекомендаций.

Тем не менее, современные международные руководства допускают ограниченное применение бевацизумаба в отдельных клинических сценариях. Согласно рекомендациям NCCN, комбинация бевацизумаба с паклитаксолом может рассматриваться у пациенток с выраженным висцеральным поражением и необходимостью быстрого контроля симптомов. В рекомендациях ESMO также допускается использование комбинаций бевацизумаба с паклитаксолом или капецитабином у больных с тройным негативным раком молочной железы при наличии висцерального криза [6]. В то же время, ABC-консенсус отмечает, что только 42% экспертов поддерживают возможность применения бевацизумаба при метастатическом РМЖ, подчеркивая, что его использование должно рассматриваться строго индивидуально и преимущественно при большом объеме поражения и выраженных симптомах заболевания.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ И ПАТТЕРНЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Регистровые исследования свидетельствуют, что в рутинной практике при метастатическом РМЖ предпочтение отдается монотерапии (примерно 65–75% слу-

чаев), тогда как комбинированные режимы применяются в 25–35%. Комбинированные схемы чаще применяются в первой линии терапии при быстро прогрессирующем процессе или при висцеральном кризе. В Японии наиболее частыми вариантами первоначальной терапии являются монорежимы, причем предпочтение отдается таблетированным формам — капецитабину и S-1 [42].

Исследования предпочтений пациенток подтверждают, что большинство при прочих равных условиях отдадут приоритет максимальной эффективности, однако значительная доля (до 40%) готовы выбрать менее токсичную схему ради сохранения качества жизни. При этом такие факторы, как частота визитов, способ введения (перорально или в виде внутривенной инфузии) и переносимость лечения, оказывают существенное влияние на окончательный выбор [43]. Таким образом, мнение пациента также должно быть фактором принятия решения.

УПРАВЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТЬЮ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Применение комбинированных режимов химиотерапии требует более тщательного подхода к проведению сопроводительной терапии и контролю токсичности по сравнению с монотерапией. Например, в исследовании Cortes J. и соавт. комбинация иксабепилона и капецитабина приводила к развитию нейтропении 3–4 степени у 32% пациентов, тогда как при монотерапии капецитабином этот показатель составлял всего 9%. Частота фебрильной нейтропении также была выше при комбинированном лечении — 5% против 2% [44]. В связи с этим профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и своевременная диагностика нейтропенических осложнений являются обязательными элементами сопроводительной терапии.

Анемия также чаще наблюдается при комбинированных схемах. В частности, при применении паклитаксела с бевацизумабом снижение гемоглобина до 3–4 степени

по СТСАЕ отмечалось у 18–20% пациенток, тогда как при монотерапии паклитакселом только у 7–9% [45].

Тошнота и рвота остаются одними из наиболее неприятных побочных эффектов химиотерапии. Комбинированные режимы, включающие высокоэметогенные препараты (например, антрациклины), вызывают тошноту и рвоту у 60–65% пациентов (3–4 степени в 3–5%) [46]. При монотерапии эти симптомы отмечаются у 25–35% пациентов, тяжелые формы встречаются крайне редко. Поэтому при комбинированной химиотерапии требуется проведение интенсивной противорвотной профилактики, соответствующей международным рекомендациям (NCCN, ESMO).

Таким образом, при выборе комбинированных режимов необходимо учитывать не только потенциальное преимущество в эффективности, но и существенно более высокий риск тяжелых побочных эффектов. Применение поддерживающей терапии (Г-КСФ, стимуляторы эритропоэза, антиэметическая терапия) и регулярный мониторинг состояния пациента позволяют снизить частоту осложнений, своевременно корректировать лечение и поддерживать качество жизни пациентов с метастатическим раком молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монотерапия сохраняет центральную роль в лечении метастатического рака молочной железы благодаря приемлемому балансу эффективности и переносимости и доминирует в реальной практике. Комбинированные режимы остаются важным инструментом для достижения быстрого контроля заболевания при висцеральном кризе или при симптомном заболевании. Развитие новых терапевтических агентов и появление ADC, а также изменившиеся алгоритмы выбора последовательности лечения требуют дальнейших исследований, направленных на оптимизацию места комбинированной химиотерапии в лечении метастатического рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breast cancer - key facts. World Health Organization. 2025. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (дата обращения: 21.10.2025).
2. Lim B., Hortobagyi G.N. Current challenges of metastatic breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(4):495–514. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9636-y>
3. Living Beyond Breast Cancer. Breast Cancer Statistics. Available at: <https://www.lbbc.org/about-breast-cancer/what-is-breast-cancer/statistics> (дата обращения: 21.10.2025)
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024
5. Benitez Fuentes J.D., Morgan E., de Luna Aguilar A., et al. Global stage distribution of breast cancer at diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology* 2023. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837>

6. Gennari A., André F., Barrios C.H., et al; ESMO Guidelines Committee. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2025. — NCCN, 2025. Available at: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_iv_breast-patient.pdf (дата обращения: 21.10.2025).
8. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Schumacher-Wulf E., et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 2024;76:103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>
9. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–81. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>
10. Клинические рекомендации: Рак молочной железы, 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (дата обращения: 21.10.2025)
11. Lu H., Zha S., Zhang W., et al. A systematic review and meta-analysis of nab-paclitaxel mono-chemotherapy for metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):830. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08441-z>
12. Blum J.L., Barrios C.H., Feldman N., et al. Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(3):777–88. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2288-x>
13. Modi S., Currie V.E., Seidman A.D., et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(1):55–60. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.009>
14. Cortes J., O’Shaughnessy J., Loesch D., et al; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician’s Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6)
15. Jones S.E., Erban J., Overmoyer B., et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.027>
16. Isakoff S.J. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J* 2010;16(1):53–61. <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3181d24ff7>
17. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>. Erratum in: *N Engl J Med* 2017;377(17):1700. <https://doi.org/10.1056/NEJMr170012>
18. Jia X., Wang K., Xu L., et al. A systematic review and meta-analysis of BRCA1/2 mutation for predicting the effect of platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast* 2022;66:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.012>
19. Carrick S., Parker S., Thornton C.E., et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(2):CD003372. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003372.pub3>
20. Albain K.S., Nag S.M., Calderillo-Ruiz G., et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9362>
21. Belfiglio M., Fanizza C., Tinari N., et al.; Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. 2012. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews* Internet. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97888/>
22. Truong J., Lee E.K., Trudeau M.E., Chan K.K. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(4):608–18. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv619>
23. Lobo F., Virizuela J.A., Dorta F.J., et al; Spanish Group for Research in Breast Cancer. Gemcitabine/vinorelbine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 2003;4(1):46–50. <https://doi.org/10.3816/cbc.2003.n.011>
24. Abdayem P., Ghosn M., Valero V., et al. Phase I and II study of gemcitabine and vinorelbine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer and review of the literature. *J Cancer* 2014;5(5):351–9. <https://doi.org/10.7150/jca.8304>

25. Yardley D.A., Coleman R., Conte P., et al; tnAcity investigators. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018;29(8):1763–1770. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy201>
26. Lobefaro R., Mariani L., Peverelli G., et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-paclitaxel and carboplatin-gemcitabine in patients with advanced triple-negative breast cancer: a monocentric, retrospective comparison. *Clin Breast Cancer* 2023;23(3):e151–e162. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.12.008>
27. Brezden-Masley C., Fathers K.E., Coombes M.E., et al. A population-based comparison of treatment patterns, resource utilization, and costs by cancer stage for Ontario patients with triple-negative breast cancer. *Cancer Med* 2020;9(20):7548–7557. <https://doi.org/10.1002/cam4.3038>
28. Ciruelos E.M., Cortés J., Cortés-Funes H., et al. Gemcitabine and capecitabine in previously anthracycline-treated metastatic breast cancer: a multicenter phase II study (SOLTI 0301 trial). *Ann Oncol* 2010;21(7):1442–1447. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp536>
29. Cortes J., O’Shaughnessy J., Loesch D., et al; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician’s Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6)
30. Perez E.A., Hillman D.W., Stella P.J., et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(1):124–31. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(2000101\)88:1<124::aid-cncr17>3.3.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(2000101)88:1<124::aid-cncr17>3.3.co;2-6)
31. Vernieri C., Milano M., Mennitto A., et al. Antitumor activity and safety profile of weekly carboplatin plus paclitaxel in metastatic breast cancer: a ten-year, monocentric, retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):365–373. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4336-z>
32. Gehl J., Boesgaard M., Paaske T., et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7(7):687–93. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010717>
33. Mavroudis D., Papakotoulas P., Ardavanis A., et al; Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(1):48–54. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp498>
34. Nabholz J.M., Falkson C., Campos D., et al; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):968–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.040>. Erratum in: *J Clin Oncol* 2003;21(10):2048
35. Choong G.M., Liddell S., Ferre R.A. L., et al. Clinical management of metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer (MBC) after CDK 4/6 inhibitors: a retrospective single-institution study. *Breast Cancer Res Treat* 2022;196(1):229–237. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06713-1>
36. Munzone E., Pagan E., Bagnardi V., et al. Systematic review and meta-analysis of post-progression outcomes in ER+/HER2- metastatic breast cancer after CDK4/6 inhibitors within randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(6):100332. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100332>
37. Ettore V.M., Greenman M., Palmieri L., et al. Successful sequential use of the antibody-drug conjugate trastuzumab deruxtecan after progression on sacituzumab govitecan in a recurrent treatment-resistant ovarian cancer patient: a case report. *Cureus* 2025;17(10):e94784. <https://doi.org/10.7759/cureus.94784>
38. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
39. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A., et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):792–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.098>
40. Miles D., Cameron D., Bondarenko I., et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. *Eur J Cancer* 2017;70:146–155. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.024>
41. Miles D.W., de Haas S.L., Dirix L.Y., et al. Biomarker results from the AVADO phase 3 trial of first-line bevacizumab plus docetaxel for HER2-negative metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(5):1052–60. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.69>
42. Kimura T., Takami T., Piao Y., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a large-scale data analysis using the Japanese claims database. *Breast Cancer Res Treat* 2024;206(1):91–103. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07273-2>

43. Bland K.A., Mustafa R., McTaggart-Cowan H. Patient preferences in metastatic breast cancer care: a scoping review. *Cancers (Basel)* 2023;15(17):4331. <https://doi.org/10.3390/cancers15174331>
44. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3256–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>
45. Miller K., Wang M., Gralow J., et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072113>
46. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240–3261. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4789>

ORCID АВТОРОВ**Евсеев Владислав Николаевич**<https://orcid.org/0000>**Столяров Владимир Игоревич**<https://orcid.org/0000>**Ледин Евгений Витальевич**<https://orcid.org/0000>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-55-59>

Рак Фатерова сосочка

Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина, Е.А. Калабанова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Для корреспонденции: Любовь Юрьевна Владимирова rnioi@list.ru

Ампулярная карцинома (АК) встречается крайне редко. Возникающие трудности при правильной постановке диагноза при АК связаны с анатомической сложностью и неоднородностью гистологических подтипов. Как правило, АК классифицируют на кишечный и панкреатобилиарный типы на основании морфологических и иммуногистохимических особенностей. В последние годы молекулярно-генетические исследования расширили представления о генетической структуре АК. Генные мутации служат прогностическими и предиктивными биомаркерами этой группы опухолей. В обзоре представлена информация о клинических симптомах, генетических особенностях, а также терапевтических стратегиях при АК.

Ключевые слова: ампулярный рак, рак Фатерова сосочка, генетика, химиотерапия.

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Алькина А.К., Калабанова Е.А. Рак Фатерова сосочка. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):55–59. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-55-59>

Ампулярный рак или рак Фатерова сосочка — опухоль, исходящая из Фатерова соска, образованного тремя анатомическими компонентами: ампулой, интрадуоденальной частью желчного протока и интрадуоденальной частью панкреатического протока. Периампулярный рак может возникать в областях, охватывающих головку поджелудочной железы, дистальный желчный проток, двенадцатиперстную кишку или Фатеров сосок [1]. Рак Фатерова сосочка составляет 0,2% всех опухолей желудочно-кишечного тракта [2]. Ампулярные опухоли несколько чаще встречаются у пациентов мужского пола, с широким возрастным диапазоном на момент постановки диагноза [1,3]. Согласно данным международных реестров, общая заболеваемость ампулярным раком в европейских странах составляет менее 0,5 случая на 100 000 человек. За последние десятилетия уровень заболеваемости раком Фатерова сосочка значительно возрос, что обусловлено интенсификацией проведения эндоскопических исследований и скрининга пациентов высокого риска с семейным аденоматозным полипозом (САП) [3]. Общая пятилетняя выживаемость при раке Фатерова сосочка I стадии по классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7-го издания составляет 64%, II стадии — 27%, III и IV стадий — 17% [4].

С анатомической точки зрения, ампулярный рак развивается из ампулы Фатера между основным протоком поджелудочной железы и дистальным общим желчным протоком, впадающим в двенадцатиперстную кишку [5]. Одноименный термин ампулы происходит от немецкого анатома Авраама Ватера, который впервые описал этот слизистый папиллярный холмик в 1720 году [5,6]. Фатеров сосок состоит из двух типов слизистой ткани: слизистой оболочки панкреатобилиарных протоков и слизистой оболочки кишечника. Ампулярный рак можно разделить на два

гистологических подтипа: панкреатобилиарный подтип и кишечный подтип, согласно системе классификации, изначально разработанной Kimura и соавторами [7]. Также возможен смешанный подтип.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОБСЛЕДОВАНИЕ

Ампулярные опухоли как правило проявляются симптомами, наблюдаемыми при внепеченочной холангиокарциноме и аденокарциноме поджелудочной железы. Чаще всего диагностировать злокачественное заболевание Фатерова сосочка возможно при появлении желтухи, диареи, стеатореи и желудочно-кишечного кровотечения с меленой [8,9]. При подозрении на ампулярный рак проводят диагностическое обследование в объеме: эндоскопическое ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография, тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием, компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза [9,10]. Эндоскопическая ампулэктомия считается важной частью как диагностического процесса, так и лечебного в случае ампулярного рака на ранней стадии, карциномы *in situ* или дисплазии low-grade. Дифференциальный диагноз рака Фатерова сосочка проводят с дистальной холангиокарциномой, раком поджелудочной железы и раком тонкой кишки [11]. В то же время применение тонкоигольной биопсии и цитологического исследования имеет ряд сложностей в дифференциации АК от других периампулярных карцином, и, таким образом, только окончательная операция может привести к соответствующему диагнозу [11].

Эндоскопическая биопсия при ампулярной карциноме показала низкую диагностическую точность: в литературе

сообщается о высоком проценте ложноотрицательных результатов (~20–40%) [12,13,14].

Эндоскопическое УЗИ и КТ — методы визуализации, которые обычно используются для первичной диагностики и последующего стадирования ампулярных новообразований.

ГЕНЕТИКА АМПУЛЯРНОГО РАКА

Несмотря на то, что большинство ампулярных опухолей возникают спорадически, наличие САП было связано с 200-кратным повышением заболеваемости ампулярной карциномой по сравнению с общей популяцией [15,16]. Наиболее распространенными мутациями, обнаруженными в смешанном подтипе, были KRAS, APC и TP53 (49%, 50% и 41% соответственно) [18,19].

На генетическом уровне существуют важные сходства и различия между ампулярным раком и другими видами рака, поражающими периампулярную область. Например, частота мутаций KRAS, по-видимому, сопоставима при ампулярном раке [17] и раке двенадцатиперстной кишки [20], но при обоих видах рака она намного ниже, чем при раке поджелудочной железы (~30–40% против ~90%). По мнению ряда авторов, существует предположение о том, что мутации KRAS позволяют прогнозировать исход рака Фатерова сосочка, однако их прогностическая ценность полностью не изучена [17]. Mafficini A. et al. сообщают о наличии корреляции с наличием мутаций KRAS и TP53 и более агрессивным клиническим течением, независимо от гистологической структуры опухоли [21].

При ампулярном раке могут встречаться мутации APC, TP53, CDKN2A, DPC4, ELF3, PIK3CA и SMAD4, амплификации HER2 и микросателлитная нестабильность (MSI) [22,23,24]. К зарегистрированным патогенным мутациям относятся следующие: BRCA1/2, ATM, RAD50 и MUTY [22,23].

Генетическое тестирование на наличие наследственных мутаций рекомендуется проводить всем пациентам с подтвержденным раком Фатерова сосочка с использованием комплексных панелей для выявления наследственных онкологических синдромов. Генетическое консультирование рекомендуется пациентам с положительным результатом теста на патогенную мутацию (ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, STK11, и TP53) или пациентам с отягощенным семейным анамнезом по онкологическим заболеваниям, особенно по раку поджелудочной железы/ампулярному раку, независимо от статуса мутации.

ЛЕЧЕНИЕ АМПУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Для лечения пациентов с ампулярной карциномой используют эндоскопическое удаление (предпочтительный метод), хирургическую ампулэктомию или панкреато-

дуоденальную резекцию. Пациентам с отрицательными краями резекции после эндоскопического удаления или хирургической ампулэктомии показано проведение эндоскопического обследования, в то время как после панкреатодуоденальной резекции данное обследование не требуется. Пациентам с положительными краями резекции после эндоскопического удаления может быть проведена повторная резекция, ампулэктомию или панкреатодуоденальная резекция. Пациентам с положительными краями резекции после ампулэктомии может быть проведена панкреатодуоденальная резекция [25]. Решение о возможности хирургического вмешательства должно приниматься консилиумом врачей после проведения соответствующих высококачественных визуализирующих исследований для оценки степени распространенности заболевания. Возможна установка билиарного стента при наличии симптомов холангита/лихорадки или тяжелой симптоматической желтухи, а также в случае отсрочки операции по какой-либо причине, включая неоадъювантную терапию.

Системная терапия применяется при всех стадиях ампулярной карциномы. Она включает неоадъювантную терапию при нерезектабельном или погранично резектабельном заболевании, адъювантную терапию и терапию первой или последующей линии при местнораспространенном, метастатическом и рецидивирующем заболевании. Данные по системной терапии ампулярного рака очень ограничены, и единственным на сегодняшний день рандомизированным исследованием III фазы является исследование ESPAC-3, в котором изучалась комбинация 5-фторурацила, кальция фолината и гемцитабина в качестве адъювантной терапии [26]. В настоящее время в качестве возможных вариантов предлагается несколько схем лечения, однако их потенциальная эффективность должна быть оценена лечащим врачом на основе интерпретации исходных данных исследований и соотношения риска и пользы от применения терапии для каждого конкретного пациента.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АМПУЛЯРНОМ РАКЕ

Опубликованы результаты небольших исследований по применению неоадъювантной терапии при ампулярном раке. Варианты неоадъювантной терапии для панкреатобилиарного/смешанного типа ампулярного рака, включают FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX), гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + капецитабин и гемцитабин + наб-паклитаксел. Рекомендуемые National Comprehensive Cancer Network (NCCN) варианты неоадъювантной терапии ампулярного рака кишечного типа включают FOLFOXIRI, FOLFOX и капецитабин в комбинации с оксалиплатином (CapeOx) [27].

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АМПУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

Адъювантная терапия ампулярного рака показана всем пациентам со стадией T2N0 и выше [28]. Адъювантную системную терапию рекомендуется начинать в течение 12 недель после операции при удовлетворительном соматическом статусе пациента. Оптимальная продолжительность лечения составляет от 4 до 6 месяцев.

Рекомендуемыми NCCN вариантами адъювантной терапии при ампулярном раке панкреатобилиарной системы/смешанного типа являются следующие схемы противоопухолевой лекарственной терапии: гемцитабин, 5-фторурацил + кальция фолинат, гемцитабин + капецитабин, гемцитабин + цисплатин, FOLFFOX/CapeOx, капецитабин и mFOLFIRINOX [27].

После завершения адъювантной терапии пациенты должны проходить обследование каждые 3–6 месяцев в течение 2 лет, а затем каждые 6–12 месяцев в течение 5 лет или при появлении жалоб. Во время обследования необходимо собрать анамнез и провести физикальный осмотр, а также выполнить компьютерную томографию грудной клетки и компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АМПУЛЯРНОМ РАКЕ

Лучевая терапия (ЛТ) является методом лечения локализованного рака Фатерова сосочка, который иногда применяется в сочетании с химиотерапией [29]. Цель ЛТ — повысить вероятность отрицательного края резекции и/или обеспечить адекватный локальный контроль для предотвращения или замедления прогрессирования или рецидива заболевания, минимизируя при этом риск воздействия ЛТ на окружающие органы. Паллиативная лучевая терапия в сочетании с химиотерапией может применяться при сильной боли, не поддающейся анальгетической терапии.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациентам с диагнозом метастатическая ампулярная карцинома следует пройти генетическое тестирование на наличие наследственных мутаций. Пациенты с хорошим общим состоянием (ECOG 0–1) могут получать системную терапию. Для отдельных больных с олигометастатическим заболеванием при наличии ответа на системную терапию может быть рассмотрена возможность проведения локальной терапии метастазов в печени или легких после рассмотрения на консилиуме врачей. Для паллиативных целей может применяться химиолучевая терапия. Пациенты с не-

благоприятным прогнозом должны получать паллиативную и поддерживающую терапию, а также рассматриваться в качестве кандидатов на системную химиотерапию, таргетную терапию на основе молекулярного исследования.

При панкреатобилиарном/смешанном типе ампулярной карциномы возможно применение противоопухолевой лекарственной терапии по схемам: FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX, гемцитабин + наб-паклитаксел, гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + цисплатин + дурвалумаб и гемцитабин + капецитабин.

Из-за неоднозначной роли анти-EGFR-терапии при отсутствии KRAS-мутации при раке тонкой кишки или при раке правой половины ободочной кишки не рекомендовано применение анти-EGFR-терапии.

В связи с отсутствием данных о применении типифарница/типифарница ± бевацизумаба или регорафениба при раке тонкой кишки или ампулярной карциноме кишечника подтипа эти препараты не рекомендуются.

При высоком уровне MSI (MSI-H), dMMR возможно применение пембролизумаба. Комбинация ниволумаба с ипилимумабом является рекомендуемым вариантом лечения MSI-H, dMMR ампулярного рака кишечного типа. Пациенты также могут получать ларотректиниб или энтректиниб, если при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене NTRK.

Рекомендации по применению ларотректиниба и энтректиниба основаны на данных двух исследований I–II фазы [30, 31]. В первом исследовании приняли участие 55 пациентов, в том числе четыре с раком толстой кишки, два с холангиокарциномой и один с раком поджелудочной железы, которые получали ларотректиниб. Общий показатель ответа на лечение составил 75%, при этом ни медиана продолжительности ответа, ни медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не были достигнуты после медианы наблюдения в 9,9 месяца [30]. Во втором исследовании было задействовано 54 пациента, в том числе четыре с колоректальным раком, три с раком поджелудочной железы и один с холангиокарциномой. Объективный ответ был отмечен у 57% пациентов, а медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 11 и 21 месяц соответственно [31].

На основании недавних одобрений Food and Drug Administration (FDA), дабрафениб в комбинации с траметинибом могут использоваться в качестве варианта лечения ампулярных карцином с мутацией BRAF V600E с положительным прогнозом объективного ответа. При медиане наблюдения 23 месяца медиана общей выживаемости составила 28,6 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 11,4 месяца [32, 33]. Протокол NCI-MATCH — открытое исследование, в котором оценивали применение дабрафениба и траметиниба у пациентов с солидными опухолями, лимфомами или множественной миеломой с наличием мутации BRAF V600E. Доля ответивших больных составила 37,9% (n = 529), при этом средняя продолжительность ответа составила 25,1 месяцев. При

медиане наблюдения в 23 месяца медиана ОВ составила 28,6 месяцев, медиана ВБП — 11,4 месяца [32]. ROAR — это открытое комплексное исследование II фазы с участием пациентов с редкими видами опухолей с мутацией BRAF V600E. При раке желчевыводящих путей с мутацией V600E, частота ответа составили 51%. Медиана ОВ составила 14 месяцев, а медиана ВБП — 9 месяцев [33].

ВЫВОДЫ

Рак Фатерова сосочка является редкой злокачественной опухолью. Варианты противоопухолевой лекарственной терапии ампулярного рака ограничены в связи

с недостатком данных о корреляции между прогнозом и системным лечением, отсутствием критериев молекулярно-генетической диагностики. В настоящее время в клинической практике доступен ряд таргетных препаратов, некоторые лекарственные препараты находятся на стадии клинических исследований. Углубленные исследования геномного ландшафта ампулярного рака могут повлиять на выбор пациентов, подходящих для таргетной терапии. Необходимо дальнейшее изучение ампулярных опухолей для лучшей стратификации пациентов и улучшения терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn D.H., Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;112–115. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.112
2. Zheng-Pywell R., Reddy S. Ampullary Cancer. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):357–367. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.001>
3. Saha S.K., Zhu A.X., Fuchs C.S., Brooks G.A. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016;21(5):594–599. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0446>
4. Lemke J., Schafer D., Sander S., et al. Survival and prognostic factors in pancreatic and ampullary cancer. *Anticancer Res* 2014;34(6):3011–3020
5. Alessandrino F., Ivanovic A.M., Yee E.U., et al. MDCT and MRI of the ampulla of Vater. Part I: Technique optimization, normal anatomy, and epithelial neoplasms. *Abdom. Imaging* 2015;40:274–291. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0528-3>
6. Perone J.A., Riall T.S., Olino K. palliative care for pancreatic and periampullary cancer. *Surg Clin North Am* 2016;96(6):1415–1430. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.07.012>
7. Kimura W., Futakawa N., Yamagata S., et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 1994;85(2):161–166. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1994.tb02077.x>
8. Perrone G., Santini D., Zagami M., et al. COX-2 expression of ampullary carcinoma: Correlation with different histotypes and clinicopathological parameters. *Virchows Arch* 2006;449(3):334–340. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0255-9>
9. Liu X.-F., Tang K., Sun F.-B., et al. Partial resection of the pancreatic head and duodenum for management of carcinoma of the ampulla of vater: a case report. *Anticancer Res* 2016;36(3):1319–1324
10. Panzeri F., Crippa S., Castelli P., et al. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. *World J Gastroenterol* 2015;21:7970–7987. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7970>
11. Chun Y.S., Pawlik T.M., Vauthey J.-N. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol* 2018;25:845–847. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6025-x>
12. Kang S.H., Kim K.H., Kim T.N., et al. Therapeutic outcomes of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasms: retrospective analysis of a multicenter study. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0626-5>
13. Kim H.N., Kim K.M., Shin J.U., et al. Prediction of carcinoma after resection in subjects with ampullary adenomas on endoscopic biopsy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(4):346–351. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318272f2ef>
14. Grobmyer S.R., Stasik C.N., Draganov P., et al. Contemporary results with ampullectomy for 29 “benign” neoplasms of the ampulla. *J Am Coll Surg* 2008;206(3):466–471. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.005>
15. Lee-Six H., Olafsson S., Ellis P., et al. The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells. *Nature* 2019;574:532–537. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1672-7>
16. Dinarvand P., Davaro E.P., Doan J.V., et al. Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1382–1398. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0570-RA>
17. Kwon M.J., Kim J.W., Jung J.P., et al. Low incidence of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in adenocarcinomas of the ampulla of Vater and their prognostic value. *Hum Pathol* 2016;50:90–100. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.11.009>
18. Yachida S., Wood L.D., Suzuki M., et al. Genomic sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma. *Cancer Cell* 2016;29(2):229–240. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.12.012>

19. Gingras M.-C., Covington K.R., Chang D.K., et al. Ampullary cancers harbor ELF3 tumor suppressor gene mutations and exhibit frequent WNT dysregulation. *Cell Rep* 2016;14:907–919. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.12.005>
20. Kinugasa H., Kanzaki H., Tanaka T., et al. The impact of KRAS mutation in patients with sporadic nonampullary duodenal epithelial tumors. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12(11):e00424. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000424>
21. Mafficini A., Amato E., Cataldo I., et al. Ampulla of Vater carcinoma: Sequencing analysis identifies TP53 status as a novel independent prognostic factor and potentially actionable ERBB, PI3K, and WNT pathways gene mutations. *Ann Surg* 2018;267:149–156. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001999>
22. Wong W., Lowery M.A., Berger M.F., et al. Ampullary cancer: evaluation of somatic and germline genetic alterations and association with clinical outcomes. *Cancer* 2019;125(9):1441–1448. <https://doi.org/10.1002/cncr.31951>
23. Kumari N., Singh R.K., Mishra S.K., et al. Identification of PI3K-AKT signaling as the dominant altered pathway in intestinal type ampullary cancers through whole-exome sequencing. *J Pathol Transl Med* 2021;55(3):192–201. <https://doi.org/10.4132/jptm.2021.01.23>
24. Harthimmer M.R., Stolborg U., Pfeiffer P., et al. Mutational profiling and immunohistochemical analysis of a surgical series of ampullary carcinomas. *J Clin Pathol* 2019;72(11):762–770. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205912>
25. Yeh C.-C., Jeng Y.-M., Ho C.-M., et al. Survival after pancreaticoduodenectomy for ampullary cancer is not affected by age. *World J Surg* 2010;34:2945–2952. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0759-y>
26. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308(2):147–156. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7352>
27. Chiorean E.G., Chiaro M.D., Tempero M.A., et al. Ampullary Adenocarcinoma, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(7):753–782. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0034>
28. Ледин Е.В., Лядов В.К., Мороз Е.А. и соавт. Рак тонкой кишки и ампулы Фатерова сосочка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):323–341. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-15>
29. Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(17):1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
30. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
31. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):271–282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
32. Salama A.K., Li S., Macrae E.R., et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF(V600E) mutations: results of the NCI-MATCH trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3895–3904. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00762>
33. Subbiah V., Lassen U., Elez E., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1234–1243. [10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1)

ВКЛАД АВТОРОВ

- Л.Ю. Владимирова:** научное руководство, написание исходного текста, итоговые выводы;
А.К. Алькина: поиск литературы, написание исходного текста;
Е. А. Калабанова: поиск литературы, написание исходного текста

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ORCID АВТОРОВ

- Владимирова Любовь Юрьевна**
<https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>
Алькина Анна Константиновна
<https://orcid.org/0000-0002-2724-4000>
Калабанова Елена Александровна
<https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-60-65>

Венозная тромбоземболия. Что нас ждет впереди?

О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Для корреспонденции: Оксана Васильевна Сомонова somonova@mail.ru

Тромбоземболические осложнения у больных злокачественными новообразованиями встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. До недавнего времени для лечения и профилактики тромбоземболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ). Однако в настоящее время наиболее перспективными препаратами являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), в частности, апиксабан и ривароксабан, которые заняли уверенную позицию в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических больных благодаря ряду проведенных исследований по оценке их эффективности и безопасности у онкопациентов. Так, рандомизированное исследование Select-D показало, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов ВТЭО была ниже, чем частота рецидивов у пациентов, получавших далтепарин. При этом наблюдалась сопоставимая частота больших кровотечений. В другом рандомизированном клиническом исследовании CARAVAGGIO был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности терапии ВТЭО апиксабаном у онкологических больных, включая пациентов с опухолями ЖКТ и хронической болезнью почек. В представленном мета-анализе 65 исследований реальной клинической практики пациентов с тромбозом глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии (ТГВ/ТЭЛА) (2022 г.) было показано, что применение апиксабана и ривароксабана связано с более низким риском повторных ВТЭ и больших кровотечений по сравнению со стандартом лечения. В рекомендациях NCCN, ASCO ПОАК рассматриваются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с активным злокачественным новообразованием и подтвержденными проксимальным ТГВ и ТЭЛА. В рекомендациях RUSSCO для лечения онкологических пациентов с тромбоземболическими осложнениями ПОАК названы стандартом терапии в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения. Однако исследователи не останавливаются на достигнутых результатах. В настоящее время проводятся новые рандомизированные клинические исследования для проверки эффективности и безопасности антикоагулянтов, ингибирующих фактор XI и фактор XII у пациентов злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины

Для цитирования: Сомонова О.В., Елизарова А.Л. Венозная тромбоземболия. Что нас ждет впереди? Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):60–65. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-60-65>

Взаимосвязь между тромбозом и онкологическим заболеванием известна более 150 лет. В 1865 году Armand Trousseau описал случаи сочетания мигрирующего тромбоземболии со злокачественной опухолью [1]. Из-за множества факторов, влияющих на риск тромбоза при раке, частота венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) менялась с годами, однако проведенные исследования свидетельствуют о прогрессивном увеличении заболеваемости ВТЭ, обусловленными онкологическим заболеванием, с 1997 года до настоящего времени. За последние два десятилетия риск ВТЭО у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что связано, по-видимому, с новыми методами лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ [2,3]. В современных исследованиях показано, что тромбоземболические осложнения у больных злокачественными новообразованиями встречаются в 7–11 раз чаще, чем

у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти [4,5]. На аутопсии признаки тромбоземболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов: ТЭЛА (тромбоземболия легочной артерии) служит причиной смерти 15% больных, у остальных — благоприятным фоном для других смертельных осложнений [6,7].

В настоящее время разработана классификации факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических пациентов. Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [8,9].

Наиболее часто тромбозы развиваются у пациентов раком желудка, поджелудочной железы, легкого, яичников, почек, головного мозга, миело — и лимфопролиферативных заболеваниях.

Среди факторов риска развития тромбоза, связанного с лечением, следует отметить хирургическое вмешательство и противоопухолевую лекарственную терапию.

ВТЭО является частым осложнением у онкологических пациентов при проведении хирургических вмешательств. Это связано с травматизацией тканей, выбросом тромбопластина в кровоток при иссечении тканей и длительной иммобилизацией во время операции. У этой категории больных наблюдается 3–4-кратное увеличение вероятности развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) в послеоперационном периоде; при этом риск фатальной ТЭЛА повышен более чем 3 раза и сохраняется в течение длительного периода после хирургического лечения [10,11].

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих повышенный риск тромботических осложнений при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 11%. Риск развития тромбозов может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых противоопухолевых лекарственных препаратов [12,13]. Повышенный риск тромботических осложнений связан с использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) у пациентов онкологического профиля [14]. Доказан высокий риск развития ВТЭО у пациентов, получающих производные платины, средства на основе таксанов и даже иммунотерапия [15,16]. Среди новых факторов риска ВТЭО — некоторые онкогенные мутации и перестройки, такие как JAK-2V617F при миелопролиферативных новообразованиях или мутации в генах MET и KRAS в солидных опухолях [5,17].

Таким образом, онкологические заболевания сопровождаются высоким риском развития тромбозов. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Кроме того, уменьшение выживаемости пациентов с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни больных [18,19].

Диагноз венозного тромбоза является основанием для назначения антикоагулянтной терапии. Каковы же клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных? До недавнего времени согласно Международным клиническим рекомендациям (ACCP, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) для лечения и вторичной профилактики тромбозов у пациентов с онкологической патологией применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ) [12,20].

Однако в реальной клинической практике лишь около половины пациентов со злокачественными новообразованиями получали НМГ для лечения тромбозов. По данным

регистра GARFIELD VTE для лечения ВТЭО у пациентов с активным раком в 44% случаев использовались пероральные антикоагулянты [21].

В последние годы активно применяются пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом — из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови — ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [22,23].

Наиболее перспективными препаратами в этой группе являются высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности, апиксабан и ривароксабан, которые заняли уверенную позицию в лечении ВТЭО у онкологических больных благодаря ряду проведенных исследований по оценке их эффективности и безопасности у онкопациентов.

Интересным представляется проспективное, рандомизированное открытое исследование Select-D [24], в котором проводилось изучение ривароксабана и дальтепарина натрия (НМГ) для лечения тромбозов у 406 пациентов с активным онкологическим заболеванием. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4%), чем частота рецидивов ВТЭО у пациентов, получавших далтепарин (11%) (ОР 0,43; 95% ДИ). При этом наблюдалась сопоставимая частота больших кровотечений (6% и 4%) (ОР 1,83; 95% ДИ) и отсутствие статистически значимой разницы в общей выживаемости.

Пациенты в условиях реальной клинической практики (изучено 2428 пациентов), получающие ривароксабан, имели меньшую частоту рецидивов ВТЭО и сопоставимый риск больших кровотечений по сравнению с пациентами, принимающие НМГ [25].

Немного позже было опубликовано первое рандомизированное открытое исследование ADAM-VTE, сравнивающее применение уже другого ПОАК (апиксабана) и дальтепарина натрия для лечения острого венозного тромбоза у 300 пациентов с активным раком [26]. Первичной конечной точкой было большое кровотечение. Вторичной конечной точкой был любой рецидив тромбоза или комбинация большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения. При оценке первичной конечной точки было установлено отсутствие большого кровотечения в группе пациентов, получающих апиксабан (0 из 145) по сравнению с 2 из 142 (1,4%) пациентами в группе дальтепарина. При оценке вторичной конечной точки, массивное кровотечение или клинически значимое небольшое кровотечение возникали у 9 (6%) пациентов в каждой группе, рецидивы тромбоза были значительно ниже в группе апиксабана по сравнению с дальтепарином (0,7% против 6,3%). Затем было проведено масштабное изучение апиксабана для лечения и вторичной профилактики онкоассоциированных тром-

бозов. Открытое рандомизированное клиническое исследование CARAVAGGIO включало 1170 пациентов с ВТЭО на фоне активного онкологического заболевания или его наличия в анамнезе [27]. Основной целью исследования было подтвердить не меньшую эффективность апиксабана по сравнению с далтепарином для лечения онкоассоциированных тромбозов. Пациенты с активным раком, у которых были недавно диагностировано клинически выраженное (симптомное) или случайно выявленное ВТЭО, получали апиксабан или далтепарин натрия в течение 6 мес. Исследование CARAVAGGIO показало, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям далтепарина в лечении ВТЭО у онкологических больных.

Эти исследования показали, что ПОАК (апиксабан и ривароксабан) могут быть эффективной альтернативой далтепарину натрия (НМГ) в лечении онкоассоциированного тромбоза.

Но для онкологических больных характерен не только высокий риск ВТЭО, но и высокий риск кровотечений, особенно во время проведения антитромботической терапии. По данным разных авторов, риск возникновения кровотечения во время приема антикоагулянтов увеличивается в 2–3 раза у онкологических больных по сравнению с больными неонкологического профиля как во время начальной терапии, так и при последующем приеме антикоагулянтов, при 12-месячной кумулятивной частоте составляя 12% [28].

Факторами риска геморрагических осложнений у онкологических больных являются наличие отдаленных метастазов, некоторые локализации опухолей (опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и др.), возраст старше 75 лет, тромбоцитопения, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 59 мл/мин/1,73 м²) и другие [29]. Так, риск кровотечений у лиц старше 60 лет увеличивается в 3 раза, при снижении функции почек увеличивается также в 3 раза, при активном злокачественном новообразовании — в 4 раза [30]. Поэтому, при выборе антикоагулянта для лечения сложного пациента с ВТЭО особое внимание следует обращать на профиль безопасности терапии.

В объединенном анализе рандомизированных клинических исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN PE [31,32] показатели эффективности и безопасности терапии с помощью ривароксабана были широко изучены у сложных пациентов, которые включали: пациентов старше 75 лет (1283 чел.), с нарушением функции почек (657 чел.), хрупких пациентов (1573 чел.) и онкологических больных (655 чел.). У онкологических больных ривароксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия 1 мг/кг × 2 раза в день 5 или более дней, затем непрямыми антикоагулянтами под контролем МНО N = 2–3), но наблюдалось снижение риска больших кровотечений на 58% (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,23 до 1,23). Во всех остальных клинических подгруппах риск больших кровотечений снижался на 73%–78%.

Представляет особый интерес проспективное когортное исследование 1392 пациентов с онкоассоциированным венозным тромбозом, которые поступали в клинику Mayo Thrombophilia Clinic с 2013 года по 2020 год [33]. Целью исследования была оценка профиля безопасности ПОАК и НМГ (эноксапарина натрия) у пациентов с ВТЭО и раком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и раком другой локализации. Первичной конечной точкой безопасности была частота больших кровотечений. Анализ показал, что частота больших кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов раком ЖКТ была аналогична таковой у пациентов раком другой локализации, получавших апиксабан, ривароксабан и эноксапарин натрия; при этом, ривароксабан не повышал риск больших кровотечений у пациентов раком ЖКТ или раком ЖКТ с поражением слизистой ЖКТ. Следовательно, профиль безопасности ривароксабана не зависел от локализации опухоли у пациентов с онкотромбозом.

Другой ПОАК апиксабан также был широко изучен у сложных пациентов. Важным результатом исследования CARAVAGGIO была оценка частоты крупных геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, показавшая сопоставимые результаты в группах лечения апиксабаном и далтепарином (1,7 и 1,9% соответственно; $p > 0,05$) [34]. Локализация больших кровотечений, тяжесть кровотечений и их распределение в зависимости от типа опухоли были схожими между двумя группами лечения. Большинство больших кровотечений были желудочно-кишечными — 50% всех больших кровотечений в группе апиксабана и 43,5% — в группе далтепарина. Следует отметить, что серьезных кровотечений не возникло у пациентов с резекцией верхних отделов ЖКТ или с колоректальным раком. На основании проведенного субанализа был сделан вывод о том, что наличие опухоли ЖКТ не увеличивало риск кровотечений при применении апиксабана.

В этом исследовании был также проведен анализ, оценивающий влияние хронической болезни почек (ХБП) на риск кровотечения и частоту рецидива тромбоза у онкологических больных, получавших апиксабан по поводу ВТЭО [35]. Мультипараметрический анализ позволил сделать вывод об отсутствии связи между изменением функции почек с течением времени и большого кровотечения или рецидивирующего ВТЭО. Результаты исследования CARAVAGGIO позволили расширить долю онкологических пациентов с тромбозами, которым может потребоваться лечение апиксабаном, включая пациентов с опухолями ЖКТ и хронической болезнью почек.

В 2022 году представлен мета-анализ 65 исследований реальной клинической практики пациентов с ТГВ/ТЭЛА [36]. Результаты метаанализа показали, что применение апиксабана и ривароксабана связано с более низким риском повторных ВТЭ и больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,85; ОР 0,73; 95% ДИ 0,65–0,81 соответственно) по сравнению со стандартом лечения.

В 2024 г. был представлен систематический обзор и мета-анализ с включением 12011 пациентов. В исследовании оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с низкомолекулярным гепарином (НМГ) у пациентов с онкоассоциированными венозными тромбоемболическими осложнениями [37]. Результаты метаанализа показали, что апиксабан значительно снижал риск больших кровотечений (ОР 0,67; 95% ДИ 0,54–0,83; $p = 0,0003$) и частоту рецидивов ТЭЛА по сравнению с НМГ (ОР 0,56; 95% ДИ 0,32–0,99; $p = 0,05$). Не наблюдалось значимых различий между апиксабаном и НМГ в частоте рецидивов тромбоза глубоких вен.

Какая продолжительность лечения тромботических осложнений у онкологических пациентов? Согласно последним международным рекомендациям, длительность лечения онкоассоциированного тромбоза должна составлять не менее 6 месяцев [22,23]. Известно, что рецидивы ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями возникают до 9 раз чаще, чем у пациентов с другими патологиями, причем эти рецидивы связаны с повышением риска смерти в 3 раза [38]. После 6 месяцев лечения ВТЭО у онкологических больных риск рецидива снижается с 60 до 7% (регистр RIETE). При прекращении лечения сохраняется остаточный риск рецидива ВТЭО [39].

В ряде исследований (EINSTEIN EXTENSION и EINSTEIN CHOICE) был изучен ривароксабан для длительной профилактики венозных тромбозов у онкологических пациентов в течение 12 месяцев. [40,41]. Ривароксабан продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности лечения ВТЭО с момента острого эпизода и до периода продленной терапии. В соответствии с инструкцией по применению ривароксабана, после 6 месяцев лечения ВТЭО возможно назначение как 20 мг 1 раз в день, так и 10 мг 1 раз в день в зависимости от клинической ситуации; но пациентам с высоким риском рецидивирующего ВТЭО необходимо рассмотреть назначение препарата ривароксабана в дозировке 20 мг один раз в день.

В рамках исследования AMPLIFY-EXT были изучены возможности продленной профилактики с применением другого ПОАК (апиксабана) в течение 12 мес. Это двойное слепое плацебо контролируемое исследование с включением 2482 больных, в котором применяли 2 дозы анти-

коагулянта: стандартную (5 мг 2 раза в сутки) и сниженную (2,5 мг 2 раза в сутки). Результаты показали, что обе дозы апиксабана статистически значимо предотвращали рецидив ВТЭ или смерть, связанную с ВТЭ, в сравнении с плацебо; также обе дозы апиксабана не приводили к увеличению частоты всех видов кровотечений при продленной профилактике ВТЭО. Доказана возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения тромботических осложнений, в том числе и у онкологических больных [42]. В 2025 году было проведено еще одно исследование по продленной вторичной профилактике ВТЭО с помощью апиксабана у пациентов онкологического профиля (исследование API-CAT). Полученные данные подтвердили возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения онкоассоциированного тромбоза [43].

Положительные результаты клинических исследований и данные реальной клинической практики с учетом показателей эффективности и безопасности ПОАК отражены в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению и профилактике ВТЭО. В рекомендациях NCCN, ASCO ПОАК рассматриваются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с активным злокачественным новообразованием и подтвержденными проксимальным ТГВ и ТЭЛА. [23,44]. В рекомендациях RUSSCO для лечения онкологических пациентов с тромбоемболическими осложнениями ПОАК названы стандартом терапии в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения [45].

Таким образом, за последние 20 лет были достигнуты значительные успехи в области лечения и профилактики ВТЭО у онкологических пациентов. По сравнению с традиционной схемой лечения ВТЭО (НМГ с переходом на варфарин) ПОАК более удобны на практике, так как имеют фиксированную дозу, не требуют лабораторного контроля, и лишены всех недостатков парентерального введения. Однако исследователи не останавливаются на достигнутых результатах. Поиск новых препаратов для минимизации или устранения риска кровотечения продолжается. В настоящее время проводятся новые рандомизированные клинические исследования для проверки эффективности и безопасности антикоагулянтов, ингибирующих фактор XI и фактор XII у пациентов злокачественными новообразованиями [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1456–63. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00275.x>
2. Mulder F.I., Horvath-Puho E., van Es N., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):195–1969. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>
3. Falanga A., Ay C., Di Nisio M., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(5):452–467. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
4. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb. Haemost* 2017;117(2):219–230. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-061>

5. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost* 2023;21(6):1397–1408. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.02.029>
6. Ogren M., Bergqvist D., Wähländer K., et al. Trousseau syndrome – what is the evidence? A population – based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95(3):541–45. <https://doi.org/10.1160/TH05-10-0694>
7. Wun T., White R.H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):9–23. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.001>
8. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):12–18. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.025>
9. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M., et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47(4):495–504. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01833-w>
10. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371741>
11. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res* 2010;125(Suppl. 2): S8–S11. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70004-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70004-9)
12. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit J Haematol* 2015;170(5):640–648. <https://doi.org/10.1111/bjh.13556>
13. Khorana A.A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):81–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4>
14. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696–706. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076>
15. Khorana A.A., DeSancho M.T., Liebman H., et al. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. *Oncologist* 2021;26(1):e2–e7. <https://doi.org/10.1002/onco.13569>
16. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* 2019;28:180119. <https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2018>
17. Falanga A., Ay C., Di Nisio M., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline(dagger). *Ann Oncol* 2023;34(5):452–467. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
18. Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36(3–4):122–130. <https://doi.org/10.1159/000175150>
19. Mir Seyed Nazari P., Riedl J., Pabinger I., Ay C. The role of pododlanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2018;164(1):S34–S39. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.020>
20. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016;149(2):315–52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
21. Khorana A.A., Yannicelli D., McGrae K.R., et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51–53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.013>
22. Farge D., Frere C., Connors J.M., et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7)
23. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;41(16):3063–3071. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>
24. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
25. Streiff M.B., Milentijevic D., McCrae K., et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol* 2018;93(5):664–671. <https://doi.org/10.1002/ajh.25059>
26. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>
27. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>
28. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>

29. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94(7):780–785. <https://doi.org/10.1002/ajh.25494>
30. Klok F.A., Hösel V., Clemens A., et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016;48(5):1369–1376. <https://doi.org/10.1183/13993003.00280-2016>
31. Prints M.H., Lensing A.W. A, Brighton T.A., et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)70018-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)70018-3)
32. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
33. Houghton D.E., Vlazny D.T., Casanegra A.I., et al. Bleeding in patients with gastrointestinal cancer compared with nongastrointestinal cancer treated with apixaban, rivaroxaban, or enoxaparin for acute venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 2021;96(11):2793–2805. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.026>
34. Ageno W., Vedovati M.C., Cohen A., et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the caravaggio study. *J Thrombosis and Haemostasis* 2021;121(5):616–624. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975>
35. Becattini C., Bauersachs R., Maraziti G., et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica* 2021;107(7):1567–1576. <https://doi.org/10.3324/haematol.279072>
36. Wu O., Morris S., Bjerregaard T., et al. Effectiveness and safety of nonvitamin k oral anticoagulants rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis of real-world studies. *Cardiovasc Ther* 2022;2022:2756682. <https://doi.org/10.1155/2022/2756682>
37. Amin A., Naeem M., Amin L., et al. Apixaban versus low molecular weight heparin in patients with cancer associated venous thromboembolism: A systematic review and meta analysis. *Ann Med Surg (Lond.)* 2024;86(8):4675–4683. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002147>
38. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I., et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019;94(11):1185–1192. <https://doi.org/10.1002/ajh.25604>
39. Computerized Registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). Electronic mail: riete@shmedical.es. Available at: www.shmedical.es
40. Nunnelee J.D. Review of an article: oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Investigators, et al. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510. *J Vasc Nurs* 2011;29(2):89. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2011.03.002>
41. Weitz J.I., Lensing A. W A, Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376(13):1211–1222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>
42. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
43. Mahé I., Carrier M., Mayeur D., et al. Extended Reduced-dose apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;392:1363–1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416112>
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024 — March 28, 2024.
45. Соменова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозно-эмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2024;14(3s2):202–215. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12

ВКЛАД АВТОРОВ

О. В. Соменова: методология и дизайн исследования, написание текста рукописи;

А. Л. Елизарова: составление списка литературы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ORCID АВТОРОВ

Соменова Оксана Васильевна

<https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

Елизарова Анна Львовна

<https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

ТЕЗИСЫ

постерных докладов и принятые к публикации

67	МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ
70	РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
88	РАК ЛЕГКОГО
97	ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
108	ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ
121	ОНКОУРОЛОГИЯ
135	ОНКОХИРУРГИЯ
142	НЕЙРООНКОЛОГИЯ
146	ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ
151	ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ
153	ОНКОГЕНЕТИКА
161	СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ
163	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ
171	МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ
174	ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
177	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
178	ДРУГОЕ
186	ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

■ МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР МЕТАХРОННОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

Г. Ф. Мирясупова

Место работы: ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр»
Министерства Обороны России; Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-
медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства Обо-
роны России в г. Москве, Москва, Россия
Эл. почта: gulya_uz2003@rambler.ru

В Российской Федерации базальноклеточный рак кожи (БКРК) входит в тройку наиболее распространённых злокачественных новообразований (ЗНО), как среди мужского, так и среди женского населения с немеланомными поражениями кожи. В 2023 г. немеланомный рак кожи у мужчин составил 34636 (11,2%) случаев первичных больных, у женщин — 57231 (15,6%) случай. Число первично-множественных ЗНО, выявленных среди пациентов обоих полов в 2023 г., составило 77433 (11,5%) больных. У больных БКРК вероятность развития нового очага БКРК в течении 5 лет в 10 раз выше, чем среди общей популяции пациентов. Кроме того, отмечается высокий риск развития ЗНО других локализаций.

Цель исследования. Оценить время и характер метакронного ЗНО у первичных больных БКРК.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ включил медицинские карты 67 больных (35 женщин и 32 мужчин) базальноклеточным раком кожи (БКРК) различных локализаций, находившихся под динамическим наблюдением в ФГБУ «9ЛДЦ» МО РФ с 2015 г. по 2024 г. (120 месяцев) и неимевших семейного анамнеза по ЗНО. Все пациенты были обследованы в объёме дерматоскопии с морфологической верификацией диагноза, пролечены в радикальном объёме по поводу первичного БКРК: метод сверхимпульсной лазерной CO₂ деструкции — 51 больной (БКРК T1 N0 M0), хирургическое лечение — иссечение очага БКРК 16 больных (БКРК T2 N0 M0). Средний возраст больных БКРК у женщин составил 65,3 года, у мужчин — 67,8 лет. Первичные больные с наличием двух и более очагов БКРК в исследуемой когорте составили 9 (13,4%) пациентов (T1(m)N0M0).

Результаты. В течении первых 5 лет наблюдения, рекомендованных для больных БКРК, было диагностировано 4 (6%) случая метакронного ЗНО и 5 (7,5%) случаев поражения кожи новым очагом БКР. В течении последующих 5 лет наблюдения было диагностировано 9 (13,4%) случаев метакронного ЗНО и 3 (4,5%) случая нового очага БКРК. Всего за весь период наблюдения среди 67 больных БКРК было выявлено 13 (19,4%) случаев метакронных ЗНО и 8 (11,9%) случаев новых очагов поражения кожи БКР. Среди выявленных ЗНО было зарегистрировано: рак молочной железы T1cN0M0 — 5 (38,4%) больных, рак предстательной железы

T1c-2cN0M0 — 4 больных (30,8%), рак поперечно-ободочной кишки T1-2N0M0 — 2 больных (15,4%), нейроэндокринная опухоль G1 — 1 (7,7%) случай и рак почки — 1 (7,7%) больной. Больные с вновь выявленным метакронным ЗНО первично имели более 2 очагов БКРК — 9 (69,2%) больных и 4 (30,8%) больных первичным БКРК стадии T2N0M0.
Заключение. 1. Больные БКРК требуют строго динамического контроля не только в отношении местного рецидива заболевания, но и на предмет выявления новых очагов БКРК в сроки до 5 лет и более. 2. БКРК у онкологических больных может служить предиктором как спорадического ЗНО, так и возможным маркером сложившегося канцерогенеза в организме пациента, что требует дальнейшего изучения для выявления вероятных органов мишеней, метакронно поражаемых ЗНО.

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ «ДИКОГО ТИПА» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ И ВЫБРАННОГО РЕЖИМА ИММУНОТЕРАПИИ

Е. А. Андреева¹, С. В. Чепоров^{1,2}, Н. П. Ширяев^{1,2}, П. С. Стогов³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Ярославль,
Россия; 2. ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая
онкологическая больница», Ярославль, Россия; 3. ОГБУЗ
«Костромской клинический онкологический диспансер»,
Кострома, Россия
Эл. почта: Elizaveta1523@yandex.ru

Цель. Сравнить влияние моноиммунотерапии и комбинированного режима в зависимости от количества метастатических очагов на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК) без драйверных мутаций при проведении первой линии лечения.

Материалы и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ лечения пациентов с мМК в Ярославской и Костромской областях в период с 2016 по 2024 год включительно. Критериями включения в анализ были: отсутствие драйверных мутаций и количество метастатических очагов опухоли. Число пациентов, отобранных на лечение составило 74 (40 женщин и 34 мужчины). Средний возраст пациентов составил около 56 лет ($\pm 26,4$). В зависимости от количества метастазов и режима иммунотерапии сформировано 4 группы. Группа I включала в себя пациентов с анти-PD-1 препаратами в первой линии и количеством метастатических очагов (mts) от 1 до 3 (N = 31; 41,9%); группа II — монорежим анти-PD-1 препаратами и mts > 3 (N = 25; 33,8%), в III группу вошли данные пациентов, получивших комбинацию анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов и mts от 1 до 3 (N = 7; 9,6%) в IV группу были включены пациенты

с комбинированным лечением и количеством mts > 3 (N = 11; 15%). Оценивались общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA v. 10. Оценка ОВ и ВБП проводилась методом Kaplan — Meier. Различия расценивались с помощью Log-Rank критерия и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При значении $p = 0,003$ показатели медианы ОВ по группам составили: I группа — 19 мес. (95% ДИ 13,5–24,4), II группа — 15,5 мес. (95% ДИ 9–21), III группа — 50 мес. (95% ДИ 39,3–61,7), в IV группе — 31 мес. (95% ДИ 20,2–41,7). Показатели медианы ВБП при $p = 0,00017$: в I группе — 16 мес. (95% ДИ 9,2–28,8), во II группе — 14 мес. (95% ДИ 11,1–17), в III группе — 26 мес. (95% ДИ 20,9–31), в IV группе — 28 мес. (95% ДИ 15–21).

Заключение. Комбинированное лечение ингибиторами анти-PD-1 анти-CTLA-4 продемонстрировало значительное улучшение показателей выживаемости по сравнению с монотерапией. Это преимущество наблюдается в обеих группах пациентов (III, IV) независимо от количества метастатических очагов. Ретроспективный анализ данных показал, что наихудшие показатели выживаемости отмечены во II группе. В нее входили пациенты с наличием более трех метастатических очагов и моноиммунотерапией анти-PD-1 препаратами.

Количество метастатических очагов является важным прогностическим маркером, оказывающим существенное влияние на продолжительность жизни пациентов. Результаты анализа показывают, что как при моноиммунотерапии, так и при использовании комбинированной терапии наличие более трех метастатических очагов ассоциировано со снижением показателей выживаемости.

ВЛИЯНИЕ ВЫБОРА МЕЖДУ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ И ИММУНОТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МУТАЦИЕЙ BRAF V600 В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ

Е. А. Андреева¹, С. В. Чепоров^{1,2}, Н. П. Ширяев^{1,2}, П. С. Стогов³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; 2. ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; 3. ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер», Кострома, Россия
Эл. почта: Elizaveta1523@yandex.ru

Цель. Оценить показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатической меланомой кожи и наличием драйверной мутации BRAF V600 в зависимости от количества ме-

тастатических очагов и выбранной схемы лекарственной терапии первой линии.

Материалы и методы. В результате проведенного ретроспективного анализа нами были отобраны результаты лечения 101 пациента с метастатической меланомой кожи и наличием драйверной мутации BRAF V600, а также сформированы 4 группы наблюдения. Лечение проводилось в стационарах противоопухолевой лекарственной терапии Ярославской и Костромской областей в период с 2016 по 2024 год включительно. Средний возраст пациентов составил 55,4 лет ($\pm 28,4$). Распределение по полу: 64 женщины и 37 мужчин. Оценивались общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от количества метастатических очагов и выбранной лекарственной терапии в первой линии. I группа, пациенты с комбинацией ингибиторов BRAF и MEK, количество метастатических очагов (mts) от 1 до 3 (N = 28; 27,7%); II группа, iBRAF и iMEK и mts > 3 (N = 25; 24,8%); III группа, анти-PD-1 препараты и mts от 1 до 3 (N = 30; 29,7%); IV группа, анти-PD-1 препараты и mts > 3 (N = 18; 17,8%). Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA v. 10. Оценка ОВ и ВБП проводилась методом Kaplan — Meier. Различия расценивались с помощью Log-Rank критерия и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При значении $p = 0,0017$ показатели медианы ОВ по группам составили: I группа — 21 мес. (95% ДИ 13,4–18,6), II группа — 19 мес. (95% ДИ 17,4–25,6), III группа — 48 мес. (95% ДИ 39,5–57,3), в IV группе — 31 мес. (95% ДИ 23,8–37,7). Показатели медианы ВБП при $p = 0,0016$: в I группе — 16 мес. (95% ДИ 9,3–21,5), во II группе — 13 мес. (95% ДИ 10,5–18,6), в III группе — 27 мес. (95% ДИ 22,9–32,4), в IV группе — 22 мес. (95% ДИ 19,1–28,8).

Заключение. В группе пациентов с количеством метастатических очагов до 3 и иммунотерапией антителами к PD-1 в первой линии была зарегистрирована самая высокая медиана ОВ и ВБП по сравнению с другими группами. Лучшие показатели ОВ и ВБП могут быть получены при использовании иммуноонкологических препаратов в первой линии. Наиболее низкие показатели ОВ получены при использовании таргетной терапии в первой линии вне зависимости от количества метастатических очагов. По результатам нашего исследования в группе пациентов с количеством метастатических очагов более 3 и началом лечения с комбинации ингибиторов BRAF и MEK зарегистрирована самая низкая ВБП.

ПРЕИМУЩЕСТВО МЕТОДА ДВОЙНОЙ НАВИГАЦИИ ПРИ БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ

В. Н. Плохов, А. М. Косякова, К. В. Сбоенко

Место работы: АО «Группа компаний Медси», Москва, Россия
Эл. почта: anastasiashomenko40@gmail.com

Цель. Определить преимущества и недостатки применения радиоизотопного метода и флуоресцентного метода определения сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи по отдельности и определить преимущества использования двух методов диагностики сторожевых лимфатических узлов.

Материалы и методы. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи с целью правильного определения стадии заболевания, прогноза течения заболевания и определения показаний к адъювантной терапии считается обязательным этапом диагностики данного заболевания при инвазии от 0,8 мм по Breslow и митотическом индексе ≥ 2 мм². В клинической практике хирурги-онкологи могут столкнуться со сложностями в использовании радиоизотопного метода определения сторожевых лимфатических узлов при некоторых локализациях первичной опухоли или быстрой элиминации изотопа. Поэтому в нашей клинике широко используется метод применения двойной навигации для определения сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи.

Нами проведен анализ данных 61 пациента с меланомой кожи, прооперированного с использованием метода двойной навигации определения сторожевого лимфатического узла. Наибольшее количество составили пациенты возрастной группы от 41 до 70 лет (45 человек, 74%), возраст 5 пациентов (8,2%) составил от 81 года до 90 лет. По стадии заболевания пациенты распределились следующим образом: pT1 — 24 (39,34%), pT2 — 15 (24,59%), pT3 — 11 (18,03%), pT4 — 10 (16,39%) пациентов. По локализации первичной опухоли наибольшее количество пациентов имело меланому кожи спины (22 (36,07%)), 24 (39,34%) — меланому кожи конечностей.

Результаты. В 100% случаев нами использовался метод двойной навигации определения сторожевого лимфатического узла (радиоизотопный с использованием ^{99m}Tc и флуоресцентный с введением индоцианина зеленого). По результатам проведенной диагностики у 5 пациентов (8,2%) с меланомой кожи головы и шеи не удалось обнаружить сторожевой лимфоузел с помощью гамма-датчика. Такая же проблема была у 2 пациентов (3,28%) с локализацией меланомы на коже плеча. Во всех случаях первичная опухоль располагалась в непосредственной близости к сторожевым лимфатическим узлам. Установлено, что применение только флуоресцентного метода определения сторожевого лимфатического узла у 7 пациентов (11,48%) было затруднительно при локализациях меланомы на коже спины, передней грудной стенки и живота в связи с вариабельностью путей лимфоттока и невозможностью визуализировать всевозможные пути подкожного прохождения контрастного препарата интраоперационно. При локализации первичной меланомы в области спины определялось от 1 до 3 групп сторожевых лимфатических узлов. В 14 случаях (22,9%) сторожевые лимфоузлы определялись в аксиллярной области со стороны поражения, в 5 случаях (8,2%) — в аксиллярных лимфоузлах с двух сторон, в 1 слу-

чае (1,64%) — в аксиллярной и паховой областях, в 2 случаях (3,28%) — в аксиллярной и надключичной области.

Заключение. Совмещение двух методик позволяет определить сторожевой лимфатический узел у 100% пациентов и сократить время поиска сторожевого лимфатического узла в 2 раза.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ АУТОФАГИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю. С. Таскаева, А. Ю. Шатрук, А. П. Лыков, М. А. Суровцева,
И. И. Ким, Н. А. Обанина, Н. П. Бгатова

Место работы: Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Эл. почта: inabrite@yandex.ru

Цель. Оценить влияние фармакологической модуляции аутофагии с помощью лития (индуктор) и хлорокина (ингибитор) на метаболические изменения в клетках меланомы кожи *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. В исследовании использовали клеточную линию меланомы кожи мыши В16. Аутофагический поток оценивали по экспрессии белка LC3 β методом иммуноцитохимии. Морфологический анализ апоптоза и некроза проводили с помощью световой микроскопии. В эксперименте *in vivo* мышам линии С57BL/6 с привитой меланомой В16 перорально вводили лития карбонат (300 мг/кг/день) или хлорохин (80 мг/кг/день) в течение 7 дней. В опухолевой ткани методом иммуногистохимии анализировали экспрессию метаболических (MCT4, IDH3 α) и сигнальных маркеров (mTOR, AKT, SMAD3 и их фосфорилированные формы). Статистический анализ проводился с использованием языка R. Для сравнения экспериментальных групп использовали критерий Крускала — Уоллиса и пост-хок тест Данна. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН (протокол № 156 от 27 февраля 2020 г.).

Результаты. Оба модулятора аутофагии значительно повышали экспрессию LC3 β , демонстрируя ожидаемый механизм действия: индукцию аутофагии литием и блокаду деградации аутофагосом при введении хлорокина. Введение модуляторов аутофагии *in vitro* повышало долю апоптотических клеток через 6 часов, а к 24 часам отмечалось увеличение количества некротизированных клеток. Хлорокин вызывал выраженное повышение потребления глюкозы и продукции лактата *in vitro*, что характерно для гликолитического фенотипа. В эксперименте *in vivo* хлорокин способствовал шестикратному увеличению экспрессии переносчика лактата MCT4 и более чем двукратному снижению уровня IDH3 α , что указывает на подавление

окислительного метаболизма и сдвиг в сторону гликолиза. Введение лития не вызывало значимых изменений в экспрессии mTOR и IDH3 α . Оба препарата снижали уровень фосфо-mTOR и фосфо-SMAD3, при этом хлорокин также повышал общий уровень белка AKT.

Заключение. Показано, что модуляция аутофагии оказывает выраженное влияние на метаболический фенотип клеток меланомы. Хлорокин индуцирует метаболический сдвиг в сторону гликолиза (эффект Варбурга), создавая «метаболическую ловушку», в то время как литий поддерживает более сбалансированный окислительный метаболизм. Полученные данные обосновывают перспективность комбинированных терапевтических стратегий с использованием хлорокина, направленных на метаболическую уязвимость опухолевых клеток. Для подтверждения роли выявленных изменений в сигнальных путях mTOR/AKT и SMAD3 требуются дальнейшие исследования. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (№ FWNR-2025-0015).

СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИСТАНЦИОННОГО ОТБОРА И МУЛЬТИМЕДИЙНОГО ИНФОРМИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Э. В. Семёнов, Н. А. Степанов, Р. А. Зуков

Место работы: 1. КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; 2. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Эл. почта: kolyaghost123@gmail.com

Цель. Ретроспективно оценить эффективность акций «Проверь родинку», проводимых в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А. И. Крыжановского с 2016 по 2021 гг. и с 2022 по 2024 гг., в выявлении злокачественных новообразований (ЗНО) кожи и факторов риска их развития.

Материалы и методы. Скрининговые мероприятия включали информирование населения через телевидение, печатные СМИ, радио, а с 2024 г. также социальные сети. Для участия жители края старше 18 лет направляли фотографии новообразований кожи на электронную почту диспансера с анкетой. Два врача-онколога независимо оценивали заявки. При подозрении на злокачественный процесс пациенты приглашались на очный приём. Всем участникам проводился визуальный осмотр, при необходимости — цифровая дерматоскопия и цитологическое исследование. В акциях участвовали два онколога, врач ультразвуковой диагностики и морфолог.

Результаты. За указанный период поступило 11363 обращения (от 343 в 2016 г. до 4072 в 2024 г.). На очный приём

приглашено 2418 человек (21,3%). Средний возраст пациентов составил $53 \pm 5,2$ года. Подтверждено 449 случаев ЗНО кожи: 289 (64,4%) — базальноклеточный рак, 154 (34,3%) — меланома, 6 (1,3%) — плоскоклеточный рак. У 11 участников выявлены опухоли другой локализации (колоректальный рак, рак молочной железы, лёгкого, лимфопролиферативные заболевания). Основные факторы риска: воздействие солнечной радиации без защиты (42,1%), травматизация опухоли (16,7%), отказ от медицинских осмотров (6,9%), наследственная отягощенность (0,9%), использование народной медицины (19,2%). Большинство участников узнали об акции через телевидение (69,2%), меньше — через печатные СМИ (13,6%), социальные сети (11,4%) и радио (4,5%). Участники, пришедшие по рекламе в соцсетях, были моложе (41 ± 6 лет), чем остальные ($58 \pm 4,3$ года).

Заключение. Акции «Проверь родинку» показали высокую эффективность в раннем выявлении ЗНО кожи и информировании населения о факторах риска. Особенность — использование различных каналов распространения информации, что позволило охватить разные возрастные группы. Дополнительно выявленные опухоли иных локализаций подтверждают целесообразность проведения подобных мероприятий с участием специалистов разных профилей.

■ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТОВ С ПОЛИУРЕТАНОВЫМ ПОКРЫТИЕМ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А. О. Гладышев, Е. Д. Гресская.

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

Эл. почта: gresskaya98@mail.ru

Цель. Изучить достоинства и недостатки реконструкции молочной железы с использованием имплантов с полиуретановым покрытием.

Материалы и методы. Обобщен опыт выполнения реконструктивных операций на молочной железе с использованием эндопротезов с полиуретановым покрытием у пациенток после мастэктомии.

Результаты. В исследование включены 196 пациенток, оперированных в УЗ «МГКОЦ» с диагнозом рак молочной железы, которым за период с 2020 г. по 2025 гг. была выполнена реконструкция молочной железы с помощью имплантов. Установка эндопротеза была выполнена как первично после мастэктомии (у 137 пациенток — 69,9%,

при этом односторонняя — у 62 (45,2%) пациенток, двусторонняя — у 75 (54,8%) пациенток), так и в отсроченный период (у 59 (30,1%) пациенток). При этом одноэтапная пластика была выполнена в 23 случаях (38,9%), а у 36 (61,1%) пациенток реконструкция молочной железы выполнялась в два этапа с использованием тканевого экспандера. Для профилактики инфекционных осложнений в предоперационном периоде использовали 0,5 грамма азитромицина за 12 часов до операции "per os" однократно и 2 грамма цефазолина внутривенно однократно за 1 час до операции. В большинстве случаев (88,37%) имплант устанавливали препекторально при условии, что толщина подкожно-жировой клетчатки была не менее 0,5 см. Подмышечная лимфодиссекция или биопсия сигнального лимфоузла, выполнялась из отдельного доступа с целью разделения раневых полостей. Дренирование раны выполняли тонким плоским многоканальным дренажом типа Blake на 1–3 дня. Общий процент осложнений после реконструкции молочной железы с использованием имплантов с полиуретановым покрытием составил 2,04% (4 случая), при этом в 3 случаях (1,53%) потребовалось удаление имплантов ввиду их экструзии в результате поздней серомы (2 случая) и некроза кожных лоскутов послеоперационной раны (1 случай), что в 3 раза ниже, чем за период с 2015 по 2019 гг. — 7,16% — до начала использования вышеуказанных имплантов.

Заключение. Использование имплантов с полиуретановым покрытием уменьшает риск развития таких послеоперационных осложнений как капсулярный фиброз, серома, миграция импланта, что делает перспективным их применение в реконструктивной хирургии молочной железы. Однако окончательный выбор вида имплантов зависит от анатомических особенностей, распространенности опухолевого процесса, опыта хирурга, предпочтений пациентки.

ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУЛЬТИЛОКУСНОГО ГЕНОМНОГО МАРКЕРА

Т. Ф. Маливанова, Т. А. Астрелина, И. В. Кобзева, А. С. Осташкин, А. И. Головкова, Ю. Б. Сучкова, В. А. Никитина, Д. Ю. Усупжанова, В. А. Брунчуков, О. Г. Михадаркина, Ю. Д. Удалов

Место работы: ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия
Эл. почта: t_astrelina@mail.ru

Комплекс генов HLA представляет собой полиморфную область генома с сегментами консервативных наследуемых гаплотипов, которые реализуются как сбалансированные фенотипы, связанные с иммунными реакциями. Ранее было показано, что носительство маркерных аллелей

гаплотипа AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03) ассоциировано с высокой общей выживаемостью (вОВ) больных раком молочной железы (РМЖ).

Цель. Определение аллельного профиля генов комплекса HLA класса I (HLA-A и HLA-B) и класса II (HLA-DRB1) в группе больных РМЖ с низкой общей выживаемостью (нОВ) и поиск мультилокусных прогностических маркеров.

Материалы и методы. На основании ранее полученных данных, из коллекции геномной ДНК первичных больных РМЖ I–III стадии было отобрано 82 образца ДНК: 41 образец ДНК носителей гетерозиготы альтернативного аллеля TNF-308AG, из которых 20 имели хотя бы один маркерный аллель AN8.1 (группа вОВ) и 21 не имели маркерных аллелей гаплотипа AN8.1 (группа нОВ); 41 образец ДНК контрольной группы носителей гомозиготы дикого аллеля TNF-308GG. HLA-типирование по HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1 проводили с низким разрешением на уровне определения аллельной группы.

Результаты. В группе нОВ достоверно чаще встречался аллель HLA-A*02 (45,2% по сравнению с 12,5% в группе вОВ, $p = 0,0015$) и HLA-B*44 (42,9% по сравнению с 12,5% в группе вОВ, $p = 0,0029$, и 6,1% в контрольной группе $p = 0,0000016$). При этом генотип, содержащий соответствующие аллели HLA-A*02 B*44, встречался у 47,6% больных РМЖ в группе нОВ, по сравнению с 5% в группе вОВ ($p = 0,0036$) и 2,4% в контрольной группе ($p = 0,000029$). Среди носителей генотипа TNF-308AG носители HLA-A*02 B*44 имели существенно более низкую 7-летнюю ОВ ($16,7 \pm 15,2\%$), по сравнению с носителями A*01 B*08 ($81,8 \pm 11,6\%$) и остальными носителями TNF-308AG ($80,0 \pm 12,6\%$) ($p = 0,0009$). Для контрольной группы TNF-308GG 7-летняя ОВ составила $62,5 \pm 7,7\%$.

Заключение. Определен маркер неблагоприятного прогноза РМЖ HLA-A*02 HLA-B*44 TNF-308A, что может быть использовано в рамках персонифицированной медицины с учетом особенностей реакций иммунной системы и уровня продукции цитокина TNF у носителей такого генотипа.

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я. И. Кочеткова^{1,2}, М. А. Фролова¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
Эл. почта: doctorkochetkova@yandex.ru

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(-) подтипом

рака молочной железы (РМЖ) за счет индивидуализации выбора тактики неоадъювантной лекарственной терапии в зависимости от потенциальной гормоночувствительности опухоли.

Материалы и методы. С 2016 по 2023 гг. в исследование было включено 188 пациенток (стадии T2–4 и/или N2–3M0, медиана возраста — 55 лет), разделенных на три группы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и индекса пролиферации Ki67: В первой группе с высокой гормоночувствительностью (РЭ и РП 7–8 баллов, Ki67 < 30%, G1–2, n = 60) проводилась неоадъювантная гормонотерапия (НГТ) тамоксифеном/овариальная супрессия (ОС) или ингибиторами ароматазы ± ОС в течение 4–6 мес. Цель: достижение резектабельности у > 80% пациентов.

Во 2-й группе с умеренной гормоночувствительностью (РЭ и РП 7–8 баллов, Ki67 ≥ 30% или РЭ/РП ≤ 6 баллов, Ki67 < 30%, G1–2, n = 75) проводилась либо НГТ, либо неоадъювантная химиотерапия (НХТ): 4 курса АС/4ЕС, 4 курса таксанов. Цель: снижение индекса Ki67 на ≥ 50%.

В 3-й группе с низкой гормоночувствительностью (РЭ/РП ≤ 6 баллов, Ki67 ≥ 30% или G3, n = 48) проведена дозоинтенсивная НХТ по схеме 4 курса АС/4ЕС (каждые 14 дней), 4 курса таксанов. Цель: увеличение пПР с 15% до 30%.

Результаты. В 1-й группе резектабельного состояния удалось достичь у 96,7% пациенток, 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 92,1%, общая выживаемость (ОВ) — 97,9%. Адъювантная химиотерапия (АДХТ) проведена только 39,7% пациенток. При многофакторном анализе cN-статус (cN2–N3 в сравнении сN0–1) оказался единственным независимым прогностическим фактором в отношении БРВ (ОР = 0,16, 95% ДИ 0,03–0,89, p = 0,036). В 2-й группе резектабельность достигнута в 89,7% случаев при НГТ (n = 39) и в 94,4% при НХТ (n = 36). Снижение Ki67 на ≥ 50% отмечено у 48,4% и 38,1% соответственно. При многофакторном анализе для группы НГТ не отмечено статистически значимых факторов, ассоциированных с прогнозом. Для группы НХТ независимое прогностическое значение в отношении БРВ имели: cN2–3 vs cN0–1: ОР = 2,4595%, ДИ 1,13–4,55, p = 0,004; снижение Ki67 на < 50% vs ≥ 50%: ОР = 3,25, 95% ДИ 1,12–9,42, p = 0,03; CPS-EG 3–4 vs. 1–2: ОР = 2,05, 95% ДИ 1,12–3,75, p = 0,020.

После псевдорандомизации 4-летняя БРВ для группы НГТ составила 86,3%, для НХТ — 87,6%, 4-летняя ОВ — 90,4% и 90% соответственно.

При проведении дозоинтенсивной НХТ в 3-й группе удалось достичь резектабельного состояния у 100% больных. Нам не удалось увеличить пПР (10,4%) по сравнению с историческим контролем. Показатели 3-летней БРВ и ОВ в 3-й группе составили 83% и 97,9% соответственно. При многофакторном анализе только уровень Ki67 в резидуальной опухоли (< 30% vs ≥ 30%) оказался независимым фактором в отношении БРВ (ОР 2,85; 95% ДИ 1,02–8,21; p = 0,042).

Заключение. НГТ демонстрирует приемлемую эффективность при высокой и умеренной гормоночувствительности, а дозоинтенсивная НХТ — при низкой. Результаты нашего исследования указывают на необходимость персонализированного подхода к выбору тактики лекарственной терапии у больных люминальным HER2(–) РМЖ в зависимости от биологических характеристик опухоли.

АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО УЛЬТРАСТАДИРОВАНИЯ МЕТАСТАЗ В ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Каприн, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, В.С. Суркова, Ш.Г. Хакимова, М.С. Мошурова

Место работы: Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан; Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан; Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
Эл. почта: sirinerkinova@gmail.com

Целью данного исследования было определение ценности ультрастадирования для обнаружения скрытых метастазов у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ удаленных сторожевых лимфатических узлов при биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) у 100 больных раком молочной железы, T1–2cN0–pN0. Гистологически рак молочной железы был преимущественно представлен инвазивной протоковой карциномой у 83 больных. В зависимости от молекулярного подтипа у 27 и 24 больных встречался трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) и люминальный В HER2-негативный подтип. Генетические мутации и мультицентричный рак молочной железы были выявлены у 11 и 18 больных.

Результаты. Сигнальные лимфатические узлы 100 больных раком молочной железы были исследованы с помощью рутинного окрашивания гематоксилином и эозином (Н&Е). Далее был использован метод ультрастадирования, иммуногистохимическое исследование СЛУ цитокератином. Положительный сигнальный лимфатический узел был обнаружен у 1 пациента.

Заключение. Морфологическое ультрастадирование после рутинного окрашивания гематоксилином и эозином

у больных раком молочной железы не привело к повышению частоты обнаружения метастазов в сторожевых лимфатических узлах.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С cN0–усN0, У КОТОРЫХ ВОЗМОЖНО ОТКАЗАТЬСЯ ОТ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Каприн,
А.Д. Зикийраходжаев

Место работы: Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан; Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан; Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
Эл. почта: sirinerkinova@gmail.com

Цель. Определение потенциальной группы больных раком молочной железы с cN0–усN0, у которых возможно отказаться от биопсии сторожевого лимфатического узла.

Материалы и методы. В период 2017–2024 гг. в НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена проведено исследование 772 пациенток с люминальными подтипами первично-операбельного РМЖ (cT1–2N0–1, I–IIВ стадии). Критерии включения: возраст > 18 лет, морфологическая верификация опухоли. В зависимости от хирургической тактики в аксиллярной зоне выделено 4 группы: I — 460 (59,6%) больных с cN0, которым выполнена биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ); II — 236 (30,6%) с cN0, при подтвержденных метастазах объем вмешательства расширен до лимфаденэктомии (ЛАЭ); III — 25 (3,2%) с cN, у которых после НАХТ достигнут усN0; IV — 51 (6,6%) пациентка с cN0, оставленные под наблюдением без БСЛУ/ЛАЭ. Таким образом, БСЛУ выполнено 721 больной. Подтипы: люминальный В HER2neu-негативный — 46,8% (n = 361), люминальный А — 41,2% (n = 318). Органосохраняющие операции — 56%, мастэктомии — 44%.

Результаты. Медиана наблюдения составила 73,4 мес. (61,5–82,3). Регионарные метастазы выявлены у 1,3% (n = 10). Частота регионарных рецидивов (РР) была выше в IV группе — 5,9% (n = 3), чем в I (1,1%, n = 5; p = 0,009) и II (0,8%, n = 2; p = 0,033). Прогрессирование отмечено у 4,8% (n = 37): 4,8% — I группа, 4,6% — II, 5,9% — III. Летальность — 1,2%. У пациенток с усN0 после БСЛУ частота ре-

цидивов составила лишь 6%, что позволяет рассматривать отказ от ЛАЭ при сохранении контроля над заболеванием. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 99,5%, 99,6% и 100% в I–III группах соответственно, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 95,9%, 97,5% и 95,2%. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

Заключение. Полученные данные демонстрируют низкий риск регионарного прогрессирования и высокие показатели выживаемости у больных РМЖ с cN0–усN0 после БСЛУ. Это обосновывает отказ от рутинного хирургического вмешательства в зону регионарного метастазирования, что улучшает качество жизни пациенток без ухудшения прогноза.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С cN0–pN0 С И БЕЗ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Каприн, А.Д. Зикийраходжаев, Ш.Г. Хакимова

Место работы: Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан; Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан; Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
Эл. почта: sirinerkinova@gmail.com

Цель. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы с cN0–pN0 с и без выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла.

Материалы и методы. В исследование, проведенное в НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена с 2017 по 2022 гг., включены 204 пациентки с люминальными подтипами первично-операбельного рака молочной железы (cT1–2N0). Пациенты были распределены на группы: I группа — 51 пациентка без хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе с последующей лучевой терапией. II группа — 153 пациентки, отобранные методом псевдорандомизации к I группе по основным клинико-морфологическим параметрам в соотношении 3:1. Всем больным подтвержден N0 статус (pN0) и проведена адъювантная терапия. Медиана возраста больных 58,1 [49,6;65,3] лет. У 164 (80,4%) больных диагностирована IA и у 40 (19,6%) больных — IIA стадии. У 84,8% (n = 173) диагностирован инвазивно-протоковый рак, у 73% (n = 149) пациенток — люминальный A рак молочной железы, у 89,7% больных —

умеренная дифференцировка опухоли. Мультицентричный рост опухоли был у 16 (7,8%) больных.

Результаты. Медиана времени наблюдения за больными составила 76,4 [64,6;81,4] (от 12,1 до 96,3) мес. За время наблюдения прогрессирование наступило у 4,4% (n = 9) больных, в I и II группах — 5,9% и 3,9%, соответственно. У больных cT1–2cN0 локальный рецидив был выявлен в 0,7% (n = 1) во II-группе. Регионарный рецидив в 1,5% (n = 3) в обеих группах. Отдаленные метастазы развились у 2,5% (n = 5) больных. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 100% в обеих исследуемых группах. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в I и II группах составила 95,2 ± 3,4 и 98,0 ± 1,1, соответственно. Медиана не достигнута.

Заключение. Наше исследование подтверждает, что больные cT1–2cN0 являются кандидатами для отказа от выполнения биопсии сторожевых лимфоузлов.

РАЗЛИЧИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (cT1–2N0–1) ПРИ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА И ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ

Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Зикийраходжаев, Ф.С. Хугаева

Место работы: *Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан; Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан; Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия*
Эл. почта: *sirinerkinova@gmail.com*

Цель. Изучить влияния биопсии сторожевого лимфатического узла и лимфаденэктомии на показатели выживаемости у пациенток первично-операбельным раком молочной железы (T0–2N0/N0–1).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 524 женщины с протоковым/дольковым раком молочной железы I–IIb стадии. В зависимости от объема хирургического вмешательства на лимфатическом коллекторе больные были разделены на следующие группы: I группа, в которой была выполнена биопсия сторожевых лимфатических узлов у 111 (21,2%) больных; II группа, в которой выполнялась аксиллярная лимфодиссекция (из них 280 больных после биопсии сторожевого лимфатического узла) у 413 (78,8%) больных.

Результаты. Среднее время наблюдения за больными составило 61,3 ± 22,8 мес. (от 18,1 до 140 мес, медиана 57,7 мес). Медиана возраста 51 [42,0;61,0] год. В зависимости от клинической стадии по TNM пациентки распределение пациенток было следующим: T1N0M0 (n = 277), T2N0M0 (n = 213), T1N1M0 (n = 3), T2N1M0 (n = 31). Неоадьювантная химиотерапия была проведена 137 (26,2%) больным. Частота проведения неоадьювантной химиотерапии статистически значимо нарастала с увеличением клинической стадии, от 2,2% (n = 6) при T1N0M0 до 100% (n = 31) при T2N1M0 (p = 0,00001). Хирургическое лечение выполнено в объеме секторальной резекции у 50,6% (n = 265), в объеме радикальной мастэктомии у 49,4% (n = 259) больных. Смерть наступила у 14 (2,7%) пациенток, прогрессирование выявлено у 36 (6,9%). Показатели 5-летней ВБП и ОВ в I и II группах достоверно не различались, составив 98,2 ± 1,3% и 92,93 ± 1,6% и 100% и 97,9 ± 0,9% соответственно. Медиана ОВ, ВБП не достигнута.

Заключение. У пациенток раком молочной железы T0–2N0/N0–1, которым была проведена лимфаденэктомия, ОВ и ВБП не уступали аналогичным показателям в когорте, подвергшейся только биопсии сторожевого лимфатического узла.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 10-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.М. Шабаев, И.В. Колядина, Д.А. Благовестнов, П.М. Староконь

Место работы: *ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия*
Эл. почта: *kampramis@mail.ru*

Цель. Оценить факторы риска развития РМЖ на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) в крупной популяции женщин с длительным периодом наблюдения.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 504 женщин, находившихся на динамическом наблюдении и лечении по поводу доброкачественной патологии ± возникшего в дальнейшем рака молочной железы (РМЖ) в течение 10-летнего периода наблюдения. Женщины разделены на 2 группы: 1) с ДДМЖ и не имеющие РМЖ в течение 10-летнего периода наблюдения — 261 случай; 2) больные с ДДМЖ и с дальнейшим развитием РМЖ — 243 случая. Ретроспективный анализ выполнялся комплексно, с включением анамнестических, клинических, лабораторных факторов и проведенного лечения по поводу доброкачественной патологии. Возраст пациенток составил от 39 до 49 лет. Десятилетний

интервал наблюдения был взят в целях адекватного сравнения групп. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Основные различия между группами касались факта проводимой консервативной терапии по поводу ДДМЖ и ее длительности; в группе 1 частота проведения консервативного лечения с применением различных групп препаратов достигла 93,4% со средним периодом лечения $78 \pm 1,7$ месяцев. В тоже время в группе с дальнейшим развитием РМЖ только 37,4% получали консервативное лечение по поводу ДДМЖ и средний период лечения составил всего $15 \pm 0,8$ месяцев, $p < 0,001$. Потенциальными дополнительными значимыми факторами риска развития РМЖ в группе 2 могли быть наличие ожирения, гинекологической патологии, длительное нахождение женщин в стрессовой ситуации, а также отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных изменений молочной железы, $p < 0,001$. При сравнении лабораторных показателей крови обращает внимание значимо более высокий уровень пролактина в группе пациенток с дальнейшим развитием РМЖ — 31 vs 13%, $p < 0,001$.

Заключение. У женщин с наличием ДДМЖ дополнительными потенциальными факторами риска развития РМЖ могут быть избыточный вес, доброкачественные гинекологические заболевания, высокий уровень пролактина крови, а также длительное нахождение в стрессовой ситуации. Своевременная диагностика и лечение доброкачественной патологии молочной железы и устранение вышеуказанных факторов может внести существенный вклад в снижение риска развития новообразований РМЖ.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ДО 40 ЛЕТ

В.А. Комиссарова, И.П. Сафонцев, Т.А. Данилин, Р.А. Зуков

Место работы: ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск
Эл. почта: lera21734tkd@gmail.com

Цель. Оценка доли значимых расхождений по категории BI-RADS между врачами-рентгенологами и искусственным интеллектом при маммографическом обследовании женщин до 40 лет.

Материалы и методы. В исследовании использованы данные Референс центра (РЦ), функционирующего на базе краевого онкологического диспансера. Объектом исследования стали результаты маммографических исследований (ММГ), проведенных женщинам моложе 40 лет и направленные врачами-рентгенологами первичного звена с оценкой по системе BI-RADS 3,4. Общее количество проанализированных ММГ за 2024 год составило 554 снимка.

Результаты. Алгоритм искусственного интеллекта (ИИ) показал склонность к завышению категории почти в каждом третьем исследовании — повышение наблюдалось в 32,2% случаев (68 из 215 исследований), тогда как снижение диагностической оценки зафиксировано лишь в четверти случаев (24,7%, 59 из 240 исследований). Эти данные свидетельствуют о тенденции ИИ к гипердиагностике, повышая вероятность выявления потенциальных патологических изменений. При анализе показателей дискордантности (клинически значимых расхождений) между заключениями экспертов РЦ и результатами ИИ было выявлено, что значительная доля расхождений связана именно с возрастными особенностями женщин моложе 40 лет. У молодых женщин плотность ткани молочной железы значительно выше, что усложняет оценку маммограмм, уровень дискордантности — 27,7%. Для сравнения, аналогичные показатели среди женщин старше 40 лет, участвующих в программе скрининга, составили 26,1%.

Заключение. Исследование показало, что ИИ чаще всего переоценивает степень риска развития патологии молочной железы у молодых женщин. Причина заключается в повышенной плотности молочной железы, характерной для пациенток младше 40 лет. Высокая плотность существенно затрудняет автоматический анализ маммограмм, приводя к частым ошибкам и неверным выводам. Доля расхождений между решениями ИИ и врачей-экспертов РЦ достигает 27,7% у молодых женщин против 26,1% у пациенток старше 40 лет. Это подчеркивает необходимость адаптации алгоритмов ИИ или обязательного пересмотра снимка в Референс-центре для предотвращения гипердиагностики и неоправданных биопсий.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МИНИМАЛЬНОГО РАССТОЯНИЯ ДО КРАЯ РЕЗЕКЦИИ НА ЛОКОРЕГИОНАРНЫЙ РЕЦИДИВ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Б.Н. Исич¹, Е.М. Бит-Сава^{1,2}, А.О. Дамениа¹, А.В. Броссе¹, В.М. Моисеенко¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: becir@mail.ru

Цель. Оценить влияние расстояния от опухоли до края резекции на частоту возникновения местных рецидивов у больных РМЖ после НХТ.

Материалы и методы. В исследование включены 122 больные с РМЖ T1–3N0–2M0, которым в период с 01.2018г по 01.2020г, были выполнены секторальные и онкопластические резекции после НХТ. В исследование не включались: больные с мультицентрическим ростом, распространенным компонентом DCIS, LCIS, mutBRCA1, mutBRCA2, mutCHEK2. Распределение по стадиям: I — 11 (9%), II — 79 (64,8%), III — 32 (26,2%), биологическим типам: люминальный А — 22 (18%), люминальный Б — 37 (30,3%), Her2(3+) — 44 (36%), трижды негативный (ТНРМЖ) — 19 (15,7%). По степени патоморфоза по Miller — Payne: у 18 больных (14,8%) — I степень, у 36 (29%) — II, у 19 (15,6%) — III, у 11 (9%) — IV, у 38 (31,1%) — V. Произведена оценка расстояния от края резекции до опухолевых клеток, при отсутствии полного патоморфологического регресса (pCR), и до фиброзированного ложа при pCR. В соответствии с расстоянием больные были разделены на группы: ≤ 2 мм — 37 (30,3%), 2–10 мм — 39 (32%), ≥ 10 мм — 46 (37,7%). В адъювантном режиме всем больным проводилась лучевая и лекарственная терапия в соответствии с действующими рекомендациями.

Результаты. В группе с расстоянием ≤ 2 мм, местный рецидив зарегистрирован у 3/37 (8,1%): у всех из них был Her2(3+) без достижения pCR (II степень регресса); 2–10 мм — 4/39 (10,3%): Her2(3+) — 2/39 (5,1%), ТНРМЖ — 1/39 (2,6%) и люминальным А — 1/39 (2,6%), при этом у 2-х достигнут pCR; ≥ 10 мм — 4/46 (8,7%): Her2(3+) — 3/46 (6,5%), ТНРМЖ — 1/46 (2,2%), без достижения pCR (2–3 степень регресса). При 5-летнем периоде наблюдения не было выявлено значимой разницы в риске возникновения местного рецидива в группе ≤ 2 мм по сравнению с 10 мм [odds ratio (OR) = 0,85, 95% доверительный интервал 0,24–3,77] что доказывает успешность дезэскалации хирургии, за исключением Her2(3+) РМЖ, при котором уменьшение края резекции ≤ 2 мм ассоциировано с большей частотой рецидивов (8,1%).

Заключение. Интерпретация полученных данных ограничена небольшими выборками, тем не менее установлено, что сокращение объема резекции не коррелирует с увеличением частоты возникновения местного рецидива у больных РМЖ после НХТ, при этом чаще местный рецидив был выявлен у больных с Her2(3+) подтипом безотносительно минимального расстояния до края резекции.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АБЕМАЦИКЛИБА ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6 (ИЦЗК4/6) У ПАЦИЕНТОК С ГОРМОН-РЕЦЕПТОР ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ (ГР/HER2-) МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МРМЖ): РЕАЛЬНЫЙ ОПЫТ В МОСКВЕ

Е. И. Хатькова, Е. Н. Лукашова, Д. Д. Щетинкин, Г. Е. Кветенадзе, К. С. Гречухина, Е. М. Коляго, Л. Г. Жукова

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: Khatkovae@gmail.com

Цель. ГР/HER2- РМЖ является самым распространенным подтипом заболевания. Комбинация эндокринотерапии (ЭТ) с иЦЗК4/6 составляют основу его лечения. Однако варианты терапии после прогрессирования на иЦЗК4/6 ограничены, особенно в отсутствии активирующих мутаций.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ 135 пациенток с ГР/HER2- мРМЖ, получавших абемациклиб в МКНЦ им. А. С. Логинова в период 2021–2024 гг. В анализ включены 23 пациентки, которым была назначена комбинация абемациклиба и фулвестранта после прогрессирования на палбоциклибе (n = 12) или рибоциклибе (n = 11) с ингибиторами ароматазы (ИА) в первой линии.

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 62 года (31–88). Наиболее часто при прогрессировании фиксировалось поражение: костей (45%), лёгких (23%), отдалённых лимфоузлов (23%). Ни у одной из пациенток не было признаков висцерального криза на момент прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования на палбоциклибе и рибоциклибе составила 12 мес и 9 мес соответственно. После переключения на абемациклиб медиана длительности лечения составила 9,6 мес (после палбоциклиба) и 7,6 мес (после рибоциклиба); комбинированная медиана составила 8,6 мес. Ни у одной из пациентов не было выявлено мутаций в генах BRCA-1,2.

Заключение. Полученные данные реальной клинической практики подтверждают эффективность абемациклиба после прогрессирования на других иЦЗК4/6. Отмеченный клинический эффект согласуется с результатами исследования postMONARCH. Последовательное применение иЦЗК4/6 может быть ценной стратегией для пациенток с сохранённой чувствительностью к ЭТ, позволяя увеличить время до назначения химиотерапии.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ЛЮМИНАЛЬНОГО А ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. П. Белоглазова, А. С. Могиленских, С. С. Дерябина, О. В. Мадиярова, С. М. Демидов, С. В. Сазонов

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия; 2. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия

Эл. почта: len168288@gmail.com

Цель. Изучить генетическую характеристику первичных клеточных культур рака молочной железы (РМЖ) Люминального А подтипа на ранних и поздних пассажах.

Материалы и методы. Из хирургического материала пациенток с Люминальным А подтипом РМЖ были получены 10 первичных клеточных культур. Клетки культивировали в среде Matmocult™. По достижении монослоя культуру пассажировали (p), для каждой было получено по 5 пассажей. Поиск наследственных и соматических генетических вариантов осуществлялся для p1, p5 с помощью панели праймеров Prep&Seq™ U-panel BCEv1 (ООО «Парсек Лаб»), содержащей целевые регионы 63 генов человека (GRCh38.p13). Анализ выполнен методом секвенирования нового поколения (NGS) на платформе MiSeq System (Illumina).

Результаты. Ген CHEK2 в норме участвует в регуляции цикла деления клетки и апоптоза при репликативном стрессе или образовании двухпочечных повреждений ДНК. Наследственные альтерации в гене CHEK2 были выявлены в 8-ми (80%) полученных культурах РМЖ Люминального А подтипа на обоих проанализированных пассажах (p1, p5), в том числе в двух культурах присутствовала клинически значимая альтерация CHEK2 I157T, характерная для Люминального А подтипа.

Ген CHEK2 активируется белками ATM, ATR. ATM запускается при повреждении ДНК и фосфорилирует белок CHEK2, что инициирует дальнейшие процессы репарации или апоптоза. Среди проанализированных нами первичных культур, наследственные альтерации гена ATM присутствовали во всех клеточных культурах с мутациями CHEK2 (100%).

Заключение. CHEK2 и ATM относятся к одному молекулярному пути, участвуют в процессах координации фаз клеточного цикла и являются генами с промежуточной пенетрантностью, однако при наличии обеих мутаций клинические риски могут быть кумулятивными, в том числе при отсутствии наследственных альтераций BRCA1, BRCA2. По данным нашей работы наследственные изменения в гене ATM были обнаружены во всех культурах, содержащих мутации CHEK2. Совместное наличие альтераций в обоих генах может приводить к сниженной способности к репарации ДНК, способствуя геномной нестабильности и агрессивному фенотипу опухоли.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО?

В.Д. Петрова¹, С.А. Лазарев^{1,2}, Д.И. Ганов¹, А.Ф. Лазарев¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; 2. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия

Эл. почта: valent_04@mail.ru

Цель исследования. С использованием цифровых технологий разработать мероприятия для снижения риска развития рака молочной железы.

Материалы и методы. В основу исследования положен: 1. Метод целевой профилактики А.Ф. Лазарева «Способ определения риска рака молочной железы по Лазареву А.Ф.» (патент № 2651131), основанный на индивидуальном анализе комплекса факторов риска РМЖ; 2. Web-приложение «Автоматизированная программа ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ)» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019661203), которое является цифровой версией метода целевой профилактики.

С помощью автоматизированной программы у пациенток проводят индивидуальное тестирование, определяют персонализированную степень онкологического риска и формируют регистр предрака высокого онкориска. Регистр включает пациенток, у которых риск развития рака молочной железы (РМЖ) повышен, высокий и абсолютный. Пациенткам регистра проводят мероприятия по диспансеризации, целевой профилактике и целевой углубленный поиск РМЖ, который включает, высокотехнологичные и дорогостоящие методы: МРТ молочных желез, определение мутаций в генах В RCA1–7; по показаниям — пункцию новообразований молочной железы и/или регионарных лимфоузлов с патоморфологическим исследованием. С помощью метода сплошного рандомизирования 602 пациенткам было проведено тестирование, сформирован регистр предрака высокого риска развития РМЖ.

Результаты. Регистр предрака высокого онкориска РМЖ включил 137 пациенток: IV степень (риск повышен) была выявлена у 68 (49,6%) женщин; V (риск высокий) — у 61 (44,5%) и VI (риск абсолютен) — у 8 (5,9%) пациенток. После выполнения комплекса уточняющей диагностики: у 10 пациенток (2 из них имели IV степень риска, 4 — V степень и 4 — VI степень) был установлен РМЖ (I и II стадии), что составило 7,3%. У 79,7% пациентов регистра были выявлены предраковые заболевания. Всем пациенткам для снижения риска развития рака проводили мероприятия по диспансеризации и целевой профилактике РМЖ: коррекцию индивидуальных факторов риска, углублённое обследование; мероприятия для повышения неспецифической противоопухолевой устойчивости. В динамике через 6 месяцев у 88% пациенток регистра было получено снижение риска развития РМЖ до средне-популяционного (III степени) и ниже.

Заключение. Использование цифровых технологий позволяет повысить эффективность выявления предраковых заболеваний молочной железы путём определения персонализированной степени риска развития РМЖ, по результатам — формирование регистра и проведения в нём мероприятий по диспансеризации и целевой профилактике, что позволяет реально снизить риск развития РМЖ.

ВЫБОР ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ИНГИБИТОРАХ CD4/6 В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. В. Шкрадюк, К. В. Савицкая, Л. Б. Берберова, Е. А. Поспелов, С. А. Шкрадюк

Место работы: ГБУЗ РК «КРОКД им. В. М. Ефетова», Симферополь

Эл. почта: shkradukav@mail.ru

Цель. Проанализировать данные реальной клинической практики в назначении последующих линии лекарственной терапии у пациенток с люминальным В, Her 2 негативным метастатическим раком молочной железы без мутации PI3CA, получившими терапию ингибиторами CD4/6 в сочетании с анастрозолом либо фулвестрантом.

Материалы и методы. Анализ подвергнуто 150 пациенток с метастатическим люминальным В, Her2 негативным РМЖ без мутации PI3CA. Все больные получали указанные комбинации при метастатической болезни. Средний возраст пациенток составил 59,5 лет. Отмена терапии проводилась исключительно при прогрессировании болезни, зарегистрированном по данным инструментальных методов исследования, согласно критериям RECIST 1.1 в отношении таргетных очагов. Пациенток с висцеральными поражениями было 97 (65%), из которых у 15 (15%) было метастатическое поражение головного мозга. Медиана времени применения комбинации ингибиторов CD4/6 и ГТ составила 21,5 мес.

Результаты. Наиболее частой линией ХТ при прогрессировании по выбору врача стал капецитабин (87 пациенток, 58%), таксановые режимы химиотерапии (доцетаксел/бевацизумаб, паклитаксел/препарат платины) (23 пациентки (15%)). Терапию эрибулином или иксабепилоном получили 20 пациенток (13,3%). Ингибиторы m-TOR назначены 5 пациенткам (3,3%). У 15 (10%) пациенток тяжесть состояния не позволила проводить специфическое противоопухолевое лечение.

Заключение. Наиболее частым протоколом противоопухолевой терапии явилось назначение фторпиримидинов, затем таксанов в комбинации с препаратами платины или антиангиогенными препаратами, ингибиторов микротрубочек нетаксанового ряда, а также ингибиторов m-TOR.

СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОБРАТНОГО КАРТИРОВАНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т. Г. Мчедлидзе, В. В. Воротников, С. А. Абдугафоров, В. А. Андреева, А. В. Сойнов, М. В. Шаравина, М. И. Мукуева, И. В. Копытич, С. Э. Цалко, А. В. Ткаченко, М. В. Воронов

Место работы: ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина», Москва, Россия
Эл. почта: mchedlidzetornike0@gmail.com

Цель. Оценить эффективность различных красителей в рамках обратного картирования лимфатических путей.

Материалы и методы. В данной работе мы оценивали возможности различных красителей для визуализации лимфатических сосудов, исходящих: от верхней конечности; от молочной железы. Используемые красители: Индигокармин (метиленовый синий); Флуоресцеин (флуоресцеин натрия); Индоцианин зеленый (ICG) Протокол применения: Один краситель вводился для картирования лимфопутей от верхней конечности, другой — от молочной железы. При сочетании операции с БСЛУ всегда использовался радиофармпрепарат в комбинации с одним из красителей. При необходимости расширения объема вмешательства до аксиллярной лимфодиссекции, картирование лимфопутей от верхней конечности проводилось другим красителем. Объем исследования: всего проанализировано 86 хирургических вмешательств, из них: 9 (10,08%) — только индигокармин; 14 (15,68%) — только флуоресцеин; 20 (22,4%) — только индоцианин; 8 (8,96%) — индигокармин флуоресцеин; 14 (15,68%) — индигокармин индоцианин; 21 (23,52%) — флуоресцеин индоцианин.

Результаты. Во всех случаях достигнуто стойкое окрашивание лимфопутей от молочной железы и верхней конечности, а также лимфоузлов подмышечной области. На начальном этапе у 4 пациенток с индигокармином окрашивание было недостаточным — проблема решена путем дополнительного введения 5 мл физраствора. Индоцианин зеленый показал наибольшую универсальность, позволяя визуализировать сосуды через кожу и расширять возможности при сложных анатомических условиях. Флуоресцеин оказался практичным при отсутствии дорогостоящего оборудования, но ограничен по глубине визуализации. Индигокармин надежен, ограничен по глубине визуализации и иногда оставляет длительное окрашивание кожи. Во всех случаях не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Заключение. Все использованные красители эффективны для обратного картирования, обеспечивая стойкое окрашивание лимфопутей. Каждый краситель имеет уникальные сильные стороны и ограничения, что требует индивидуального выбора в зависимости от клинической ситуации и оснащенности клиники. Наличие в арсенале хирургической команды нескольких красителей позволяет гибко адаптировать тактику и повышает безопасность и результативность операций.

СМЕНА ПАРАДИГМ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ» УСТАРЕЛО

Д. Г. Ульрих, П. В. Криворотько, Е. К. Жильцова, Я. И. Бондарчук, Т. Ю. Семиглазова, Е. А. Ульрих, В. Ф. Семиглазов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: dashaulrikh@mail.ru

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ), диагностируется во время беременности или в течение 1 года после родов и характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом по сравнению с РМЖ у небеременных пациенток. Это может быть связано с поздней диагностикой, биологическими особенностями опухоли (например, HER2-позитивность или трижды негативный статус), а также различиями в микроокружении опухоли во время беременности и лактации.

Цель. Определить прогноз РМЖ в зависимости от периода установления диагноза («на фоне беременности» или «в раннем послеродовом периоде»).

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациенток с диагнозом РМЖАБ, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2016 года по август 2024 года. Из них 35 случаев РМЖ были диагностированы во время беременности (БРМЖ), а 21-й пациентке диагноз был установлен в послеродовом периоде (ППРМЖ). Пациентки были сопоставимы с двумя группами контроля, в которые было включено 70 и 42 пациенток в соответствии с возрастом на момент постановки диагноза (± 3 года), годом постановки диагноза (± 2 года), клинической стадией и подтипом ИГХ.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 34,9 лет (от 27 до 45 лет). Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ (28/35, 80%), с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (20/35, 57,1%). На фоне лактации — на II–III стадиях 71,4% (15/21), с поражением ЛУ — 71,4% (15/21). Четырнадцать пациенток в группе ППРМЖ были с гормон-позитивными опухолями 66,7% (14/21). Большинство больных в группе БРМЖ (21/35, 60%) были ER- и PR-отрицательными, у половины больных был тройной негативный подтип РМЖ (16/35, 45,7%). Медиана наблюдения составила 50 месяцев (от 6 месяцев до 8 лет). Прогрессирование РМЖ на фоне беременности было установлено в 22,9% (8/35) случаев. Прогрессирование в группе РМЖ на фоне лактации составило 38,1% (8/21). Трехлетние показатели БРВ в группе БРМЖ составили 73,1% против 85,3% в контрольной группе ($p = 0,014$) и 51,1% в послеродовом периоде против 81,9% в контрольной группе ($p = 0,032$).

Заключение. Время установления диагноза РМЖ (во время беременности или в раннем послеродовом периоде) может являться независимым фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Проведенное исследование продемонстрировало достоверное снижение показателей БРВ

в группах БРМЖ (на 13,8%) и ППРМЖ (на 30,8%) по сравнению с сопоставимыми контрольными группами, $p < 0,05$. Только разделение понятия рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, на БРМЖ и ППРМЖ может улучшить наше понимание особенностей биологии опухоли во время беременности, на фоне лактации и инволюции молочных желез.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ТАМОКСИФЕНА НА ОВАРИАЛЬНЫЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ю. Горяинова, С.А. Боринская, А.В. Рубанович,
Н.Ю. Усман, Н.А. Цыган, А.А. Мещеряков

Место работы: ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина» ФМБА, Москва, Россия; ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН; Москва, Россия; ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова», Москва, Россия; ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
Эл. почта: mashaeva@yandex.ru

Цель. Изучить влияние отдельных полиморфизмов гена CYP2D6 на развитие патологических процессов в эндометрии на фоне терапии тамоксифеном у больных гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, включившее 187 больных, принимавших тамоксифен по поводу раннего гормонозависимого рака молочной железы в период с 2019 по 2023 годы. Всем больным выполнялось взятие периферической венозной крови для определения уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах в срок 3, 6, 9 месяцев от начала терапии тамоксифеном. Молекулярно-генетическая диагностика (исследование генотипов CYP2D6 по аллелям *3, *4, *6) была проведена у 145 больных путем исследования ДНК, выделенной из образцов эпителия слизистой полости рта, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Статистический анализ данных осуществлен с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты. Было показано, что у 122 (65,2%) больных менструальная функция до начала всего объема лекарственной терапии по поводу РМЖ была сохранена, у 65 (34,8%) отмечалось отсутствие менструаций на момент начала лечения. После проведенного комбинированного или комплексного лечения РМЖ в процессе адъювантной гормонотерапии менструальная функция оставалась сохраненной только

у 30,3% (37 из 122) больных, 69,6% (85 из 122) демонстрировали отсутствие менструаций на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения, среди всех включенных в исследование эти цифры составили 19,8 и 80,2% соответственно. На этапе наблюдения 3 и 6 месяцев у 15% (28 из 187) больных в каждом периоде было отмечено повышение уровня эстрадиола > 251 пг/мл, что соответствует верхней границе нормы для фолликулярной фазы по данным исследовательской лаборатории. На этапе наблюдения 9 месяцев превышение эстрадиола > 251 пг/мл наблюдалось у 13,4% (25 из 187) больных. Эффект гиперэстрогении чаще встречался среди больных в менопаузе: на этапе наблюдения 3 месяца 18/37 (48,6%) в группе менопаузы против 10/150 (6,7%) в группе пременопаузы ($p < 0,001$), на этапе 6 месяцев 16/37 (43,2%) против 12/150 (8%) ($p < 0,001$), на этапе 9 месяцев 16/37 (43,2%) против 9/150 (6%) ($p < 0,001$) соответственно. Отдельные больные в менопаузальной группе также демонстрировали высокие уровни эстрадиола, несмотря на отсутствие менструальной функции. На этапе наблюдения 3 и 6 месяцев у 4,8% (9 из 187) больных в каждом периоде было отмечено повышение уровня эстрадиола > 649 пг/мл, что соответствует верхней границе нормы для фазы овуляции по данным исследовательской лаборатории. На этапе 9 месяцев повышение эстрадиола > 649 пг/мл наблюдалось у 3,2% (6 из 187) больных. Эффект гиперэстрогении > 649 пг/мл также чаще встречался среди больных в менопаузе: на этапе наблюдения 3 месяца 6/37 (16,2%) в группе пременопаузы против 3/150 (2%) в группе менопаузы ($p = 0,002$), на этапе 6 месяцев 7/37 (18,9%) против 2/150 (1,3%) ($p < 0,001$), на этапе 9 месяцев 2/37 (5,4%) против 4/150 (2,7%) ($p = 0,339$) соответственно.

Генотипы CYP2D6 по аллелям *3, *4, *6, ассоциированные с отсутствием или снижением активности фермента-трансформатора тамоксифена, были выявлены у 8 (5,5%) человек — у 7 гомозигот по 4-й аллели и у одной носительницы двух разных мутаций. Остальные больные оказались гомозиготными по аллелям, детерминирующим нормальную активность фермента у 76 (52%) человек, либо гетерозиготными по одному из изученных полиморфизмов у 61 (42%) человек, ассоциированных с ограниченной функциональностью фермента. Распространенность 4 аллеля составила среди больных порядка 41%, 6 аллеля — немного более 2%, 3 аллеля — 1,4% из них в гетерозиготном состоянии 89%, в гомозиготном — 11%. Для оптимизации статистической обработки данных носители аллелей CYP2D6, не ассоциированных со сниженной активностью фермента, составили группу, которую условно назвали «нормальные метаболизаторы», носители нефункциональных аллелей гена CYP2D6 в гомо- или гетерозиготном состоянии объединены в группу, которую условно назвали «слабые метаболизаторы», группы были относительно сбалансированы по численности.

Статистически значимых различий в значениях концентрации эстрадиола в динамике на фоне терапии тамоксифе-

ном между «нормальными» и «слабыми» метаболизаторами получено не было как в когорте в целом ($p = 0,241$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,793$) и менопаузе ($p = 0,132$). Среди «нормальных» метаболизаторов в менопаузе отмечена тенденция к снижению концентрации эстрадиола в динамике через 6 месяцев в среднем в 1,35 [95% ДИ: 0,98; 1,86] раз ($p = 0,076$) по сравнению с концентрацией через 3 месяца терапии, через 9 месяцев отмечалось статистически значимое снижение по сравнению с концентрацией через 3 месяца терапии в 1,53 [95% ДИ: 1,11; 2,11] раз ($p = 0,006$). Среди «нормальных» метаболизаторов в менопаузе отмечена тенденция к снижению частоты гиперэстрогении через 6 и 9 месяцев терапии по сравнению с частотой через 3 месяца ($p = 0,056$), у «слабых» метаболизаторов в менопаузе отмечено статистически значимое снижение частоты развития гиперэстрогении через 6 и 9 месяцев по сравнению с частотой через 3 месяца ($p < 0,001$).

При изучении концентрации ФСГ в динамике на фоне лечения тамоксифеном у «нормальных» и «слабых» метаболизаторов не было установлено статистически значимых различий в отношении динамики ФСГ как в когорте пациенток в целом ($p = 0,856$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,255$) и менопаузе ($p = 0,308$).

Заключение. Стимуляция овариального стероидогенеза является одним из эффектов тамоксифена. Однако реализация данного эффекта отмечается лишь у отдельных групп больных. Определение роли аллельных вариантов CYP2D6 *3, *4, *6 может уточнить патогенез воздействия тамоксифена на ткань яичников и требует дальнейшего изучения в крупных исследованиях.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.В. Бельская

Место работы: ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», Омск, Россия

Эл. почта: ludab2005@mail.ru

Цель. Злокачественные новообразования вызывают изменения в уровне аминокислот (АМК) как в тканях рака молочной железы (РМЖ), так и в сыворотке крови. АМК могут транспортироваться через клеточные мембраны путем активного транспорта и облегченной диффузии, что обуславливает их прохождение через гематосаливарный барьер и попадание в слюну.

Цель работы — проанализировать взаимосвязь аминокислотного профиля слюны и степень лечебного патоморфоза при РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 185 пациенток с РМЖ, поступившие на 1 курс НАПХТ, и 25 здоровых добровольцев без патологий молочных желез. После хирургического лечения был оценен лечебный патоморфоз опухоли по Г.А. Лавниковой: I степень — 37 (20,0%), II — 39 (21,1%), III — 40 (21,6%), IV — 69 (37,3%) пациенток. До начала лечения были получены образцы слюны и определено содержание 26 свободных АМК. Анализ АМК осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в режиме мониторинга выбранных реакций на хроматографе 1260 Infinity II с детектированием на масс-спектрометре 6460 Triple Quad (Agilent, США).

Результаты. В слюне пациенток с РМЖ наблюдалось увеличение концентрации свободных АМК по сравнению с контрольной группой. При полном лечебном патоморфозе опухоли (IV степень) наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации в слюне Asp (+ 57,3%, $p = 0,0292$), Glu (+ 43,7%, $p = 0,0187$), Gly (+ 67,1%, $p = 0,0371$), Leu Ile (+ 135,8%, $p = 0,0143$), Orn (+ 98,7%, $p = 0,0016$), Phe (+ 54,8%, $p = 0,0126$), Tyr (+ 76,5%, $p = 0,0043$). Для I–III степени патоморфоза концентрации перечисленных АМК также увеличивались, однако в меньшей степени: Asp (+ 32,5%), Glu (+ 9,80%), Gly (+ 38,6%), Leu Ile (+ 137,9%), Orn (+ 5,40%), Phe (+ 39,0%), Tyr (+ 31,5%). Различия между подгруппами с частичным и полным патоморфозом статистически значимы для Asp ($p = 0,0465$), Gly ($p = 0,0390$), Orn ($p = 0,0064$) и Tyr ($p = 0,0325$).

Заключение. Известно, что повышенный уровень Glu можно интерпретировать как признак его усиленного метаболизма в опухоли, Glu, Gly и Asp могут вырабатываться самими опухолевыми клетками, ВСАА (Leu + Ile) активируют синтез белка и способствуют пролиферации РМЖ. Повышение уровня АМК коррелирует с провоспалительными и иммунологическими факторами и более агрессивными подтипами РМЖ, при которых чаще достигается полный регресс опухоли. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности применения аминокислотного анализа слюны для характеристики метаболического гомеостаза и ответа на неоадъювантную системную терапию при РМЖ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект 23-15-00188.

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАДИИ cT4N1M0 ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (ycN0)

М. Б. Курбанова, А. В. Петровский, В. А. Амосова,
М. А. Фролова

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

Эл. почта: kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Цель. Определить частоту идентификации (ЧИ) л/у и частоту ложноотрицательных результатов (ЛОР) при выполнении БСЛУ у больных раком молочной железы стадии cT4N1M0 после неоадъювантной лекарственной терапии (ycN0), а также сравнить 3-летнюю выживаемость больных раком молочной железы стадии cT4N1M0 (ycN0) после БСЛУ и после аксиллярной лимфодиссекции.

Материалы и методы. В исследование было включено 234 пациентки, которые были разделены на 3 группы в зависимости от объема лимфодиссекции.

Первая группа (контрольная) — пациентки cT4N1M0 после неоадъювантной лекарственной терапии (ycN0), которым была выполнена аксиллярная лимфаденэктомия ($n = 177$). Вторая группа ($n = 33$) — пациентки cT4N1M0 после неоадъювантной лекарственной терапии (ycN0), которым была выполнена БСЛУ с последующей профилактической аксиллярной лимфодиссекцией.

Третья группа ($n = 24$) разделена на 2 подгруппы: а) пациентки cT4N1M0 после неоадъювантной лекарственной терапии (ycN0), которым была выполнена биопсия сторожевых лимфоузлов ($n = 14$); б) при выявлении метастазов в сторожевых лимфоузлах выполнялась последующая аксиллярная лимфаденэктомия ($n = 10$).

Результаты. Анализ ЧИ и частоты ЛОР проводился в когорте пациентов, которым была выполнена БСЛУ с последующей профилактической аксиллярной лимфодиссекцией ($n = 33$). ЧИ сторожевого лимфоузла составила 97% (32/33), а частота ЛОР — 12,1% ($n = 4$). Метастатическое поражение лимфоузлов при БСЛУ было выявлено в 43,8% (14/32). После аксиллярной лимфодиссекции метастазы были идентифицированы в 37,5% случаев (12/32). Диагностические характеристики метода БСЛУ в нашем исследовании показали: специфичность — 77,7%, чувствительность — 100%, отрицательная прогностическая ценность — 77,7%.

В связи с малым числом ЛОР при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа ни один из факторов (возраст, степень злокачественности, подтип опухоли, вид неоадъювантного лечения и количество удаленных ЛУ) не имел статистически значимого влияния на риск ЛОР. Сравнительный анализ трехлетней выживаемости между группами пациентов, получивших разный объем хирургического лечения в аксиллярной области, не выявил статистически значимых различий в показателях общей ($p = 0,77$), локорегионарной ($p = 0,087$), безрецидивной ($p = 0,37$), безметастатической ($p = 0,48$) и опухоль-специфической выживаемости ($p = 0,87$).

Заключение. Биопсия сторожевых лимфоузлов у больных раком молочной железы стадии cT4N1M0 после неоадъювантной лекарственной терапии (ycN0) продемонстрировала приемлемую диагностическую точность 68,7% (частота идентификации 97%, ЛОР 12,1%), однако для оценки факторов риска необходимо продолжить исследование на большей когорте пациентов. Трехлетняя выживаемость в группе БСЛУ сопоставима с группой больных, которым

выполнялась аксиллярная лимфодиссекция, показав высокую онкологическую безопасность с отсутствием статистически значимых различий во всех видах выживаемости.

ВОПРОСЫ СВОЕВРЕМЕННОГО ИНФОРМИРОВАНИЯ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОК О СОХРАНЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Пароконная¹, К. В. Краснопольская², И. Ю. Ершова²,
А. В. Петровский¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ГБУЗ МО «МОНИИАГ им. акад. В. И. Краснопольского», Москва, Россия
Эл. почта: ANAPAR1@yandex.ru

Цель. Оценить уровень информированности пациенток репродуктивного возраста о возможностях сохранения фертильности перед проведением гонадотоксичной химиотерапии и определить меры по оптимизации междисциплинарного взаимодействия между онкологами и репродуктологами.

Материалы и методы. Нами проведен опрос 45 пациенток репродуктивного возраста с диагностированным раком молочной железы, находящихся на лечении в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина в 2025 году (январь — июль). Опрос проводился как среди пациенток, получавших химиотерапию, так и среди пациенток хирургического стационара. Критерии включения: возраст до 42 лет, планирование проведения химио- или лучевой терапии, отсутствие родов в анамнезе на момент постановки диагноза. При опросе оценивалось, были ли пациентки проинформированы о вариантах сохранения фертильности, кем и на каком этапе лечения была предоставлена эта информация.

Результаты. Анализ данных опроса выявил критически низкий уровень информированности пациенток. Только 33,3% (15/45) пациенток получили информацию о сохранении фертильности от онколога на этапе планирования лечения. При планировании неoadъювантной полихимиотерапии направление к репродуктологу получили 22,2% (10/45) пациенток. Значительная доля пациенток 40% (18/45) узнали о возможности консультации репродуктолога лишь после проведения этапа хирургического лечения от химиотерапевта, непосредственно накануне начала адъювантной химиотерапии, что не оставляло времени на взвешенное решение и проведение процедур забора генетического материала. 11,1% (5/45) пациенток самостоятельно проявили инициативу в вопросах сохранения фертильности еще на этапе хирургического лечения. В этом случае при направлении хирургом пациентки к репродуктологу до начала адъювантной химиотерапии среднее время между получением информации и началом химиотерапии составило менее 7 дней.

Заключение. Предварительный опрос выявил системные проблемы в информировании пациенток с РМЖ о возможностях сохранения фертильности: отсутствие единого алгоритма взаимодействия между онкологами и репродуктологами, несвоевременное предоставление информации на этапе подготовки к химиотерапии, недостаточную осведомленность самих пациенток в вопросах сохранения репродуктивного здоровья. Представляется необходимым внедрение обязательной консультации репродуктолога в алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с РМЖ, разработка информационных материалов для пациенток и памяток для врачей, создание междисциплинарных консилиумов при планировании лечения молодых пациенток с РМЖ. Оптимизация этого процесса позволит не только повысить выживаемость, но и улучшить качество жизни молодых пациенток, предоставив им возможность реализовать репродуктивные планы в будущем.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ФИЗИОТЕРАПИИ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ПАРАДИГМЫ СТРАХА ДО ВКЛЮЧЕНИЯ В МИРОВЫЕ СТАНДАРТЫ

Л. А. Гладышева, С. С. Ерещенко, Е. Н. Потравко, П. В. Криво-
ротько, Б. С. Каспаров, Т. Ю. Семиглазова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Мин-
здрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: lilya.glad@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированной реабилитационной программы, интегрирующей современные методы физиотерапии и кинезиотерапии (КФПТ), у пациенток после комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ) различных молекулярно-биологических подтипов и объемов оперативного вмешательства.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 46 пациенток после радикального лечения по поводу рака молочной железы (I–III стадии), включавшего различные виды хирургического лечения (органосохраняющие операции и радикальная мастэктомия), химио- и лучевую терапию. Все молекулярно-биологические подтипы заболевания были представлены в когорте. Критерии: наличие постмастэктомического синдрома, лимфедемы верхней конечности, контрактуры плечевого сустава. Основная группа (n = 23) получала комплексную программу, сочетающую низкоинтенсивную лазеротерапию (курс 10 процедур), магнитотерапию (курс 10 процедур), лекарственный ультрафонофорез (12 процедур), синусоидальные модулированные токи (курс 12 процедур) с индивидуальными занятиями лечебной физкультурой и комплексной физической противоотечной терапией по

протоколированной методике. Группа сравнения ($n=23$) получала только стандартную программу ЛФК и КФПТ. Оценка эффективности проводилась до лечения, сразу после курса и через 3 месяца с использованием объективных (гониометрия, циркометрия) и субъективных методов (визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки боли, опросник качества жизни EORTC QLQ-C30 и модуль BR23.

Результаты. В основной группе зафиксирована статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика по всем оцениваемым параметрам. Увеличение амплитуды активных движений в плечевом суставе составило в среднем 85% против 45% в группе сравнения. Снижение объема пораженной конечности достигло 40–60% против 20–30%. Отмечено выраженное купирование болевого синдрома по ВАШ (70% против 40%). Согласно данным опросника EORTC QLQ-C30, в основной группе наблюдалось достоверное улучшение показателей общего состояния здоровья, физического и ролевого функционирования, а также снижение выраженности болевого синдрома и утомляемости. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Комбинированная программа реабилитации с применением современных, научно обоснованных методов физиотерапии в сочетании с КФПТ и ЛФК демонстрирует высокую клиническую эффективность и безопасность у пациенток после лечения РМЖ, независимо от исходного объема операции и молекулярного подтипа опухоли. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра устаревших противопоказаний и служат веским основанием для интеграции данных методик в национальные и международные стандарты комплексной реабилитационной помощи онкологическим пациентам.

IDO1 и FOXC1: ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ СО СТЕПЕНЬЮ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛИ ПРИ БАЗАЛЬНОПОДОБНОМ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. И. Тараненко^{1,2}, С. С. Наумов², Н. В. Крахмаль^{1,2},
С. В. Вторушин^{1,2}

Место работы: 1. НИИ онкологии — филиал 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 IDO1 и FOXC1 в ткани опухоли при базальноподобном тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) и сопоставить полученные результаты со степенью лечебного патоморфоза опухоли по системе RCB.

Материалы и методы. Группу исследования составили 42 пациентки с верифицированным диагнозом ТНРМЖ

(WHO Classification of Breast Tumours, 5th Ed., 2019), стадия заболевания T1–4dN0–3M0. Критерии включения: ТНРМЖ, наличие неoadъювантной химиотерапии по схеме 4 курса «АС» 2–4 курса «таксотер». Экспрессию маркеров оценивали в срезах биоптатов тонкоигольной биопсии новообразования молочной железы, лечение на момент взятия биопсии отсутствовало. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием Leica Bond Max с применением антител CK5/6, FOXC1 и IDO1. После хирургического этапа выполняли морфологическое исследование операционного материала с оценкой степени индекса лечебного патоморфоза остаточной опухоли по системе RCB (Residual Cancer Burden, 2007) и наличия метастазов в лимфоузлах. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 26.

Результаты. Позитивная экспрессия CK5/6 в биоптатах опухоли была выявлена в 76.19% ($n=32/42$), что позволило отнести карциномы к базальноподобному ТНРМЖ. В выделенной группе была проведена оценка экспрессии маркеров IDO1 и FOXC1. Позитивная экспрессия FOXC1 в ткани биоптата первичной опухоли присутствовала в 100% ($n=32/32$), IDO1 — в 81.25% ($n=26/32$). Полный патоморфологический регресс (RCB0) в группе CK5/6 был достигнут в 62.5% ($n=20$), минимальная остаточная опухоль (RCBI) — 6.25% ($n=2$), умеренная остаточная опухоль (RCBII) — 12.5% ($n=4$), выраженная остаточная опухоль (RCBIII) — 18.75% ($n=6$). Метастазы в аксиллярных лимфоузлах были выявлены у 8 из 32 пациентов (25%), при сравнении частоты лимфогенного метастазирования в группах CK5/6/IDO1 и CK5/6/IDO1–было обнаружено, что в опухолях с профилем CK5/6/IDO1–данный показатель был статистически значимо выше (15,4% и 66,7% соответственно, $p=0,023$; $\chi^2=6,838$). В группе CK5/6/IDO1 ($n=26$) анализ распределения случаев в зависимости от индекса RCB выявил следующие данные: RCB0 — 69,2%, RCB1 — 7,7%, RCBII — 15,4%, RCBIII — 7,7%. В группе CK5/6/IDO1– были выявлены результаты: RCB0 — 33,3%, RCB1 — 0%, RCBII — 0%, RCBIII — 66,7% ($p=0,010$; $\chi^2=11,432$). В группе CK5/6/FOXC1 в зависимости от индекса RC в случаи распределились следующим образом: RCB0 — 62,5%, RCB1 — 6,3%, RCBII — 12,5%, RCBIII — 18,8%.

Заключение. В базальноподобных карциномах ТНРМЖ иммунофенотип CK5/6/IDO1– ассоциирован с более высокой частотой выявления степени лечебного патоморфоза RCBIII и лимфогенным метастазированием.

ОТКАЗ ОТ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ ЛЮМИНАЛЬНЫМ А ПОДТИПОМ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П. В. Криворотько, А. О. Горина, А. С. Емельянов,
Т. Т. Табагуа, Е. К. Жильцова, А. В. Комяхов, Л. П. Гилолаева,
Р. С. Песоцкий, В. В. Мортада, К. Ю. Зернов, Д. Г. Ульрих,
В. Ф. Семиглазов

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

Эл. почта: dr.arina_olegovna@mail.ru

Цель. Оценить частоту возникновения регионарных рецидивов в подмышечной области у больных без биопсии сигнальных лимфоузлов с последующей лучевой терапией на оставшуюся ткань молочной железы и сигнальные лимфатические узлы.

Материалы и методы. На данном этапе в проспективное исследование включено 100 пациенток с гормонзависимым/HER2-негативным раком молочной железы cT1–2N0M0, которые получили комбинированное лечение в период с 2023 по 2025 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. У всех пациенток были клинически непораженные подмышечные лимфатические узлы, что было подтверждено ультразвуковым исследованием, маммографией и маммолимфосцинтиграфией. Хирургическое стадирование подмышечных лимфоузлов было исключено у данной группы пациенток. Для планирования адъювантной лучевой терапии перед операцией всем пациенткам выполнялось определение локализации сигнальных лимфатических узлов с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и лимфосцинтиграфии.

Результаты. Среди 100 пациенток с ранним гормонзависимым/HER2-негативным раком молочной железы cT1–2N0M0 медиана возраст составила 67 лет [59; 86]. Размер опухоли составил 13 мм [4; 26], степень гистологической злокачественности опухолей (G) была 1 или 2. Выраженность экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) в диапазоне от 90–100% выявлена у 95 пациенток и 70–80% — у 5 пациенток. Экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР) составила 0–10% у 17 пациенток, 20–40% — у 4 пациенток и 60–100% — у 79 пациенток. Индекс пролиферации Ki-67 варьировался следующим образом: 1–10% — у 29 пациенток, 11–20% — у 46 и 21–30% — у 25 пациенток. Гистологические подтипы распределились следующим образом: инвазивная неспецифицированная карцинома (NST) выявлена у 94 пациенток, инвазивная дольковая карцинома — у трех и муцинозная карцинома — также у трех пациенток. Всем пациенткам проводилась адъювантная лучевая терапия в режиме гипофракционирования или ультрагипофракционирования на выбор врача-радиотерапевта. Непосредственно лучевая терапия количеством 5 фракций выполнена у 15 пациенток, 15 фракций — у 50 пациенток и 16 фракций — у 35 пациенток, а двум пациенткам дополнительно была проведена высокодозная брахитерапия на оставшуюся ткань молочной железы. Адъювантная гормональная терапия рекомендована всем пациенткам: 79 получили ингибиторы ароматазы, 21 пациентка получила тамоксифен. Ни одной пациентке не была назначена адъювантная химиотерапия. При медиане наблюдения 9 месяцев не было зарегистрировано случаев регионарных рецидивов в аксиллярной области у исследуемой группы пациентов.

Заключение. Мы полагаем, что полученные нами результаты подтверждают целесообразность осторожного внедрения подхода, предусматривающего отказ от хирургического стадирования аксиллярных лимфатических узлов у постменопаузальных пациенток с гормонзависимым/HER2-негативным РМЖ cT1–2N0 стадии при отсутствии поражения подмышечных лимфоузлов по данным предоперационного обследования. В нашем лечебном учреждении данная стратегия применяется у пациенток старше 59 лет с показателем функционального статуса по шкале ECOG менее 3 баллов, степенью гистологической злокачественности опухоли (G) 1–2, уровнем экспрессии рецептора эстрогена свыше 20%, индексом пролиферативной активности Ki-67 ниже 30%. Включение пациентов в исследование продолжается, необходимо дальнейшее наблюдение за исследуемой группой пациентов.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ: АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА

А.А. Пароконная, Е.С. Макаров, А.В. Петровский

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

Эл. почта: ANAPAR1@yandex.ru

Цель. Проведение анализа безопасности и эффективности органосохраняющих операций при раке молочной железы во время беременности при гормонозависимых подтипах опухоли.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 27 беременных пациенток с гормонозависимым РМЖ (стадии Tis — T2N2), получивших органосохраняющее лечение в период 2015–2025 гг. Всем пациенткам выполнена либо секторальная резекция с биопсией сторожевых лимфоузлов (59,3%), либо радикальная резекция с лимфодиссекцией (40,7%). Операции проводились между 14 и 30 неделями гестации. Шестнадцать пациенток получили адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов и таксанов во время беременности; одиннадцать не получали дополнительного лечения до родов. Лучевая и гормональная терапия были отложены на послеродовой период. Хирургический этап лечения в этой группе пациенток проведен с 14 до 30 недели гестации. Родоразрешение: на сроке от 38 до 40 недель. Таким образом 11 пациенток не получали дополнительного лечения в течение двух-пяти месяцев после операции. Медиана времени наблюдения составила 48 месяцев (от 12 до 204 мес.)

Результаты. Общая частота локальных рецидивов в группе из 11 пациенток без дополнительного лечения во время беременности составила 18,2% (2/11). В одном слу-

чае развитие рецидива на сроке 11 месяцев было связано с отказом пациентки от последующей лучевой терапии после родов. Во втором случае, при микроскопии гистологического препарата в краях резекции обнаружены комплексы рака *in situ*. От ре-резекции на фоне существующей беременности решено воздержаться. В последующем у данной пациентки была выявлена герминальная мутация CHEK2 (p. Ile157Thr), что с учетомотягощенного семейного анамнеза могло способствовать не только локальному рецидиву, диагностированному через 12 месяцев, но и к развитию впоследствии контралатерального рака. На момент выявления рецидива лучевая терапия также не была проведена. В группе пациенток с проведенной адъювантной полихимиотерапией локальные рецидивы отмечены в 12.5% (2/16) случаев.

Заключение. Выбор органосохраняющей операции при раке молочной железы на фоне беременности, особенно при гормонозависимом подтипе опухоли, создает длительный период до начала полноценной адъювантной терапии (лучевой и гормональной), что повышает риск локального рецидива. В данной ситуации радикальная мастэктомия, выполненная до середины второго триместра, может быть более предпочтительной. Необходимы тщательный интраоперационный контроль краёв резекции и готовность к ре-резекции даже во время беременности при неблагоприятных факторах. Решение должно учитывать семейный анамнез и генетический профиль для стратификации риска и выбора объёма операции. Органосохраняющие вмешательства целесообразнее выполнять в поздние сроки беременности (конец второго — третий триместр).

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОК С ГЕРМИНАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ BRCA1/2 В БЕЛАРУСИ

М.И. Лазаревич, Е.Л. Савоневич, А.М. Хомбак,
Н.К. Угляница

Место работы: УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь; УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь
Эл. почта: mariaaaws@gmail.com

Цель. Изучить особенности молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы (PMЖ) у молодых пациенток с наличием герминальных патогенных вариантов в генах BRCA1/2, а также изучить спектр данных мутаций.

Материалы и методы. В исследование включены 45 пациенток с наследственным BRCA-ассоциированным PMЖ в возрасте до 50 лет включительно, в том числе 4 пациентки с билатеральным PMЖ, проходившие лечение

в Гродненской университетской клинике в 2020–2025 гг. Для тестирования использованы образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов венозной крови. Все женщины обследованы методом полногеномного секвенирования следующего поколения (NGS) с использованием пользовательских биотилинированных зондов, охватывающих все экзоны BRCA1 и BRCA2 и границы экзон-интронных соединений.

Результаты. При молекулярно-биологическом анализе гистологического материала в данной группе встречались 3 подтипа опухоли: трижды-негативный, люминальный В HER2NEU отрицательный и люминальный В HER2NEU положительный. Каждая вторая пациентка молодого возраста с подтвержденным носительством патогенных мутаций в генах BRCA1/2 имела трижды негативный подтип PMЖ (53,3% случаев), средний возраст выявления заболевания в данной группе составил 39,1 года. При детальном анализе спектра мутаций пациенток с трижды негативным PMЖ четко прослеживался эффект «основателя»: в более чем половине случаев определялась мутация BRCA1 с. 5266dupC — 12 женщин (54,5%), вторая по распространенности мутация — BRCA1 с. 4035delA обнаружена у 3 пациенток (13,6%). Остальные мутации были единичными, их частота составила 4,5% для каждой (BRCA1 с. 68_69delAG, BRCA1 с. 50741G > A, BRCA1 с. 1016dupA, BRCA1 с. 3756_3759delGTCT, BRCA1 с. 181T > C, BRCA1 Y1563X, BRCA1 с. 181T > G).

У 40% пациенток развивался люминальный В, HER2NEU отрицательный PMЖ. Средний возраст пациенток данной группы — 38,6 лет. В спектре мутаций преобладала самая распространенная в популяции мутация BRCA1 с. 5266dupC — 9 случаев (50%), BRCA1 с. 4035delA встречалась у 2 пациенток (11,1%). В единичных случаях были выявлены патогенные варианты последовательности нуклеотидов: BRCA2 с. 658_659delGT, BRCA2 с. 9090dupA, BRCA2 с. 1888dupA, BRCA1 с. 4689C > G, BRCA1 с. 1961dupA, BRCA1 с. 190T > C, BRCA1 с. 181T > C, каждая из которых составила 5,6% случаев. Наименьшее количество случаев было в группе пациенток с люминальным В HER2NEU положительным PMЖ — 3 случая (6,7%), средний возраст — 34,7 года. В 100% случаев имела место мутация BRCA1 с. 5266dupC. Полученные нами данные о молекулярно-биологических подтипах наследственного BRCA-ассоциированного PMЖ коррелируют с ранее опубликованными результатами исследований.

Заключение. Использование NGS позволило определить полный спектр мутаций в генах BRCA1/2 у пациенток с PMЖ в молодом возрасте. Обращает на себя внимание наличие выраженного эффекта основателя: более чем у половины пациенток с BRCA-ассоциированным PMЖ обнаружена мутация BRCA1 с. 5266dupC, реже встречается BRCA1 с. 4035delA. Установлено, что нарушение функции генов BRCA1/2 чаще приводит к развитию трижды-негативной и люминальной В HER2NEU отрицательной опухоли в молочной железе у женщин в возрасте до 50 лет.

ТАРГЕТНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКСПРЕССИИ HER2/NEU В МЕТАСТАТИЧЕСКИХ АКСИЛЛЯРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, МЕЧЕННОГО ^{99m}Tc , КАРКАСНОГО БЕЛКА DARPING3 У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Романова, О. Д. Брагина, В. И. Чернов

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

Эл. почта: Rom9133207716@yandex.ru

Цель. Изучить возможность использования РФП ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ для оценки HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах (МАЛУ) у больных раком молочной железы и определить оптимальный диагностический параметр для его дифференцировки.

Материалы и методы. В исследование вошли 20 пациентов с диагнозом РМЖ (Т2–4N1–3M0–1) до начала системного или локального лечения. Всем пациенткам проводились морфологическое и ИГХ исследования с оценкой экспрессии HER2 в МАЛУ (10 пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu и 10 с отрицательной). Всем больным вводился радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ в дозировке протеина 3000 мкг. ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилась через 4 часа после введения. Накопление препарата осуществлялось путем оценки SUVmax МАЛУ, контрлатеральной области (фон) противоположной аксиллярной области, печени, широчайшей мышце спины (ШМС) и селезенке, проводилась оценка соотношений МАЛУ/фон, МАЛУ/печень, МАЛУ/селезенка, МАЛУ/ШМС. Наиболее информативный параметр для диагностики HER2/neu выявляли с использованием ROC-анализа. Подсчет статистических данных проводился с использованием программы Prism 10.2 for Windows.

Результаты. Все МАЛУ были визуализированы с использованием ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ через 4 часа после инъекции. SUVmax МАЛУ и соотношения МАЛУ/фон, МАЛУ/печень, МАЛУ/ШМС, МАЛУ/селезенка также были выше у пациентов 1-й группы ($p = 0,0001$). Оптимальным параметром для дифференцировки экспрессии рецепторов в МАЛУ стал показатель соотношение МАЛУ/фон (AUC 0,83 (95% ДИ 0,63–1,00)), с показателями чувствительности 80% и специфичности 80%; пороговое значение $> 12,25$ усл. ед.

Заключение. Препарат ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ продемонстрировал свою эффективность в дифференцировке HER2/neu статуса в метастатических лимфатических узлах у больных РМЖ. Наиболее информативным параметром для его дифференцировки являлось соотношение МАЛУ/фон (чувствительность 80%; специфичность 80%) при пороговом значении $> 12,25$ усл. ед.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ [^{99m}Tc]Тс-АДАРТ6 И [^{99m}Tc] Тс-(НЕ)З-ГЗ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ HER2/NEU В МЕТАСТАТИЧЕСКИХ АКСИЛЛЯРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Романова, О. Д. Брагина, В. И. Чернов

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

Эл. почта: Rom9133207716@yandex.ru

Цель. Провести прямое сравнение диагностической эффективности радиофармацевтических препаратов (РФП) ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 и ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ для выявления рецептора HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 8 больных РМЖ (Т2–4N1–3M0–1) до начала системного и локального лечения. Всем пациенткам проводились морфологическое и ИГХ исследования с оценкой экспрессии HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах (МАЛУ). Всем больным последовательно проводилось введение препаратов ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 и ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ с интервалом 3–4 дня. Дозировка для ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ составила 3000 мкг и 500 мкг для ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6. ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости выполняли через 2 часа при введении ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 и через 4 часа при использовании ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ. Всем пациентам рассчитывался SUVmax в МАЛУ, контрлатеральной области (фон), печени, широчайшей мышце спины (ШМС), селезенке, а также проводили подсчет соотношений МАЛУ/фон, МАЛУ/ШМС, МАЛУ/селезенка, МАЛУ/печень. Статистическая обработка проводилась с использованием Prism 10.2 for Windows.

Результаты. Сравнение накопления препаратов показало сопоставимые уровни SUVmax в метастатических аксиллярных лимфатических узлах: 7,57 (4,43–14,62) для ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 и 5,65 (2,22–10,18) для ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ ($p = 0,4609$). Сравнительный анализ продемонстрировал более высокий SUVmax в печени и селезенке для ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ, чем при использовании ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно). Изучение накопления препаратов в проекции ШМС различий не выявило: ($p = 0,5$). Сравнение соотношения МАЛУ/фон выявило преимущество препарата ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 над ^{99m}Tc Тс-(НЕ)З-ГЗ ($p = 0,0391$).

Заключение. Радиофармпрепарат ^{99m}Tc Тс-АДАРТ6 обладает большей эффективностью для определения статуса HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЛИМФАТИЧЕСКОГО КОЛЛЕКТОРА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОНКОЛОГА

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

Место работы: ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» Минздрава
Республики Татарстан, Казань, Республика Татарстан
Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Цель. Определить оптимальный алгоритм применения микрохирургических методик при лечении рака молочной железы (РМЖ) при одномоментной и отсроченной реконструкции. Речь идет не об одном стандартном методе операции, а о наборе микрохирургических техник, которые помогают получить оптимальный результат в конкретной клинической ситуации.

Материалы и методы. Работа основана на наблюдениях за 336 пациентками с РМЖ, которым была выполнена реконструкция с применением DIEAP-лоскута (всего 348 DIEAP-лоскутов) в отделении маммологии и реконструктивно-пластической хирургии РКОД МЗ РТ в 2016–25 гг. 127 пациенткам была выполнена одномоментная и 209 пациенткам — отсроченная реконструкция. С 2022 г. при одномоментной реконструкции DIEAP-лоскутом ряду пациенток (18 человек) проводилась немедленная лимфатическая реконструкция после лимфодиссекции (методика LYMPHA) для профилактики лимфедемы верхней конечности. С 2023 г. при отсроченной реконструкции некоторым пациенткам с имеющейся лимфедемой верхней конечности (8 человек) проводилась пересадка васкуляризованных паховых лимфоузлов в составе DIEAP-лоскута для лечения лимфедемы.

Результаты. При реконструкции молочной железы DIEAP-лоскутом из 348 лоскутов были удалены по разным причинам 9 (2,6%). Полный некроз лоскута наблюдался в 6 случаях (1,7%), частичный некроз — в 22 случаях (6,3%). После мастэктомии с лимфодиссекцией и одномоментной реконструкцией DIEAP-лоскутом и использованием методики LYMPHA частота лимфедем составила 5,6% (1 из 18 пациенток), в контрольной группе (мастэктомии с лимфодиссекцией и одномоментной реконструкцией DIEAP-лоскутом без методики LYMPHA) — 15% (3 из 20 пациенток). Срок наблюдения составил 2 года.

У 3 пациенток, имевших лимфедему верхней конечности после лечения РМЖ до реконструкции, после пересадки DIEAP-лоскута с включенными в его состав паховыми лимфоузлами отмечалась уменьшение отека (максимально на 40%), у 5 пациенток в этой группе уменьшения отека не отмечалось. В контрольной группе ни у одной из 6 пациенток с лимфедемой верхней конечности не было редукции отека после реконструкции DIEAP-лоскутом без лимфоузлов. Срок наблюдения составил 1,5 года.

Заключение. Применение DIEAP-лоскута и ряда других микрохирургических методик позволяет максимально приблизиться к концепции тотального восстановления молочной железы. Реконструкция DIEAP-лоскутом позволяет смоделировать естественную по ощущениям молочную железу, а также комбинировать DIEAP-лоскут с методиками немедленной лимфатической реконструкции при одномоментных операциях и методиками для лечения лимфедемы руки при отсроченных операциях.

НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ CDK4/6 ИНГИБИТОРОВ ПРИ АГРЕССИВНЫХ ВАРИАНТАХ НАСЛЕДСТВЕННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: В ПОИСКЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

А.И. Стукань^{1,2}, В.А. Порханов¹, В.Н. Бодня¹, А.А. Наниз³,
О.Ю. Чухрай³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Краснодар,
Россия; 2. Федеральная сеть клиник «Евроонко», Краснодар,
Россия; 3. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»
Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель. Проанализировать критерии низкой эффективности гормонотерапии (КГТ) совместно с CDK4/6 ингибиторами при метастатическом раке молочной железы с учётом статуса мутаций генов HRR, PIK3CA.

Материал и методы. Включено 49 больных метастатическим люминальным раком молочной железы (мРМЖ), получивших КГТ совместно с CDK4/6 ингибиторами в Краснодарском крае за 2022–2025 гг.: 7 больных с мутацией mBRCA1 и 10 — mBRCA2, 6 — с другими мутациями генов HRR. Спорадический wtHRR mPIK3CA-мутированный РМЖ выявлен у 26 больных. CDK4/6-ингибитор в составе КГТ: у 18 больных назначался Рибоциклиб, у 20 — Абемациклиб, у 11 — Палбоциклиб. Оценка опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) выполнена по шкале ВОЗ и рекомендациям TILs Breast International Working Group (включались стромальные мононуклеарные воспалительные клетки). Иммуногистохимическое исследование субпопуляций TILs выполнялось с использованием моноклональных антител к CD4 (Т-хелперные лимфоциты (ЛФ)), CD8 (Т-цитотоксические ЛФ), CD68 (M1-макрофаги), CD163 (M2-макрофаги). Экспрессия маркеров оценивалась как процент окрашенных клеток от общего числа TILs. Статистический анализ проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты. При медиане наблюдения 24 месяца медиана ВПБ составила 12 мес в общей группе. Не выявлено кли-

нических факторов, влияющих на прогрессирование при КГТ совместно с CDK4/6 ингибиторами ($p > 0,05$). На показатели ВБП не влиял ингибитор CDK4/6 (медиана ВБП на терапии Абемациклибом 10 мес, Рибоциклибом — 13 мес, Палбоциклибом — 8 мес), $p > 0,05$. Также не выявлено различий в ВБП при наследственном mHRR и спорадическом mPIK3CA РМЖ ($p > 0,05$). При подгрупповом анализе нет различий при mBRCA 1/2, других мутаций mHRR и wtHRR mPIK3CA ($p > 0,05$). На снижение ВБП при терапии КГТ влияют возраст старше 43 лет включительно (медиана 9 мес против 13 мес, $p = 0,025$) ОР 1,040 [95% ДИ 1,003–1,078], а увеличивает ВБП экспрессия CD163 $< 50\%$ в первичной опухоли (медиана 24 vs 11 мес, 0,03) ОР 0,2395 [ДИ 0,234–0,765].

Заключение. Медиана ВБП при назначении КГТ с CDK4/6 ингибиторами в общей группе распространённого РМЖ превышает 20 мес, что выше, чем в представленной когорте больных агрессивным РМЖ (Me 12 мес). Так, люминальный РМЖ является крайне гетерогенным заболеванием с наличием наследственных синдромов, где описана ранняя резистентность к терапии. По данным ряда исследований носители герминальных мутаций генов HRR (BRCA1/2, PALB2, CHEK2 и др.) демонстрируют меньшую эффективность КГТ терапии ввиду биологических особенностей (частой соматической инактивации гена регулятора клеточного цикла RB1, а также появления мутации ESR1). PIK3CA-мутированные опухоли также показали раннюю резистентность к КГТ. С учётом внедрения адъювантной КГТ с CDK4/6 ингибиторами критично выявлять маркеры низкой эффективности, прогнозировать резистентность к лечению и планировать оптимальную последовательность терапии в представленной группе пациентов.

■ РАК ЛЕГКОГО

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЁННОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ КОМБИНАЦИЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ С АТЕЗОЛИЗУМАБОМ

А. А. Лебединец, С. М. Алексеев, А. О. Шкурат, С. С. Пруненко, С. М. Сорока

Место работы: ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: andrey.lebedinets@yandex.ru

Цель. По данным исследования IMpower133 добавление атезолизумаба (А) к химиотерапии (ХТ) улучшает результаты лечения пациентов с распространённым мелкоклеточным раком лёгкого (РМРЛ). Однако, критерии регистрационного исследования ограничивают трансляцию его результатов на широкую популяцию пациентов. Нами были проанализированы собственные результаты лечения пациентов РМРЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с РМРЛ, получившие ХТ А, начавшие лечение с 20.01.2021 по 07.07.2025. Срез данных проведён 21.07.2025. Первичными конечными точками являлись — время без прогрессирования (ВБП) и одногодичная выживаемость (ОВ — 1 год). Вторичными — общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО). Оценены возможные негативные предикторы ВБП и ОВ — ECOG, метастатическое поражение головного мозга, метастатическое поражение печени, и демографические характеристики: пол, возрастная группа старше 65 лет.

Результаты. В исследование включены 78 пациентов, из них 71 (91%) с впервые диагностированным заболеванием. Медианный возраст — 62 года (41–78 лет), при этом 28 (35,9%) больных старше 65 лет. Мужчины составили большинство пациентов — 56 (71,8%). По шкале тяжести состояния 20 (25,6%) пациентов были ECOG PS 2, еще 3 (3,8%) ECOG PS 3. 22 (28,2%) пациента имели метастатическое поражение головного мозга, а 19 (24,4%) печени. При медиане наблюдения 7,7 мес. — 62 (79,5%) пациента получили 4 цикла ХТ А, при этом 11 (14,1%) получили 2 и менее цикла. На момент среза данных прогрессирование зафиксировано у 47 (60,2%) пациентов. Медиана ВБП составила 5,9 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 5,52–6,41). Оценка общей выживаемости произведена по 36 умершим пациентам. ОВ — 1 год составила 62% (95% ДИ 52–76). Медиана ОВ — 17,5 мес. (95% ДИ 12,4–27,9). ЧОО — 63,6%, а медиана длительности ответа 4,27 мес. (95% ДИ 4,08–7,62). Регрессионный анализ продемонстрировал повышенный риск прогрессирования у пациентов с метастатическим поражением печени (относительный риск (ОР) 2,06; 95% ДИ 1,12–3,81; $p = 0,021$). При этом метастазы в головной мозг и ECOG PS 2 не оказали значимого влияния на ВБП, как и демографические характеристики. ECOG PS 3 оказал максимально негативный предиктивный эффект на ОВ (ОР 6,52; 95% ДИ 1,62–26,13; $p = 0,008$). В то же время, не было продемонстрировано влияния других вышеописанных факторов на ОВ.

Заключение. Результаты нашего исследования сопоставимы с IMpower133 и подтверждают эффективность А ХТ у пациентов с РМРЛ в реальной практике, включая пациентов с ECOG 2 и нелечеными метастазами в головной мозг, исключёнными из регистрационного исследования. Выявленное негативное влияние метастазов в печень подчеркивает необходимость разработки стратегий для преодоления печеночно-опосредованной иммунной толерантности. При поиске литературы на 27.07.25 наше исследование является наиболее крупным в РФ по выборке из опубликованных по теме.

РЕАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОРЛАТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ALK-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

С. В. Орлов^{1,2}, К. К. Лактионов³, А. А. Мусаелян^{1,2}, Е. В. Реутова³, С. В. Одинцова^{1,2}, М. А. Уртенцова^{1,2}, В. А. Кузьмина³, Е. Н. Имянитов⁴

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.musaelyan8@gmail.com

Цель. Определение эффективности и безопасности лорлатиниба у российских пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), ранее получавших лечение ALK ингибиторами.

Материалы и методы. Исследование включало 82 пациента с ALK-позитивным метастатическим НМРЛ, получавших лорлатиниб с января 2017 года по май 2025 года до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Все пациенты ранее имели прогрессирование заболевания на фоне как минимум одного ALK ингибитора первого (кризотиниб) или второго поколения (алектиниб, церитиниб, бригатиниб). Конечными точками лечения лорлатинибом были частота объективного ответа (ЧОО), частота контроля заболевания (ЧКЗ), интракраниальная ЧОО и ЧКЗ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и безопасность.

Результаты. Большинство пациентов имели метастазы в головной мозг (79,3%) и ранее получали один ALK ингибитор (75,6%). ЧОО составила 64,6% и ЧКЗ — 96,3%. У пациентов с метастазами в головной мозг на момент начала терапии лорлатинибом интракраниальная ЧОО и ЧКЗ составили 66,2% и 96,9%, соответственно. Медиана периода наблюдения составила 82,7 месяца. Медиана ВБП достигла 66,7 месяца (95% ДИ, 40,5–75,0 месяцев), медиана ОВ не достигнута (НД) (95% ДИ, НД — НД). Пациенты, у которых ответ на ранее проводимую терапию ингибиторами ALK длился > 12 месяцев, показали значительно более длительную ВБП (НД (95% ДИ, НД — НД) против 34,0 месяцев (95% ДИ, 16,7–54,6 месяцев), $p = 0,013$) и ОВ (НД (95% ДИ, НД — НД) против 39,4 месяцев (95% ДИ, 25,2–65,7 месяцев), $p = 0,002$) на фоне лечения лорлатинибом, чем при длительности ответа ≤ 12 месяцев. Значимых различий в эффективности в зависимости от количества линий терапии ингибиторами ALK, типа ингибитора, предшествующей химиотерапии или линии проводимого лечения лорлатинибом выявлено не было. Нежелательные явления,

связанные с лечением, наблюдались у 75,6% пациентов, преимущественно в виде гиперлипидемии 1–2 степени (56,1%). Нежелательные явления ≥ 3 степени встречались редко (8,1%); случаев полной отмены лечения из-за токсичности не отмечено.

Заключение. Лорлатиниб продемонстрировал значительную эффективность и управляемый профиль безопасности у пациентов с ALK-позитивным метастатическим НМРЛ, ранее прогрессировавших на ALK TKI, особенно при наличии метастазов в головной мозг.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГРУППЫ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

И. В. Пронина

Место работы: ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва, Россия

Эл. почта: zolly_sten@mail.ru

Цель. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) обладает высокой степенью клональности, потому изучение его молекулярного ландшафта не теряет актуальности в фундаментальной и практической онкологии. Наиболее распространенным механизмом регуляции экспрессии белков с участием длинных некодирующих РНК (днРНК) является конкурирующее связывание с микроРНК, приводящее к сохранению или активации трансляции. днРНК взаимодействуют с РНК-связывающими белками, повышающими стабильность мРНК. днРНК участвуют в регуляции многих сигнальных путей, на которые уже разработаны подходы таргетной терапии, и могут быть причиной отсутствия ожидаемого ответа.

Целью работы было проанализировать уровни экспрессии группы днРНК, участвующих в регуляции сигнальных путей JAK-STAT, Hippo, VEGFA-VEGFR при НМРЛ, в двух распространенных гистологических подтипах.

Материалы и методы. Использовали 50 парных образцов РНК (RIN ≥ 6) из тканей НМРЛ (аденокарцинома 24 пары, плоскоклеточный рак 26 пар) и прилежащих нормальных тканей легкого. Экспрессию оценивали методом ОТ-ПЦР на приборе CFX96 (Bio-Rad, США), референсными генами выступали B2M и ACTB. Значимость различий экспрессии подтверждали многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) после оценки нормальности распределения в тесте Шапиро — Уилка.

Результаты. На общей выборке образцов НМРЛ выявлено значимое повышение экспрессии днРНК MEG3 в 2,00 ($p = 0,046$), SNHG12 в 2,22 ($p = 0,028$) и SNHG1 в 7,85 раз ($p = 0,000$) и снижение экспрессии LINC00886 в 2,55 раз ($p = 0,048$). Для плоскоклеточного рака легкого характерно повышение экс-

прессии MALAT1 в 2,01 ($p = 0,045$), MEG3 в 2,34 ($p = 0,056$), NEAT1 в 2,50 ($p = 0,021$), SNHG1 в 14,83 ($p = 0,000$) и SNHG12 в 4,83 раза ($p = 0,000$). Для аденокарциномы легкого показано повышение экспрессии SNHG1 в 3,03 ($p = 0,012$) и снижение экспрессии FAM222A-AS1 в 3,73 ($p = 0,037$), LINC00886 в 5,22 ($p = 0,018$) и TINCR в 9,07 раз ($p = 0,000$). Повышенный в 6,28 раз ($p = 0,000$) уровень экспрессии SNHG1 выявлен на стадии I, экспрессия SNHG1 показала стадийно зависимый рост до 8,78 раз ($p = 0,002$) на стадии IV. Экспрессия LINC00886 была снижена на первой стадии, а на поздних стадиях НМРЛ вернулась к уровню нормы. Изменения экспрессии SNHG12 выявлены на второй и более поздних стадиях НМРЛ, стадийной зависимости не наблюдалось. Рост экспрессии MALAT1, NEAT1 и MEG3 выявлен на поздних стадиях, что согласуется с литературными данными об их участии в процессах метастазирования.

Заключение. Таким образом, выявлены изменения экспрессии группы днРНК при НМРЛ, позволяющие понять механизмы регуляции сигнальных путей JAK-STAT, Hippo и VEGFA-VEGFR, являющихся мишенями таргетной терапии. Продемонстрирована дифференциальная экспрессия днРНК в различных гистологических подтипах НМРЛ, для отдельных днРНК показана стадийно-зависимая экспрессия, что может быть использовано в диагностических и прогностических целях.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА НАРУШЕНИЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО И РАЗРАБОТКА УПРОЩЁННОЙ РИСК-МОДЕЛИ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ян Синьи

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия
Эл. почта: yangxinyi0125@gmail.com

Цель. Оценить сердечно-сосудистые характеристики у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (NSCLC), выявить факторы риска нарушений variability сердечного ритма (HRV) после химиотерапии и разработать/валидировать упрощённую модель риск-скоринга HRV.

Материалы и методы. Многоцентровое ретроспективное исследование 267 пациентов с NSCLC, лечившихся с января 2019 по январь 2023 года в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) и в Первой клинической больнице при Столичном медицинском университете (Пекин). Обучающая выборка: 200 пациентов (120 мужчин, 80 женщин; $48,6 \pm 5,2$ года), разделённые по HRV после химиотерапии на норму ($n = 126$) и нарушение ($n = 74$); сравнивали кли-

нические данные, сердечно-сосудистые характеристики и параметры HRV. Валидационная выборка: 67 пациентов. Для идентификации независимых факторов применяли многофакторную логистическую регрессию; по её результатам построена упрощённая риск-модель и выполнена валидация. Прогностическую эффективность комбинированной модели сравнивали с традиционными показателями по C-статистике, NRI, IDI и AUC.

Результаты. В группе нарушенного HRV чаще отмечались удлинение QT и повышение D димера ($P < 0,05$); SDNN, RMSSD, TP, HF, SD1, SD2, ApEn и CD были ниже ($P < 0,05$, тогда как по анализу рекуррентных графиков средняя длина диагонали (Lmean) и рекуррентность (REC) были выше ($P < 0,05$). В многофакторной модели SDNN, RMSSD, HF, SD2, ApEn, Lmean и REC оказались независимыми детерминантами нарушения HRV ($P < 0,05$). Объединение линейных (SDNN, RMSSD, HF) и нелинейных (SD2, ApEn, Lmean, REC) индексов усилило прогностическую способность по сравнению с традиционными показателями: C значение 0,864 против 0,745, NRI = 0,849, IDI = 0,409 ($P < 0,001$; $P < 0,001$). Упрощённая риск модель стратифицировала риск на низкий, средний и высокий и продемонстрировала хорошую дискриминацию: AUC 0,814 (обучение) и 0,882 (валидация); $Z = -2,163$, $P < 0,05$.

Заключение. Нарушения HRV после химиотерапии у пациентов с NSCLC ассоциированы с повышенным риском аритмий и тромбоэмболических осложнений; SDNN, RMSSD, HF, SD2, ApEn, Lmean и REC являются независимыми факторами, связанными с нарушенным HRV. Упрощённая риск модель на основе сочетания линейных и нелинейных показателей HRV демонстрирует хорошую прогностическую эффективность и может использоваться для раннего скрининга и стратификации риска в клинической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ НАЛИЧИИ ИНВАЗИИ ОПУХОЛИ В ЛЕГОЧНУЮ АРТЕРИЮ

А.М. Шестюк¹, А.С. Карпицкий¹, И.Н. Пискунович²

Место работы: 1. УЗ «Брестская областная клиническая больница», Брест, Республика Беларусь; 2. УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», Брест, Республика Беларусь
Эл. почта: shestuk@gmail.com

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с раком легкого при вовлечении легочной артерии в зависимости от уровня поражения регионарных лимфоузлов.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 2365 пациентов с раком легкого (РЛ) в период с 2021 по 2024 годы в Брестской области Республика Беларусь. Среди 2365 пациентов с установленным диагнозом РЛ у 184 (7,8%)

было установлено вовлечение в опухолевый процесс легочной артерии (ЛА). Среди 184 пациентов с доказанными признаками вовлечения легочной артерии в патологический процесс у 125 (67,9%) установлена I–III стадии РЛ. У остальных — 59 пациентов (32,1%), выявлены отделенные метастазы и радикальные хирургические методы лечения проведены не были. В группе пациентов с I–III стадией РЛ хирургическое лечение выполнено у 51 из 125 (40,7%) пациента.

Результаты. При отсутствии метастатического поражения в регионарных лимфоузлах (дескриптор N0) радикальные операции проведены 7 из 125 (5,6% или 13,7% от прооперированных) пациентам с РЛ с вовлечением ЛА в патологический процесс. Средний возраст составил $64,01 \pm 7,77$ лет, все лица мужского пола. Средняя продолжительность жизни среди пациентов с критерием N0 в исследуемой группе, которым выполнены оперативные вмешательства, составила $1103,8 \pm 123,4$ дня.

Среди пациентов ($n = 40$) с РЛ с вовлечением ЛА в сочетании с наличием метастазов в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных прикорневых лимфоузлах и внутрилегочных узлах (дескриптор N1) 27 из 51 (52,9%) выполнено оперативное вмешательство. Средний возраст составил $65,06 \pm 8,17$ лет, все лица мужского пола. Средняя продолжительность жизни среди прооперированных пациентов с критерием N1 составила $1513,7 \pm 212,0$ дня. Метастазы в ипсилатеральных средостенных и/или субкаринальных лимфоузлах, что соответствует критерию N2 по клинической классификации TNM установлены у 63 из 125 (50,4%) пациентов исследуемой группы. Из них радикальные операции проведены только 17 из 51 (26,9%). Средний возраст пациентов составил $63,53 \pm 6,43$ года. Средняя продолжительность жизни пациентов с дескриптором N2 при выполнении оперативного вмешательства составила $872,7 \pm 116,7$ дня.

Дескриптор N3 установлен в 15 из 125 анализируемых случаев (12%). Оперативное лечение не проводилось. Средняя продолжительность жизни составила $190,6 \pm 43,7$ дней.

Заключение. Поражение средостенных и/или субкаринальных лимфоузлов при инвазии опухоли в легочную артерию в случаях выявления рака легкого приводит как к снижению средней продолжительности жизни после операции, так и уровню операбельности пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЛЕГКОГО В БРЕСТСКОМ РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

А. М. Шестюк¹, А. С. Карпицкий¹, И. Н. Пискунович²

Место работы: 1. УЗ «Брестская областная клиническая больница», Брест, Республика Беларусь; 2. УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», Брест, Республика Беларусь

Эл. почта: shestuk@gmail.com

Цель. Оценка уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями легкого среди населения Брестского региона Республики Беларусь.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 2365 случаев рака легкого (РЛ), выявленных с 2021 по 2024 годы на территории Брестской области Республика Беларусь. В Брестской области проживают 1299912 человек (на 1 января 2025 года). Исходные данные для анализа включали в себя такие переменные как возраст, пол, гистологическая принадлежность опухоли, стадия развития опухолевого процесса, виды оперативных вмешательств.

Результаты. В среднем в Брестском регионе регистрируется 591 случай РЛ в год (527 — в 2021 г., 644 — в 2022, 638 — в 2023 г., 556 — в 2024 г.). Уровень заболеваемости населения РЛ в Брестской области 40,54/10/0000.

Среди заболевших РЛ за этот период было 1868 (78,9%) пациентов мужского и 497 (21,1%) — женского пола. Максимальные уровни заболеваемости РЛ (на оба пола) наблюдались в возрастной группе от 65 до 69 лет, а также — 70 лет и старше (206,0 и 199,8 на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

Среди заболевших пациентов с РЛ, выявленных в Брестской области, отношение смертности к заболеваемости в 2021 году составила 72,5%, в 2024 году — 71% от числа впервые поставленных на учет.

С I стадией РЛ с 2021 по 2024 года выявлено 448 человек (18,9%), второй — 283 (11,9%), третьей — 798 (33,7%), четвертой — 754 (35,5%). Таким образом, при первичной регистрации РЛ запущенные формы заболевания, которыми являются 3 и 4 стадии встречаются у 69,2% пациентов. За изучаемый период времени радикально прооперировано 614 человека (25,9%), которым выполнены оперативные вмешательства такие как: лобэктомия — у 504 (82,1%), билобэктомия — у 38 (7,1%), пневмонэктомия — у 72 (10,8%) пациентов. Морфологическая верификация достигнута у 2007 из 2365 человек (84,8%). Гистологические типы опухолей в группах были представлены плоскоклеточным раком у 1368 (68,1%), аденокарциномой — у 499 (24,8%), другими формами злокачественных неоплазий — у 140 (7,1%).

Заключение. Таким образом, по результатам анализа заболеваемости раком лёгких населения Брестского региона в целом зафиксировано улучшение показателей, однако сохраняется существенный перевес запущенных форм у пожилых людей, что уменьшает возможности для радикального хирургического лечения.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Кучевская, О.А. Стативко, И.А. Покатаев, А.Р. Ясиева,
А.А. Лисаева, Т.Г. Антонова, В.Н. Галкин

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая боль-
ница имени С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: olesya.kuchevskaya@mail.ru

Цель. Оценить эффективность применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) без драйверных мутаций в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включались пациенты с метастатическим НМРЛ, которые получали моноиммунотерапию или комбинированную химиоиммунотерапию в период с 2018 по 2024 гг. на базе Онкологического центра № 1 ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

Результаты. В исследование включены 190 пациентов, из них 146 (76,8%) мужчин, медиана возраста 66 лет. Исходно метастатический процесс диагностирован у 67,9%. На момент начала лечения 14,7% пациентов имели метастатическое поражение головного мозга, функциональный статус 17% пациентов оценен как ECOG 2. Аденокарцинома верифицирована у 97 (51,1%) пациентов, плоскоклеточный рак — у 85 (44,7%), другие гистологические подтипы у 8 (4,2%) пациентов. Уровень экспрессии PD-L1 был определен у 117 (61,6%) пациентов (гиперэкспрессия $\geq 50\%$ — у 37 (31,6%), отрицательный статус PD-L1 у 41 (35%) пациентов).

Большинство пациентов (166; 87%) получали комбинированную химиоиммунотерапию. При медиане наблюдения 20,8 месяца медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП) составила 13,9 месяца (95% ДИ 9,7–18,1), медиана общей выживаемости (МОВ) — 25,4 месяца (95% ДИ 21,1–29,7) во всей популяции. Различий в ВБП не наблюдалось у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 в зависимости от применения моноиммунотерапии или комбинированных режимов ($p = 0,46$). Использование комбинации ипилиумаба с ниволумабом с двумя курсами химиотерапии не показало значимого преимущества в отношении ВБП по сравнению с другими комбинациями у пациентов с негативным или неизвестным статусом PD-L1 ($p = 0,99$).

Заключение. Назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа демонстрирует эффективность в широкой популяции пациентов с метастатическим НМРЛ в ре-

альной клинической практике. В подгруппе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 отсутствует выигрыш от назначения комбинированной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ

Е.И. Зинченко^{1,2}, Д.Л. Фатеева², В.Г. Пищик^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: daria.l.fateeva@mail.ru

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с редкими опухолями легких.

Материалы и методы. Проведено сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование историй болезни 593 пациентов после лечебных резекций легких по поводу первичных новообразований, выполненных с 2010 по 2024 гг. в СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова одной хирургической командой.

Во всех случаях выполнялось иммуногистохимическое исследование, после которого из 593 были выявлены 113 (19,1%) пациентов с редкими опухолями легких.

Отбор пациентов и формулировка диагноза проводились согласно классификации опухолей легкого ВОЗ (2015) и принципам RARE CARE Project. Редкой считалась опухоль, встречающаяся менее чем у 6 на 100 000 человек в год.

Средний возраст пациентов — $55,1 \pm 3,2$ года. Мужчины и женщины в группе исследования встречались почти поровну: 58 мужчин (51,3%) и 55 женщин (48,7%).

Результаты. В исследуемой группе чаще всего встречались эпителиальные опухоли ($n = 86$; 76,1%), реже — мезенхимальные ($n = 24$; 21,2%), в единичных случаях — лимфо-пролиферативные ($n = 3$; 2,7%).

Среди эпителиальных опухолей самая частая — атипичный карциноид ($n = 41$; 36,3%), среди мезенхимальных — миофибробластическая опухоль ($n = 6$; 5,3%), среди лимфо-пролиферативных — MALT-лимфома ($n = 2$; 1,8%).

Распределение по морфологическому коду характера новообразований (ICD-O Code): 85% злокачественных опухолей (/3), 8,8% с неопределенным потенциалом злокачественности (/1), 6,2% доброкачественных (/0).

Лишь 28 (24,8%) пациентам был верифицирован точный диагноз до операции. Пяти пациентам при биопсии был установлен неверный диагноз, который изменился после операции, а 4 из 7 срочных интраоперационных гистологических исследований были ошибочными, что потребовало в одном случае выполнения повторной операции с расширением объема резекции.

Большинство пациентов ($n = 98$; 86,7%) были оперированы из видеоторакоскопического (ВТС) доступа. При этом анатомические резекции с лимфатической диссекцией были выполнены 91 (80,6%) пациенту. Атипичные резекции выполнялись по поводу карциноидов и low-grade сарком. Все резекции были выполнены в пределах здоровых тканей с морфологически чистым краем (R0). 30- и 90-дневной летальности не было.

Заключение. Редкие опухоли легких — неоднородная группа, сложная для диагностики на любом из этапов. При анализе регистров редкие опухоли встречаются часто, что не всегда бывает адекватно оценено. Пункционная биопсия и срочное гистологическое исследование недостаточно эффективны. В ряде случаев для группы редких опухолей достаточно ВТС резекции легких в пределах здоровых тканей (R0), которая может стать не только диагностическим, но и лечебным вмешательством. При определении по данным планового иммуногистохимического исследования опухоли с высоким потенциалом злокачественности показана повторная ВТС анатомическая резекция с лимфатической диссекцией.

ОПРАВДАНОСТЬ ОТКРЫТЫХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКОГО У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО СТАРШЕ 70 ЛЕТ

И. В. Мосин, А. Г. Павлов, И. В. Комаров, В. О. Корчагин,
А. А. Боровков, С. М. Нуралиев

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: ivmosin@mail.ru

Цель. Оценить возможность выполнения открытых резекций легких у пациентов пожилого возраста и факторы влияющие на риски операции.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 153 пациента с раком легкого пожилого возраста от 70 до 87 лет, перенесших открытые расширенные резекции легких в нашем учреждении. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от ЖЕЛ и ОФВ1 и степени коморбидности: первая группа — показатели ЖЕЛ и ОФВ1 меньше 70% и степень коморбидности по Чарльсону выше 5 и вторая группа — показатели ЖЕЛ и ОФВ1 больше 70% и степень коморбидности меньше 5. На основании этих показателей рассчитывался биологический возраст, который во второй группе был меньше хронологического. Мужчин было 78, женщин — 75. Лобэктомия выполнена у 137 (89,6%) пациентов, анатомическая сегментэктомия у 11 (7,1%) и пневмонэктомия у 5 (2%). Аденокарцинома легкого диагностирована у 102 (67%) пациентов, плоскоклеточный рак у 40 (26%) и нейроэн-

докринная опухоль у 11 (7%). Метастазы в регионарные лимфатические узлы N1 выявлены у 16% и в средостенные узлы N2 — 9%. Распределение больных по стадиям: I стадия — у 91 (59,5%) пациента, II стадия — у 38 (23,5%) и III стадия — у 24 (15,7%).

Результаты. Послеоперационные осложнения были выявлены у 7 (4,6%) и не зависели от хронологического возраста. В послеоперационном периоде умер один пациент от развития ТЭЛА. Частота рецидивов за 5 лет при I стадии составила 15%, общая выживаемость 75%, при II стадии частота рецидивов составила 25%, общая выживаемость — 65%, а при III стадии частота рецидивов составила 32%, а общая выживаемость — 38%. При метастазах в лимфатические узлы N2 5 летняя безрецидивная выживаемость составила 11%, а общая выживаемость — 14%.

Заключение. Деление пациентов по возрастам — условная классификация. Биологический возраст — это основной показатель реального состояния организма, который складывается из показателей ЖЕЛ и ОФВ1 и индекса коморбидности по Чарльсону. Пожилые пациенты с хорошим функциональным статусом успешно переносят открытые резекции при раке легкого.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОИМУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Г. К. Исаева, М. И. Андриевских, О. В. Берсенёва,
К. А. Шубина, Д. К. Таскина, А. А. Ерыгина, В. А. Мальцева,
Я. В. Бахарева

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: galiya.isaeva.1989@mail.ru

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации химиотерапии (атезолизумаб бевацизумаб карбоплатин паклитаксел (АБКП)) в терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), а также осуществить поиск оптимальной популяции пациентов, для которых данная схема была бы наиболее эффективной в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских записей 95 пациентов, получавших терапию комбинацией атезолизумаб бевацизумаб карбоплатин паклитаксел (АБКП)) в ГАУЗ «ЧОКЦОияМ» с января 2020 по август 2025 гг.

Результаты. Медиана возраста у 95 пациентов составила 62,8 лет (диапазон, 38–85). Медиана длительности терапии АБКП составила 10,2 месяца. Контроль над заболеванием (частичный ответ или стабилизация) достигнут в 79% (75) случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 15,1 месяцев (95% довери-

тельный интервал: 12,23–20,13). Медиана ВБП у пациентов с метастазами в головной мозг составила 20,03 месяцев (95%ДИ: 7,47–40,70). Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута.

Заключение. Рак легкого как одна из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения в силу высокой распространенности и частоты летальных исходов требует внедрения в реальную клиническую практику инновационных схем терапии, которые позволят увеличить показатели выживаемости и снизить одногодичную летальность от этого заболевания.

В исследовании продемонстрировано, что терапия АБКП показывает высокую противоопухолевую эффективность в реальных клинических условиях у пациентов с распространенным НМРЛ, у которых частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования/общая выживаемость (ВБП/ОВ) были эквивалентны или превосходили те, которые наблюдались в исследовании IMpower150. Подгрупповой анализ показал, что пациенты с метастазами в головной мозг могут получить клиническое преимущество от этой комбинированной терапии. Комбинация АБКП характеризуется приемлемым профилем безопасности при очень низкой частоте иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ). Полученные нами данные позволяют рассмотреть терапию комбинацией АБКП как эффективную стратегию в лечении распространенного НМРЛ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А.А. Коробейникова, П.К. Козлова, Т.С. Геращенко,
А.А. Хозяинова, Р.С. Воробьев, Е.О. Родионов, О.В. Панкова,
В.М. Перельмутер, Е.В. Денисов

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

Эл. почта: shegolmay@gmail.com

Цель. Рак легких является основной причиной смертности в большинстве стран ввиду высокой частоты отдаленных метастазов и рецидивов. Маркеры, на основе которых возможно было бы предсказывать риск прогрессирования рака легких, не известны. Целью исследования был сравнительный анализ соматических генетических нарушений у больных НМРЛ с рецидивами и без таковых.

Материалы и методы. В исследование включены 94 больных НМРЛ с локальными рецидивами ($n = 20$) и без них ($n = 74$). ДНК выделяли из свежезамороженных образцов опухоли легкого и периферической крови больных НМРЛ и проводили подготовку полноэкзомных библиотек с помощью набора SureSelect XT Human All Exon v. 7 и 8. Секвени-

рование осуществляли на приборах NextSeq 500, NextSeq 2000 и Genolab M. Обработку данных секвенирования выполняли с использованием пайплайна GATK. Mutect2 использовали для поиска SNP, инструмент CNVkit — для поиска aberrаций числа копий ДНК. С помощью инструмента IntOGen выделяли гены-драйверы канцерогенеза, характерные для различных злокачественных новообразований. Статистический анализ проводили с помощью IBM SPSS Statistics 20. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с рецидивами чаще встречались однонуклеотидные замены в генах-драйверах канцерогенеза ATR, ABCC4, MGA, KAT6B, IRS4, TET2, CHD4, CREM, FAT2, амплификации хромосомных регионов 1p22.3, 1p31.3, 3q23, 12q24.31, 16q12.1, и делеции 10q22.2 и 15q14 по сравнению с больными без рецидивов ($p < 0,05$). Нарушения в генах ATR (ОШ = 5,353, 95% ДИ 3,487–8,218, $p = 0,008$), MGA (ОШ = 5,111, 95% ДИ 3,377–7,735, $p = 0,043$) и IRS4 (ОШ = 5,353, 95% ДИ 3,487–8,218, $p = 0,0085$) были связаны с высокой вероятностью развития рецидивов НМРЛ.

Заключение. Таким образом, нарушения в генах ATR, MGA и IRS4 могут быть причиной рецидивирования НМРЛ. Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 20-75-10060).

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКИХ

И.Ю. Логинова, О.В. Каменская, А.П. Петров, А.С. Клиникова, С.С. Поротникова, М.К. Никитин

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. Акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Эл. почта: i_loginova@meshalkin.ru

Цель. Оценить влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с раком легких.

Материалы и методы. В исследование включены 132 пациента в возрасте $66 \pm 7,3$ лет, поступившие для хирургического лечения рака легкого. Объем вмешательства определялся индивидуально. Видеоторакоскопическая лобэктомия пораженного легкого в 2,3% случаях сочеталась с торакомиопластикой, в 1,5% случаях с резекцией пораженных ребер, в одном случае с бронхопластикой. При поступлении в стационар всем пациентам была проведена оценка функции внешнего дыхания. Диагноз ХОБЛ устанавливался пульмонологом в соответствии с критериями GOLD COPD 2023.

Результаты. Изучаемая группа пациентов была разделена на 2 группы в зависимости от наличия сопутствующей

щей ХОБЛ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям и наличию прочей сопутствующей патологии.

Параметры функции внешнего дыхания закономерно отличались: в группе ХОБЛ нарушение бронхиальной проходимости ($ОФВ1 < 80\%$ от должного) зарегистрировано в 83% случаев, снижение газообменной функции легких — в 26%. При этом у 16% пациентов с ХОБЛ уровень диффузионной способности легких был снижен менее чем на 45% от должного. У пациентов без сопутствующей ХОБЛ значимых нарушений бронхиальной проходимости выявлено не было, однако снижение диффузионной способности легких было зарегистрировано в 16% случаев ($p = 0,001$), в том числе 4% с выраженным нарушением легочного газообмена ($p = 0,023$).

Течение госпитального периода в 1,5% случаях осложнилось фиброателектазом доли легкого в группе пациентов с ХОБЛ ($p = 0,153$). Госпитальная летальность составила 1,5%, длительность госпитализации $11 \pm 2,7$ суток, без достоверных отличий между группами.

Несмотря на преобладание в группе с ХОБЛ пациентов с нарушением легочного газообмена, наличие сопутствующей ХОБЛ не показало значимого влияния на характеристики госпитального периода, тогда как снижение диффузионной способности легких менее чем на 45% от должного было ассоциировано как с увеличением длительности госпитализации ($ОШ 1,68$; 95% ДИ 1,23–3,64; $p = 0,022$), так и с увеличением риска летальности ($ОШ 2,41$; 95% ДИ 1,89–3,45; $p = 0,001$).

Заключение. ХОБЛ с выраженным нарушением легочного газообмена зарегистрировано у 16% пациентов с раком легкого. Уровень диффузионной способности легких менее чем 45% независимо от сопутствующей патологии повышает риск неблагоприятного исхода хирургического лечения рака легкого.

ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ БИЛАТЕРАЛЬНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

И. Ю. Земцова, М. А. Атюков, А. С. Петров,
О. А. Жемчугова-Зеленова

Место работы: СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: zemtsova2908@gmail.com

Цель. Оценка возможности и безопасности выполнения последовательных билатеральных анатомических резекций при раке легкого из видеоторакоскопического (ВТС) и торакотомного доступов путем изучения ближайших

и отдаленных результатов, а также выявление факторов, влияющие на течение послеоперационного периода.

Материалы и методы. Из 725 больных, которым были выполнены анатомические резекции легких на базе Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии (ЦИПИТХ) СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» в период с 2014 по 2024 годы в ретроспективное исследование включены 20 пациентов, которым выполнены последовательные билатеральные анатомические резекции легких. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от хирургического доступа, использованного во время первой операции: группа № 1 включала больных, которым первая операция выполнена из торакотомного доступа ($n = 5$), группа № 2-больных, которым первая операция выполнена видеоторакоскопически ($n = 15$). Исследуемые группы были однородны по полу, возрасту, стажу курения, индексу массы тела, сопутствующей патологии, функциональным параметрам, объемам анатомических резекций легких и стадиям заболевания. Оперативное вмешательство включало анатомическую резекцию легкого с отдельной обработкой сосудов и бронхов и ипсилатеральную систематическую лимфодиссекцию.

Результаты. В исследуемых группах были получены статистически значимые различия в объеме интраоперационной кровопотери. В группе больных, которым первая операция выполнена из торакотомного доступа, отмечено большое количество послеоперационных осложнений после операции на контрлатеральном легком. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов из группы № 1 и № 2 составила 60% и 80%, соответственно. Показатели функции внешнего дыхания через три месяца после операции соответствовали предоперационным прогнозам, а их снижение не зависело от использованного варианта хирургического доступа. В сравнении с пациентами, перенесшими стандартную одностороннюю резекцию легкого, выполнение билатеральной анатомической резекции легкого не сопровождалось увеличением количества «больших» осложнений, однако отмечено увеличение частоты продленного сброса воздуха (26% против 6%; $p < 0,05$).

Заключение. Выполнение последовательных билатеральных анатомических резекций легких возможно и безопасно при тщательном предоперационном обследовании пациентов с оценкой функциональных резервов кардио-респираторной системы. ВТС технологии позволяют добиться снижения частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде. Использование ВТС доступов для выполнения анатомических резекций легких, кроме прочих известных преимуществ, дает возможность относительно безопасного выполнения анатомической резекции контрлатерального легкого в случае необходимости.

Функциональный статус пациентов по шкале ECOG 2–3 балла имели 36% в группе ЕС и 30% в группе ЕС Атезо; 4 балла — один пациент в группе ЕС Атезо.

В группе ЕС 53% больных имели 4 стадию заболевания (AJCC), в группе ЕС Атезо — 73%. Факторы неблагоприятного прогноза, такие как метастатическое поражение головного мозга (10% и 15%), печени (23% и 25%), костей (23% и 31%) отмечены в группах ЕС и ЕС Атезо соответственно. Частота объективного ответа составила 65% и 74% в когортах химиотерапии и химиоиммунотерапии. Медиана времени без прогрессирования (ВВП) 7 месяцев (95% ДИ 5,8–8,2) в группе ЕС и 6 месяцев (95% ДИ 5,3–6,6) в группе ЕС Атезо, $p = 0,22$.

Медиана общей выживаемости (ОВ) была достоверно выше в группе ЕС Атезо — 13 месяцев (95% ДИ 10,9–15,0) против 10 месяцев (95% ДИ 8,4–11,6) в группе ЕС, $p = 0,03$; отношение рисков 0,74 (95% ДИ 0,62–0,98), $p = 0,04$.

В группе ЕС Атезо 36% пациентов получили химиотерапию с последующим добавлением к схеме лечения иммунопрепарата. При назначении Атезолизумаба с первого цикла терапии медиана ОВ была составила 18 месяцев (95% ДИ 9,5–26,5) против 10 месяцев (8,1–11,9), $p = 0,01$ при назначении со второго и последующих циклов.

Профиль токсичности химиотерапии был схож в обеих группах. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) всех степеней (1–4) зарегистрированы у 10% в группе ЕС Атезо, клинически значимые ИОНЯ (3–4 степени) развились у 3,7% пациентов. Наиболее часто встречался тиреоидит (6,4%) и кожная токсичность (2,3%).

Заключение. Результаты оказались сопоставимы с регистрационным исследованием, несмотря на включение в исследуемую когорту пациентов со статусом ECOG ≥ 2 , более высокой частотой метастатического поражения головного мозга и отсроченным назначением иммунопрепарата у части больных.

В условиях реальной клинической практики назначение химиоиммунотерапии ЕС Атезо в первой линии лечения распространенного мелкоклеточного рака легкого ассоциировано с улучшением общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией ЕС.

■ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ РАКА ЖЕЛУДКА

М. И. Рогозянская

Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр», Воронеж, Россия

Эл. почта: marinamurawjewa@gmail.com

Цель. Изучить роль показателей гемограммы и гематологических индексов в прогнозировании течения рака желудка (РЖ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 85 больных РЖ I–III стадий. На первом этапе всем пациентам выполнена радикальная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 со спленэктомией или без спленэктомии, при наличии показаний проводилась адъювантная химиотерапия по схеме XELOX/FOLFOX. Медиана наблюдения составила 64 месяца.

Результаты. Значимые гематологические предикторы прогрессирования РЖ — снижение уровня лейкоцитов ниже $3,9 \times 10^9/\text{л}$ (относительный риск (ОР) 12,33; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,21–125,71; $p = 0,007$) и СОЭ ниже 4,5 мм/ч (ОР 4,56; 95% ДИ: 1,16–17,90; $p = 0,046$) до начала противоопухолевого лечения. На основании полученных результатов разработан новый гематологический индекс — ТЭО — отношение абсолютного числа тромбоцитов к СОЭ. Индекс демонстрирует высокую эффективность в прогнозировании генерализации РЖ ($\text{AUC} \pm \text{SE} = 0,733 \pm 0,097$; 95% ДИ: 0,543–0,924; $p = 0,025$), превышение порогового значения ТЭО выше 50 (чувствительность 55,6%; специфичность 91,7%, $J = 0,473$) ассоциировано с высоким риском прогрессирования РЖ (ОР 6,67; 95% ДИ: 2,40–18,54; $p < 0,0001$).

ТЭО — независимый предиктор безрецидивной выживаемости больных РЖ в однофакторном (HR 3,02; 95% ДИ: 1,56–5,84; $p = 0,001$) и многофакторном регрессионном анализе Кокса (HR 3,62; 95% ДИ: 1,76–7,44; $p < 0,001$). Кривые Каплана — Майера демонстрируют преимущества в безрецидивной выживаемости пациентов со значениями ТЭО ниже 50 до лечения — 75,5 месяцев (95% ДИ: 71,3–79,8) по сравнению с пациентами группы риска (ТЭО выше 50) — 47,5 месяцев (95% ДИ: 27,6–67,4) ($p < 0,001$).

Включение гематологических предикторов (уровня лейкоцитов и индекса ТЭО) в прогностические модели повышает точность прогнозирования генерализации РЖ на обучаемой выборке с 77,5% (чувствительность 30%, специфичность 90,2%; R2 Нэйджелкерка = 0,261; $p < 0,0001$) до 94,3% (чувствительность 66,7%, специфичность 98,3%; R2 Нэйджелкерка = 0,557; $p < 0,0001$).

Заключение. Использование пороговых значений показателей гемограммы и индекса ТЭО позволяют оценить риск прогрессирования РЖ на этапе планирования лечения, что способствует реализации персонализированного подхода в терапии РЖ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИДРОКСИХЛОРОХИНА, МЕТОТРЕКСАТА, КАПЕЦИТАБИНА И БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ KRAS-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ В 3 И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ

А.А. Мусаелян^{1,2}, Е.П. Дыкин², С.В. Одинцова^{1,2}, И.А. Зарембо¹, С.В. Орлов^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ООО «ЕвроСити-Клиник», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: a.musaelyan8@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и безопасность гидроксихлорохина в комбинации с метотрексатом, капецитабином и бевацизумабом при химиорефрактерном метастатическом КРР (мКРР) с мутацией KRAS.

Материалы и методы. Исследование включало 14 пациентов с мКРР с мутацией в гене KRAS и отсутствием микросателлитной нестабильности, у которых наблюдалась прогрессирование заболевания после как минимум двух линий терапии. Предыдущее лечение должно было включать оксалиплатин- и иринотекан-содержащие режимы в сочетании с антиангиогенной терапией. Пациенты получали гидроксихлорохин (600 мг/сутки), метотрексат (5 мг/сутки дважды в неделю), капецитабин (1000 мг/м² дважды в сутки в течение 14 дней каждые 3 недели), бевацизумаб (7,5 мг/м² каждые 3 недели).

Результаты. Медиана наблюдения составила 11,0 месяцев (95% ДИ, 8,4–26,7 месяца). Медиана возраста — 56 лет (диапазон: 48–75), 64,3% — женщины, у 35,7% пациентов ECOG составлял 0. Метастазы в печени имелись у 85,7% пациентов (12/14), перитонеальный карциноматоз — у 50% пациентов (7/14). Медиана ранее проведенных линий лечения — 4,5 (диапазон: 3–6). 42,9% (6/14) пациентов ранее получали регорафениб. Частота объективных ответов составила 21,4% (3/14), при этом у 2 пациентов наблюдался частичный ответ, а у 1 — полный ответ. Комбинированная терапия обеспечила частоту контроля заболевания в 71,4% (10/14) случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования для гидроксихлорохина в комбинации с метотрексатом, капецитабином и бевацизумабом составила 5,6 месяцев (95% ДИ, 3,6–6,5 месяцев), медиана общей выживаемости — 12,8 месяцев (95% ДИ, 7,6–14,2 месяцев). Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, наблюдались в 71,4% (10/14) случаев, с 3 степени и выше — у 5 пациентов (35,7%). Наи-

более частыми НЯ ≥ 3 степени были диарея (40%; 2/5) и нейтропения (40%; 2/5).

Заключение. Новый комбинированный подход продемонстрировал противоопухолевую активность и хорошо переносимый профиль безопасности при KRAS-позитивном рефрактерном мКРР.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ROC-АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА И ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

А.Н. Редькин, М.И. Рогозянская

Место работы: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: redkin2@yandex.ru

Цель. Оптимизировать выбор объема хирургического вмешательства при РЖ путем сравнительного анализа диагностической ценности интраоперационной оценки, эндосонографии (ЭУЗИ) и ПЭТ-КТ/КТ с КУ в определении глубины инвазии (Т) и метастазирования в лимфоузлы (N)

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 399 протоколов операций гастрэктомии у пациентов с раком желудка II–III стадий с последующим патоморфологическим исследованием удаленных препаратов. Среди пациентов было 64% мужчин и 36% женщин, средний возраст составил $64,9 \pm 6,4$ года. Для оптимизации выбора объема операции проведен сравнительный анализ диагностической ценности различных методов: интраоперационной ревизии, эндосонографии (ЭУЗИ) и ПЭТ/КТ с КУ. Референтным стандартом служили результаты гистологического исследования. Для реализации цели исследования использовался ROC-анализ, который отражает зависимость чувствительности теста от вероятности ложноположительных результатов. Информативность теста определяли площадью под кривой (AUC): чем ближе значение AUC к 1, тем эффективнее метод. Для интерпретации результатов использовалась стандартная градация: 0,9–1,0 — отличное качество; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное. **Результаты.** ЭУЗИ показало высокую точность (78%) в определении глубины инвазии (Т3–4), превосходя интраоперационную оценку (58%).

ПЭТ-КТ продемонстрировала лучшую специфичность (90%) в выявлении метастазов в лимфоузлы (ЛУ). ROC-анализ: AUC для ЭУЗИ и ПЭТ-КТ — 0,76 (хорошее качество), для интраоперационной оценки — $< 0,6$. В группе только с интраоперационной оценкой (214 протоколов) распространенность переоценена у 75 пациентов, в результате 62 спленэктомии выполнены необоснованно (при гисто-

логическом исследовании Т34 не подтверждено, метастазы в 10 группе ЛУ не обнаружены). Распространенность частично недооценена у 23 пациентов, но операции выполнены в полном объеме.

Заключение. 1. Предоперационная оценка глубины инвазии и состояния регионарных ЛУ с помощью ЭУЗИ и ПЭТ/КТ демонстрирует значительное преимущество перед только интраоперационной ревизией. 2. Более широкое использование этих методов диагностики позволяет существенно снизить количество необоснованных спленэктомий и минимизировать риск послеоперационных осложнений. 3. Полученные данные могут быть основанием для корректировки действующих клинических рекомендаций с учетом возможностей современной лучевой диагностики для персонализации хирургического лечения рака желудка.

ПОЛИПЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, РЕКТОСИГМОИДНОГО ОТДЕЛА И ПРЯМОЙ КИШКИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛИЗАЦИИ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ (НА ПРИМЕРЕ ЖИТЕЛЕЙ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2024 ГОД)

Д. А. Овчинникова

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

Эл. почта: darya_ovchinnikova_1995@mail.ru

Цель. Изучить заболеваемость населения Курской области полипами ободочной кишки, ректосигмоидного отдела и прямой кишки; выявить отделы с частым поражением и морфологические варианты с целью составления плана онкоскрининга.

Материалы и методы. Проанализировано 523 гистологических заключения пациентов с полипами толстого кишечника по данным ОБУЗ ОПБ КЗ КО за 2024 год.

Результаты. Доля женщин в структуре заболеваемости полипами ободочной кишки, ректосигмоидного отдела и прямой кишки составила 54% (282 случая), мужчин — 46% (241 случай). В группе женщин лидирует возрастная категория 70–79 лет — 37% (105 случаев заболеваемости полипами толстого кишечника), средний возраст пациенток — 74 года; на втором месте группа 60–69 лет — 34% (96 случаев), средний возраст пациенток — 66 лет; на третьем месте группа 50–59 лет — 12,4% (35 случаев), средний возраст пациенток — 54 года. У мужчин на первом месте группа 60–69 лет — 39% (94 случая заболеваемости полипами толстого кишечника), средний возраст пациентов — 65 лет; на втором месте группа 70–79 лет — 32% (76 случаев), средний возраст пациентов — 74 года; на третьем месте, как и в группе женщин, группа 50–59 лет — 20% (47 случаев), средний возраст пациентов — 55 лет.

У женщин полипы локализуются в слепой кишке в 5,7% случаев, у мужчин — в 4,7% случаев; в восходящей ободочной кишке — в 6,6% в обеих группах; в печеночном изгибе — в 1% в обеих группах; в поперечной ободочной кишке — в 4,7% у женщин и в 7% у мужчин; в селезеночном изгибе — в 1% в обеих группах; в нисходящей ободочной кишке — в 4,4% у женщин и в 7% у мужчин; в сигмовидной кишке — в 43% у женщин и 47% у мужчин; в ректосигмоидном отделе — в 7% у женщин и 6% у мужчин; в прямой кишке — в 26% случаев у женщин и в 20% у мужчин. Из редких локализаций — аппендикс и баугиниевая заслонка.

Среди морфологических подтипов выявлены тубулярная аденома низкой степени злокачественности в 56% случаев у женщин и в 51% случаев у мужчин, тубулярная аденома высокой степени злокачественности — 1,9% и 3% соответственно, тубулярная аденома низкой и высокой степени злокачественности в одном препарате — 3,8% и 1,4% соответственно, тубуло-ворсинчатая аденома низкой степени злокачественности — по 23% в обеих группах, тубуло-ворсинчатая аденома высокой степени злокачественности — 0,6% и 0,7% соответственно, тубуло-ворсинчатая аденома с дисплазией низкой и высокой степени злокачественности — 0,9% и 2% соответственно, гиперпластический полип — 5% и 5,8% соответственно. Среди редких подтипов: ворсинчатая аденома, зубчатая аденома, тубуло-виллезная аденома, фибропапиллома, аденоматозный полип.

Заключение. Группы риска по возрасту возникновения заболевания как среди женщин, так и мужчин: 50–59, 60–69, 70–79 лет. Наиболее распространенной локализацией полипов является сигмовидная кишка, за ней следует прямая кишка. Среди морфологических подтипов лидирует тубулярная аденома низкой степени злокачественности.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ В УСЛОВИЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

О. В. Овчинникова, В. А. Комиссарова, Д. А. Стоян,
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: olya-ovchinnikova-2000@mail.ru

Цель. Оценить эффективность динамического наблюдения (ДН) пациентов, относящихся к группе повышенного риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в условиях

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»(КККОД).

Материалы и методы. Пациенты, соответствующие критериям группы повышенного риска, были отобраны по результатам пилотного проекта по скринингу рака печени, проведенного в Красноярском крае в 2024 году. В группу вошли лица в возрасте 40–70 лет с подтвержденной степенью фиброза F3-F4 и продолжительностью цирроза не менее 5 лет, имевшие повышенный уровень онкомаркеров (альфа-фетопrotein (АФП) и/или белка, индуцируемого дефицитом витамина К-2 (PIVKA-II)), но без верифицированной ГЦК по данным МРТ с гепатотропным контрастом. Проведение ДН включало оценку уровня АФП и УЗИ органов брюшной полости, проводимых с интервалом в три месяца, что превышает кратность, прописанную в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. №168-н.

Результаты. Под ДН находилось 177 пациентов группы повышенного риска. В период с января по июнь 2025 года пациенты проходили ДН от одного до трех раз в зависимости от последнего посещения КККОД, но с кратностью раз в три месяца. Уровень АФП оказался повышен у 34,2% пациентов, на УЗИ зарегистрированы изменения, подозрительные в плане ГЦК, у 15,7% пациентов, тогда как преобладали диффузные и цирротические изменения печени (61,2%). За отчетный период зарегистрировано 3 новых случая ГЦК. Текущие мероприятия по ДН продолжаются.

Заключение. Исследование продемонстрировало значительную роль ДН в обнаружении ГЦК у пациентов повышенной группы риска. Изменение кратности обследования позволило эффективно контролировать состояние здоровья указанных категорий пациентов и своевременно выявлять потенциально опасные изменения в печени. Вместе с тем полученные результаты требуют дальнейшей интерпретации и сравнения с эффективностью пилотной программы по скринингу ГЦК для оптимального выбора интервала и методики последующего наблюдения.

ВЫСОКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СЛЮНЕ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Е.И. Дьяченко, Л.В. Бельская

Место работы: ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», Омск, Россия

Эл. почта: a.dyachenko@omgpu.ru

Цель. Онкологические заболевания сопровождаются нарушением антиоксидантной защиты, окислительным стрессом и увеличением цитокиновой активности, что приводит к избыточному образованию активных форм кислорода, продуктов липопероксидации и окислительной

модификации белков. Избыточное образование ММ280, ММ254, триеновых конъюгатов, азометинов указывает на увеличение эндогенной интоксикации, что, в свою очередь, будет приводить к изменениям биохимического состава слюны. Целью работы является изучить возможности слюны для определения накопления продуктов эндогенной интоксикации у пациентов с КРР.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с КРР (n = 512, из них мужчин — 239 человек, средний возраст — 61 год, женщин — 273, средний возраст — 63 года) и контрольная группа (n = 971, из них 252 мужчины, средний возраст — 55 лет и 719 женщин, средний возраст — 51 год). У всех добровольцев до начала лечения собирали образцы слюны и определяли содержание среднемолекулярных токсинов (ММ254 и ММ280), продуктов липопероксидации (триеновых конъюгатов и азометинов) и активность каталазы.

Результаты. Показатели эндогенной интоксикации, обусловленной распадом белков, выраженные в количестве средних молекул ММ254 и ММ280 в слюне при КРР, статистически значимо увеличиваются у женщин на ранних стадиях заболевания при отсутствии отдаленных метастазов (M0) (ММ254: 15,11%, p = 0,0124; ММ280: 18,39%; p = 0,0035), и отсутствии метастазирования в регионарные лимфатические узлы (N0) (ММ254: 16,77, p = 0,0056; ММ280: 24,43%, p = 0,0010), тогда как у мужчин только на стадии M0 (ММ254: 17,83%, p = 0,0410; ММ280: 20,54%, p = 0,0236). Наблюдается рост показателей липопероксидации у женщин при метастатическом поражении: M0 (азометины: 4,11%, p = 0,0003) vs. M1 (азометины: 7,83, p = 0,0000). При отдаленном метастазировании рост концентрации более токсичных азометинов в слюне выражен сильнее, чем триеновых конъюгатов: M0 (триеновые конъюгаты: 7,11%, p = 0,0000; азометины: 7,31%, p = 0,0000), M1 (триеновые конъюгаты: 6,03%, p = 0,0025; азометины: 13,60, p = 0,0000). Снижение активности антиоксидантного фермента каталазы у женщин наблюдается чаще, чем у мужчин. Так, подавленная активность каталазы у женщин отмечается на стадиях M0 (-11,83%, p = 0,0405), M1 (-32,81%, p = 0,0000), N0 (-14,83%, p = 0,0176), N1 (-24,45%, p = 0,0156), в то время как у мужчин только на стадии M1 (-21,75%, p = 0,0122).

Заключение. Высокое содержание среднемолекулярных токсинов в слюне при отсутствии отдаленных метастазов в регионарные лимфатические узлы и другие органы могут свидетельствовать о формировании преметастатических ниш за счет секретируемых опухолью факторов и внеклеточных везикул. Увеличение концентрации продуктов липопероксидации в слюне при метастазах может говорить о повреждении липидов цитоплазмы клеток, обусловленного увеличением окислительного стресса и активации цитокинов. Прогрессивное снижение активности каталазы также указывает на истощение антиоксидантной защиты по мере прогрессирования КРР, что приводит к накоплению продуктов эндогенной интоксикации.

ОПТИМИЗАЦИЯ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ В РАМКАХ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

П. А. Сакулин, М. В. Гуркина, Я. Э. Муравьев, Ю. В. Михеева,
В. В. Андриенко, С. Н. Колбахова, В. Ю. Преображенский

Место работы: ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

Эл. почта: sakulin.pavel@mail.ru

Цель. Определить эффективность персонализированного подхода в подборе физической реабилитации больных раком желудка в процессе периоперационного лечения и стационарного этапа реабилитации после проведенного оперативного лечения для сохранения дозоинтенсивности и повышения качества жизни пациентов с раком желудка.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с операбельным раком желудка, проходившие лечение в условиях ФГАУ НМИЦ ЛРЦ МЗ России. В исследование включено 120 пациентов, по 60 в основной и контрольной группах. Стадии: II стадия — 70%, III стадия — 30%. Локализация: 30% — опухоли гастроэзофагеального перехода, 30% — опухоли тела желудка, 20% — опухоли антрального отдела, 20% — прочие локализации.

Для основной группы на каждом цикле периоперационной химиотерапии проводились консультации реабилитолога и медицинского психолога, выполнялся подбор программы тренировок на основании проводимого функционального тестирования, эргоспирометрии с расчётом оптимальных значений ЧСС для занятий, подбор программы питания на основании оценки состава тела методом биологического импеданса. Для расчёта дополнительного питания использовалась формула 1,5 мг белка/кг веса. Список продуктов подбирался индивидуально с коррекцией на каждом цикле. Так же после проведенного оперативного лечения пациенты основной группы проходили курс реабилитационного лечения в условиях стационара с использованием методов физической реабилитации (ЛФК) с целью ускоренного восстановления и подготовки к послеоперационному этапу химиотерапии.

Результаты. Из 60 пациентов основной группы 85% (51 пациент) прошли все 8 циклов периоперационной ПХТ, при этом схема FLOT была выбрана в 90% случаев. В контрольной группе 65% пациентов прошли все 8 курсов периоперационной химиотерапии. Увеличение межкурсового интервала более чем на 7 дней по причинам, не связанным с гематологической токсичностью, зарегистрировано в 15% случаев в группе и в 60% случаев в контрольной группе.

Потеря веса более чем на 10% от исходной на фоне лечения произошла всего в 2 случаях группы и в 35% в контрольной группе.

Заключение. Значительное повышение числа пациентов, способных перенести периоперационную ПХТ по сравнению с реальной клинической практикой и регистрационными исследованиями FLOT4 и REALFLOT, стало возможным благодаря внедрению персонализированных методов физической реабилитации. Регулярные тренировки, рассчитанные на основании нагрузочного теста, оптимальная нутритивная поддержка, а также дополнительный этап стационарной медицинской реабилитации после проведенного оперативного лечения позволили сохранить и повысить дозоинтенсивность, переносимость лечения и качество жизни.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ЭКСПРЕССИЯ НА ИХ ПОВЕРХНОСТИ КО-ИНГИБИРУЮЩИХ И КО-СТИМУЛИРУЮЩИХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В. В. Крюкова, А. А. Миронов, В. Л. Цепелев, П. П. Терешков

Место работы: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия

Эл. почта: viktorcepelev@mail.ru

Цель исследования. Определить содержание субпопуляций регуляторных Т-клеток в первичном очаге опухолевого роста у больных колоректальным раком и оценить уровень экспрессии ко-стимулирующих и ко-ингибирующих белков на их поверхности.

Материалы и методы. Основную группу составили 105 больных с аденокарциномой толстой кишки III стадии; контрольную — 75 пациентов с неопухолевыми заболеваниями ободочной кишки. Объектом исследования явились инфильтрирующие опухоль Т-лимфоциты, которые выделяли ферментативным методом. Определение подтипов регуляторных Т-клеток, а также экспрессии белков PD-1 и ICOS проводили методом проточной цитометрии. Регуляторные Т-лимфоциты идентифицировали как CD19-CD3+CD4+CD25^{high}CD127⁻. На основе экспрессии CD45RA и CD197 определены подтипы регуляторных Т-клеток, как наивные (CD45RA+CD197+), центральной памяти (CD45RA-CD197+), эффекторной памяти (CD45RA-CD197-) и терминально-дифференцированные (CD45RA+CD197-). Значимость различий показателей основной и контрольной группы оценивали с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни.

Результаты. В первичном очаге опухолевого роста при колоректальном раке в 4,4 раза увеличивается содержание регуляторных Т-клеток. Одновременно с этим изменяется соотношение субпопуляций данного типа клеток в опухолевом микроокружении, что выражается в уменьшении

в 1,4 количества наивных клеток, не прошедших этап антигензависимой дифференцировки, а также увеличении в 2,8 раза количества регуляторных Т-клеток эффекторной памяти и в 3,1 раза — терминально-дифференцированных лимфоцитов. Показано, что опухоль-инфильтрирующие регуляторные Т-клетки в 2 раза сильнее экспрессировали индуцируемый ко-стимулятор Т-лимфоцитов по отношению к контролю. Установлено увеличение на 20% количества регуляторных Т-клеток, которые одновременно экспрессировали как индуцируемый ко-стимулятор Т-лимфоцитов, так и ко-ингибирующий рецептор PD-1.

Заключение. У больных раком толстой кишки в первичном очаге опухолевого роста уменьшается количество наивных регуляторных Т-клеток и увеличивается относительное содержание дифференцированных эффекторных клеток данного типа. В опухолевом микроокружении при колоректальном раке увеличивается количество регуляторных Т-клеток, экспрессирующих на своей поверхности индуцируемый ко-стимулятор Т-лимфоцитов ICOS, а также — одновременно экспрессирующих как ко-стимулирующую молекулу ICOS, так и ко-ингибирующий рецептор PD-1.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И ЭКСПРЕССИЯ КО-ИНГИБИРУЮЩИХ БЕЛКОВ НА ИХ ПОВЕРХНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В. В. Крюкова, А. А. Миронов, В. Л. Цепелев, П. П. Терешков

Место работы: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия

Эл. почта: viktorcepelev@mail.ru

Цель исследования. Определить субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессию на их поверхности ко-ингибирующих молекул в первичном очаге опухолевого роста у больных раком толстой кишки.

Материалы и методы. Методом проточной цитофлуориметрии с использованием проточного цитометра CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США) изучено относительное содержание субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов опухолевого микроокружения, а также экспрессия CD8-позитивными клетками ко-ингибирующих белков (CTLA-4, PD-1, TIM-3) у 105 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии. Критерии включения: диагностированный и морфологически верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания. Критерии исключения: аутоиммунные, инфекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания толстой кишки. Контрольную группу составили 75 пациентов с неопухолевыми заболеваниями толстой кишки. Сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна — Уитни.

Результаты. У больных колоректальным раком в опухолевом микроокружении происходят структурные изменения субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов. Так, в 1,3 раза уменьшается количество наивных CD8+ лимфоцитов по отношению к группе контроля ($p = 0,033$), а также в 1,3 раза ($p < 0,001$) снижается количество терминально-дифференцированных Т-клеток (CD3+ CD8+ CD45RA+ CCR7-). Относительное содержание клеток центральной памяти (CD3+ CD8+ CD45RA- CCR7+) увеличивается в 1,5 раза ($p < 0,001$), цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти — в 1,4 раза ($p = 0,001$). У больных раком толстой кишки в первичном очаге опухолевого роста в 1,9 раза увеличивается содержание CD8-позитивных клеток, экспрессирующих CD57 ($p < 0,001$). Данный тип Т-лимфоцитов секретирует перфорин и гранзимы, которые реализуют цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток. На поверхности CD3+ CD8+ лимфоцитов в микроокружении опухоли больных колоректальным раком в 1,9 раза возрастает экспрессия CTLA-4 ($p < 0,001$) и в 2,5 раза — молекулы TIM-3 ($p < 0,001$).

Заключение. У больных колоректальным раком изменяется субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных и терминально-дифференцированных Т-клеток с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной и эффекторной памяти. При колоректальном раке вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне цитотоксических Т-лимфоцитов вносят ко-ингибирующие белки CTLA-4 и TIM-3.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛОКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ОЛИГОМЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

А. Н. Москаленко¹, М. В. Черных², Д. Г. Ищанов², К. А. Малинина³, В. К. Лядов¹

Место работы: 1. ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. Клиника «ПЭТ-Технолоджи» Онкологический центр, Подольск, Россия

Эл. почта: mansurgkokod@gmail.com

Цель. Улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными олигометастазами колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и методы. В исследование был включен 91 больной с 152 метастазами КРР в печени. Все пациенты были признаны непригодными для резекции печени по следующим причинам: недостаточный предполагаемый объем остающейся ткани печени после предшествующих резекций ($n = 33$), неблагоприятное расположение мета-

статических очагов, делающее безопасное хирургическое вмешательство невозможным ($n = 36$), или наличие тяжелых сопутствующих заболеваний ($n = 22$). Первичная опухоль была удалена у всех пациентов до начала лечения метастазов.

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) проводилась в режиме гипофракционирования. Суммарная доза на очаг составляла от 40 до 60 Гр, в 3–5 фракций с медианой дозы 50 Гр за 5 фракций, что эквивалентно биологически эффективной дозе (БЭД) в 100 Гр ($\alpha/\beta = 10$), 46 пациентов получили БЭД ≤ 100 Гр, а 45 — БЭД $\geq 137,7$ Гр. Медиана времени наблюдения составила 32,2 месяца.

Результаты. Все пациенты успешно перенесли СРТ. Случаев токсичности ≥ 3 степени не было. Трехлетний показатель локального контроля (ЛК) составил 62,6% (95% ДИ = 50,4–77,7%), трехлетняя онкологическая выживаемость (ОВ) достигла 45,1%. Были определены предикторы низкого уровня ЛК: размер метастаза $\geq 2,7$ см (ОР = 2,73; 95% ДИ 1,32–5,59; $p < 0,001$), количество метастазов ≥ 3 (ОШ = 2,24; 95% ДИ 1,05–4,77; $p = 0,037$) и доза облучения ≥ 51 Гр (ОШ = 0,25; 95% ДИ 0,12–0,55; $p < 0,001$) [Протективный фактор]. В группе пациентов, получивших БЭД $\geq 137,7$ Гр, показатель трехлетнего ЛК достиг 72,9% (95% ДИ = 59,3–89,5%), в группе с БЭД ≤ 100 Гр ЛК составил 27,8% (95% ДИ = 13,3–50,6%); медиана ЛК в этой группе была достигнута всего через 9,95 мес.

Показатель трехлетнего ЛК для метастазов менее 2,7 см составил 67,7% (95% ДИ = 54,6–84%), а для метастазов размером $\geq 2,7$ см — 26% (95% ДИ = 12,8–53%).

У пациентов с 1–2 метастазами ЛК составил 62,9% (95% ДИ = 48,5–81,6%), по сравнению с 45,1% (95% ДИ = 30,3–67,3%) у пациентов с ≥ 3 метастазами.

Неблагоприятными предикторами для ОВ стали: мутации в генах RAS (ОР = 2,27; 95% ДИ 1,21–4,25; $p = 0,01$), диаметр метастазов $\geq 2,6$ см (ОШ = 2,03; 95% ДИ 1,07–3,83; $p = 0,03$), синхронные метастазы (ОР = 2,11; 95% ДИ 1,04–4,26; $p = 0,037$).

Среди пациентов, оставшихся в живых через 12 месяцев после проведения СРТ, было показано, что возникновение локального рецидива в течение этого периода времени достоверно ассоциировано с худшей ОВ (ОР = 2,68; 95% ДИ 1,37–5,26; $p = 0,003$).

Заключение. СРТ является эффективным и безопасным методом обеспечения локального контроля при олигометастатическом колоректальном раке с метастазами в печень. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации методики его применения.

ВЛИЯНИЕ САРКОПЕНИИ НА ОБЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Клуниченко, А. П. Серяков, А. А. Прокофьева,
С. М. Демидов, Е. Б. Шахнович

Место работы: ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: kluni.78@mail.ru

Цель. Изучение влияния саркопении на развитие общей токсичности и снижение выживаемости пациентов местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 66 пациентов, проходивших химиотерапевтическое лечение. Медиана возраста пациентов — 59,3 лет. На сегодняшний день эталонным методом для определения саркопении считают компьютерную томографию (КТ). Саркопению исследовали на компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм. Площадь (см^2) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопении проводили определение «Скелетно-мышечного индекса L3» (СМИ) — площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента. Саркопенией являлись показатели (СМИ) $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин по Prado CM. et al. (2008).

Результаты. В нашем исследовании токсические эффекты химиотерапии выявили у 61,5% ($n = 40$) пациентов РПЖ, а саркопению — у 59% ($n = 26$), $p = 0,45$.

У пациентов РПЖ и отсутствием токсичности химиотерапии с наличием саркопении медиана общей выживаемости составила 41 мес. С токсичностью химиотерапии на фоне саркопении медиана общей выживаемости была существенно меньше — 14,1 мес. Как следствие, токсичность химиотерапии у пациентов РПЖ с саркопенией может быть предиктором как худшей переносимости лечения, так и снижения общей выживаемости, $p = 0,042$.

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что саркопения у пациентов местнораспространенным и метастатическим РПЖ может являться предиктором худшей общей выживаемости и повышения токсичности химиотерапии.

ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВНОЙ ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В РОССИИ

С. С. Шмаков, С. С. Гордеев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия
Эл. почта: seshashh@yandex.ru

Цель. Оценить приверженность пациентов к активной выжидательной тактике после завершения лучевой терапии (ЛТ) по поводу рака прямой кишки и оценить возможности применения данного метода, как альтернативы хирургическому лечению, в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов из регистра российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР). Критериями включения в исследуемую группу были: завершение ЛТ до сентября 2023 года и наличие полного клинического ответа на лечение через 6 месяцев после ее завершения. Конечными точками являлись: соблюдение пациентами режима наблюдения, частота проведения хирургического лечения, рецидивов, метастазов, общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (БРВ), частота органосохраняющего и сфинктеросохраняющего лечения.

Результаты. В исследование было включено 200 пациентов (84 женского пола, 116 — мужского). У 83 (41,5%) пациентов была стадия cT1–T2, у 117 (58,5%) — cT3–T4, у 122 (61%) — cN0, у 78 (39%) — cN1–2. Потеряны для наблюдения 32,5% (65/200) пациентов, среди них 54 (83,1%) человека не проходили полное обследование в первые 2 года после завершения ХЛТ.

Медиана наблюдения составила 33 месяца. 2-летняя ОВ составила 99%, 2-летняя ВБП составила 81,3%. Частота развития метастазов составила 10,27% (15/146). У 16,5% (33/200) пациентов отмечен повторный рост опухоли, среди них 30,3% отказались от операции, а у 69,7% (23/33) было проведено хирургическое лечение: 30,4% (7/23) пациентам были выполнены сфинктеросохраняющие операции (брюшно-анальная резекция прямой кишки — у 6 пациентов, трансанальное эндоскопическое удаление опухоли — у 1 пациента); 16 пациентам выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Рецидив после хирургического лечения развился у 1 из 23 (4,3%) оперированных пациентов.

Заключение. Применение активной выжидательной тактики связано с высоким риском потери пациентов для наблюдения. У комплаентных пациентов отмечены высокие показатели выживаемости, даже в случае рецидива заболевания.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ И ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

С. С. Шамаков, С. С. Гордеев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия
Эл. почта: seshashh@yandex.ru

Цель. Провести сравнительный анализ молекулярных различий и различий в отдалённых результатах лечения пациентов с плоскоклеточным раком прямой кишки (ПРПК) и плоскоклеточным раком анального канала (ПРАК).

Материалы и методы. В исследование включали пациентов, проходивших лечение в НМИЦ им. Н.Н. Блохина с 2019 по 2024 гг. Критериями включения в исследуемую группу являлись: наличие клинически и патоморфологически подтвержденного диагноза плоскоклеточного рака прямой кишки. Группа контроля была подобрана методом псевдорандомизации пациентов с плоскоклеточным раком анального канала. Отбор проводился по следующим факторам: возраст, максимальный размер первичной опухоли, наличие метастазов в тазовых, паховых, мезоректальных лимфоузлах, суммарная доза лучевой терапии. Конечными точками являлись: частота проведения хирургического лечения, рецидивов, метастазов, общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ). Вторичная конечная точка — результат ИГХ.

Результаты. В каждую исследуемую группу было включено по 43 пациента. Хирургическое лечение в группе ПРПК было выполнено 7 (16,3%) пациентам, в группе ПРАК — 7 (16,3%) пациентам ($p = 0,7843$), частота развития рецидивов составила 7 (16,3%) и 8 (18,6%), ($p = 0,7344$), частота развития метастазов — 4 (9,3%) и 8 (18,6%), ($p = 0,06134$) соответственно. Медиана наблюдения составила 37 мес. 5-летняя ОВ составила 31 (72,1%) и 34 (79,1%), ($p = 0,51$), 5-летняя БРВ — 27 (62,8%) и 28 (65,1%), ($p = 0,83$). ИГХ-исследование выполнено у 17 пациентов с ПРПК. Частота экспрессии p16 составила 16 (94,1%).

Заключение. Прогноз плоскоклеточного рака прямой кишки не отличается от прогноза плоскоклеточного рака анального канала. Высокая доля экспрессии p16 говорит о связи развития плоскоклеточного рака прямой кишки с ВПЧ, аналогично и для плоскоклеточного рака анального канала.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ — ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЖЕЛУДКА

М. И. Рогозянская

Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр», Воронеж, Россия
Эл. почта: marinamurawjewa@gmail.com

Цель. Изучить роль показателей гемогаммы и гематологических индексов в диагностике рака желудка (РЖ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты данных инструментальных и лабораторных методов исслед-

дования 85 больных РЖ I–III стадий. До начала лечения всем пациентам выполнено обследование: клинический и биохимический анализ крови, эзофагодуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией, мультисрезовая спиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием (МСКТ) органов брюшной полости, МСКТ органов грудной клетки. После обследования на первом этапе лечения всем пациентам проведена радикальная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 со спленэктомией или без спленэктомии, при наличии показаний проводилась адъювантная химиотерапия по схеме XELOX/FOLFOX.

Результаты. Проведенный анализ подтверждает общие закономерности канцерогенеза: нарастание неспецифического воспаления (увеличение уровня тромбоцитов, нейтрофилов, СОЭ, глюкозы периферической крови), подавление специфического иммунитета (снижение концентрации лимфоцитов), угнетение гемопоэза и белково-энергетическую недостаточность (снижение уровня гемоглобина и общего белка крови), возникающие при развитии злокачественной опухоли ($p < 0,05$). Значения нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (НЛИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ) возрастают с увеличением глубины инвазии опухоли ($p < 0,05$), определены пороговые значения: НЛИ = 2,6 (чувствительность 100%, специфичность 37,7%, $J = 0,377$), превышение которого ассоциировано с распространенным РЖ (pT2–4a) (ОР = 1,33; 95%ДИ: 1,14–1,54; $p = 0,003$) и ТЛИ = 121 (чувствительность 100%, специфичность 35,7%, $J = 0,357$), значения выше которого характерны для трансмуральных опухолей (pT4a) (ОР = 1,56; 95%ДИ: 1,28–1,89; $p = 0,02$).

С помощью ROC-кривых проведено попарное сравнение инструментальных методов диагностики, основанных на результатах ЭГДС и МСКТ, и лабораторно-инструментальных методов, при которых стандартный объем обследования (ЭГДС и МСКТ) дополнен данными клинического и биохимического анализов крови больных РЖ. Включение пороговых значений показателей гемограммы в алгоритмы обследования повышает точность диагностики раннего РЖ (pT1a–b) с 80% до 88%, распространенного РЖ (pT2–4a) — с 63% до 82% и регионарного метастазирования (pN+) — с 66% до 77% на обучающей выборке.

Заключение. Пороговые значения основных показателей гемограммы и лейкоцитарных индексов имеют прикладное значение и могут быть использованы в качестве вспомогательных инструментов в диагностике и стадировании РЖ.

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Н. Евсеев, В. Е. Моисеенко, А. В. Павловский

Место работы: 1. ООО «ЛЕДИН Клиник», Москва, Россия; 2. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: md.evseevvn@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и переносимость регионарной химиоинфузии гемцитабина в сочетании с лучевой терапией у пациентов с раком поджелудочной железы, страдающих хроническим персистирующим болевым синдромом.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент с морфологически верифицированным раком поджелудочной железы III–IV стадий и выраженным хроническим болевым синдромом (≥ 5 баллов по шкале Brief Pain Inventory, BPI). Критериями включения являлись: ECOG 0–2, сохранная функция печени и почек, отсутствие ранее проведенной регионарной терапии.

Лечение проводилось в два этапа — регионарная химиоинфузия гемцитабина в дозе 1000 мг/м² с последующей лучевой терапией до суммарной эквивалентной дозы 62 Гр. Оценка интенсивности боли проводилась по шкале BPI на исходном уровне, через 2 недели после завершения инфузии и на 3, 12, 24 и 54 сутки после окончания курса лучевой терапии.

Результаты. На фоне проводимой терапии отмечено снижение болевого синдрома. На 3 сутки после проведения процедуры он составил 3,5 балла по шкале BPI по сравнению с 6,5 изначально. Наименьшие значения шкалы BPI достигались на 12 день после проведения лечения — средний балл составил 0,9. На 54 день не отмечено снижения противоболевого эффекта — средний балл по шкале BPI составил 0,9.

Снижение выраженности болевого синдрома сопровождалось уменьшением потребности в наркотических анальгетиках. На 12 сутки после лечения 61,2% пациентов переведены с приема опиоидных препаратов в сочетании с НПВС на прием только нестероидных противовоспалительных препаратов. Доля пациентов, получающих сильные опиоиды уменьшилась с 22,6% до 3,2%. У 22,6% пациентов на 12 сутки потребности в терапии анальгетическими препаратами не было.

На фоне лечения полных ответов на лечение не было, у 22,5% пациент достигнут частичный ответ, а у 68,7% — стабилизация заболевания. Снижение потребности в наркотических анальгетиках отмечалось и при стабилизации заболевания.

Наиболее частыми побочными эффектами I–II степени были повышение уровня трансаминаз (38,7% пациентов), тошнота и рвота (19,3%), эрозивный гастрит-дуоденит (16,1%) и анемия (9,6%). Отмечен единичный эпизод фебрильной нейтропении (3,2%).

Заключение. Регионарная химиоинфузия гемцитабина в сочетании с лучевой терапией у пациентов с распространенным раком поджелудочной железы позволяет достичь значимого контроля хронического болевого синдрома

и уменьшить потребность в анальгетических препаратах, при этом метод сопровождается низкой частотой тяжелых побочных явлений.

ЭВОЛЮЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОТ ИМАТИНИБА ДО СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ

А. Н. Кошалиева¹, С. Ш. Найзабекова¹, Н. К. Исаева¹

Место работы: Национальный центр онкологии и гематологии,
Бишкек, Кыргызская Республика

Эл. почта: dnkshlv15@gmail.com

Цель. Проследить эволюцию таргетной терапии ГИСТ от иматиниба до рипретиниба и современных исследований «дикого типа» опухолей, а также представить собственный опыт лечения пациентов в Национальном центре онкологии и гематологии (НЦОГ) Кыргызской Республики в условиях ограниченного молекулярного тестирования и отсутствия доступа к новым препаратам.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 120 пациентов с гистологически и иммуногистохимически подтвержденной ГИСТ, наблюдавшихся в НЦОГ с января 2016 по май 2025 г. Все больные получали иматиниб 400 мг/сут; при прогрессировании доза повышалась до 800 мг, при непереносимости или резистентности проводился перевод на сунитиниб. Ответ оценивали по RECIST 1.1, токсичность — по CTCAE v5.0.

Результаты. Частичный ответ зарегистрирован у 70 (58%) пациентов, стабилизация — у 35 (29%), прогрессирование или рецидив — у 15 (13%). Восемь пациентов получали иматиниб 800 мг, трое — сунитиниб. Пятилетняя общая выживаемость составила 84%, безсобытийная — 93%. У пяти больных развилась высокая токсичность (гематологическая у трёх, выраженные боли в желудке у двух, мукозиты и кожные язвы у одной), что потребовало снижения дозы или перехода на сунитиниб.

Заключение. Мировой опыт подтверждает ключевую роль иматиниба как стандарта первой линии и эффективность новых препаратов — сунитиниба, регорафениба, рипретиниба и авапритиниба — в последующих линиях. Наши данные демонстрируют высокую результативность иматиниба даже при ограниченных возможностях молекулярного тестирования, что подчёркивает необходимость расширения доступа к современным таргетным агентам и генетической диагностике.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБА И ЛЕНВАТИНИБА В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ

Е. В. Ледин¹, В. И. Столяров¹, В. Н. Евсеев¹, Б. Б. Красильникова¹, Т. Е. Петрова²

Место работы: 1. ООО «ЛЕДИН Клиник», Москва, Россия;

2. ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

Эл. почта: vladimir_stolyarov1@mail.ru

Цель. Оценить эффективность терапии комбинацией пембролизумаба и ленватиниба у пациентов с метастатическим колоректальным раком (МКРР) в поздних линиях лечения.

Материалы и методы. Найдено 24 пациента с МКРР, получавших терапию пембролизумабом и ленватинибом в 3-й и последующих линиях лечения в период с июля 2021 по апрель 2025 года. В итоговый анализ включено 18 пациентов, так как у 6 пациентов период наблюдения составил менее месяца. Данные собраны из реальной клинической практики. Ввиду того, что схема не входит в клинические рекомендации, её назначение в каждом случае осуществлялось по решению врачебной комиссии и при отсутствии других эффективных вариантов лечения. Оценивались показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), которые рассчитывались от даты начала терапии до прогрессирования или смерти. Анализ проводился методом Каплана — Майера.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 50 лет. Среднее количество предшествующих линий терапии — 5. Мутации KRAS выявлены у 61% пациентов, NRAS — у 9%, BRAF — у 4%. У всех пациентов был rMMR статус. Средний срок наблюдения составил 5,0 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,9 месяцев. Шестимесячная и двенадцатимесячная ВБП составили 38% и 22% соответственно. У одного из пациентов отмечен контроль заболевания в течение 38 месяцев. Случаев токсичности III степени и выше на данной схеме лечения зарегистрировано не было.

Заключение. Комбинация пембролизумаба и ленватиниба в поздних линиях терапии МКРР может обеспечивать выраженный клинический эффект у отдельных пациентов. Несмотря на то, что исследование III фазы LEAP-017 не подтвердило статистически значимое преимущество данной комбинации в отношении общей выживаемости с терапией по выбору врача, её использование в условиях ограниченной доступности в РФ других эффективных опций для третьей линии терапии МКРР, может рассматриваться как возможный вариант. Следует учитывать, что полученные результаты могут частично отражать эффект

"selection bias" у пациентов с более индолентным течением заболевания, которые способны получать терапию поздних линий. Также к ограничениям работы следует отнести ретроспективный характер анализа данных реальной практики с отсутствием контроля, гетерогенность предшествующего лечения, короткий период наблюдения у части пациентов и большую долю цензурированных данных общей выживаемости, в связи с чем анализ общей выживаемости не показателен.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИВАЛЕНТНЫХ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ

А.А. Лушникова¹, Н.А. Королева¹, О.Г. Ковтун¹, Г.Б. Смирнова¹, А.А. Рудакова¹, М.В. Кирпиченко¹, С.М. Андреев²

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБУ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия
Эл. почта: LAN21@yandex.ru

Введение. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (АПЖ) составляет около 95% всех случаев рака этого органа, занимая пятое место в структуре смертности от онкозаболеваний в России. Для АПЖ характерна высокая молекулярно-генетическая гетерогенность и резистентность к стандартной терапии. Низкомолекулярные ингибиторы опухолевого роста представляют интерес в качестве агентов с избирательной цитотоксичностью для клеток АПЖ.

Цель. Анализ цитотоксичности и противоопухолевой активности поливалентных катионных пептидов (КП) на клеточных и мышиных моделях АПЖ

Материалы и методы. Линии MiaPaCa 2, Panc 1, AsPC 1 и CaPan 2 (American Type Culture Collection) и клеточные культуры в стандартных условиях (среда RPMI 1640 или DMEM), контроль — нормальные фибробласты кожи РВК. ПЦР-анализ мутаций KRAS, TP53 и p16 с последующим секвенированием ампликонов по Сенгеру, ИГХ-анализ экспрессии нуклеолина/NCL (система EnVision), МТТ-анализ цитотоксичности КП и торможения подкожных ксенографтов Panc1 и AsPC1–2 часа инкубации с КП (подкожно иммунодефицитным мышам, 2 мкг/мл по 150 мкл, семикратно через сутки). Проточная цитометрия, молекулярный докинг для подтверждения взаимодействия лиганд-мишень (программы Maestro, ZDock, сервер Rosette).

Результаты. В клетках изученных линий АПЖ выявлены мутации указанных генов и высокая степень экспрессии NCL на поверхности и в ядрышках опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками поджелудочной железы, что связано с активацией сигналинга, метаболизма и пролиферации в опухолях. Выявлена избиратель-

ная гибель клеток АПЖ, индуцированная КП NC783, NC 811, NC810 и AM-2, путем апоптоза по типу ядрышкового стресса с активацией каспаз 3,8 и 9. — вплоть до 8–10% выживших клеток. Показана инактивация KRAS-сигналинга и активация супрессора P53 со снижением уровней иРНК NCL и мономера NCL с последующей индукцией апоптоза КП. Микроскопически, меченый Cy5-NC811 скапливается в ядрах опухолевых клеток. С помощью докинга подтверждено связывание шаперонных белков NCL/NPM с КП, scores > –8. Проточная цитометрия с мечеными каспазами 3,8, 9 подтвердила снижение пролиферативной активности и выживаемости клеток АПЖ по сравнению с контролем. Молекулы NCL, гиперэкспрессированные на поверхности опухолевых клеток инактивируются КП, опосредуя нарушение регуляции ключевых клеточных функций и апоптоз. Торможение роста подкожных ксенографтов АПЖ вплоть до 79–85% в результате 7-кратного введения КП AM-2 NC783 внутрибрюшинно указывает на потенциальную противоопухолевую активность КП.

Заключение. Впервые показана высокая избирательная цитотоксичность и противоопухолевая активность Arg/Lys-j, jufotyus [КП с дендимерной структурой в отношении культур и ксенографтов АПЖ. Это открывает возможность разработки на их основе молекулярно направленных препаратов для терапии агрессивного рака поджелудочной железы.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ MIR-192 ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

И.С. Куракина¹, С.В. Сергийко¹, С.Е. Титов^{2,3,4}, Ю.А. Верякина², С.А. Лукьянов^{1,5}

Место работы: 1. Клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия; 2. Институт медико-биологических проблем Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия; 3. АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия; 4. ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет», Новосибирск, Россия; 5. ООО НИЦ МГТ «Т-Доктор», Челябинск, Россия
Эл. почта: shestopalowa.ru@mail.ru

Цель. Определение прогностических факторов агрессивного течения гепатоцеллюлярного рака.

Материалы и методы. На основании литературных данных были выбраны 14 микроРНК, которые имеют наибольшее значение для ГЦК (miR-141, miR-26a, miR-21, miR-222, miR-122, miR-192, miR-20a, miR-155, miR-29b, miR-146a, miR-126, miR-18a, miR-199b и miR-221). Ретроспективно исследованы уровни их экспрессии в 22 гистологических препаратах среди двух групп больных с ГЦК (11 образцов у пациентов с распространенной стадией заболевания и быстрым прогрессированием при начальных стадиях рака и 11 образцов при начальных стадиях рака и длительной ремиссии после оперативного лечения). Все пациенты проходили

обследование и лечение в онкологическом отделении Клиники ЮУГМУ с 2022 по 2025 годы.

Результаты. Установлено, что из 14 микроРНК значимые статистические различия в уровнях их экспрессии после корректировки на коэффициент множественного сравнения были обнаружены только у miR-192. Её значение в среднем оказалось в 2 раза ниже при агрессивной форме ГЦР, чем при благоприятном подтипе рака ($p = 0,00833$). Данная микроРНК позволила прогнозировать течение заболевания и разделить пациентов с агрессивным подтипом рака и благоприятным с высокой точностью (площадь под ROC кривой 0,83, чувствительность 100%, специфичность 46%).

Заключение. Существует острая необходимость в новых диагностических биомаркерах для более ранней диагностики агрессивных ГЦК. Считается, что микроРНК в качестве новых клинических биомаркеров определено изменить существующие подходы в лечение ГЦК посредством прогнозирования риска рецидива. Несмотря на малую выборку и ретроспективный характер проведенного исследования, нам удалось выявить очень точный маркер ГЦК, который может быть использован как дополнительный диагностический инструмент для персонализации в лечении больных ГЦР.

■ ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

PIRAC ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А. С. Дзасохов¹, А. А. Костин^{2,3}, В. Л. Асташов¹, А. В. Туриев¹, М. А. Андреева¹, С. О. Гуняков^{1,4}, М. Ю. Рыков^{5,6}

Место работы: 1. ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна», Москва, Россия; 5. ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия; 6. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт информатизации и организации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель. Изучить эффективность PIRAC у пациенток с раком яичников и перитонеальным канцероматозом.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе отделения онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», включено 169 пациенток

с впервые выявленным раком яичников и перитонеальным канцероматозом (84-в основной группе, 85-в контрольной). Всем пациенткам проведена экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и химиотерапия по схеме TC (Taxol, Carboplatin). Оценивалась длительность безрецидивной выживаемости, общая выживаемость, индекс перитонеального канцероматоза (PCI), объем асцита и морфология брюшины.

Результаты. Медиана безрецидивной выживаемости у пациенток с раком яичников и перитонеальным канцероматозом в группе внутривенной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) составила 19,5 мес. против 12 мес. в контрольной группе (HR 3,073; 95% ДИ 2,15–4,39; $p < 0,001$), медиана общей выживаемости — 47 мес. против 39 мес. (HR 2,089; 95% ДИ 1,62–2,69; $p = 0,0004$). Гистопатологический анализ выявил полный патоморфоз у 85,7% пациенток, при этом нормализация уровня СА-125 через 6 мес. наблюдалась у 95,2%.

Заключение. Настоящее исследование подтверждает, что ВАХД — эффективный и безопасный метод лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников. Полученные результаты, сопоставимые с данными литературы, обосновывают включение PIRAC в протоколы лечения. Дальнейшая оптимизация метода должна включать таргетные препараты и персонализацию терапии на основе молекулярного профилирования.

ВПЧ ТЕСТИРОВАНИЕ — НОВАЯ ПАРАДИГМА СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е. А. Украинцева¹, Е. Э. Пупкова¹, Л. А. Коломиец², Л. Д. Жуйкова², О. А. Ананина²

Место работы: 1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; 2. НИИ онкологии — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

Эл. почта: elenakungurova08@yandex.ru

Цель. Изучить распространенность различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с интраэпителиальными поражениями шейки матки (HSIL) и раком шейки матки (РШМ), проанализировать факторы риска поражения шейки матки у жительниц Алтайского края.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 186 женщин в возрасте от 20 до 85 лет. Исследование проводилось на клинической базе КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Критерии включения: возраст от 18 лет, проживание на территории Алтайского края, информированное добровольное согласие на участие в исследовании, наличие гистологически верифицированного заболевания шейки матки, контроль взятия материала более 10^4 копий в образце. Всем пациенткам проводился соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки цервикального канала. Экстракцию

ДНК исследуемых образцов проводили при помощи комплекта реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL» в соответствии с инструкцией. Анализ полученных клинических результатов проводили методами Манна — Уитни, критериями Хи-квадрата и Фишера, с использованием программ Statistica 10, Microsoft Excel.

Результаты. Средний возраст больных РШМ на территории Алтайского края был достоверно выше (51,71,6 лет), чем у больных HSIL (40,51,2 лет) $p \leq 0,0001$. ВПЧ позитивный РШМ наблюдался в 82%, а ВПЧ позитивный HSIL в 85% (выявляемость ВПЧ у пациенток репродуктивного возраста (18–49 лет) статистически значимо выше, чем у женщин старше 50 лет (в группе HSIL — $p = 0,0434$, в группе РШМ — $p = 0,0007$). Ведущими генотипами у пациенток с HSIL шейки матки были 16, 33, 31, 35 и 18 типы, у больных РШМ — 16, 18, 45. Встречалась как моноинфекция, так и сочетание нескольких генотипов (моноинфекция статистически значимо чаще встречается у пациенток молодого возраста (18–49 лет), чем у пациенток старше 50 лет (в группе HSIL $p = 0,0533$, в группе РШМ $p = 0,0003$). У всех больных обеих групп, вне зависимости от возраста наблюдалась значимая вирусная нагрузка (более 3 lg). Анализ факторов риска (курение, ИППП, семейное положение, количество сексуальных партнеров, а также гинекологические заболевания) не выявил достоверной разницы между больными РШМ и HSIL шейки матки, а также между пациентками разных возрастных групп. Значимым фактором была давность прохождения медицинских осмотров с проведением цитологического скрининга шейки матки. В группе РШМ 18% больных молодого возраста и 23% больных в возрасте старше 50 лет не могли вспомнить, когда проходили цитологический скрининг.

Заключение. Неблагоприятная ситуация по распространению ВПЧ инфекции как у больных РШМ, так и пациенток с HSIL шейки матки предполагает возможность более активного внедрения ВПЧ — тестирования на территории Алтайского края, как более эффективный и перспективный инструмент для увеличения показателя активного выявления РШМ и предраковой патологии, так и снижения запущенных случаев рака шейки матки.

ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТЬ, СКРИНИНГОВЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

П. И. Ковчур^{1,2}, М. В. Кравцова², И. В. Хидишян²,
О. В. Лазаревич²

Место работы: 1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; 2. ГБУЗ ««Республиканский онкологический диспансер»», Петрозаводск, Россия

Эл. почта: pkovchur@mail.ru

Успехи практической онкологии определяются удельным весом ранних стадий злокачественных новообразований у первично зарегистрированных больных. В республике Карелия (РК) скрининговые мероприятия проводятся в рамках реализации приказа Минздрава России от 16.12.2021 №2041 «О проведении скрининговых мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний в медицинских организациях».

Цель. Оценка проведения профилактических осмотров и диспансеризации на показатели ранней диагностики рака шейки матки (РШМ), заболеваемости и смертности от РШМ среди женщин РК.

Материалы и методы. Проанализирован материал 2081 пациенток с инвазивным и преинвазивным РШМ за 27-летний период (1998–2024 гг.).

Результаты. В РК выявлен рост «грубого» показателя заболеваемости РШМ с 10,8 (1998 г.) до 39,8 (2010 г.) на 100 тыс. женского населения. Далее с 2012 по 2020 гг. — снижение «грубого» показателя до 17,4 на 100 тыс. женского населения. С 2021 года — резкий рост «грубого» и «стандартизированного» показателя до 33,6 и 21,6 соответственно. Отмечена вариативность показателя смертности от года к году в РК, но в целом наблюдается общая тенденция к росту. Максимальное значение — в 2022 году, когда «грубый» показатель составил 10,26, а стандартизованный — 5,92 на 100 тыс. женского населения. Ранняя диагностика на I–II стадии РШМ за 2008–2018 гг. в РК составила 72,7–81,9%, в 2019 г. — 56,3%, 2020 г. — 35,7%, 2021 г. — 46,8%, а с 2022 г. — 56,9%, 2023 г. — 67%, 2024 г. — 69%. Мы сравнили 2019–2021 гг. (пандемийный период) и 2022–2024 гг. («постпандемийный период»). За 2019–2021 гг. в РК диагностировано 194 случаев РШМ, из них в г. Петрозаводске — 50 (25,8%). Диагностика I–II стадии РШМ составила 95 (48,97%) случаев, III–IV стадии — 99 (51,03%). В «постпандемийный» период (2022–2024 гг.) в РК диагностировано 234 случаев РШМ: в г. Петрозаводске — 79 (33,8%), в районах РК — 155 (66,2%). Диагностирована в I–II стадии 151 (64,5%) женщина с РШМ. То есть, отмечено повышение ранней диагностики до 64,5% (151) по сравнению с «пандемийной» диагностикой (48,9%) за 2019–2021 гг., за счет «включения» профосмотров и диспансеризации в РК. При этом в г. Петрозаводске ($n = 79$) уровень ранней диагностики составил 62,8% (44), уровень диагностики *сг in situ* 6 случаев и их соотношение $6/79 = 0,08$. В районах РК ($n = 155$) выявлены 2 группы. В 1 группе ($n = 80$) — ранняя диагностика составила 51,6% (44) случаев, III–IV стадия — 36 (48,4%) женщин и 5 случаев *сг in situ* с РШМ, что определило индекс $3/80 = 0,037$. Во 2 группе ($n = 75$) — ранняя диагностика составила 77,3% (58) случаев и 2 случая *сг in situ* РШМ ($2/75 = 0,03$). Соотношение диагностики преинвазивного к инвазивному раку составил 0,6–0,8 до 2018 года, затем в 2019–2021 гг. снизился до 0,17 (в 5 раз), в 2022–2024 гг. — 0,02–0,06 (снизился в 10 раз). При сравнении в Финляндии этот индекс 1,2 к 1, в США — 5 к 1. Фактором, определяющим эффективность проведения скрининговых мероприятий в рамках приказа МЗ РК от 4.02.2020г №131,

является охват женского населения, который составил за 2021–2023 гг. от 7,1% до 16,3%, в сравнении с 2013–2018 гг. (в эти годы охват ЦС составлял в среднем 43–46% по г. Петрозаводску и районам РК).

Заключение. 1. Приостановка диспансеризации за 2019–2022 гг. привела к уменьшению доли выявленных заболеваний на I и II стадии РШМ, росту показателей смертности и одногодичной летальности. 2. Определяющим в проведении «скрининговых» мероприятий является охват женского населения (не менее 70–80%) и диспансеризацию неработающего населения старше 50 лет. 3. В РК целесообразно создание и реализация отдельной государственной комплексной программы «Скрининг рака шейки матки» с выделением соответствующего финансирования.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ РАЗВИТИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

П. И. Ковчур^{1,2}, И. В. Хидишян², О. В. Курмышкина¹, Т. О. Волкова¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; 2. ГБУЗ ««Республиканский онкологический диспансер»», Петрозаводск, Россия
Эл. почта: pkovchur@mail.ru

Цель. Диагностика факультативных и облигатных предраков шейки матки в виде цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) является важной задачей, что способствует выбору тактики лечения пациенток и предупреждает развитие рака шейки матки (РШМ).

Цель. Изучить комплексную диагностику и возможности лечения вирус-ассоциированных ЦИН шейки матки у женщин с применением молекулярных методов диагностики.

Материалы и методы. Обследовано 2 группы. Основная группа (n = 96) — пациентки с ЦИН 1, 2, 3 степени и 100% до начала лечения в соскобах эпителия и биоптатах шейки матки выявлены генотипы ВПЧ. Тип 16 — 59 (61,5%), тип 18 — 9 (9,4%), тип 33 — 8 (8,3%), тип 31 — 12 (12,5%), тип 31 + 33 — 2 (2,1%), тип 6, 11, 74 — 6 (6,3%). У 93,8% (90) пациентов определены высокоонкогенные штаммы (16, 18, 31, 33). Вторая группа (n = 30) — контрольная (без ВПЧ). Кроме традиционных (цитологическое, кольпоскопическое, гистологическое, ПЦР исследование) методов исследования, проведено иммунологическое обследование у всех 126 женщин в 1 и 2-й группах. Оценивали экспрессию маркеров PD-1, TIM3 и LAG3 в общей популяции CD3+ CD8+–Т-лимфоцитов, характеризующих дисфункциональные Т-клетки, появляющиеся в крови при развитии ЦИН. Исследования выполнены на проточном цитометре MACSQuant Analyzer (Miltenyi Biotec, Германия). Результаты

выражали в процентах, характеризующих наличие в крови клеток, типизируемых по маркерам PD-1 и TIM3 либо PD-1 и LAG3 в общей популяции CD3+ CD4+–Т-лимфоцитов. Оценка эффективности лечения шейки матки проводилась с помощью ПЦР-контроля, цитологического, кольпоскопического исследований через 3 месяца от начала лечения. **Результаты.** Показано увеличение количества CD4+ CD25+ Т-клеток, CD4+ CD25+/high, CD4(+) CD25(+) FoxP3(+), CD3+ CD95+/high Т-клеток эффекторов, CD3+ CD4+ 95+/high Т-хелперов и продукции TGF-β1 Treg-клетками. Обнаружено увеличение активности CD95-регулируемой каспазы-8 и эффекторной каспазы-3 в лимфоцитарной фракции больных ЦИН1, ЦИН 2, ЦИН 3. При сопоставлении уровня экспрессии маркеров PD-1, TIM3 и LAG3 в общей популяции CD3+ CD4+–Т-лимфоцитов с результатами гистологического исследования выявлено при ЦИН 1 степени количество клеток с фенотипами CD3+ CD4+ PD-1+ TIM3+ и CD3+ CD4+ PD-1+ LAG3+ в каждом из вариантов не превышает 2% от общей популяции CD3+ CD4+ Т-лимфоцитов. При ЦИН 2 степени количество клеток с фенотипами CD3+ CD4+ PD-1+ TIM3+ и CD3+ CD4+ PD-1+ LAG3+ в каждом из вариантов составляло 2–5% от общей популяции CD3+ CD4+–Т-лимфоцитов. При ЦИН 3 количество таких клеток в каждом из указанных случаев было более 5%. Выявленные иммунологические различия являются дополнительным фактором в выборе тактики лечения у пациентов. Для всех пациенток (n = 96) выбраны различные методы лечения: активное наблюдение при ЦИН 1 степени, лазерное лечение отечественными хирургическими аппаратами «Ланцет-2», «Аллод-01» по стандартной методике, хирургическое лечение радиоволновым генератором «Фотек ЕА 141». Через 3 месяца после хирургического лечения эффективность составила 90,6% (n = 87), Отмечена эффективная нормализация Т-хелперов, Tregs, уровня экспрессии CD95-маркера, TGF-β1, FOXP3, уровня активности каспаз-8, -9, -3 и -6 в циркулирующих лимфоцитах. В 9 случаях выявлен рецидив заболевания, что потребовало лечение.

Заключение. Диагностика факультативных и облигатных предраков шейки матки с помощью молекулярных методов позволяет выбрать метод лечения и предупреждает развитие рака шейки матки.

МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОВ CADM1 И MAL ПРИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИФРОВОЙ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЦР

М. А. Анисимова, М. Джайн, Л. Н. Щербакова, Л. М. Самоходская, В. И. Кокарев, О. Б. Панина

Место работы: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия
Эл. почта: manecha35@mail.ru

Цель. Оценить клиническую значимость метилирования генов CADM1 и MAL у ВПЧ-положительных женщин при помощи цифровой капельной ПЦР (ddPCR) и количественной ПЦР (qPCR) для диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени (CIN2+) и инвазивного рака шейки матки.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное исследование включало 99 женщин, прошедших ВПЧ-тестирование и цитологический скрининг. Для анализа метилирования отобрано 73 ВПЧ-положительных образца (группы NILM, LSIL, HSIL, рак шейки матки) и 26 ВПЧ-отрицательных образцов с нормальной цитологией. Метилирование CADM1 и MAL определяли двумя методами: qPCR (анализ ΔCt) и ddPCR (абсолютный подсчёт метилированных копий после бисульфитной конверсии ДНК). Статистическая обработка включала ROC-анализ, логистическую регрессию и расчёт чувствительности/специфичности.

Результаты. Метилирование генов CADM1 и MAL достоверно повышалось при наличии CIN2 и инвазивного рака по сравнению с пациентками с NILM, LSIL и ВПЧ-негативным контролем. Комбинация CADM1 и MAL, определённая методом ddPCR, обеспечила наивысшую диагностическую точность (AUC = 0,913; чувствительность — 81%; специфичность — 89%). Метод qPCR дал меньшую чувствительность и AUC ~ 0,80. Различия между методами были статистически значимыми. Многофакторный анализ подтвердил, что метилирование CADM1 и/или MAL — независимый маркер CIN2+.

Заключение. Метилирование генов CADM1 и MAL, особенно при использовании ddPCR, демонстрирует высокую клиническую ценность для выявления ВПЧ-ассоциированных тяжёлых поражений шейки матки. Технология ddPCR может быть рекомендована для внедрения в алгоритмы вторичной диагностики у женщин с положительным результатом ВПЧ-тестирования.

ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

А. Н. Ригер, И. Б. Антонова, Н. В. Мельникова, Н. В. Харченко,
А. Д. Каприн

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия; ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Эл. почта: aleksrigr96@mail.ru

Цель. Целью настоящего исследования стала оценка значимости изменений содержания цитокиновых факторов в отделяемом цервикального канала и в сыворотке крови при низкой и высокой степени эпителиальной дисплазии.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 18 до 49 лет, инфицированных ВПЧ различного канцерогенного риска с гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной дисплазией легкой (LSIL — 30) и тяжелой степени (HSIL — 30). Контрольную группу составили 30 ВПЧ-отрицательных пациенток без характерных изменений тканей цервикального канала. Подготовку образцов сыворотки крови и слизи из цервикального канала выполняли в соответствии с рекомендациями производителя наборов для количественного определения цитокинов «Bio-Rad Laboratories, Inc.» (США). Содержание цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (pg/ml) определяли с использованием коммерческого набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay Bio-Plex Pro™ (FGF basic, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1ra, IL-1 β , 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 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , 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. Достоверность различий содержания цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в сыворотке крови и отделяемом со слизистых шейки матки между контролем и опытными группами выявляли с использованием однофакторного дисперсионного анализа и двустороннего t-теста Стьюдента с поправкой Бонферони. Во всех случаях различия признавались достоверными (нуль-гипотеза отвергалась) на уровне значимости $p < 0,05$. Для стандартизации полученных достоверных изменений цитокиновых профилей при LSIL и HSIL в сыворотке крови и цервикальной слизи по сравнению с контрольной группой вычислялось отношение опыт/контроль для каждой пробы. После обработки результаты представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений.

Результаты. Определение цитокинового профиля позволило выявить достоверные изменения как в крови, так и цервикальной слизи при LSIL для IL-4, IL-8, FGF, IL-1b, IL-ra, IL-2, IL-5, IP-10, MCP-1 и PDGF-BB. При формировании LSIL изменения большинства выделенных факторов носили разнонаправленный характер. Снижение в сыворотке крови уровней FGF, IL-1b, IL-ra, IL-2, IL-5 и PDGF-BB сопровождалось увеличением их содержания в цервикальной слизи в 10 и более раз. Возрастание уровня IL-8 сочеталось с выраженным уменьшением содержания хемокина в цервикальной слизи. Напротив, IL-4 увеличивался, а IP-10 и MCP-1 уменьшались и в сыворотке крови и в цервикальной слизи по сравнению с контролем от 10 до 100 раз.

В группе пациенток с HSIL в обоих средах изменились по сравнению с контролем FGF, IL-10, IL-8, IL-17A, TNF-а и VEGF. Однонаправлено увеличились показатели FGF, IL-10, TNF-а и VEGF. Этот эффект был более выражен на тканевом уровне. Уровень IL-17A снизился в сыворотке крови, но его содержание значимо увеличилось в отделяемом. В обеих группах изменялись системно и локально FGF и IL-8. Для

IL-8 при HSIL характер изменений оказался таким же, как и при LSIL с выраженным уменьшением содержания хемокина в цервикальной слизи. А для FGF изменения в опытных группах различались. В группе с LSIL ростовой фактор снизился в крови, но увеличился в цервикальном канале, как и при HSIL, более чем в 10 раз.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют системное уменьшение при ассоциированной с ВПЧ цервикальной дисплазии уровней цитокинов IL-1b, IL-1a, IL-2, IP-10, MCP-1 и IL-17A, участвующих, как известно, в противовирусном иммунитете. А общее возрастание уровней IL-4, IL-10 FGF, VEGF и TNF-а в крови с увеличением содержания IL-4, IL-10, IL-5, FGF, VEGF, PDGF-BB и TNF-а в слизи цервикального канала, очевидно, стимулирует противовоспалительные реакции иммунной системы, ангиогенез и апоптоз, которые на фоне супрессии противовирусных и антипролиферативных механизмов играют критическую роль при формировании эпителиальной дисплазии тканей цервикального канала.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ

А.Е. Карпова^{1,2}, И.П. Шабалова², Л.Г. Созаева², Р.Э. Кузнецов³, Н.И. Кислова¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: aselya2008@yandex.ru

Цель. Сравнить диагностическую точность гистологического исследования, традиционной жидкостной цитологии в выявлении атипической гиперплазии эндометрия и эндометриоидной аденокарциномы (ЭА). Оценить диагностическую значимость иммуноцитохимических маркеров (p53, p63, СЕА, РТЕН) для дифференциальной диагностики гиперпластических состояний эндометрия.

Материалы и методы. В исследование было включено 136 пациенток в возрасте от 22 до 79 лет, с подозрением на патологию эндометрия. Всем пациенткам было проведено оперативное вмешательство: гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием или гистерэктомия. Полученный материал подвергнут комплексному анализу: гистологическому исследованию, традиционной цитологии и жидкостной цитологии (ЖЦ), а также имму-

ноцитохимическому исследованию (ИЦХИ): экспрессии маркеров p53, РТЕН, p63 и СЕА.

Результаты. Была выявлена высокая степень корреляции между результатами гистологического и цитологических методов исследования ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность традиционной цитологии и ЖЦ в верификации АГЭ и ЭА совместно достигли 100% и 97,5% соответственно. ЖЦ продемонстрировала превосходное качество препаратов с отсутствием артефактов. При ИЦХИ получены статистически значимые различия в экспрессии маркера СЕА. Уровень экспрессии СЕА был достоверно выше в группах с АГЭ и ЭА по сравнению с группой гиперплазии без атипии ($p < 0,05$). При этом экспрессия СЕА значительно повышалась по мере нарастания атипии и малигнизации. Изменения экспрессии p53 и РТЕН, ассоциированные с канцерогенезом эндометрия, также наблюдались, но не достигли заданного уровня статистической значимости в данной выборке.

Заключение. Комбинация цитологических методов (традиционного и жидкостного) демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении атипии и рака эндометрия, что позволяет рассматривать их, особенно неинвазивную ЖЦ, в качестве ценного инструмента для скрининга и первичной диагностики. ИЦХИ маркера СЕА является высокоинформативным методом для дифференциальной диагностики гиперплазий эндометрия без атипии и с атипией, что может служить важным дополнением к рутинной морфологии в сложных диагностических случаях. Полученные данные о профиле экспрессии маркеров согласуются с современными представлениями о молекулярных механизмах канцерогенеза эндометрия и подчеркивают роль СЕА как перспективного диагностического и прогностического маркера. Для окончательного подтверждения роли изучаемых маркеров в диагностическом алгоритме требуются дальнейшие исследования на более крупной когорте пациентов с АГЭ.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ БРАХИТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

А.Е. Анищенко¹, С.А. Демидова¹, О.И. Моисеева¹, О.А. Евменко², Т.М. Литвинова³

Место работы: 1. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь; 2. ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; 3. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Эл. почта: a.e.anishchenko@mail.ru

Цель. Изучить результаты лечения карциносаркомы эндометрия (КСЭ) мультимодальным методом, включающим

неoadъювантную брахитерапию с последующей операцией и сэндвич-терапией.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 38 больных, пролеченных в МГКОЦ с 2008 по 2017 гг. Информация была взята из базы данных Белорусского канцер-регистра, историй болезни и амбулаторных карт. Возраст женщин варьировал от 46 до 78 лет, при медиане 59 лет. В исследование включены 17 (44,7%) пациентов с КСЭ I стадии, 7 (18,4%) — II, 12 (31,6%) — III и 2 (5,3%) — IV. До начала специальной терапии у всех женщин диагноз карциносаркомы эндометрия был подтвержден гистологическим методом. Гистотипы рака и саркомы не изучались. Лечение начинали с сеанса брахитерапии в дозе 13,5 Гр на аппарате Microselectron HDR. На следующий день выполняли операцию, объем которой зависел от стадии КСЭ. Через 3 недели проводили сэндвич-терапию, включающую при I стадии КСЭ 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) и 3 курса при II–IV стадиях, после чего выполняли дистанционную лучевую терапию на малый таз в дозе 40 Гр на аппарате «АГАТ-Р1». В конце лечения вновь назначали 2 или 3 курса ПХТ. Из цитостатиков использовали различные схемы, единой не было, но чаще назначали доксорубин, паклитаксел, цисплатин, ифосфомид. Пациентов наблюдали от 5 до 10 лет.

По формуле Каплан — Майера рассчитывали 3-, 5- и 10-летнюю общую (ОВ) и скорректированную (СВ) выживаемость в группе и при КСЭ I–II и III–IV стадиях.

Результаты. Анализ результатов мультимодальной терапии КСЭ показал, что 3-летняя ОВ в группе составила 70,4%; 5-летняя — 56,8%; 10-летняя — 45,0%, а по литературным данным она не превышает 25–30%. Скорректированная выживаемость соответственно составила по годам 75,1%; 60,6%; 57,7%. Общая и скорректированная выживаемости зависели от стадии КСЭ и были выше при I–II стадиях по сравнению с III–IV. Так, 3-летняя ОВ составила при I–II стадиях 82,6%, III–IV — 50,0%; 5-летняя — 69,6% и 35,7%; 10-летняя — 60,3% и 21,4% ($p = 0,008$). Аналогичные данные получены по СВ: 3-летняя выживаемость при I–II стадиях была равна 90,5%, III–IV — 50,0%; 5-летняя — 76,2% и 35,7%; 10-летняя — 76,2% и 28,6% ($p = 0,002$). По данным литературы ОВ КСЭ I стадии равна 55%, II — 37%, III — 25%, IV — 10% при медиане жизни меньше 2 лет. Метастазы после мультимодальной терапии появились у 12 (31,6%) больных, рецидивы — 3 (7,9%), что в 4 раза меньше числа метастазов.

Заключение. Использование в составе мультимодального лечения КСЭ неoadъювантной брахитерапии в дозе 13,5 Гр приводит к развитию рецидивов лишь в 7,9% случаев и позволяет добиться 5-летней ОВ при I–II стадиях 69,6%, III–IV — 35,7% и СВ соответственно равной 35,7% и 28,6%. При этом 5-летняя ОВ в группе составляла 56,8%, СВ — 60,6%. В результате анализа установлено, что неoadъювантная брахитерапия в дозе 13,5 Гр способствует повышению эффективности мультимодального лечения КСЭ всех стадий.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Д. Р. Тимофеева, Р. И. Князев, А. С. Шевчук, И. В. Самойленко

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: julietpochta@gmail.com

Цель. Оценить прогностическое значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов у больных вульвовагинальными меланомами.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы данные 52 больных с меланомой вульвы и влагалища, которым в период с 2019 по 2025 гг. проведено хирургическое, лекарственное или комбинированное лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Диагноз меланомы вульвы установлен у 43 (83%) больных, 9 (17%) пациенток получили лечение при меланоме влагалища.

Результаты. При меланоме вульвы у 29 (67%) больных было выявлено преимущественное поражение слизистой части вульвы, у 11 (26%) — кожной, у 3 (7%) — как слизистой, так и кожной частей вульвы. Среди всей группы 40 (76,9%) пациенток получили лечение при первичной опухоли, после не-радикальной операции или с наличием остаточной опухоли, 12 (23,1%) больным проведено лечение при рецидиве, прогрессировании или продолженном росте опухоли. Хирургическое лечение получило 47 (90,4%) больных, остальным была проведена комбинированная или лекарственная терапия. По результатам планового гистологического исследования у 30 (57,7%) больных толщина опухоли по Бреслоу составила ≥ 3 мм, лимфоваскулярная инвазия встречалась в 4 (8,5%) случаях, BRAF мутация была обнаружена у 8 (15,4%) больных при определении её у 39 (75%) пациенток. При оценке отдаленных результатов лечения больных 1-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 89,6%, 5-летняя — 63,3%, медиана ОВ не достигнута. 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 58,1%, 5-летняя — 18%, медиана БРВ — 19 месяцев. Мы не получили достоверных различий в выживаемости в зависимости от локализации меланомы на коже или слизистой оболочке вульвы и влагалища. При толщине опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм выявлено статистически значимое снижение БРВ, также как и снижение ОВ и БРВ при наличии лимфоваскулярной инвазии в опухоли. Напротив, при наличии BRAF-мутации в опухолевых клетках отмечалась тенденция к повышению ОВ и статистически значимое увеличение БРВ, при изучении мутаций в генах KIT и NRAS не получено каких-либо достоверных различий в выживаемости у больных.

Заключение. У больных с вульвовагинальными меланомами важными прогностическими факторами, влияющими

на общую и безрецидивную выживаемость, можно считать локализацию меланомы на коже или слизистой оболочке, толщину опухоли по Бреслоу, наличие лимфоваскулярной инвазии и BRAF-мутации в опухолевых клетках. Данные критерии необходимо учитывать при выборе тактики лечения этой группы больных.

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Д. Р. Тимофеева, Р. И. Князев, А. С. Шевчук, И. В. Самойленко

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: julietpochta@gmail.com

Цель. Оценить возможность выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных меланомой вульвы и влагалища с учётом различных методов картирования лимфатического коллектора.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы данные 32 больных с меланомой вульвы и влагалища, которым в период с 2019 по 2025 гг. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина было проведено хирургическое лечение, включающее биопсию сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ).

Результаты. Радионуклидный метод визуализации СЛУ при помощи лимфотропного радиофармпрепарата (РФЛП технеция-99m) был использован у 26 (79%) больных. Комбинированный метод, включающий предоперационное введение РФЛП и интраоперационное использование индоцианина зеленого (ICG) был применен у 5 (15%) больных. Одной пациентке (3%) был введен гибридный трейсер (ICG-^{99m}Tc-альбумин), который сочетает в себе преимущества радионуклидного и флуоресцентного методов картирования СЛУ. При использовании радионуклидного метода по данным ОФЭКТ-КТ у 16 (61,5%) больных предоперационно было выявлено одностороннее картирование СЛУ, у 10 (38,5%) — двустороннее. Интраоперационно при помощи гамма-детектора СЛУ был выявлен у всех больных, у 24 (92,3%) из 26 пациентов зарегистрирована двусторонняя детекция СЛУ. При комбинированном методе у 3 (60%) больных СЛУ выявлялись с одной стороны на предоперационном этапе, у 2 (40%) — с двух. Интраоперационно только у одной больной не отмечено двустороннего определения СЛУ. Во всех случаях СЛУ являлись паховыми. Не было зарегистрировано ни одного случая лимфатического оттока в запираемые или подвздошные лимфатические узлы без картирования пахового лимфатического узла. При гибридном методе визуализации у 1 (100%) больной были выявлены двустороннее как предоперационное картирование СЛУ, так и детекция. По результатам планового гистологического исследования у 2 (6,3%) больных были зарегистрированы макро-, у 8 (25%) — микрометастазы в СЛУ после БСЛУ. В последующем 1 (3,12%) больной меланомой влагалища с микрометастазом в СЛУ была выполнена завершающая лимфаденэктомия. На момент анализа пациентка жива и без признаков рецидива заболевания.

Заключение. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов необходима для определения стадии и прогноза заболевания, формирования показаний для проведения адъювантной терапии. Радионуклидный метод визуализации СЛУ активно применяется в онкогинекологической практике, в том числе и у больных вульвовагинальными меланомами. Комбинированный и гибридный методы, которые постепенно внедряются в клиническую практику, являются перспективными, однако для оценки их эффективности у пациенток с меланомой вульвы и влагалища нужны дальнейшие исследования.

Цель. Оценить эффективность детекции сигнальных лимфатических узлов при раке шейки матки при помощи гибридного трейсера.

ДЕТЕКЦИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИБРИДНОГО ТРЕЙСЕРА

А. С. Шевчук^{1,2}, С. А. Малютин¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: ms.serafima18@gmail.com

Материалы и методы. В отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России с апреля по июль 2025 года выполнено 18 расширенных оперативных вмешательств у больных инвазивным раком шейки матки. Лапаротомный доступ использовался у 61,1% (11/18), малоинвазивный — у 38,9% (7/18) пациенток. Объем хирургического вмешательства: 83,3% (15/18) — расширенная экстирпация матки с придатками, биопсия сторожевых лимфатических узлов, тазовая лимфаденэктомия, 16,7% (3/18) — радикальная трахелэктомия, биопсия сторожевых лимфатических узлов, тазовая лимфаденэктомия. Всем пациенткам на дооперационном этапе за 3–27 часов (медиана 20,5) в строму шейки матки вводили гибридную метку, получаемую путем соединения 1–5 мл раствора натрия пертехнетата активностью 150–180 МБк и лиофилизата, содержащего 0,5 мл человеческого альбумина, с добавлением через 10 минут раствора ICG (индоцианин зеленый) в стандартном разделении. Препарат вводили в строму шейки матки в 2 точки,

соответствующих 3 и 9 часам условного циферблата, на глубину до 5 мм. Объем — 0,15–0,2 мл на точку, с общей активностью 150 МБк. Через 1–2 часа всем пациенткам выполняли планарную полипозиционную сцинтиграфию однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) брюшной полости и малого таза для визуализации накопления препарата в сторожевых лимфатических узлах на дооперационном этапе.

Результаты. По результатам ОФЭКТ картирование сторожевых лимфатических узлов были определены у 100% (18/18) больных. Однако у 50% (9/18) случаев наблюдалась односторонняя детекция, у остальных больных сторожевые лимфоузлы определялись с двух сторон. При сравнении детекции сторожевых лимфатических узлов по результатам ОФЭКТ и интраоперационно мы получили следующие данные: общий процент совпадений составил 77,8% (14/18), в 57,1% (8/14) случаев расположение сторожевых лимфатических узлов совпало с одной стороны, а в 42,3% (6/14) с двух сторон. Из 9 случаев, где по данным ОФЭКТ наблюдалась односторонняя детекция сторожевого лимфатического узла, интраоперационно у 88,9% (8/9) была двусторонняя детекция. При помощи гибридного трейсера интраоперационно у всех пациенток были выявлены сторожевые лимфатические узлы. В 5,6% (1/18) случаев картирование было одностороннее, в 94,4% (17/18) — двустороннее. Суммарно у 18 пациенток было получено 38 лимфатических узлов. Определение сигнального узла радиоизотопным датчиком дополнялось ICG визуализацией, что существенно облегчало поиск. Все сторожевые лимфатические узлы были отправлены на срочное гистологическое исследование, признаков метастатического поражения не выявлено. Операция была продолжена в запланированном объеме.

Заключение. Детекция сигнальных лимфатических узлов при помощи гибридного трейсера продемонстрировала свою эффективность. Данная методика имеет ряд неоспоримых преимуществ: 1 — возможность дооперационной визуализации накопления препарата в лимфатических узлах; 2 — сокращает время хирургического вмешательства; 3 — улучшает интраоперационную визуализацию сторожевых лимфоузлов; 4 — качество картирования не зависит от времени экспозиции препарата.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИЙ

А. А. Вареник¹, А. Ю. Цегалко², О. Н. Токарева¹, С. Ю. Роганова¹, Т. М. Литвинова²

Место работы: 1. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь; 2. УО «Бело-

русский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Эл. почта: Angelinatse24@gmail.com

Цель. Изучить результаты циторедуктивных операций с применением комбинированных хирургических вмешательств при раке яичников III–IV стадий по показателю 5-летней общей выживаемости.

Материалы и методы. В исследовании включены 178 пациенток с карциномой яичников III–IV стадий, которым выполнялись циторедуктивные операции. Источником данных явились Белорусский канцер-регистр, амбулаторные карты и истории болезни. Возраст пациентов варьировал от 28 до 82 лет (медиана — 60 лет). Преобладающим гистологическим типом была серозная карцинома (86,5%). Стандартный объем вмешательства включал гистерэктомию, билатеральную сальпингоофорэктомию и резекцию большого сальника, выполненный у 40 (22,5%) пациенток как единственное хирургическое лечение. У 138 (77,5%) больных операции были дополнены комбинированными вмешательствами: перитонэктомия с резекцией кишечника — у 40 (22,5%); с лимфодиссекцией — у 30 (16,9%); с резекцией кишечника и лимфодиссекцией — у 25 (14%); с резекцией кишечника, лимфодиссекцией и спленэктомией — у 15 (8,4%); с резекцией кишечника, лимфодиссекцией и атипичной резекцией печени — у 7 (3,9%); со спленэктомией — у 9 (5,1%); с атипичной резекцией печени — у 12 (6,7%). Общая выживаемость (ОВ) оценивалась методом Kaplan — Meier; различия между группами анализировались с использованием log-rank теста. Статистическая обработка проводилась в IBM SPSS Statistics 25 и Microsoft Excel 2021.

Результаты. Пятилетняя ОВ при стандартной циторедуктивной операции составила 56%. После перитонэктомии с резекцией кишечника — 32%, с лимфодиссекцией — 38%, при сочетании со спленэктомией — 28%, при атипичной резекции печени — 22%. У пациенток, перенесших перитонэктомию с резекцией кишечника и лимфодиссекцией, 5-летняя ОВ составила 29%, при добавлении спленэктомии — 24%, при сочетании с атипичной резекцией печени — 21%. По данным Белорусского канцер-регистра (БКР), 5-летняя скорректированная выживаемость при III стадии составляет 45,6%, при IV стадии — 18,1%. Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Заключение. В результате исследования по сравнению с данными Белорусского канцер-регистра установлено, что выполнение комбинированных операций является целесообразным. При атипичной резекции печени 5-летняя ОВ составила 22%, после спленэктомии — 28%, что на 3,9% и 9,9% выше показателей БКР для IV стадии. Полученные результаты свидетельствуют, что при метастатическом поражении соответствующих органов проведение хирургического вмешательства необходимо, поскольку это снижает объем остаточной опухоли и улучшает ответ на последующую химиотерапию.

ПЛАТФОРМА LITUO И В ДИАГНОСТИКЕ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

И. А. Круглова^{1,2,3}, М. В. Шестипалова¹, М. В. Лушникова¹,
О. Е. Рязанова¹, Ж. Н. Яровицына¹

Место работы: 1. Централизованная лаборатория ООО «АВК-Мед» (Гемохелп), Нижний Новгород, Россия; 2. ГБУЗ НО «Городская больница №35», Нижний Новгород, Россия; 3. ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №33», Нижний Новгород, Россия

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цитологический скрининг, в частности жидкостная цитология (ЖЦ), является доступным и информативным методом диагностики неоплазии шейки матки, выявляя патологии на ранних стадиях с высокой специфичностью (до 96%) и может использоваться как самостоятельный метод скрининга. Преимущества ЖЦ включают уменьшение числа неадекватного материала, сокращение времени интерпретации и возможность использования оставшейся суспензии для ВПЧ-тестирования и молекулярных анализов. BD SurePath — наиболее репрезентативная система для цитологического тестирования шейки матки. Несмотря на ее широкое применение в Нижегородской области, геополитическая ситуация требует поиска замены. Китайская платформа LITUO LTS-3000B выбрана как подходящая альтернатива с схожим технологическим процессом. **Цель исследования.** Оценить эффективность цитологического исследования с использованием платформы Lituо при диагностике неоплазии шейки матки и сравнить с показателями BD SurePath.

Материалы и методы. В ходе исследования ретроспективно проанализировано 4330 цитопрепаратов (BD SurePath, США) и 2630 (LTS-3000B, Китай), приготовленных на базе цитологической лаборатории Централизованной лаборатории ООО «АВК-Мед» в 2022–2024 гг. Препараты окрашены методом Папаниколу (BD Cytology Stain Kit, США; MLT-ПАП-ДИФФ, Россия) и микроскопированы на микроскопах Nikon ECLIPSE E200 (Япония) и Leica DM1000 (Германия) с увеличением $\times 100$ – $\times 1000$. Цитологическое заключение формировалось с учетом терминологической системы TS Bethesda. Более 90% полученных результатов с патологическими изменениями, были сравнены с данными гистологического исследования. Диагностическая эффективность метода оценивалась отдельно для каждой патологической категории с использованием метода построения ROC-кривой (Online ROC Curve Calculator, Johns Hopkins University, USA).

Результаты. Платформа Lituо обладает высокой степенью автоматизации в приготовлении цитологических препаратов. Общий процент выявленной патологии, не относящихся к категории NILM составил 14,14%, а процент неадекватных препаратов — 1,97%. По результатам проведенного

ROC-анализа и расчета AUC ROC (area under the curve ROC) — комбинированного показателя чувствительности и специфичности получены следующие результаты: 0,71 — LSIL, 0,86 — HSIL, 0,67 — поражения железистого эпителия, 0,84 — карцинома. Для комплекса BD SurePath данные показатели составили: общий процент патологии 11,29%, количество неадекватных препаратов — 2,07%; комбинированные показатели чувствительности и специфичности рассчитаны на уровне: 0,71 — LSIL, 0,92 — HSIL, 0,73 — поражения железистого эпителия, 0,83 — карцинома.

Заключение. Технологии BD SurePath и Lituо имеют схожие процессы пробоподготовки цитологических препаратов. Эффективность Lituо в диагностике неоплазии шейки матки (AUC 0,7–0,9) сопоставима с BD SurePath и демонстрирует хорошую/очень хорошую диагностическую ценность.

РАЗЛИЧИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ СЛЮНЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

Е. А. Сарф, Л. В. Бельская

Место работы: ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», Омск, Россия

Эл. почта: ludab2005@mail.ru

Цель. Рост и прогрессирование опухоли влияют на различные метаболические пути и изменяют уровень определенных аминокислот (АМК) в биологических жидкостях и/или тканях. Результаты исследований содержания АМК в биологических жидкостях неоднозначны, что связано с динамическими и сложными изменениями уровня АМК в организме, а также с различиями в критериях включения пациентов, контрольных групп, биологических матрицах, методах, обеспечивающих различную специфичность и чувствительность. Цель работы — проанализировать аминокислотные профили слюны при раке молочной железы (РМЖ) и раке яичников (РЯ) методом капиллярного электрофореза.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов с РМЖ, 82 пациентки с РЯ, 69 здоровых добровольцев. До начала лечения были получены образцы слюны и определено содержание 14 свободных АМК методом капиллярного электрофореза («Капель-105М», Россия).

Результаты. Показано разнонаправленное изменение концентрации свободных АМК в слюне при РМЖ и РЯ по сравнению с контрольной группой. Так, при РМЖ в слюне увеличивается содержание Arg (27,2%), Lys (91,6%, $p = 0,0018$), Tyr (83,3%, $p = 0,0232$), Phe (130,6%, $p = 0,0078$), His (243,0%, $p = 0,0053$), Leu Ile (154,7%, $p = 0,0020$), Met (58,6%), Val (154,5%, $p = 0,0014$), Pro (52,6%), Thr (322,1%, $p = 0,0016$), Ser (163,5%, $p = 0,0159$) и Gly (65,1%). При РЯ в слюне наблюдается уменьшение концентрации Arg (–56,9%, $p < 0,0001$), Lys (–31,4%), Tyr (–23,4%, $p = 0,0478$), Phe (–6,4%), His (–38,2%,

$p = 0,0012$), Val (-8,7%), Pro (-63,4%, $p < 0,0001$), Thr (-9,1%), Ser (-36,0%, $p = 0,0170$) и Gly (-23,7%). Только для Leu Ile (10,0%) и Met (40,2%, $p = 0,0269$) наблюдается увеличение концентрации в слюне при РЯ. При обеих патологиях наблюдается уменьшение концентрации в слюне Ala (-38,7% при РЯ и -36,0% при РМЖ соответственно).

Заключение. Таким образом, для РЯ и РМЖ характерны определенные метаболические особенности, что можно оценивать по изменению содержания свободных АМК в слюне. Однако для определения роли аминокислотного профилирования слюны в диагностике РМЖ и РЯ необходимы дальнейшие исследования.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект 23-15-00188.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВОМ РАКА ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Л. Ю. Владимирова, А. Б. Сагакянц, А. К. Алькина, И. А. Новаикова, Е. А. Дженкова, Е. С. Бондаренко, К. М. Закарян, М. А. Теплякова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: alkinann@yandex.ru

Цель. Оценить особенности цитокинового статуса крови у пациенток при рецидиве РЯ в зависимости от чувствительности к препаратам платины.

Материалы и методы. Все набранные в исследование пациентки были рандомизированы на две группы: основная ($n = 30$), состоящая из больных с рецидивом рака яичников (РЯ), и контрольная ($n = 30$), включающая пациентов без рецидива РЯ, находящихся в III клинической группе. Средний возраст участников составил $57,53 \pm 2$ года. В зависимости от чувствительности к препаратам платины основная группа была разделена на две подгруппы: платиночувствительный рецидив ($n = 15$) и платинорезистентный рецидив ($n = 15$). Гистологический подтип опухоли — серозная аденокарцинома. В качестве исследуемого материала использовали сыворотку периферической крови, взятую до начала лечения. Методом ИФА в соответствии с указаниями фирм-производителей, определяли концентрацию IL-4, IL-10, IFN- γ (наборы АО «Вектор-Бест», Россия), IL-5, VEGF-A, IL13Ra (наборы Cloud-Clone Corp., Китай/США), IL-13 (набор Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай). Статистическая обработка данных была выполнена с помощью программного пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США).

Результаты. У пациенток с рецидивирующим раком яичников (РЯ) выявлены различия цитокинового профиля в зависимости от чувствительности опухоли к препаратам платины. В подгруппе с платиночувствительным рецидивом

по сравнению с контрольными значениями зафиксировано значимое повышение уровня VEGF-A на 85%. Отмечена также тенденция к увеличению содержания IL13Ra на 60%, однако концентрация IL-13 оставалась неизменной. При этом зарегистрировано снижение уровней IL-4 и IFN- γ на 52% и 35%, соответственно ($p < 0,05$).

В подгруппе с платинорезистентным рецидивом по сравнению с контрольной группой также наблюдалось повышение концентрации VEGF-A, однако в меньшей степени — на 26%. Наибольший интерес представляют изменения в уровне других цитокинов: выявлено увеличение содержания IL-4 на 103%, IL-13 на 102% и IL-5 на 78%, одновременно с уменьшением концентрации IL-10 на 30% ($p < 0,05$). При этом значимых сдвигов в уровне IL13Ra зафиксировано не было.

Заключение. Выявленные различия в цитокиновом статусе крови пациенток с платиночувствительным и платинорезистентным рецидивом рака яичников указывают на вовлеченность данных биорегуляторных молекул в формирование предпосылок ответа опухоли на проводимое лечение. Дальнейшая валидация полученных результатов может позволить выявить новые диагностические и прогностические маркеры и, вероятно, некоторые из них смогут стать основой для разработки перспективных мишеней для терапии.

ДЕЭСКАЛАЦИЯ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА, ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н. Н. ПЕТРОВА

Е. А. Колесникова, И. В. Берлев, С. А. Антонова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: katemonik@gmail.com

Цель. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения РТМ промежуточного риска путем деэскалации объема операции без непосредственного влияния на безрецидивную и общую выживаемость.

Материалы и методы. За трехлетний период наблюдения с 2022 по 2024 гг. проведен ретроспективный анализ пациентов, проходящих лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Исследовано 11 пациенток с диагнозом эндометриодный РТМ стадии IA высокой степени злокачественности и 110 пациенток с диагнозом эндометриодный РТМ стадии IB низкой степени злокачественности. Проанализированы группы пациентов с выполненной полной системной лимфаденэктомией и детекцией СЛУ. Сигнальные лимфоузлы исследованы тотально, методом ультрастадирования (согласно протоколу NCCN). Как этап комбинированного лечения после оперативного лечения всем пациенткам проведена внутриволостная лучевая терапия. Контроль течения заболевания осуществлялся путем ис-

пользования УЗИ и/или МРТ органов малого таза с контрастированием, КТ органов грудной клетки, брюшной полости с контрастированием. В сомнительных случаях оценка состояния лимфатической системы проводилась путем ПЭТ КТ в режиме «все тело».

Результаты. Частота метастатических проявлений при выполнении системной лимфаденэктомии составила 4,1% (локальный рецидив во влагалище через 6 месяцев после хирургического лечения у 1 пациентки). При выполнении БСЛУ, подтвержденных рецидивов за указанный период времени не выявлено.

Заключение. Таким образом, деэскалация объема операции не ухудшает течение онкологического заболевания. Полученные результаты исследования позволяют использование детекции СЛУ с ICG-картированием и ультрастадированием у пациенток с диагнозом рак тела матки промежуточного риска, не оказывая значительного влияния на безрецидивную и общую выживаемость.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ МАРСУПИАЛИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КИСТ ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ ЛИМФАДЕНЭКТМИЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

С.А. Малютина¹, А.С. Шевчук^{1,2}, Р.И. Князев^{1,3},
Е.А. Малышева¹

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: ms.serafima18@gmail.com

Цель. Оценить эффективность лапароскопической марсупиализации лимфатических кист у онкогинекологических пациенток после выполненной лимфаденэктомии.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2018 по 2023 гг. в отделении онкогинекологии 8 пациенткам, страдающим симптомными лимфоцеле, была выполнена лапароскопическая марсупиализация, направленная на обеспечение свободного сообщения лимфы с брюшной полостью, где лимфатическая жидкость адсорбировалась бы естественным путем.

Результаты. По поводу основного онкогинекологического заболевания всем пациенткам было выполнено хирургическое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Оно включало в себя удаление тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов. Подавляющее большинство больных было прооперировано лапаротомным доступом (n = 7, 87,5%), только у одной пациентки (n = 1, 12,5%) операция выполнялась лапароскопическим доступом. Симптомные лимфатические кисты форми-

вались через 2,88/–2,42 месяцев (медиана 1,5 месяца) после хирургического вмешательства. Трех пациенткам (37,5%) перед лапароскопической марсупиализацией лимфатической кисты было выполнено дренирование лимфатической кисты. Однако, оно не имело длительного клинического эффекта. Средний размер лимфоцеле по данным инструментальных методов исследования составлял 10,5 × 8,4 × 6,8 см. Интраоперационно зарегистрировано одно осложнение (12,5%) — перфорация стенки сигмовидной кишки в ходе выделения лимфатической кисты. Других значимых интра- и послеоперационных осложнений зарегистрировано не было. Лапароскопическая марсупиализация лимфатической кисты оказалась эффективна в 87,5% случаев.

Заключение. Ориентируясь на наши данные, можно сделать вывод, что больные с симптомными и рецидивирующими лимфоцеле успешно могут быть подвергнуты хирургическому лечению. Лапароскопическая марсупиализация — эффективный метод борьбы с такими послеоперационными осложнениями, как лимфатические кисты. Данная операция является малотравматичной и позволяет при необходимости в короткие сроки возобновить проведение адъювантной терапии и восстановить качество жизни пациенток.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

Е.Л. Савоневич¹, М.И. Лазаревич², Н.В. Киселева²,
Е.А. Максимович²

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. Выявить особенности спектра герминальных патогенных вариантов в генах BRCA1 и BRCA2 у женщин с первично-множественным опухольями и раком яичников (РЯ) в белорусской популяции

Материалы и методы. В исследование включили 82 пациентки с карциномой яичника и множественными первичными опухольями. Для выявления повторяющихся мутаций основателя (BRCA1 с. 5266dupC и с. 4035delA) применяли аллель-специфическую ПЦР. Затем отрицательные образцы анализировали с помощью полногеномного секвенирования следующего поколения (NGS) генов BRCA1 и BRCA2 на платформе Illumina.

Результаты. Патогенные варианты в генах BRCA1/2 выявлены у 55% (45/82) пациенток. Преобладали мутации в гене BRCA1 (87%). Две мутации основателя (с. 5266dupC и с.

4035delA) составили 71% всех обнаруженных патогенных вариантов. Наиболее частым сочетанием был РЯ и молочной железы (54%). Носительницы мутации с. 5266dupC заболели РЯ значимо раньше (47,8 лет), чем носительницы с. 4035delA (57,1 лет). У 26% носителей мутаций не было отягощенного семейного анамнеза по РЯ или раку молочной железы.

Заключение. В белорусской популяции пациенток с РЯ и первично-множественными опухолями выражен эффект основателя с высокой частотой двух повторяющихся мутаций в гене BRCA1 (71%). Это обосновывает целесообразность использования двухэтапного генетического тестирования: недорого ПЦР-теста на 2 мутации с последующим NGS для отрицательных случаев. Результаты исследования важны для разработки программ профилактики и длительного персонализированного наблюдения за пациентками с наследственной предрасположенностью к раку и их родственниками.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОЛАПАРИБ ПРИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А. Д. Кенжебекова. А. Д. Мирзасова. О. Б. Андреева

Место работы: НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан
Эл. почта: Aizhankenzhebekova@gmail.com

Цель. Оценить опыт применения препарата Олапариб при терапии рака яичников в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование, в которое включены 14 пациенток с диагнозом «рак яичников», получавших лечение препаратом Олапариб в 2024 г. на базе Центра ядерной медицины и онкологии. Для анализа использованы данные электронной медицинской документации и внутренней базы центра. Основные параметры включали возраст, стадию заболевания, наличие мутаций гена BRCA, длительность терапии и профиль переносимости. Для статистической обработки применялись методы описательной статистики: медианные значения, процентные соотношения и частотные распределения.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 57 лет, при этом 71,4% начали терапию в постменопаузальном периоде. Распределение по стадиям выглядело следующим образом: II стадия — 28,6%, III стадия — 50%, IV стадия — 21,4%. В большинстве случаев Олапариб назначался в качестве поддерживающей терапии после достижения ответа на платиносодержащую химиотерапию. Наиболее частыми побочными эффектами оказались анемия — у 71,4% больных, тошнота и рвота — у 42,8%, астения — у 35,7%. При этом у 35,7% пациенток зафиксировано отсутствие

признаков прогрессирования заболевания в течение шести и более месяцев наблюдения. Следует отметить, что у пациенток с выявленными мутациями BRCA эффект применения препарата проявлялся более выражено, что подтверждает ключевую роль молекулярного профилирования в выборе тактики терапии.

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что применение Олапариба в условиях реальной клинической практики демонстрирует удовлетворительную переносимость и эффективность в качестве поддерживающей терапии у больных с платиночувствительным раком яичников. Наиболее значимый клинический эффект отмечается у пациенток с мутациями BRCA, что соответствует данным международных клинических исследований. Дальнейшее накопление наблюдений и расширение выборки пациентов позволят более полно оценить влияние препарата на показатели выживаемости и качество жизни больных в рутинной практике.

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРОЗНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ ПО МАТЕРИАЛУ АСЦИТИЧЕСКОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЕЙ

О. Г. Григорук^{1,2}, И. В. Вихлянов^{1,2}

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 значение иммуноцитохимического метода при диагностике серозной карциномы яичников по материалу асцитической и плевральной жидкостей.

Материалы и методы. При получении материала выпотных жидкостей, препараты готовили традиционным и жидкостным методом, окрашивали по Паппенгейму. Проводили иммуноцитохимические исследования, используя стандартную методику. Для уточнения очага метастазирующей опухоли использовали набор из 4–14 антител. Отобраны препараты с цитологическим заключением «Серозная карцинома яичника». Из медицинских карт, результатов гистологического и иммуногистохимического исследования уточняли соответствие принадлежности клеток к серозной карциноме яичника.

Результаты. Иммуноцитохимический метод в течение года использован у 190 пациентов, пролеченных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Цитологическое заключение принадлежности опухолевых клеток к серозной карциноме яичника отмечено у 59 (31,1%) пациенток. В асцитической жидкости серозная карцинома диагностирована у 52 (88,1%) пациенток. В четырех (6,8%) случаях исследовали плевральную жидкость,

в 3 (5,1%) наблюдениях цитологический диагноз установлен при пункции через задний свод влагалища при получении жидкостного материала. В 52 (88,1%) наблюдениях диагноз у пациенток установлен впервые. Рецидив ранее установленной серозной карциномы отмечен через 1–7 лет у 7 (11,9%) женщин. В трёх (5,1%) случаях накопление жидкости отмечали только в плевральной жидкости.

Дифференциальная диагностика клеток аденокарциномы яичника проводилась с аденокарциномой желудочно-кишечного тракта и молочной железы. Решающую роль в диагностике имели иммуноцитохимические исследования. Для уточнения принадлежности клеток к карциноме яичника, значимыми маркерами были позитивная ядерная реакция на WT-1 и негативная для CEАmpo. Позитивная реакция на эпителиальный антиген Ber-EP4 являлась еще и фактором контроля качества проведения иммуноцитохимической реакции. Дополнительные маркеры: CA125, CK7, CK18, CK20, CDX2, claudin, D2–40 и другие.

С учётом результатов световой микроскопии серозные карциномы яичника разделены на группы — Low grade (три наблюдения) и High grade. Для Low grade серозной карциномы характерны: присутствие папиллярных структур с факторным весом 0,86; размеры клеток до 35 мкм с факторным весом 0,64. Для High grade серозной карциномы наиболее высокий факторный вес имеет признак наличия крупных вакуолей — 0,96; крупные размеры клеток опухоли до 80 мкм — 0,86.

Заключение. 1) Использование иммуноцитохимических исследований позволяет уточнить принадлежность клеток опухоли к серозной карциноме яичника; дифференцировать ее с метастазами карцином из других органов. 2) Указание принадлежности клеток серозной карциномы к Low и High grade важны для определения тактики лечения и прогноза заболевания.

ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ПОДТИПОВ РАКА ЯИЧНИКОВ: ДАННЫЕ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

**Е. В. Троцик, А. Г. Платонова, К. Г. Карецкая, А. С. Полюдов,
И. В. Мыслевцев, Е. А. Соколов, С. С. Лебедев**

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» ДЗМ,
Москва, Россия

Эл. почта: alena_t@myrambler.ru

Цель. Определение частоты выявления редких злокачественных опухолей яичников (рРЯ) в рамках одного онкологического учреждения с оценкой эффективности существующих подходов терапии.

Материалы и методы. С 08.2021 г. по 08.2025 г. в рамках ЦА-ОП проходили лечение 360 пациенток с местнораспростра-

ненным или метастатическим раком яичников. Серозный рак высокой степени злокачественности выявлен у 254 (70,6%) пациентов, серозный рак низкой степени злокачественности — 39 (10,8%), эндометриодный — 20 (5,6%), светлоклеточный — 13 (3,6%), гранулезоклеточный — 11 (3,2%), муцинозный — 10 (2,7%), опухоль Бреннера — 1 (0,2%), без гистологического подтверждения — 14 (3,8%).

В группу редких опухолей яичников (рРЯ) включены 34 (9,4%) пациента. Среди редких опухолей преобладали: светлоклеточный рак, гранулезоклеточные опухоли, муцинозный рак.

Средний возраст — 63 года. Хирургическое лечение выполнено 30 (88%) пациентам; адъювантная химиотерапия — 26 (76%); ECOG 1 (на момент начала терапии) — 30 (88%). Висцеральное метастазирование: светлоклеточный подтип — 3 (2 — печень, 1 — легкое), муцинозный — 3 (2 — легкое/плеврит, 1 — печень), гранулезоклеточный — 2 (печень). Более 1 линии терапии получили 26 (76%).

Результаты. Медиана наблюдения: светлоклеточный подтип — 36 мес; муцинозный — 36 мес; гранулезоклеточный — 36 мес. Медиана ОВ: светлоклеточный подтип — не достигнута; муцинозный — не достигнута; гранулезоклеточный — не достигнута.

1-я линия рРЯ. Все подтипы: химиотерапия (таксаны, платина) — 31; ингибиторы ароматазы (при гранулезоклеточном) — 1.

2-я и последующие линии. При муцинозном подтипе: химиотерапию Бевацизумаб получали — 8. При светлоклеточном подтипе: химиотерапию Бевацизумаб получали — 13. Комбинацию пембролизумаб с леватинибом в 3 линии получили 2 пациента с ВБП 3,5 мес. При гранулезоклеточном подтипе: химиотерапию Бевацизумаб получали — 9; гормонотерапию — 4.

Без лечения на момент анализа (контроль над заболеванием): светлоклеточный подтип — 5; муцинозный — 5; гранулезоклеточный — 7.

Умерло от прогрессирования: светлоклеточный подтип — 1; муцинозный — 1; гранулезоклеточный — 1.

Заключение. На основании проведённого ретроспективного анализа данных 360 пациенток, пролеченных в период с августа 2021 года по август 2025 года, сформированы следующие выводы:

Редкие гистологические подтипы рака яичников (рРЯ) в исследуемой когорте составили 9,4% (34 случая), что соответствует общемировым эпидемиологическим данным. Подавляющему большинству пациенток (88%) было выполнено хирургическое лечение, а 76% получили адъювантную терапию. Высокий процент радикального лечения и активная лекарственная терапия, вероятно, явились ключевыми факторами, обусловившими благоприятные показатели выживаемости. Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута ни в одной из подгрупп (светлоклеточный, муцинозный, гранулезоклеточный рак), а 12-месячная ОВ составила 90%, что свидетельствует об эффективности мультидисциплинарного подхода.

Подтипы рРЯ продемонстрировали принципиально разные модели клинического поведения и ответа на терапию: Светлоклеточный и муцинозный рак подтвердили свою низкую чувствительность к стандартной платиносодержащей химиотерапии, что диктует необходимость поиска альтернативных стратегий. Опыт применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией в нескольких линиях лечения, а также обнадеживающий случай использования комбинации ленватиниба с пембролизумабом при светлоклеточном раке указывают на перспективность данного направления. Однако для оценки эффективности и определения места этих препаратов в алгоритмах лечения рРЯ необходимы дальнейшие исследования.

Гранулезоклеточные опухоли подтвердили свойство гормоночувствительности, что делает целесообразным активное использование ингибиторов ароматазы и других видов гормональной терапии, особенно в качестве последующих линий лечения.

Таким образом, подходы к лечению должны основываться на индивидуальном молекулярном профилировании и учитывать биологические особенности конкретного подтипа с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАЗИРУЮЩЕЙ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ

С. А. Гаврюшин, Е. Е. Старкова, А. М. Кулбаисов

Место работы: ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2», Оренбург, Россия

Эл. почта: saw.gawrushin@yandex.ru

Цель. Продемонстрировать клинический случай доброкачественной метастазирующей лейомиомы матки с поражением лёгких. Подчеркнуть критическую важность гистологической верификации для установки окончательного диагноза и выбора правильной лечебной тактики.

Материалы и методы. В основу разбора легло клиническое наблюдение пациентки О., 48 лет. В 2009 году проводилось оперативное лечение по поводу миомы матки. Считает себя больной с 2017 года, когда длительно стал беспокоить сухой кашель, в связи с чем обратилась за медицинской помощью к пульмонологу по месту жительства г. Санкт-Петербург. Проведена КТ ОГК — выявлен диссеминированный процесс в лёгких. Дальнейшее обследование и консилиум — данных за онкопроцесс не получено, рекомендовано динамическое наблюдение. Спустя несколько лет динамического наблюдения (КТ ОГК) повторно проведена оценка динамики процесса в лёгких, которая оказалась отрицательной. Принято решение гистологической верификации процесса в лёгких. По результатам гистологии операционного материала и в дальнейшем проведен-

ного иммуногистохимического исследования выставлен диагноз: метастазирующая лейомиома. По неясной причине в дальнейшем пациент наблюдался у пульмонолога с диагнозом лимфангиолейомиоматоз, очаговая форма, а также получал лечение соответственно диагнозу. Лечение препаратом сиролimus, со слов пациента, и данных дальнейшего динамического наблюдения не эффективно. В 2025 году вернулась в г. Оренбург, где направлена пульмонологом для дообследования. В отделении пульмонологии ГАУЗ «ОКБ № 2» проведено обследование, а также были повторно запрошены гистопрепараты по поводу лечения миомы матки и верификации процесса в лёгких. Заключение главного внештатного патологоанатома МЗ ОО Шехтмана М. А. — доброкачественная метастазирующая лейомиома матки. Консультирована гинекологом — назначено лечение бусерелином. В дальнейшем по ТМК консультирована с ФЦг. Москвы — планово госпитализирована в отделение пульмонологии УКБ4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, где диагноз лейомиома лёгких был также подтверждён. Назначено лечение препаратом золадекс, а также повторный осмотр для оценки динамики на декабрь 2025 года.

Результаты. Первоначальный диагноз «Лимфангиолейомиоматоз» был отвергнут. Выставлен диагноз «Множественная лейомиома лёгких». Терапия сиролimusом была отменена, назначен курс лечения препаратом золадекс.

Заключение. Гистологическое исследование является «золотым стандартом» и обязательным компонентом верификации данного диагноза. Ошибочная диагностика может привести к необоснованному долгосрочному назначению иммуносупрессивной терапии с сопутствующими рисками побочных эффектов и финансовыми затратами, при этом тактика при лейомиоме может ограничиться наблюдением.

■ ОНКОУРОЛОГИЯ

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОЙ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

Д. Н. Хмелькова¹, М. И. Волкова^{2,3}, Я. В. Гриднева^{2,4}, К. А. Богдатских¹, И. В. Миронова¹, А. Б. Семенова², А. А. Вещевайлов², А. В. Бабкина², С. А. Бондарев², В. Н. Галкин^{2,4}

Место работы: 1. ПАО «Центр Генетики и репродуктивной Медицины» «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия; 2. Онкологический центр № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 3. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Эл. почта: gridnevyana@mail.ru

Цель. Оценка мутационного профиля мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы (МИУК) с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) и выделение мутаций, обеспечивающих потенциальные мишени противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследовании использованы опухолевая ткань и медицинские данные 50 пациентов с МИУК мочевого пузыря (48 (96,0%)) или почечной лоханки (2 (4,0%)). Медиана возраста — 72 (51–87) года, мужчин — 43 (86,0%). У всех больных верифицирована МИУК. Регионарные метастазы диагностированы у 8 (16,0%), отдаленные — у 5 (10,0%) больных. В 44 (88,0%) образцах верифицирована УК high-grade (в том числе, сопутствующая carcinoma in situ — в 4 (8,0%) случаях). В клетках, выделенных из опухоли с гистологически подтвержденной инвазивной УК, изучались альтерации в ДНК и РНК путем проведения NGS с использованием панели из 523 генов.

Результаты. Медиана мутационной нагрузки (tumor mutational burden, TMB) составила 10,9 (0,0–49,6) мут/Мб (высокая TMB (≥ 10 мут/Мб) — 30 (60,0%) из 50 случаев). Во всех образцах уровень микросателлитной нестабильности был низким. В 50 образцах выявлено 244 терапевтически значимых и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 (1–11) мутаций в образце). Патогенные мутации 1–2 уровня, обеспечивающие терапевтические мишени, обнаружены в 13 генах 29 (58,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 13 (26,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах FGFR3 (9 (18,0%)), TSC1 (9 (18,0%)), PIK3CA (7 (14,0%)), ERBB2 (6 (12,0%)). Мутации 3–4 уровня выделены в 12 генах 33 (66,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 15 (10,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах KDM6A (19 (38,0%)), ARID1A (12 (24,0%)) и MDM2 (7 (14,0%)). Онкогенные мутации выявлены в 63 генах 46 (92,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 37 (74,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах TP53 (25 (50,0%)), FGF4 (5 (10,0%)), RB1 (6 (12,0%)), CDKN1A, STAG2, FGF3, CCND1 (по 5 (10,0%) образцов с мутациями каждый).

Заключение. МИУК характеризуется высокой TMB и низкой частотой микросателлитной нестабильности. Самыми частыми мутациями, предоставляющими потенциальные терапевтические мишени, являются альтерации генов FGFR3, TSC1, PIK3CA и ERBB2.

СПАСИТЕЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ — 10 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, М.В. Черных

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

Эл. почта: petrbulychkin@gmail.com

Цель. Повышение эффективности комбинированного лечения больных с биохимическими рецидивами рака предста-

тельной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) с помощью применения оригинальной гипофракционной методики спасительной лучевой терапии (СЛТ).

Материалы и методы. В ретро- и проспективное одноцентровое исследование были включены больные с биохимическим или локорегионарным рецидивами РПЖ без признаков отдаленного метастазирования после РПЭ. Всем больным проводилась лучевая/гормонотерапевтическая терапия в режиме гипофракционирования дозы с применением оригинальной, разработанной в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, методики радиотерапии (патент RU 2535620). Первичная конечная точка — 5- и 10-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичные точки — 5- и 10-летняя безметастатическая выживаемость (БМВ), 5- и 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ), локальный контроль.

Результаты. С 2014 по 2023 годы СЛТ в режиме гипофракционирования была проведена 464 больным с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ. Медиана наблюдения составила 69 (диапазон, 2–148) месяцев с медианой ВБП 48 (диапазон, 8–114) месяцев. Показатели 5-летней ВБП, БМВ и ОСВ (по Каплан — Мейеру) составили 79,2%, 84,6% и 99,8% соответственно. Показатели 10-летней ВБП, БМВ и ОСВ (по Каплан — Мейеру) составили 50%, 67% и 94,1% соответственно. Локальный контроль — 97,6%.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что СЛТ в режиме гипофракционирования дозы является эффективным методом в комбинированном лечении больных с локальными рецидивами РПЖ после РПЭ и может рассматриваться альтернативой классическому варианту фракционирования радиотерапии при условии наличия технических возможностей и соответствующего клинического опыта.

ЭНДОКРИННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ, ОСНОВАННОЙ НА ИНГИБИТОРАХ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК, У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

М.И. Волкова^{1,2}, Т.А. Нерсесова¹, М.А. Лядова^{1,2}, Е.С. Кузьмина¹, Т.Г. Антонова¹, Я.В. Гриднева^{1,3}

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Эл. почта: dr.nersesova@gmail.com

Цель. Эндокринные нежелательные явления (ЭНЯ) являются частым проявлением токсичности, связанной как с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИО), так и с применением тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ). Наше исследование направлено на поиск взаимосвязи между ЭНЯ и эффективностью комбинированной терапии первой линии, основанной на ИО, у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), получавших лечение в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 194 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с верифицированным мПКР, получавших первую линию терапии комбинацией ниволумаба с ипилимумабом (ИО-ИО) (94 (48,5%) или иммуно-таргетную терапию (ИО-ТКИ) (100 (51,5%)) пембролизумабом с акситинибом (85 (43,8%)), пембролизумабом с ленватинибом (10 (5,2%)), ниволумабом с кабозантинибом (5 (2,6%)) с 07.07.2019 по 22.10.2024 в ГКБ им. С. С. Юдина. Регистрировались все ЭНЯ. Ответ на терапию оценивался по критериям RECIST 1.1. Отношения шансов (ОШ) рассчитывались с использованием точного критерия Фишера. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) оценивались методом Каплана-Мейера, отношение рисков (ОР) — с применением модели пропорциональных рисков Кокса с учетом ЭНЯ как ковариаты, зависящей от времени. Эффективность терапии сравнивалась у пациентов с наличием и отсутствием ЭНЯ в общей популяции, а также в группах ИО-ИО и ИО-ТКИ. Все значения p были двусторонними.

Результаты. Медиана наблюдения составила 28,4 (диапазон, 1–63) месяца. ЭНЯ зарегистрированы у 66 (34,0%) пациентов (в группе ИО-ИО — у 28 (29,8%), в группе ИО-ТКИ — у 38 (38,0%), $p = 0,129$) и включали гипотиреоз (50 (25,8%)), сахарный диабет (9 (4,6%)), гипертиреоз (5 (2,6%)), адреналит (1 (0,5%)) и гипофизит (1 (0,5%)). Во всей популяции исследования у пациентов с ЭНЯ по сравнению с больными, у которых ЭНЯ не были зарегистрированы, отмечено значимое увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) (52,4% против 33,3%, ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,8–3,5; $p = 0,021$), ВБП (ОР = 2,6; 95% ДИ: 1,4–4,8; $p = 0,002$) и ОВ (ОР = 2,6; 95% ДИ: 1,5–4,6; $p = 0,001$). В группе ИО-ИО наличие ЭНЯ было ассоциировано с улучшением ВБП (ОР = 2,1; 95% ДИ: 1,1–4,1; $p = 0,026$) и ОВ (ОР = 2,8; 95% ДИ: 1,4–5,6; $p = 0,003$). В группе ИО-ТКИ пациенты с ЭНЯ имели преимущество ВБП по сравнению с пациентами без ЭНЯ (ОР = 3,3; 95% ДИ: 1,6–6,7; $p = 0,001$).

Заключение. У пациентов с мПКР, получавших первичную ИО-основанную комбинированную терапию в реальной практике, развитие ЭНЯ было ассоциировано с улучшением результатов лечения, что может свидетельствовать об их потенциальной роли в качестве биомаркера эффективности терапии.

МУЛЬТИОРГАННАЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ, ОСНОВАННОЙ НА ИНГИБИТОРАХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА, У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

М. И. Волкова^{1,2}, Т. А. Нерсесова¹, М. А. Лядова^{1,2}, Е. С. Кузьмина¹, Т. Г. Антонова¹, И. А. Покатаев¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: dr.nersesova@gmail.com

Цель. Оценка частоты, структуры и прогностической значимости мультиорганных иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ) у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), получавших комбинированную иммунотерапию (ИО-ИО) или иммуно-таргетную терапию (ИО-ТКИ) первой линии в реальной практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование, проведенное на базе ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» с 07.07.2019 по 22.10.2024, включено 194 больных ≥ 18 лет с верифицированным распространенным ПКР, получавших в качестве первой линии терапии ИО-ИО (ниволумаб с ипилимумабом, 94 (48,5%) пациента) или ИО-ТКИ (100 (51,5%) пациентов: пембролизумаб с акситинибом — 85 (43,8%), пембролизумаб с ленватинибом — 10 (5,2%), ниволумаб с кабозантинибом — 5 (2,6%)). У всех пациентов регистрировались ИОНЯ и исходы лечения. Мультиорганными считали ИОНЯ со стороны > 1 органа или системы органов. Медиана наблюдения составила 28,4 (диапазон, 1–63) месяца.

Результаты. Медиана продолжительности терапии первой линии — 11,1 (диапазон, 1,0–55,9) месяца (ИО-ИО — 7,0 (диапазон, 1,0–55,9) месяцев, ИО-ТКИ — 13,9 (диапазон, 1,0–45,2) месяца; $p = 0,026$). ИОНЯ отмечены у 137 (70,6%) больных, достигли ≥ 3 степени в 64 (32,9%), 5 степени — в 7 (3,6%) случаях. Мультиорганные ИОНЯ развились у 104 (53,6%) пациентов. Самыми частыми сочетаниями ИОНЯ являлись комбинация эндокринной и печеночной (10 (5,2%)), почечной и печеночной (5 (2,6%)), почечной и кожной (5 (2,6%)), а также почечной, печеночной, эндокринной и неврологической (5 (2,6%)) токсичности. Другие комбинации ИОНЯ регистрировались реже, в 0,5–1,5% случаев. Мультиорганные ИОНЯ чаще регистрировались в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (63,8% vs 44,0%, $p = 0,044$), других факторов риска множественной иммуноопосредованной токсичности не выявлено. Значимого влияния множественных ИОНЯ на эффективность терапии ИО-ИО и ИО-ТКИ не отмечено.

Заключение. Мультиорганные ИОНЯ развиваются более чем у половины пациентов с распространенным ПКР, получающих комбинированную терапию первой линии, основанную на ИКТ, что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга функций всех систем органов, потенциально являющихся мишенью ИОНЯ, у данной категории пациентов.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРБОПЛАТИН-И ЦИСПЛАТИН-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА У ЦИСПЛАТИН-ПРИГОДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А. С. Абляметова¹, А. А. Румянцев¹, И. А. Покатаев²,
В. И. Евдокимов³, В. Б. Матвеев¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. Онкологический центр № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 3. ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: ???

Цель. Оценить эффективность цисплатин- и карбоплатин-содержащей химиотерапии (ХТ) в группе цисплатин-пригодных пациентов по критериям Гальского с верифицированным местнораспространенным неоперабельным/метастатическим уротелиальным раком (МУР).

Материалы и методы. В данное ретроспективное многоцентровое исследование включены цисплатин-пригодные пациенты (ECOG 0–1, нарушение слуха ≤ 1 ст., периферическая нейропатия ≤ 1 ст., сердечная недостаточность I–II класса по NYHA, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 40 мл/мин/1.73 м²) с верифицированным МУР старше 18 лет. Всем пациентам проводилась первая линия ХТ в режиме гемцитабин/цисплатин (ГС) или гемцитабин/карбоплатин (ГР) с возможностью поддержки авелумабом. Первичная конечная точка — однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки — однолетняя общая выживаемость (ОВ) и частота объективного ответа (ЧОО).

Результаты. В исследование включен 221 пациент, которые получали ГС (n = 118, 53,4%) и ГР (n = 103, 46,6%). Пациенты, получившие ГР, старше (медиана, 71 год и 64 года, p = 0,0001), имели более низкий исходный уровень СКФ (медиана, 55 и 68 мл/мин/1.73 м², p = 0,0001), ECOG-статус (1 и 0, p = 0,003) по сравнению с пациентами в группе ГС. Не получено статистически значимых различий в частоте объективного ответа в зависимости от платинового агента. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 19,5 мес (диапазон, 0,37–83,8). Однолетняя ВБП равнялась 20% в группе ГС и 27,4% в ГР (ОР 1,1; 95% ДИ 0,81–1,5, p = 0,51). Однолетняя ОВ составила 56,5% и 49,8% (ОР 1,04;

95% ДИ 0,73–1,48, p = 0,8) в группах ГС и ГР соответственно. Пациенты дополнительно разделены на две когорты — с сохранной (≥ 60 мл/мин/1,73 м²) (n = 120, 54,3%) и пограничной (40–59 мл/мин/1,73 м²) (n = 101, 45,7%) СКФ. В группе СКФ ≥ 60 (68,3%) пациенты получили ХТ по схеме ГС, 38 (31,7%) — ГР. В группе СКФ 40–59 ГС проведен 36 (35,6%) пациентам, ГР — 65 (64,4%). Однолетняя ВБП в когорте СКФ ≥ 60 составила 18% и 23,5% (p = 0,36) в группах ГС и ГР соответственно. Однолетняя ВБП в когорте СКФ 40–59 равнялась 24,3% в группе ГС и 26,9% в группе ГР (p = 0,53). Однолетняя ОВ у пациентов с сохранной почечной функцией составила 52,5% в группе ГС и 48,8% в группе ГР (p = 0,48). Однолетняя ОВ у пациентов с пограничной СКФ составила 65,34% и 50,3% (p = 0,31) в группах ГС и ГР соответственно.

Вывод. В проведенном нами ретроспективном анализе не продемонстрировано превосходящей эффективности цисплатин- над карбоплатин-содержащей ХТ при МУР как в когорте пациентов с сохранной, так и пограничной почечной функцией.

ФЬЮЖН-БИОПСИЯ НА ОСНОВЕ ⁶⁸GA-ПСМА ПЭТ/КТ И МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МРТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Э. Х. Гаджиева, Д. А. Рошин, Ф. А. Шелунцов, Э. Э. Деминов

Место работы: Клиника «Хадасса Медикал ЛТД», Москва, Россия
Эл. почта: e.gadzhieva@hadassah.moscow

Цель. Оценить сравнительную эффективность фьюжн-биопсии, выполненной с использованием данных фьюжн-изображений, полученных при позитронно-эмиссионной томографии с ⁶⁸Ga-ПСМА-11 в сочетании с мультипараметрической магнитно-резонансной томографией (мпМРТ), в выявлении клинически значимого рака предстательной железы (КЗРПЖ). Для достижения этой цели проведен анализ чувствительности, специфичности и диагностической точности указанного метода по сравнению с биопсией, основанной исключительно на данных мпМРТ.

Материалы и методы. В исследование было включено 32 пациента с подозрением на рак предстательной железы, которые были случайным образом распределены на две равные группы по 16 человек. Первая группа подверглась проведению фьюжн-биопсии, основанной на интеграции ультразвукового контроля с фьюжн-изображениями ПЭТ/КТ, выполненной с использованием ⁶⁸Ga-ПСМА-11, и мпМРТ. Вторая группа проходила фьюжн-биопсию исключительно на основе данных мпМРТ под ультразвуковым контролем. Основными критериями оценки служили чувствительность и специфичность методов, которые определялись посредством гистологического исследования биоптатов, а также

вычисление площади под ROC-кривой (AUC) для оценки диагностической точности каждой из методик.

Результаты. Результаты демонстрируют, что чувствительность фьюжн-биопсии с использованием ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ/КТ и мПМРТ достигала 93,8%, а специфичность составила 85,7%. В группе, где биопсия выполнялась только с опорой на мПМРТ, показатели были существенно ниже: чувствительность составила 62,5%, специфичность — 75%, при статистически значимой разнице ($p = 0,04$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для метода с участием ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА была значительно больше и составляла 0,89, в то время как для метода на базе только мПМРТ — 0,71. Использование данных с ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ/КТ позволяет более точно выявлять клинически значимые опухоли предстательной железы и адекватнее определять локально-региональное распространение процесса.

Заключение. Фьюжн-биопсия, основанная на использовании фьюжн-изображений ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 в сочетании с мПМРТ, демонстрирует статистически значимое превосходство относительно классической биопсии, ориентированной исключительно на мПМРТ, в диагностике клинически значимого рака предстательной железы.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. Дацюк¹, М.А. Осипов³, Е.Е. Тоненкова¹, С.В. Гамаюнов^{1,2}

Место работы: 1. ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия; 2. МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия; 3. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: doc70doc@yandex.ru

Цель. Сравнение общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получавших различные опции в первой линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ)

Материалы и методы. Проведён анализ данных медицинских электронных карт и историй болезни 244 пациентов с мКРРПЖ, получивших хотя бы одну линию лекарственного лечения. Было выделено 3 группы пациентов, получивших первую линию терапии: энзалутамид ($n = 163$), доцетаксел ($n = 66$) и абиратерон ($n = 15$). Группы были однородными по большинству показателей, за исключением особенностей терапии до развития кастрационной резистентности. Первичной конечной точкой была ОВ, вторичной конечной точкой — ВБП.

Результаты. За 9-летний период наблюдения (с 2015 по 2024 годы) медиана ОВ в группах энзалутамида, доцетаксела и абиратерона составила 20 мес. (95% ДИ, 16,4–23,6), 27,3 мес. (95% ДИ, 19,9–34,7) и 10,4 мес. (95% ДИ, 0–26,1) соответственно. Статистически значимые различия ($p = 0,002$) получены между группами энзалутамида и доцетаксела. Одногодичная ОВ в изучаемых группах составила 90,8%, 97% и 86,7% соответственно. Статистически значимые различия ($p = 0,004$) были получены между группой доцетаксела и абиратерона. Медиана ВБП составила 11,8 мес. (95% ДИ, 10,3–13,2) для энзалутамида, 10 мес. (95% ДИ, 8,9–11) для доцетаксела и 13,2 мес. (9,7–16,6) для абиратерона соответственно. Статистически значимые различия ($p < 0,001$) были получены между группой энзалутамида и доцетаксела.

На сегодняшний день, пациенты, получившие доцетаксел в 1-й линии мКРРПЖ имеют возможность продолжать терапию эффективными препаратами, в связи с этим медиана ОВ в нашем ретроспективном исследовании 27,3 месяца, при медиане ВБП в 10 месяцев. После прогрессирования на фоне доцетаксела ($n = 61$) — 44 (72%) получили 2-ю линию терапии: энзалутамид — 31 (70%), абиратерон — 9 (21%), кабазитаксел — 3 (7%), олапариб — 1 (2%).

Заключение. Ретроспективный анализ, проведённый на базе ГАУЗ НО «НИИКО «НОКОД» показал, что при большей ВБП в первой линии терапии мКРРПЖ энзалутамид уступает в ОВ доцетакселу. Это связано с большим процентом больных, получивших 2-ю линию, а также с более эффективной последующей терапией после прогрессирования процесса на фоне доцетаксела.

Следует прецизионно подходить к отбору больных в первой линии на тот или иной вид лекарственного лечения с целью получения наилучших отдалённых результатов лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ВО 2-Й И БОЛЕЕ ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ ГБУЗ ЛОКБ

М.А. Осипов, А.А. Лебединец, С.М. Сорока, С.М. Алексеев

Место работы: ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: oscipovmixail@mail.ru

Цель. Изучить отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), получавших терапию ниволумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включено 85 пациентов с мПКР, получавших ниволумаб. Все пациенты ранее не

получали иммунотерапию. Нормальность распределения количественных данных в выборках определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Продолжительность жизни оценивали от даты старта терапии до последнего контакта или неблагоприятного исхода. Был проведен анализ выживания по методу Каплана — Майера, с целью оценки различий в выживаемости в качестве статистического критерия использовался лог-ранк тест. Для проведения многофакторного анализа использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов выполнялся с помощью статистической программы Jamovi.

Результаты. Во второй линии терапии ниволумаб получили 48 (56%) больных, 37 (44%) — в более поздних. Медиана возраста составила 63 года (диапазон, 33–82). Медиана количества курсов — 9 (диапазон, 1–89). Светлоклеточный рак был у 79 (93%) пациентов. Нефрэктомия в анамнезе выполнена 62 (73%) больным. Размеры таргетных очагов более 100 мм — у 33 (39%) пациентов. Статус ECOG 2–3 перед началом терапии был зафиксирован у 13 (15%) пациентов. Наиболее частая локализация отдаленных метастазов — легкие у 64 (75%), лимфатические узлы у 38 (45%) и кости — у 34 (40%) пациентов. Медиана ВБП составила 7,4 мес. (95% ДИ, 5,9–10,9), односторонняя ВБП — 36,4%. Медиана ОВ — 31,6 мес. (95% ДИ, 19,6–НД). ОВ составила 20,5 мес. (95% ДИ, 7,4–н/д) и 51,7 мес. (95% ДИ, 30,3–НД) в подгруппах пациентов с размерами таргетных очагов > 100 ($n = 33$)/ < 100 мм ($n = 52$), соответственно, $p = 0,006$. ОВ между подгруппами пациентов ECOG 0–1 ($n = 72$)/ECOG 2–3 ($n = 13$) равнялась 39,3 мес. (95% ДИ, 21–НД) и 6,1 мес. (95% ДИ, 4,1–НД) соответственно, $p = 0,0002$. Согласно многофакторному анализу наличие метастазов в головном мозге (ОР 11,72; 95% ДИ, 1,2–114,8, $p = 0,034$), несветлоклеточный вариант рака (ОР 5,29; 95% ДИ, 1,10–25,28, $p = 0,038$) и статус ECOG 2–3 (ОР 5,14; 95% ДИ, 1,76–15,03, $p = 0,003$) статистически значимо повышают риск смерти. Иммуноопосредованная токсичность зарегистрирована у 9 больных (11%): анемия — у 2 (22%), тиреоидит — у 5 (56%), гепатит, пневмонит и дерматит по 1 (11%) случаю. У 7 из 9 пациентов зарегистрировано 2 вида токсичности одновременно. **Заключение.** Нами получены лучшие данные по ВБП и ОВ, чем в рандомизированном исследовании CheckMate 025 и наблюдательном исследовании WITNESS. Пациенты в статусе ECOG 2–3, с размерами таргетных очагов более 100 мм и с наличием метастазов в головном мозге, наиболее вероятно, являются кандидатами для таргетной терапии, а не для иммунотерапии ниволумабом.

Место работы: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан; ФГБОУ ВО Клиника БГМУ, Институт урологии и клинической онкологии Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан

Эл. почта: mariialoginova25@gmail.com

Цель. Изучение частоты и спектра мутаций BRCA1 у пациентов с раком простаты с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР).

Материалы и методы. В настоящее исследование были включены 282 пациента с гистологически подтвержденным раком простаты. Геномную ДНК извлекали из образцов периферической крови с помощью коммерчески доступных стандартизированных наборов. Затем проводили амплификацию с ПЦР в реальном времени, а для выявления мутаций использовали аллель-специфичные зонды.

Результаты. Анализ выявил патогенные варианты BRCA1 у 22 пациентов (7,8%), что говорит о важности генетического скрининга в данной популяции. Наиболее часто выявляемой мутацией был вариант с. 5266dup (p. Gln1756Profs) со сдвигом рамки считывания, приводящий к укороченному нефункциональному белку, обнаруженный у 14 пациентов (5,0%). Эта мутация является хорошо задокументированным вариантом-основателем в некоторых популяциях и связана с повышенной агрессивностью рака. Вторым вариантом по частоте встречаемости — с. 181T > G (p. Cys61Gly), миссенс-мутация, нарушающая цинк-связывающий RING-домен белка BRCA1, был выявлен у 5 пациентов (1,8%). Этот домен играет критическую роль в E3-убиквитинлигазной активности BRCA1 и взаимодействии с BARD1, а его нарушение компрометирует ответ на повреждение ДНК. Кроме того, у 3 пациентов (1,1%) была выявлена с. 4035del (p. Glu1346fs), еще одна мутация со сдвигом рамки считывания, приводящая к укорочению белка.

Заключение. Исследование демонстрирует наличие мутаций BRCA1 у клинически значимой подгруппы пациентов с раком простаты, что подчеркивает важность интеграции молекулярной диагностики в рутинную клиническую практику. Последующие исследования должны быть направлены на изучение функционального влияния этих мутаций, их прогностической значимости и их важности для развивающихся парадигм лечения в прецизионной онкологии.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ BRCA1 У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПРОСТАТЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

В. Н. Павлов, М. В. Логинова, Э. М. Кагирова

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ РАДИОЛИГАНДНОЙ ТЕРАПИИ ЛЮТЕЦИЕМ-177 ПСМА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Стативко¹, М.И. Волкова¹, И.А. Покатаев¹, Я.В. Гриднева¹, О.Р. Сеницына¹, А.В. Оскарёв¹, Т.Г. Антонова¹,
О.В. Романчук², А.А. Быстров³, В.Н. Галкин¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб № 62» ДЗМ, Красногорск, Россия

Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель. Оценить эффективность и токсичность терапии лютецием-177 ПСМА у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались пациенты с метастатическим РПЖ, наблюдающиеся в центрах амбулаторной онкологической помощи города Москвы, которые получали радиолигандную терапию (РЛТ) лютецием-177 ПСМА. Первичными конечными точками были частота ПСА-ответа, радиологическая выживаемость без прогрессирования (рВБП), общая выживаемость (ОВ) и токсичность.

Результаты. В исследование включен 41 пациент (медиана возраста 72 года, ISUP 4–5–28 (68,3%), de novo метастатическая болезнь — 22 (53,7%), висцеральные метастазы — 10 (24,4%), у 9 (22%) пациентов ECOG > 1 до старта терапии). Большинство пациентов (29 (70,7%)) ранее получили как минимум один ингибитор андрогенного сигнала (ИАС) и не менее одной линии химиотерапии таксанами. На фоне проведения РЛТ 11 (26,8%) пациентов получали ИАС. В реальной клинической практике не все пациенты получали терапию по зарегистрированным показаниям: суперскан до старта терапии лютецием-177 ПСМА диагностирован у 13 (31,7) пациентов, 3 (7,4%) — не получали ни одного ИАС, 10 (24,4%) — не получали доцетаксел, 6 (14,6%) пациентам не выполнялась ПЭТ-КТ с ПСМА перед назначением РЛТ. Один пациент (2,4%) получил терапию лютецием-177 ПСМА в качестве терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ. Медиана наблюдения составила 9 месяцев. Снижение ПСА на $\geq 50\%$ зарегистрировано у 19 (46,3%) пациентов, на $\geq 90\%$ — у 7 (17,1%). Девятимесячная рВБП составила 36,4%, медиана рВБП — 6,3 (4,1–8,4) месяца. Девятимесячная ОВ достигла 57,1%. Серьезные нежелательные явления отмечены у 17 (41,5%) пациентов, зарегистрировано 2 летальных исхода (4,9%) из-за проявлений токсичности. Наиболее часто регистрировалась

гематологическая токсичность: анемия 3–5 степени (14; 34,1%), тромбоцитопения 3–5 степени (13; 31,7%), нейтропения 3–5 степени (6; 14,6%). У 10 (24,4%) и 7 (17,1%) пациентов проводились гемотрансфузии эритроцитарной взвеси и тромбоконцетрата, соответственно. Снижение степени гематологической токсичности до 0–2 степени по критериям CTCAE 5.0 достигнуто только у 5 (29,4%) пациентов, при этом медиана времени до восстановления составила 136 (диапазон, 8–462) дней. Двадцати пяти пациентам (61%) не проводилась последующая противоопухолевая терапия, в том числе 16 (39%) при неисчерпанных стандартных опциях.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют эффективность РЛТ лютецием-177 ПСМА в популяции предлеченных пациентов с мКРРПЖ в реальной клинической практике при условии соблюдения показаний к данной терапии. Зарегистрированная глубокая и продолжительная гематологическая токсичность требует ее тщательного мониторинга во время терапии, после нее, а также может оказать негативное влияние на сроки начала последующей системной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (НА ПРИМЕРЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ, Г. ЕКАТЕРИНБУРГ)

А.В. Замятин^{1,3}, М.М. Ершова², П.В. Цурцумия², В.В. Петкау¹,
М.А. Франк¹, М.О. Мурзин^{1,3}, А.В. Зырянов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия; 2. ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия; 3. ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия

Эл. почта: zamyatin.av@gmail.com

Цель. Оценить результаты применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) в реальной клинической практике у больных местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания (ПЗ) на фоне или после платиносодержащей химиотерапии (ПСХ).

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включен 41 больной с местно-распространенным (n = 3) и метастатическим (n = 38) уротелиальным раком, получивший монотерапию ингибиторами контрольных точек (ИКТ) на базе ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (г. Екатеринбург) с 2020 по 2022 годы. Критерии включения: ПЗ на фоне или в течение

ние 1 года после неoadъювантной/адъювантной ПСХ, на фоне или после паллиативной ПСХ с использованием карбоплатина или цисплатина. Критерии исключения: отсутствие ПСХ или применение ИКТ в анамнезе. Результаты оценивали по частоте ответа на терапию, выживаемости пациентов, частоте и степени нежелательных явлений. Показатели ответа на терапию рассчитывали в процентах на основе критериев iRECIST и оценивали как полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания (СЗ), клиническая эффективность (КЭ = ПО + ЧО + СЗ), дополнительно оценивали время до достижения объективного ответа и длительность клинической эффективности терапии. Оценку выживаемости больных проводили с использованием метода Каплана-Майера на основе показателей медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП), раково-специфической выживаемости (РСВ) и общей выживаемости (ОВ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ), а также показателей 1-, 2- и 3-летней ОВ. Для оценки иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИНЯ) использовали универсальную шкалу CTCAE, версия 5.

Результаты. Медиана времени наблюдения за больными составила 40 месяцев. В качестве ИКТ применялись: атезолизумаб (n = 11), пембролизумаб (n = 17) и ниволумаб (n = 13). Показатели частоты ПО, ЧО, СЗ и КЭ составили 5%, 19%, 32% и 56%, соответственно. Медиана времени до достижения объективного ответа составила 3,5 мес., медиана длительности клинической эффективности терапии — 11,5 месяцев. Медиана ВБП, РСВ и ОВ составила 7 (95% ДИ 0,97–13,04), 9,5 (95% ДИ 0,00–21,43) и 9,5 (0,00–9,16) месяцев соответственно. Показатели 1-, 2- и 3-летней ОВ составили 78%, 43% и 15% соответственно. Развитие ИНЯ 3–4 степени установлено у 6 (14%) из 41 больного в виде гематологической (n = 3), печеночной (n = 2) и кожно-мышечной (n = 1) токсичности. Отмена терапии из-за ИНЯ наблюдалась у 8 (19,5%) больных.

Заключение. В реальной клинической практике терапия ИКТ после прогрессирования на фоне или после ранее проведенной платиносодержащей химиотерапии показала клиническую эффективность 1/2 больных, у некоторых из них достигнуты длительные показатели РСВ и ОВ — более 3 лет, при этом у большинства больных отмечена удовлетворительная переносимость терапии.

ДУПЛЕТ ИЛИ ТРИПЛЕТ: КТО НУЖДАЕТСЯ В ИНТЕНСИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С БОЛЬШИМ ОБЪЕМОМ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ?

О.А. Стативко¹, И.А. Покатаев¹, М.И. Волкова¹, И.А. Шангина¹, Н.М. Старостин¹, Е.В. Царева¹, Я.В. Гриднева¹, О.Р. Силицына¹, А.В. Оскарев¹, Т.Г. Антонова¹, М.Ю. Федянин²,

А.А. Быстров³, С.С. Лебедев⁴, Л.Г. Жукова⁵, Д.Л. Строяковский³, В.Н. Галкин¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия; 3. ГБУЗ г. Москвы «МГОб № 62» ДЗМ, Красногорск, Россия; 4. ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия; 5. ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель. Сравнить эффективность комбинированных режимов терапии при лечении пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) с большим объемом опухолевого поражения.

Материалы и методы. В многоцентровое ретроспективное исследование включались пациенты с мГЧРПЖ с большим объемом метастатического процесса по критериям CHAARTED, получавшие комбинированные режимы терапии в ГКБ им. С.С. Юдина, ММКЦ «Коммунарка», МКНЦ им. А.С. Логинова, ММНЦ им. С.П. Боткина и МГОБ №62 города Москвы с 2022 по 2024 годы. Все пациенты получали андрогендепривационную терапию (АДТ) в сочетании либо с ингибиторами андрогенного сигнала (ИАС) (энзалутамид или апалутамид), либо с химиотерапией доцетакселом с ингибитором стероидогенеза абиратероном и преднизолоном, либо с химиотерапией доцетакселом с последующей поддерживающей терапией энзалутамидом. Первичной конечной точкой была двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. Всего в исследование включено 217 пациентов (медиана возраста 68 лет, Глисон \geq 8–167 (77%) пациентов, de novo метастатическая болезнь — 194 (89%), у 25 (11,5%) пациентов ECOG \geq 2). Комбинацию АДТ с ИАС получали 92 пациента (42%), тройные комбинации (АДТ + ИАС + доцетаксел) — 125 (58%) пациентов. У 41 пациента (19%) на момент начала лечения выявлено наличие нормобластов в периферической крови. Медиана наблюдения составила 27 месяцев. Медиана ВБП в группе двойных комбинаций составила 26,9 месяца, в группе триплетов — 34,9 месяца (HR = 0,55, 95% ДИ 0,35–0,87). Не выявлено значимых различий ВБП при использовании двойных и тройных комбинаций у пациентов старшей возрастной группы > 75 лет (OR = 0,76, 95% ДИ 0,24–2,39) и у пациентов в удовлетворительном функциональном статусе ECOG 0–1 (OR = 0,65, 95% ДИ 0,4–1,05). Эффективность комбинированных режимов была сопоставима у пациентов с индексом Глисон \leq 7 (OR = 0,36, 95% ДИ 0,12–1,11) и пациентов без висцеральных метастазов (OR = 0,52, 95% ДИ 0,22–1,21). Наибольший выигрыш от интенсификации лечения за счет добавления доцетаксела к АДТ и ИАС получали пациенты младше 75 лет (OR = 0,50, 95% ДИ 0,31–0,82), с симптомной метастатической болезнью, соответствующей функ-

циональному статусу ECOG 2 (OR = 0,1495% ДИ 0,03–0,69) и пациенты, у которых до старта лечения определялись нормобласты в периферической крови (OR = 0,29, 95% ДИ 0,11–0,80).

Заключение. Результаты проведенного анализа демонстрируют эффективность комбинированных режимов терапии мГЧРПЖ с большим объемом поражения. Добавление доцетаксела к комбинации АДТ и ИАС улучшает выживаемость без прогрессирования в подгруппах пациентов младше 75 лет, пациентов с определяемыми нормобластами при анализе периферической крови или наличии симптомов распространенного опухолевого процесса.

РЕЦИДИВЫ I СТАДИИ РАКА ПОЧКИ ПОСЛЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М. М. Сарычева^{1,2}, Ж. Е. Сабельникова^{1,2}, А. В. Важенин²

Место работы: 1. ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
Эл. почта: pimenovamt@mail.ru

Цель. Оценить результаты общей выживаемости и локального контроля после применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в лечении неоперабельных пациентов с опухолью почки I стадии, оценить уровень почечной токсичности.

Материалы и методы. В данное исследование включено 60 пациентов с верифицированной опухолью почки, получивших курсы СТЛТ на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» в период с 2011 по 2024 годы. Средний возраст больных составил $70 \pm 8,6$ лет. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным. В 52 случаях СТЛТ была проведена на первичную опухоль, в 8 случаях — по поводу рецидива рака почки после предшествующего хирургического лечения. Лечение проводилось на аппарате CyberKnife с разовой дозой (РД) — 15 Гр за 3 фракции с подведением суммарной дозы (СД) — 45 Гр.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута, так большая часть пациентов остается цензурированной. Показатели 1-летней ОВ составили 97%, 5-летней — 68%, 1-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 95%.

При анализе локального контроля у 7 пациентов (11,6%) зафиксирован полный ответ по критериям RECIST 1.1, у половины пациентов (31 пациент (51,7%)) зафиксирована стабилизация процесса, в 28,4% случаях (17 пациентов) — частичный ответ, в 8,3% (5 случаев) — прогрессирование процесса.

В рамках нашего исследования мы провели тщательный анализ пациентов с продолженным ростом опухолевого

процесса после курса СТЛТ. Медиана возникновения продолженного роста составила 14 месяцев (диапазон, 11–111). Первоначальный размер опухоли почки у данных пациентов в среднем составлял 45 см³ (диапазон, 21–80). В большинстве случаев (n = 3; 60%) подведена суммарная очаговая доза в 45 Гр. Согласно критериям RECIST 1.1-увеличение размеров опухолевого очага колебалось от 28% до 80%. Отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, выделительной функции почек у 25% пациентов спустя 6 месяцев после проведенного лечения, но спустя 2 года после завершения СТЛТ функция почек во всех случаях была полностью восстановлена.

Заключение. Таким образом, проведение СТЛТ у неоперабельных пациентов с локальными стадиями опухоли почки позволяет достичь высокого уровня локального контроля и сопровождается развитием умеренной почечной токсичности.

СРАВНЕНИЕ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ДВУХ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ ОДНОСТОРОННЮЮ НЕФРЭКТОМИЮ

К. С. Титов^{1,2}, М. В. Епифанова², А. А. Алимов^{1,2}, Е. В. Шутов^{1,4}, О. Ю. Нестерова³, С. С. Лебедев^{1,4}, Г. М. Запиров²

Место работы: 1. ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия; 2. ФГАУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия; 4. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: alimov.oncologist@gmail.com

Цель. Сравнение нефротоксичности двух режимов лекарственной терапии — ипилимумаб/ниволумаб и пембролизумаб/акситиниб — у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) с единственной почкой.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 100 пациентов с мПКР, которым ранее была выполнена односторонняя нефрэктомия по поводу основного заболевания. Нефротоксичность оценивалась на протяжении 28 недель комбинированной терапии в каждой группе. Пациенты получали лекарственную терапию в ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ (Боткинская больница) с 2020 по 2023 года. В качестве критериев нефротоксичности для пациентов с единственной почкой приняты следующие:

- Развитие острого почечного повреждения (ОПП) в ходе лечения, которое определяется как повышение уровня



креатинина сыворотки в $\geq 1,5$ раза от исходного уровня, которое известно или предположительно произошло в течение предыдущих 7 дней; или повышение уровня креатинина сыворотки на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов; или олигурия (объем мочи $< 0,5$ мл/кг в час в течение 6 часов).

- Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 60 у пациентов с исходным уровнем рСКФ более 60 мл/мин/1,73 м²: рСКФ — определяли по формуле CKD-EPI.

- Ухудшение стадии ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню рСКФ.

Результаты. По 50 пациентов получили комбинированную иммунотерапию по схеме ипилимумаб/ниволумаб (ИО/ИО) и пембролизумаб/акситиниб (иммунотаргетная терапия, ИТТ). Мужчин — 73% (n = 73). В данных группах хроническая болезнь почек отмечалась у 83,0% и 77,3% пациентов соответственно (80,2% общей выборки). Острое почечное повреждение (ОПП) после первого введения ипилимумаба/ниволумаба отмечено в 10% случаев и в 11% случаев после ИТТ (p = 1,0). Максимальная разница ОПП между изучаемыми группами отмечена после 10-го введения: 25% и 6% случаев в группах ИО/ИО и ИТТ, однако различия также были статистически незначимыми (p = 0,513). Несмотря на более старший возраст пациентов, получающих ИТТ, в среднем за всё время терапии креатинин в группе ИО/ИО был на 23,4 мкмоль/л выше, чем в группе пембролизумаб/акситиниб (p = 0,006) при исходно сопоставимых показателях. Максимальная разница креатинина между группами отмечалась после 3-го введения препаратов: креатинин в группе ИО/ИО был на 43,0 мкмоль/л выше, чем у пациентов в группе ИТТ (p < 0,001). Мочевина за всё время терапии в группе ипилимумаб/ниволумаб была на 1,7 ммоль/л выше (p = 0,010), чем в группе пембролизумаб/акситиниб при исходно сопоставимых показателях.

Заключение. На фоне комбинированной иммунотерапии ипилимумабом/ниволумабом при мПКР у пациентов с единственной почкой отмечается более выраженное ухудшение фильтрационной функции по сравнению с ИТТ пембролизумабом/акситинибом.

ВТОРИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ПСМА-1007

Н.А. Огнерубов, О.А. Мирсалимова, Л.В. Полякова

Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России, Москва, Россия; Федеральная сеть центров ядерной медицины ПЭТ-Технологии, Москва, Россия; ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», Тамбов, Россия

Эл. почта: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель. Оценить клинко-эпидемиологические особенности распространения вторичных опухолей у больных раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ применения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА-1007 и изучение медицинской документации у 510 пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, различных стадий на этапах первичного стадирования, оценки эффективности терапии, рестадирования и динамического наблюдения. Исследование выполнено на аппарате GE Discovery PET/CT 710.

Результаты. Локализованный рак предстательной железы был у 324 (63,5%) пациентов. Гистологически преобладала ацинарная аденокарцинома. Медиана возраста 71,8 года. Вторичные синхронные и метакронные опухоли различных локализаций были выявлены у 30 (5,9%) больных. У большинства пациентов 28/30 наблюдались 2 опухоли. В 2 случаях отмечалось сочетание 3 локализаций: рак предстательной железы, опухоль поджелудочной железы и верхнечелюстной пазухи; рак предстательной железы, рак желудка и мочевого пузыря. Синхронные опухоли встречались в 17/30 (56,7%) случаев и несколько реже, они носили метакронный характер — 13/30 (43,3%). Среди двойных урологических опухолей преобладал синхронный (66,7%) и метакронный (33,3%) почечноклеточный рак, на долю которого приходилось 9/510 (1,8%) больных. Средний возраст — 73,2 года. Рак предстательной железы и мочевого пузыря диагностирован в 5/510 (1%) случаев. Медиана возраста 68 лет. Во всех случаях он был метакронный. Второе место занимает комбинация рака предстательной железы с опухолями желудка — 6/510 (1,2%). Средний возраст 72,5 года. Из них, синхронные первично-множественные опухоли констатированы у 4 пациентов. Рак предстательной железы в сочетании с раком легких у 5 больных (1%), медиана возраста 66,2 года, в 3 наблюдениях — метакронного характера. Поражение предстательной железы и прямой кишки наблюдалось в 2/0,4% случаях, а поджелудочной железы — у 1/0,2%.

Заключение. Первично-множественные опухоли при раке предстательной железы создают определенные диагностические и клинические трудности, особенно при выборе рациональной тактики лечения. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА-1007 является альтернативным методом оценки распространенности опухолевого процесса у больных с РПЖ на этапах лечебно-диагностического процесса и наблюдения. Он позволяет выявить первично-множественные опухоли в 5,9%. Среди них почечно-клеточный рак является наиболее распространенным — 1,8%, за ним следует рак желудка — 1,2%, мочевого пузыря — 1%, легких — 1%, прямой кишки — 0,4% и поджелудочной железы — 0,2%. Осведомленность практических врачей о риске возникновения множественных опухолей при раке предстательной железы способствует ранней диагностике и своевременному лечению последующих новообразований.

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА. КОРРЕЛЯЦИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, КАЧЕСТВА УЧЕТА И ПОГОДИЧНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ

В. М. Мерабишвили, П. М. Горлин, М. В. Беркут, А. К. Носов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: gorlin23@yandex.ru

Цель. Впервые на популяционном уровне проанализировать динамику заболеваемости, смертности и качество учета больных раком полового члена (РПЧ) в России, а также изучить особенности годичной заболеваемости и летальности на основе данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ).

Материалы и методы. Использованы материалы международного агентства по изучению рака (МАИР) и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Для детального анализа эпидемиологических показателей, включая изучение особенностей годичной заболеваемости и летальности пациентов с РПЧ, была использована база данных ПРР СЗФО РФ. Всего в исследование включено 2728 случаев установления рака полового члена. Сравнение заболеваемости злокачественными новообразованиями полового члена проводилось как между разными возрастными группами населения, так и внутри одной возрастной категории в динамике за период 2000–2023 гг. Для этого применялся метод прямой стандартизации. В качестве эталонного стандарта использовались возрастные коэффициенты, представленные в монографии МАИР «Рак на пяти континентах».

Результаты. В период с 2000 по 2023 года наблюдался рост общего уровня заболеваемости РПЧ, увеличившись с 1,68 до 2,2 случаев на 100 тысяч населения. Однако после 2019 года этот показатель начал снижаться. В 2023 году максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы в Забайкальском крае (1,53 на 100 при среднем по России 0,9 на 100.000). Анализ динамики абсолютных, грубых и стандартизованных показателей смертности от РМП в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге демонстрирует снижение смертности среди пациентов России практически на 20% в абсолютных значениях, на — 8,45% в грубых показателях и на — 20,96% в стандартизованных. Максимальный стандартизованный показатель смертности среди населения выявлен в Дальневосточном Федеральном округе, а именно в Магаданской области (3,45 на 100 при среднем по России 0,49 на 100.000). Величина индекса достоверности учета (ИДУ) для РПЧ близка к средней по всем злокачественным новообразованиям. В России в 2020 году РПЧ унес жизни 550 пациентов. В 2023 году этот показатель достиг 469 (–15%).

Заключение. Исследование позволило установить специфику распределения заболеваемости РПЧ населения в России и СЗФО РФ, выявить возрастные особенности учтенных случаев РПЧ. Продемонстрирована динамика показателей заболеваемости РМП и смертности от него населения России и СЗФО РФ.

МЕТОДИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАНОДАЛЬНОЙ ПАХОВОЙ ЛИМФАНГИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛИМФОРЕИ ПРИ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА

Э. М. Мамижев, П. М. Горлин, П. В. Балахнин, А. К. Носов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: gorlin23@yandex.ru

Цель. Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности метода интранодальной паховой лимфангиографии у пациентов с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ) после забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ).

Материалы и методы. В проспективный анализ включены данные 12 пациентов с наличием клинически значимого асцита (увеличенный в объеме живот, одышка, кахексия), который не поддавался консервативному лечению после выполненной ЗЛАЭ при ГОЯ. Пациенты были подвергнуты хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в период с 2023 по 2025 годы. В данной работе оценивались периоперационные клинические параметры: возраст, хирургический доступ, объем выполненной лимфаденэктомии, а также результаты предоперационной визуализации, предполагаемый объем эмболизации, длительность операции, продолжительность пребывания в стационаре, время полного купирования лимфореи и статус последующего наблюдения.

Результаты. У большинства пациентов — 10 (84,6%) — при выполнении лимфографии определен источник лимфореи. У двоих пациентов (15,4%) после выполнения лимфографии не выявлен источник лимфореи с возникновением рецидива хилезного асцита, что потребовало повторного проведения лимфографии через 3 и 6 недель. В трех случаях (27,1%) выполнена транснаодальная эмболизация места утечки путем введения смеси цианоакрилатного клея и масляного контрастного препарата. В трех случаях (27,1%) проведена чрескожная эмболизация места утечки аналогичным клеевым композитом с добавлением или без добавления металлических спиралей. У трех пациентов (27,1%) потребовалась катетеризация и последующая эмболизация поясничных лимфатических стволов клеевым композитом и спиралью. 10 (84,6%) пациентам удалось добиться полной остановки

лимфореи без последующего рецидива. Двум пациентам (15,4%) потребовалось повторное выполнение лимфографии в связи со стойкой лимфореей. Основным осложнением стал — рецидивирующий хилезный асцит. Среднее количество койко-дней в стационаре составило — 9.

Заключение. Практическая значимость данного исследования заключается в демонстрации эффективности и безопасности применения интранодальной лимфангиографии и лимфатической эмболизации. На основании полученных данных рекомендуется включение данных методов в стандартные протоколы лечения хилезного асцита, особенно, в случаях, связанных с осложнениями после забрюшинной лимфаденэктомии у пациентов с герминогенными опухолями яичка.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЧКИ

Д. А. Лахно, Ю. М. Семенова, М. Б. Зингеренко, О. В. Мелехина, А. Б. Мусатов

Место работы: ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, Россия

Эл. почта: Yuliyasemyon@gmail.com

Цель. Оценить эффективность, безопасность и онкологические результаты радиочастотной абляции (РЧА) опухоли почки.

Материалы и методы. В ретроспективном одноцентровом исследовании мы оценили онкологические результаты лечения 50 пациентов, которым на базе МКНЦ им. А. С. Логинова с 2016 по 2024 годы выполнена биопсия с последующей РЧА новообразования почки до 4 см. Применялась система радиочастотной абляции Covidien Cool-tip серии E с автоматической регуляцией мощности воздействия и электроды Cool-tip с рабочей частью 30 или 40 мм. Время воздействия 12–15 минут, температура в очаге абляции в конце манипуляции варьировала в интервале 70–90 градусов. Во всех случаях процедура выполнялась под в/в анестезией. Контрольная компьютерная томография с в/в контрастированием выполнялась через 3, 6, 12 мес. Первичной конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость в течение 12 месяцев.

Результаты. Медиана возраста включенных пациентов — 67,5 (диапазон, 39–84) лет. Распределение опухолей по размеру: 10–19 мм — 19 случаев, 20–29 мм — 19, 30–39 мм — 10, больше 40 мм — 2 случая. Медиана наблюдения составила 43 мес (диапазон, 13–100). У 8 (16%) пациентов биопсийный материал был неинформативен. У 31 (62%) пациента верифицирован почечно-клеточный рак (ПКР): светлоклеточный рак — 64,5%, папиллярный рак — 22,5%, хромофобный рак — 13%. В 18% случаев выявлены доброкачественные образования почки: ангиомиолипома и он-

коцитомы. Также выявлен 1 случай мантийно-клеточной лимфомы, 1 случай эпителиально-стромальной опухоли. В 1 случае выявлена остаточная опухоль по данным КТ с КУ, первичная опухоль 32 мм, по данным биопсии диагностирован светлоклеточный ПКР. Также диагностирован один рецидив хромофобного рака почки, выявленный через 16 месяцев после аблятивного лечения опухоли, размеры которой составляли 40 мм в диаметре. В послеоперационном периоде осложнений III–IV степени по Clavien-Dindo не зарегистрировано. Безрецидивная выживаемость в течение 12 мес. составила 100%. Прогрессирования и смерти, связанной с онкологическим заболеванием, не обнаружено.

Заключение. Радиочастотная абляция почки — эффективный и безопасный метод лечения пациентов с опухолями почки T1a (менее 4 см). Профиль безопасности позволяет рекомендовать его, особенно пациентам пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией, ограничивающей применение оперативного лечения.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: ДАННЫЕ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. С. Калпинский¹, О. А. Маилян¹, И. В. Мыслевцев²

Место работы: 1. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 2. АНО «Центральная Клиническая Больница Святого Алексия», Москва, Россия

Эл. почта: Dr.Kalpinskytrial@gmail.com

Цель. Парадигма лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) изменилась с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). В данном ретроспективном исследовании мы оценили результаты применения комбинаций ИКТ-ИКТ и ИКТ с тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) в первой линии лечения мПКР в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с мПКР, получивших комбинации ИКТ-ИКТ и ИКТ-ТКИ в двух центрах. Первичные конечные точки — выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) — оценивали с помощью метода Каплана — Мейера, прогностические факторы оценивали с применением регрессионного анализа Кокса.

Результаты. В анализ включено 146 больных мПКР, получивших терапию первой линии комбинациями ИКТ-ИКТ (ниволумаб/ипилимуаб; n = 53 (36,3%)) или ИКТ-ТКИ (пембролизумаб/акситиниб, пембролизумаб/ленватиниб, ниволумаб/кабозантиниб, авелумаб/акситиниб; n = 93 (63,7%)). Медиана времени наблюдения составила 21 месяц. Паллиативная нефрэктомия в анамнезе у 65,8% пациентов;

саркоматоидная дифференцировка обнаружена у 17,1%, метастазы в головном мозге — у 10,9%, группа плохого прогноза IMDC — у 21,9% пациентов. Медиана ВБП в общей популяции не достигнута (НД) (95% ДИ 25-НД); медиана ОВ — 54 месяца (95% ДИ 34-НД). Частота объективных ответов (ЧОО) составила 42,5% (полный ответ [ПО] 5,5%, частичный ответ [ЧО] 37%); контроль над заболеванием (КЗ) достигнут в 89,7%. Независимые предикторы выживаемости представлены в таблице 1. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрировали у 54,2% пациентов (иммуноопосредованные НЯ — у 13%); прекращение лечения из-за НЯ было в 4,1% случаев.

Таблица 1. Независимые прогностические факторы (регрессия Кокса)

Фактор	HR 95%	ДИ	p-значение
ОВ			
Группа плохого прогноза IMDC	2,20	1,26–3,82	0,005
≥ 2 пораженных органа	1,67	1,28–2,16	< 0,001
Частота объективных ответов	2,21	1,39–3,51	< 0,001
ВБП			
Группа плохого прогноза IMDC	1,75	1,03–2,98	0,038
≥ 2 пораженных органа	1,27	1,0–1,62	0,047
Частота объективных ответов	5,63	3,06–10,32	< 0,0001

Заключение. Комбинации ИКТ-ИКТ и ИКТ-ТКИ в первой линии терапии продемонстрировали сопоставимые с ключевыми рандомизированными клиническими исследованиями показатели ОВ и ВБП, а также высокий уровень ЧОО и длительный контроль заболевания. Группа риска по IMDC, метастатическая нагрузка и ответ на лечение были ключевыми прогностическими факторами.

МЕТАСТАЗЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Н.А. Огнерубов, О.О. Мирсалимова, М.А. Джабраилов

Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; Федеральная сеть центров ядерной медицины ПЭТ-Технологи, Москва, Россия; Липецкий филиал ФГБОУ «Российской академии народного хозяйства и государственной службы при президенте РФ», Липецк, Россия
Эл. почта: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель. Представить особенности диагностики метастатического поражения головного мозга (ГМ) при раке предстательной железы (РПЖ) на этапах стадирования, лечения и наблюдения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования, включая ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА-1007 у 492 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ. ПЭТ/КТ выполнялось на аппарате Siemens Biograph Horizon 4R с РФП ¹⁸F-ПСМА-1007. **Результаты.** Внутримозговые метастазы выявлены нами у 3/492 (0,6%) пациентов. Из них, двое были в возрасте 66 лет, а один 74 лет. Стадия опухолевого процесса соответствовала IV стадии (cT4N0–1M1c) с метастатическим поражением осевого и вспомогательного скелета. Гистологически у всех была ацинарная аденокарцинома. В 2 случаях метастазы были диагностированы синхронно с первичной опухолью, до начала специального лечения. У пациента 66 лет метастатическое поражение ГМ обнаружено через 25 месяцев после начала лечения по схеме АДТ + энзалутамид при оценке эффективности проводимой терапии. У пациента отсутствовали клинические проявления при размере образования 36,3 × 28,2 мм и его локализации в области серпа. Клинический дебют в виде центрального паралича лицевого нерва констатирован нами у второго больного 66 лет. В дальнейшем, по данным МРТ, у него выявлены множественные внутримозговые метастазы. У третьего пациента мозговая симптоматика отсутствовала. В 2 случаях диагноз установлен с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА-1007. Опухоли локализовались в различных отделах головного мозга, максимальным размером 40 × 31 мм. Величина стандартизированного коэффициента максимального накопления РФП SUVmax составила 1,12 и 1,14. Всем больным проведена лучевая терапия (ЛТ) на метастазы. Длительность наблюдения колебалась от 8 до 27 мес. В 1 случае получена полная регрессия, а в 2 — стабилизация процесса, пациенты живы. При молекулярно-генетическом исследовании мутации BRCA1/2 не выявлены. **Заключение.** Метастатическое поражение головного мозга при РПЖ встречается крайне редко и является следствием прогрессирования опухоли, и, как правило у предлеченных больных. Проведение ЛТ необходимо для достижения локального контроля за очагами.

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ PARP-ИНГИБИТОРА ОЛАПАРИБА ПРИ КАСТРАЦИОНО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ HRR

А.И. Стукань^{1,2}, В.А. Порханов¹, В.Н. Бодня¹, Х.Р. Товбултава³, О.Ю. Чухрай³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; 2. Федеральная сеть клиник «Евроонко», Краснодар, Россия; 3. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель. Оценить роль клинических и молекулярно-генетических параметров в эффективности олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ) с мутациями генов HRR.

Материалы и методы. Включено 39 пациентов с мКРРПЖ и герминальными мутациями генов HRR (BRCA1/2, ATM, CHEK2, CDK12), получавших терапию олапарибом после предварительной терапии энзалутамидом. В оценку опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) включались стромальные мононуклеарные клетки. Иммуногистохимическое исследование субпопуляций TILs выполнялось с использованием моноклональных антител к CD4 (Т-хелперные лимфоциты (ЛФ)), CD8 (Т-цитотоксические ЛФ), CD68 (M1-макрофаги), CD163 (M2-макрофаги). Экспрессия маркеров оценивалась как процент окрашенных клеток от общего числа TILs. Статистический анализ проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты. Наиболее частой мутацией явилась BRCA2 (61%). При мутации BRCA2 в сравнении с другими ниже экспрессия CD68 (медиана, 40% против 20%), более высокая экспрессия CD163 (медиана, 45% против 30%) и соотношение CD163/CD68 (медиана, 4,5 против 0,5). Медиана наблюдения составила 15 мес. Выживаемость без ПСА-прогрессирования (ПСА-ВБП) на терапии олапарибом составила 4 мес. При этом выявлено увеличение ПСА-ВБП у больных с mBRCA2 (медиана, 12 против 3 мес.; ОР 0,3, 95% ДИ 0,122–0,759, $p = 0,001$), у больных моложе 64 лет (медиана, 12 против 3 мес., $p = 0,002$), в случае снижения ПСА $\geq 90\%$ от исходного уровня после 3 мес. терапии олапарибом (медиана, 12 против 3 мес.; ОР 0,31, 95% ДИ 0,112–0,739, $p = 0,001$). Снижение ПСА-ВБП отмечено при назначении доцетаксела по поводу мГЧРПЖ (медиана, 3 против 12 мес.; ОР 5,18, 95% ДИ 1,17–14,15, $p < 0,001$). Молекулярные предикторы увеличения ВБП на терапии олапарибом: уровень экспрессии CD163 $\geq 30\%$ (медиана, 12 против 3 мес.; ОР 0,16, 95% ДИ 0,05–0,602, $p < 0,001$) и соотношение CD163/CD68 $\geq 2,83$ (медиана, 12 против 3 мес.; ОР 0,18, 95% ДИ 0,12–0,88, $p = 0,033$).

Заключение. Терапия олапарибом наиболее эффективна у пациентов с мКРРПЖ и наличием mutBRCA2. Патогенетическими предикторами ответа на олапариб служит увеличение числа CD168 CD168/CD68 $\geq 2,83$, что согласуется с данными других исследований о роли PARP-ингибиторов в репрограммировании опухолевого микроокружения.

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Республика Башкортостан

Эл. почта: garifullin.airat@gmail.com

Цель. Оценить онкологические риски, связанные с положительным хирургическим краем (R1) после радикальной простатэктомии (РПЭ), и определить оптимальную тактику ведения пациентов (адъювантное лечение или активное наблюдение) на основе комплексного анализа патоморфологических факторов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 789 пациентов, перенесших лапароскопическую РПЭ в отделении онкоурологии ГАУЗ РК ОД МЗ РБ (г. Уфа) за период с 2019 по 2024 годы. Оценивались частота и характеристики R1 (локализация, протяженность, мультифокальность), а также их взаимосвязь с неблагоприятными патоморфологическими факторами (стадия pT3b/4, индекс Глисона (GG) ≥ 4 , наличие перинеуральной инвазии (Pn1), лимфоваскулярной инвазии (L1)). Статистический анализ включал оценку рисков биохимического рецидива (БР) и выживаемости.

Результаты. Частота R1 в когорте составила 16,6% ($n = 131$). Установлено, что неблагоприятный R1 (протяженностью ≥ 3 мм или мультифокальный) в сочетании с факторами высокого риска (pT3b, GG4–5, N+) значительно увеличивает риск БР (ОР $> 2,0$, $p < 0,05$), локального рецидива и снижает опухолево-специфическую выживаемость. Напротив, у пациентов с одиночным R1 < 3 мм и благоприятным патоморфологическим профилем (\leq pT3a, \leq GG3, N0) риск БР не превышал таковой в группе R0. Мультифокальный R1 выявлен у 3,6% пациентов с R1 и являлся независимым предиктором неблагоприятного исхода.

Заключение. Наличие R1 после РПЭ не является абсолютным показанием к назначению адъювантной лучевой терапии. Тактика должна быть индивидуализирована на основе комплексной оценки всех патоморфологических факторов риска. Для пациентов с благоприятным профилем R1 возможно активное наблюдение со строгим мониторингом уровня ПСА для своевременного начала спасительной терапии. У пациентов с неблагоприятным R1 и отягощающими факторами следует обсуждать адъювантное лечение. Индивидуальный подход позволяет снизить частоту необязательной адъювантной терапии и связанных с ней осложнений без ущерба для онкологических результатов.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ХИРУРГИЧЕСКИМ КРАЕМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

А. И. Гарифуллин, А. А. Измаилов, Ф. Ф. Муфазалов,

А. Б. Чапрак

■ ОНКОХИРУРГИЯ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКЗОФИТНЫХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ В ГБУЗ СК «СТАВРОПОЛЬСКИЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

С. В. Клестер¹, С. С. Веретенникова¹, Д. О. Клестер²

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. Рассмотреть методику интерстициальной и сочетанной фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении экзофитных форм роста злокачественных новообразований (ЗНО) кожи. Представлен метод фотодиагностики (ФД) с целью определения объема опухолевого процесса. Будет описана последовательность этапов лечения ФДТ.

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% онкологической заболеваемости среди всего взрослого населения. Основные методы, применяемые при этой локализации опухолей в нашем учреждении: хирургический, лазеркоагуляция, близкофокусная рентгенотерапия, фотодинамическая терапия (ФДТ).

В данной публикации будет рассмотрена методика интерстициальной и сочетанной фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении экзофитных форм роста ЗНО кожи. Представлен метод фотодиагностики (ФД) с целью определения объема и границ опухолевого процесса. Будет описана последовательность этапов лечения ФДТ.

Методы ФД и ИФДТ применяются в системе оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП ОМС). Фотодинамическая терапия — 3-компонентный метод лечения, с применением: лекарственного препарата — фотосенсибилизатора (ФС); лазерного (низкоинтенсивного) излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС; активного кислорода, который выделяется в процессе активации ФС в результате фотохимических реакций. Фотосенсибилизаторы — вещества природного или искусственного происхождения, чувствительные к свету, способные избирательно накапливаться в опухоли или целевых тканях (клетках) и активироваться длиной волны, соответствующей пику поглощения красителя (для хло-

ринов Е6 — 661–662 нм). Взаимодействие 3 компонентов приводит к ряду фотохимических реакций с переходом неактивного, триплетного кислорода в активный, синглетный кислород. Происходит повреждение биомембран и клеточных органелл. Цитотоксические каскады приводят к апоптозу и некрозу патологических клеток. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика опухолей кожи в ГБУЗ СК «СККОД» проводится в специализированном кабинете ФДТ. Используется терапевтическое лазерное оборудование — аппарат «Лахта-Милон» 662 нм, 2,5 Вт. Для диагностики применяются лазерная электронно-спектральная установка ЛЭСА-01-Биоспек и аппарат светодиодный АФС «Полироник».

После курса ФДТ пациенты находятся в специально оборудованных палатах в отделении с соблюдением светового режима и получают сопроводительную терапию.

За 10 лет развития ФДТ в нашем учреждении накоплен опыт применения практически всех отечественных фотосенсибилизаторов, фотосенс, ФС хлоринового ряда — фотодитазин, радахлорин, фоторан Е6, фотолон (Белоруссия). Лечение методом ФДТ проводится в нашем диспансере с 2015 года. Пролеченных пациентов — порядка 750 человек. Отбор пациентов проводится на онкологическом консилиуме. В нашем учреждении проводится дистанционная, многокурсовая, интерстициальная, сочетанная фотодинамическая терапия. Ранее проводилась пролонгированная ФДТ с препаратом фотосенс. В данной презентации сделан акцент на метод интерстициальной фотодинамической терапии.

Методика ИФДТ состоит из 2 этапов лечения: интерстициальный компонент (введение световодов в экзофитную опухоль, разделенную на сектора с подведением половины запланированной дозы) и дистанционный компонент (подведение половины запланированной дозы дистанционно).

Показания для ИФДТ при раке кожи: 1. Множественные экзофитные опухоли кожи; 2. Экзофитные опухоли кожи «неудобных» локализаций; 3. Предполагаемый высокий риск осложнений хирургического лечения и лучевой терапии; 4. Отказ пациента от оперативного лечения и лучевого лечения; 5. Рецидивные экзофитные опухоли после ранее проведенных методик: оперативное лечение, лучевое лечение.

По своему строению и количественному соотношению пролеченных больных рак кожи подразделяют: на базально-клеточный (88% — 661 человек), плоскоклеточный (10% — 77 человек), метатипический рак (2% — 12 человек).

В 30% (225 случаев) наблюдались экзофитные формы роста опухолевого процесса. С 2023 г. ФДТ проводится под контролем УЗИ или КТ навигации опухолей. После проведенного курса ФДТ через 3 месяца оценивается эффект терапии, динамика регрессии опухолевого процесса. Практически у всех пациентов отмечалась полная резорбция пролеченных опухолей. Отмечался хороший косметический эффект в зонах лечения. Далее пациенты находятся под динамическим наблюдением у онколога по

месту жительства и в поликлиническом отделении ГБУЗ СК «СККОД» у онкодерматолога.

Результаты. Процент рецидивов при применении данной методики не превышает показателей при применении других методов лечения при раке кожи и в среднем составляет не более 7%.

Заключение. Подводя итоги, можно считать, что данная методика (интерстициальная фотодинамическая терапия) приносит хорошие результаты при лечении экзофитных форм ЗНО опухолей кожи, хорошо переносится пациентами, не сопровождается системными осложнениями, у нее практически нет противопоказаний, поэтому можно широко применяется у пожилых пациентов и больных с выраженной сопутствующей патологией. С учетом применения фотодиагностики представлена возможность определения точных границ опухолевого процесса. Данный метод сопровождается хорошим косметическим эффектом и приносит хорошие результаты при лечении экзофитных форм ЗНО на коже лица, головы, шеи, туловища, конечностей.

ИЛЕОЦЕКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ С D3-ДИССЕКЦИЕЙ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ РАКЕ СЛЕПОЙ КИШКИ

И.В. Матвеев, М.А. Данилов, В.А. Алиев, А.В. Максименко, А.М. Валиева, А.А. Нотов, Н.А. Исмаилова

Место работы: ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: scroll556@gmail.com

Цель. Оценить непосредственные результаты лечения и клиническую целесообразность выполнения илеоцекальной резекции с D3-диссекцией у пациентов с локализованным раком слепой кишки.

Материалы и методы. Представлены результаты лечения 40 пациентов с локализованной формой рака слепой кишки. Границей перехода на восходящую кишку являлась верхняя губа илеоцекального клапана. Критерий исключения: синхронный рак, отдаленное метастазирование, местнораспространенный характер первичной опухоли (сТ > 3).

Результаты. Илеоцекальная резекция выполнена 20 пациентам, в группу сравнения вошли 20 пациентов после правосторонней гемиколэктомии. Продемонстрированы статистически значимые различия в продолжительности операции ($p = 0,009$) и объеме интраоперационной кровопотери ($p = 0,001$). Конверсия в ходе операции потребовалась в 20% случаев в группе правосторонней гемиколэктомии и в 5% — при выполнении илеоцекальной резекции ($p = 0,342$).

Заключение. По данным проведенного анализа, применение илеоцекальной резекции при локализованных формам рака слепой кишки позволяет улучшить непосред-

ственные результаты лечения и может рассматриваться в качестве альтернативы общепринятой методике правосторонней гемиколэктомии.

ОБТУРАЦИОННАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ IV СТАДИИ: СТЕНТИРОВАНИЕ ИЛИ ФОРМИРОВАНИЕ РАЗГРУЗОЧНОЙ СТОМЫ?

И.В. Матвеев, А.А. Нотов, Н.Н. Семенов, М.А. Данилов, В.А. Алиев

Место работы: ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: scroll556@gmail.com

Цель. Сравнение ранних и отдаленных клинических исходов применения саморасширяющихся металлических стентов (SEMS) и формирования разгрузочной стомы у пациентов с метастатическим колоректальным раком (МКРР), осложненным обтурационной формой кишечной непроходимости.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включено 82 пациента с установленным МКРР и клинически подтвержденной кишечной непроходимостью, обусловленной прогрессированием основного заболевания. Пациенты были разделены на две группы: группа SEMS (установка саморасширяющегося металлического стента) и «стома» (формирование разгрузочной стомы). Первичная конечная точка — клинический успех, определяемый как устранение симптомов непроходимости в течение первых суток после вмешательства. Вторичные конечные точки — частоты ранних (до 30 суток) и поздних (после 30 суток) послеоперационных осложнений, необходимость в повторных вмешательствах, а также общая выживаемость на протяжении 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Результаты. В анализ включено 82 пациента: 18 в группу SEMS и 64 в группу стомы. Клинический успех был достигнут у 17 (94,4%) пациентов в группе SEMS и у 64 (100%) в группе стомы ($p = 0,22$). Частота ранних послеоперационных осложнений составила 16,7% и 14,2% в группах SEMS и стомы ($p = 0,72$). Поздние осложнения встречались чаще у пациентов, перенесших стентирование (22,2% против 7,8%; $p = 0,101$). Частота повторных вмешательств статистически значимо не различалась между группами (11,1% против 9,4%; $p = 0,81$). Выживаемость через 3 месяца после вмешательства составила 83,3% в группе SEMS и 93,8% в группе стомы ($p = 0,18$). К шестому месяцу показатели снизились до 55,6% и 84,4%, достигнув статистической значимости ($p = 0,02$). К 12-му месяцу выживаемость составила 33,3% в группе SEMS и 62,5% в группе стомы ($p = 0,034$). Медиана времени от момента операции до летального исхода составила 7,3 месяцев для SEMS и 16,7 месяца для стомы (отношение рисков 2,3).

Заключение. Формирование разгрузочной стомы у пациентов с МКРР, осложненной обтурационной кишечной непроходимостью, обеспечивает не только сопоставимую с SEMS клиническую эффективность, но и сопровождается более низкой частотой поздних послеоперационных осложнений. С учетом достоверно более высокой однолетней выживаемости, наблюдаемой у пациентов после формирования разгрузочной стомы, данный подход может рассматриваться как предпочтительный компонент хирургической стратегии ведения указанной категории пациентов.

ЭМБОЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ В ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИРУЮЩИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ДИФFUЗНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Р.П. Ягупов^{1,2}, Н.В. Коваленко^{1,2}, П.Р. Ягупов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; 2. ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия
Эл. почта: robertxxx@mail.ru

Цель. Проспективный анализ эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении инвазирующих злокачественных новообразований (ЗНО), локализующихся в малом тазу (ЗНО предстательной железы, мочевого пузыря, матки) с сопутствующим кровотечением (макрогематурия либо диффузное кровотечение из половых путей).

Материалы и методы. Нами выполнено и проанализировано 73 ТАХЭ инвазирующих ЗНО, локализующихся в малом тазу: ЗНО мочевого пузыря (n = 17), ЗНО предстательной железы (n = 27), ЗНО матки (n = 29). При ТАХЭ использовали химиопрепарат Доксорубин или Цисплатин в сочетании с микросферами. Для динамической оценки опухолевого процесса, через 1, 5, 3 и 6 месяцев выполняли КТ или МРТ ОМТ с контрастным усилением.

Результаты. После ТАХЭ с использованием микросфер в лечении инвазирующих ЗНО, локализующихся в малом тазу (ЗНО предстательной железы, мочевого пузыря, матки): у 27 пациентов определена стабилизация процесса, у 32 констатирована положительная динамика неоплазии, у 14 — прогрессирование ЗНО. В 100% случаев определён стойкий гемостаз.

Заключение. Определена высокая эффективность эндоваскулярного метода в лечении онкологической патологии с позиции безопасности и эффективности.

ВОЗМОЖНОСТЬ РЕЗЕКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА

М.Е. Борискова, П.А. Панкова, М.А. Быков, Д.В. Зуйкевич,
З.М. Улимбашева, М.Х. Каирбекова

Место работы: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: Kairbekova.madina01@mail.ru

Цель. Показать возможность применения резекции доли в лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 746 пациентов с цитологическим диагнозом фолликулярная опухоль (Бетесда 4), оперированных в ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова в отделении хирургической эндокринологии за 2022–2024 годы. Цитологическое исследование выполнялось в лаборатории ПСПбГМУ или референсной лаборатории (НЦКМД). Заключение формировалось согласно классификации BETHESDA 2023. При локализации в полюсе или перешейке в случае низкого риска агрессивной формы РЩЖ выполнялась резекция.

Результаты. В исследование включено 746 пациентов: 514 женщин и 232 мужчины. Средний возраст 54 ± 4 года. По результатам гистологического исследования у 50 пациентов был выявлен рак щитовидной железы. Согласно выбранным критериям, все пациенты с диагнозом «фолликулярная опухоль» (Бетесда 4) были оперированы в объеме гемитиреоидэктомии (тиреоидэктомии) — 592 пациента. Резекция перешейка выполнена у 7 пациентов. В 147 случаях была выполнена резекция доли щитовидной железы. В группе пациентов, которым была проведена гемитиреоидэктомия, выявлено 44 случая рака щитовидной железы. В группе с резекцией доли щитовидной железы рак щитовидной железы диагностирован у 2 пациентов. По данным гистологического исследования выявлена минимально инвазивная микрокарцинома фолликулярного строения pT1a с негативными краями резекции. У пациентов с резекцией перешейка щитовидной железы в одном случае была выявлена папиллярная карцинома pT1b с негативными краями резекции. В послеоперационном периоде пациентам с резекцией доли или перешейка не потребовалась гормональная заместительная терапия. Специфических осложнений не было. За время наблюдения, в течении трёх лет рецидива и прогрессии заболевания не выявлено.
Заключение. В случае интратиреоидного расположения узла с локализацией в верхнем или нижнем полюсе, или перешейке щитовидной железы при гистологической верификации высокодифференцированного рака без экстраиреоидной инвазии и регионарного/отдаленного метастазирования резекция полюса или перешейка хирургически обоснована.

ОЦЕНКА СТРАТЕГИИ "WATCH & WAIT" ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Н. А. Исмаилова, И. В. Матвеев, А. А. Нотов, В. А. Алиев,
В. В. Глебовская, М. А. Данилов

Место работы: ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ,
Москва, Россия

Эл. почта: nunu_17@vk.com

Цель. Оценить ранние онкологические и функциональные результаты у пациентов с полным клиническим ответом после неoadъювантной ХЛТ в рамках стратегии "Watch & Wait", с применением стандартизированного протокола клинико-инструментального мониторинга с интервалом 3 месяца в течение первого года.

Материалы и методы. В проспективное наблюдение, проводившееся в МКНЦ имени А. С. Логинова в период с 2022 по 2024 годы, включены 12 пациентов с гистологически верифицированным раком прямой кишки клинической стадии II–III (cT2–4 cN0–2 cM0). Нижний полюс опухоли располагался на 2–7 см от анального края по данным пальцевого исследования и жесткой ректоскопии. Всем пациентам выполнена пролонгированная лучевая терапия суммарной дозой 50–54 Гр в сочетании с пероральным капецитабином. В период максимального действия лучевой терапии проводилась консолидирующая химиотерапия. Через 12–14 недель после окончания лучевой терапии проводилась комплексная оценка ответа, включавшая МРТ малого таза, видеоректоскопию с биопсией, пальцевое ректальное исследование, определение уровня РЭА и СА-19-9 и, по показаниям, ПЭТ/КТ. Пациенты с полным клиническим ответом (сCR) включены в программу наблюдения Watch & Wait. Первичной конечной точкой явилось появление локального рецидива (регресс опухоли). Вторичными — динамика опухолевых маркеров, эндоскопическая картина.

Результаты. Все 12 пациентов завершили неoadъювантную химиолучевую и консолидирующую химиотерапию в полном объеме (7 (58%) больным — 4 курса XELOX, 4 (33%) — капецитабин в монорежиме; одному пациенту консолидирующая химиотерапия не проводилась), тяжёлых токсических реакций, требующих отмены терапии, не отмечено. По результатам контрольного обследования через 12–16 недель от окончания лечения у всех больных зарегистрирован полный клинический ответ. Медиана наблюдения составила 5 месяцев. В наблюдаемой группе локальный рецидив выявлен у 3 пациентов (25%) через 4, 10 и 11 месяцев соответственно. По данным колоноскопии и МРТ отмечен рост опухоли в зоне ранее определяемого очага без проявлений отдалённого метастазирования, что послужило основанием для проведения своевременного хирургического вмешательства. У оставшихся 9 пациентов (75%) признаков рецидива или

прогрессирования на момент анализа не выявлено. При видеозендоскопии у 4 пациентов наблюдался фиброзный рубец, у 4 — хронический язвенный дефект, у 1 — гладкая интактная слизистая. Постоянная коло- или илеостома не потребовалась ни одному пациенту. Поздних функциональных нарушений аноректальной или мочеполовой систем не зафиксировано.

Заключение. Первые результаты проспективного наблюдения свидетельствуют о безопасности и потенциальной эффективности стратегии Watch & wait у пациентов с сCR после неoadъювантной ХЛТ, позволяя избежать коло- или илеостомы у большого числа пациентов. Для окончательной оценки онкологической эффективности указанной стратегии необходимо продолжение набора больных и длительное наблюдение.

РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В. А. Алиев, И. В. Матвеев, А. А. Нотов, Н. А. Исмаилова,
М. А. Данилов

Место работы: ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ,
Москва, Россия

Эл. почта: asker6699.a@mail.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты робот-ассистированных операций при колоректальном раке с учётом объёма вмешательства и вида предоперационного лечения, а также проследить динамику временных параметров по мере накопления опыта.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включены 55 пациентов (27 мужчин, 28 женщин; средний возраст $63,7 \pm 12,8$ года; ИМТ $25,5 \pm 3,7$ кг/м²), которым в период 2024–2025 гг., выполнены робот-ассистированные операции на системе Da Vinci Xi. Среди пациентов преобладали опухоли T2–T3; N0 стадия выявлена у 69%. У большинства больных функциональный статус по ECOG составлял 1 балл, а анестезиологический риск — II–III. Общая выборка распределена по виду вмешательства относительно локализации опухоли: резекция сигмовидной кишки — 19 пациентов, резекция прямой кишки — 17, низкая резекция прямой кишки — 10, брюшно-анальная резекция — 4, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки — 4 пациента, правосторонняя гемиколэктомия была выполнена одному пациенту. Предоперационное лекарственное лечение отсутствовало у 22 больных во всех случаях локализованных форм рака сигмовидной кишки и правых отделов ободочной кишки. Пролонгированная химиолучевая терапия (CRT) в качестве неoadъювантного лечения проведена — 21 пациенту, химиотерапия перед предстоящим хирургическим лечением проведена — 12 пациентам. Анализировались длительность операции, и

время докинга, объём кровопотери, продолжительность госпитализации, а также частота осложнений по Clavien — Dindo. Кривую обучения оценивали по динамике времени докинга и длительности операции в зависимости от порядкового номера случая с использованием корреляционного анализа.

Результаты. В среднем операции длились 256 ± 72 мин, время докинга составляло $24,9 \pm 6,9$ мин, кровопотеря 80 ± 67 мл, койко-день $7,4 \pm 1,4$. Наименьшая длительность и кровопотеря отмечены при резекции сигмовидной кишки (218 ± 63 мин; 69 мл), тогда как наиболее ресурсоёмкими оказались брюшно-анальная резекция (340 ± 85 мин; 163 мл) и брюшно-промежностная экстирпация (281 ± 98 мин; 118 мл); правосторонняя гемиколэктомия у единственного пациента заняла 180 мин при кровопотере 10 мл. Доккинг варьировал от 17 минут при правосторонней гемиколэктомии до 30 мин при тазовых резекциях.

Неoadъювантная терапия оказала существенное влияние на периоперационные показатели, в частности, по длительности операции ($p = 0,0008$), объёму кровопотери ($p = 0,016$) и койко-дню ($p = 0,028$), достигая статистической значимости. У пациентов, не получавших предоперационного лечения, средняя длительность операции составила 229 ± 58 мин; кровопотеря 60 ± 57 мл; койко-день $7,1 \pm 1,1$. Длительность операции у пациентов, после проведенной пролонгированной химиолучевой терапии (CRT), возрастала до 301 ± 70 мин; кровопотеря до 108 ± 83 мл; койко-день $8,1 \pm 1,7$. При этом изолированная химиотерапия не увеличивала эти показатели по сравнению с отсутствием предоперационного лечения вовсе ($p > 0,28$).

Кривая обучения демонстрировала достоверное снижение длительности операции ($r = -0,34$; $p = 0,012$) и времени докинга ($r = -0,42$; $p = 0,001$) по мере накопления опыта; средняя длительность вмешательства уменьшилась с $332,5$ мин у первых десяти случаев до $246,9$ мин у последних, докинг сократился с $33,7$ до $17,9$ мин, что свидетельствует о достижении плато после 25–30 операций. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдались в 92,7% случаев, по 3,6% — осложнения II и III степени; тяжёлых осложнений и летальности не зарегистрировано. Конверсии в открытую операцию отсутствовали.

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность применения роботических систем и подчёркивают необходимость дальнейших исследований, посвящённых отдалённым онкологическим исходам и качеству жизни пациентов. Наибольшая сложность и кровопотеря отмечены при низких и брюшно-промежностных резекциях прямой кишки, что следует учитывать при планировании операций. Химиолучевая терапия ассоциировалась с достоверным удлинением времени операции, увеличением кровопотери и пролонгированием периода госпитализации. Анализ кривой обучения подтверждает, что оптимизация логистики и стандартизация командной

работы позволяют достичь стабильных временных показателей уже после 30 вмешательств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ И ГАСТРЭКТОМИЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА НА ЭТАПЕ ПРОХОЖДЕНИЯ КРИВОЙ ОБУЧЕНИЯ В РЕГИОНАЛЬНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

В.А. Суворов, А.К. Кострыгин, В.В. Алексеев

Место работы: ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия

Эл. почта: oncologist.suvorov@gmail.com

Цель. Изучить ближайшие результаты мини-инвазивных вмешательств при злокачественных новообразованиях (ЗНО) желудка на этапе освоения в отделении торакоабдоминальной онкологии ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер».

Материалы и методы. На базе ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» выполнено одноцентровое проспективное контролируемое нерандомизированное исследование по внедрению лапароскопического доступа в рутинную практику лечения ЗНО желудка. В ходе работы проанализированы непосредственные результаты лечения 63 пациентов с раком желудка (РЖ) I–III стадий с 30.09.2024 по 30.05.2025. Для анализа непрерывных данных применяли критерий Манна — Уитни, бинарные показатели сравнивали с использованием критериев критерия χ^2 с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Первичные конечные точки — летальность и уровень послеоперационных осложнений.

Результаты. В анализ включено 63 пациента с РЖ: 26 (41,3%) пациентов прооперированы лапароскопическим доступом (основная группа), 37 (58,7%) — лапаротомным доступом (контрольная группа). В основной группе было 10 (15,9%) женщин и 16 (25,4%) мужчин, в контрольной — 16 (25,4%) и 21 (33,3%) соответственно ($p = 0,7$). Среди изучаемых групп не получено значимых различий по возрасту (медиана, 62 (диапазон, 57–66) и 64 (диапазон, 56–67) года ($p = 0,4$)). Неoadъювантную химиотерапию по схеме FLOT (4 курса) перенесли 15 (23,8%) и 21 (33,3%) ($p = 0,9$) пациент в основной и контрольной группах соответственно. В основной группе пациентам выполнены операции с использованием мини-инвазивных технологий: гастрэктомия (ГЭ) — 10 (15,9%), субтотальная дистальная резекция желудка (СДРЖ) — 10 (15,9%), субтотальная проксимальная резекция желудка (СПРЖ) с double-tract реконструкцией — 6 (9,5%). В контрольной группе проведены вмешательства лапаротомным доступом: ГЭ — 15 (23,8%), СДРЖ — 13 (20,6%), СПРЖ с классическим эзофагогастроанастомозом — 6 (9,5%), СПРЖ с double-tract реконструкцией — 3 (4,8%) ($p = 0,26$). Осложнения бы-

ли отмечены у 11 больных: у 3 (4,8%) в лапароскопической группе, у 8 (12,7%) в контрольной ($p = 0,3$). Медиана длительности операции при лапароскопическом доступе составила 270 (диапазон, 240–420) минут, при открытом доступе — 180 (диапазон, 120–270) минут ($p = 0,02$). Госпитальная летальность составила 3,2%. Смерти наступили из-за несостоятельности анастомоза — 1 (1,6%) и возникновения панкреатической фистулы grade C с аррозивным кровотечением — 1 (1,6%). В обоих случаях больным проводилась операция открытым доступом ($p = 0,6$). Длительность послеоперационного периода среди всех больных составила 10 (диапазон, 8–16) дней, в основной группе — 9 (диапазон, 7–12) дней, в контрольной — 12 (диапазон, 11–18) дней ($p = 0,04$).

Заключение. Внедрение лапароскопического доступа в лечение РЖ в областном онкологическом диспансере не привело к росту послеоперационных осложнений и летальности, позволило сократить длительность послеоперационного пребывания пациентов в стационаре. Дальнейшие исследования позволят оценить отдалённые функциональные и онкологические результаты лечения этих пациентов.

ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Н. Атаева, А. О. Лысенко, М. В. Козодаева, К. Д. Далгатов, А. В. Сажин

Место работы: ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия
Эл. почта: aataeva97@mail.ru

Цель. Определить основные факторы риска развития послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ) после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и оценить влияние хирургических методов и лабораторных маркеров на частоту осложнений.

Материалы и методы. Проведён анализ данных 191 пациента с новообразованиями панкреатобилиарной зоны. Сопоставлены клиничко-демографические показатели, результаты лабораторных тестов (СРБ, амилаза и др.) и данные КТ (плотность паренхимы, диаметр протока).

Результаты. Наличие панкреатической фистулы отмечено у 25 из 156 пациентов в группе ПДР (16,02%), у 6 из 16 (37,5%) в подгруппе с панкреатикостомией. У пациентов с фистулой достоверно чаще отмечался более высокий индекс массы тела (26,80 [24,30; 30,49] против 25,00 [22,70; 27,70], $p = 0,014$), малый диаметр главного протока (3 мм и 5 мм, $p = 0,002$), выраженный зубчатый контур ($p = 0,0171$) железы по данным КТ. В группе с ПОПФ отмечались вы-

сокие уровни СРБ и амилазы в сыворотке крови и дренажной жидкости. Уже на первые сутки медиана СРБ составляла 113,0 мг/л, МКР [53,3; 147,0] в группе с фистулой и 54,4 мг/л, МКР [32,3; 102,5] — при её отсутствии ($p = 0,019$). К 3-м суткам различия усиливались: 189,0 мг/л, МКР [125,3; 279,2] против 114,6 мг/л, МКР [80,9; 140,7] соответственно ($p = 0,003$). Также у пациентов с фистулой существенно выше уровень альфа-амилазы по дренажу: медиана составила 1819,0 Ед/л, МКР [753,0; 2506,0], в то время как в группе без фистулы — лишь 55,5 Ед/л, МКР [15,0; 188,5] ($p < 0,001$). Наружная панкреатикостомия не снижала суммарную частоту осложнений и была связана с ростом летальности. В группе панкреатикостомы летальный исход наступил у 3 пациентов (23,1%) против 5,3% (также 3 случая) в группе ПДР, $p = 0,076$. Тотальная панкреатэктомия устраняла риск кровотечений, так внутрибрюшные кровотечения отмечались только в группе ПДР (6 случаев, 10,7%; $p = 0,235$) и формирования фистулы, однако сопровождалась увеличением септических осложнений (2 случая, 20%; $p = 0,029$).

Заключение. Ключевыми факторами риска ПОПФ являются высокий ИМТ, узкий диаметр протока и морфологические особенности железы. Ранние показатели СРБ и амилазы обладают высокой диагностической ценностью и могут использоваться для своевременной коррекции лечения. Наружная панкреатикостомия оправдана только при крайне высоком риске, а тотальная панкреатэктомия требует осторожного применения ввиду высокой частоты септических осложнений.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕСТРУКЦИИ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

М. М. Трандофилов, Э. Н. Праздников, Р. В. Карпова, В. С. Вахромкин, Д. В. Доспехов, С. Г. Терясов

Место работы: ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: mikhailtrandofilov@yandex.ru

Цель. Повышение эффективности лечения пациентов с метастатическими поражениями печени посредством применения метода лазерной абляции.

Материалы и методы. В исследование включили 257 пациентов с метастазами колоректального рака в печень, лечившихся в период с 2002 по 2024 год. По нозологиям распределение было следующим: рак ободочной кишки — 177 (69%) пациентов, прямой кишки — 80 (31%). По классификации Gennari объем поражения печени составил: I стадия — 102 (40%) больных, II — 123 (48%), III — 32 (12%). Мужчин — 113, женщин — 144. Средний возраст — $68 \pm 7,6$ лет. Всем пациентам до операции выполняли УЗИ

брюшной полости, МРТ и/или КТ с контрастированием, ПЭТ-КТ для точного определения размеров, локализации, количества опухолей и их метаболической активности. С помощью программного обеспечения (MYRIAN XP-Liver) производилась постобработка полученных изображений с построением трехмерных реконструкций и волюметрического анализа, что позволило определиться с дальнейшей хирургической тактикой. Все больные получали комбинированное лечение. Полихимиотерапию проводили по схемам FOLFOX4/XELOX или FOLFIRI с добавлением таргетной терапии (в зависимости от мутаций в генах RAS и BRAF). Предоперационное лечение включало 4–6 курсов, с контролем эффективности по КТ/МРТ и УЗИ каждые три месяца. Терапию продолжали до прогрессирования, развития выраженной токсичности или отказа пациента от дальнейшего лечения.

В рамках лекарственной терапии также применяли трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ). Перед процедурой на основе СКТ выполняли реконструкцию сосудов печени. Все операции проводили трансрадиальным доступом (через лучевую артерию) для снижения риска осложнений и ранней активизации пациентов. Использовали методику суперселективной катетеризации питающих артерий микрокатетерами. Этот подход обеспечивает точную доставку взвеси микроэмболов в опухоль, минимизируя риск окклюзии сосуда и нецелевой эмболии. Применяли калиброванные эмболы Nerasphere 50–250 мкм (25 мг), насыщенные концентрированным раствором доксорубина. Взвесь вводили на скорости 1 мл/мин до достижения стойкого эффекта «стоп-контраст» в течение 7–8 сердечных циклов.

Хирургическое лечение заключалось в использовании локальных методов термодеструкции (радиочастотная, микроволновая абляция, лазерной абляции), а также их сочетание. РЧА выполнена 121 пациенту, МВА — 57 пациентам, ЛА — 45 пациентам, ТАХЭ — 34 пациентам.

Результаты. Метастазы печени при РЧА демонстрируют выживаемость: однолетнюю — 73,5%, двухлетнюю — 53,3%, трехлетнюю — 32,1%. При МВА показатели составили 78,5%, 63,3% и 58,3% соответственно. Для ЛА медиана безрецидивной выживаемости достигла 8,5 месяцев, а общая выживаемость — 88%, 71% и 43,5% за один, два и три года.

Части пациентов резекция печени невозможна из-за тяжелой сопутствующей патологии, что стимулировало поиск новых методов. Применение локальной термодеструкции метастазов как эффективного противоопухолевого средства позволило снизить операционно-анестезиологические риски и количество осложнений благодаря малотравматичности и миниинвазивности, увеличив число резектабельных случаев и сократив сроки госпитализации.

Заключение. Мультидисциплинарный подход при метастатическом колоректальном раке печени повышает резектабельность до 35–40%, улучшая эффективность комплексного лечения. Использование термодеструкции

в качестве окончательного метода у соматически ослабленных больных снижает риск операционных осложнений, повышая результативность лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ

М. М. Трандофилов, Э. Н. Праздников, Р. В. Карпова,
В. С. Вахромкин, Д. В. Доспехов, Ф. Э. Рагимов, С. Г. Терясов

Место работы: ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: mikhailtrandofilov@yandex.ru

Цель. Повышение эффективности лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) посредством применения локорегионарных методов деструкции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 119 больных с ГЦК, получивших локорегионарное лечение (радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция (МВА), лазерная абляция (ЛА) и трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)). Первичная конечная точка — общая выживаемость.

Результаты. РЧА выполнена 25 (21%) пациентам, МВА — 26 (21,8%), ЛА — 8 (6,72%), ТАХЭ — 60 (50,4%) пациентам. Средний возраст включенных больных составил $61,3 \pm 8,5$ года, мужчин — 84 (71%), женщин — 35 (29%). При ЛРТ (локорегионарная терапия) средняя продолжительность воздействия при РЧА составила $12 \pm 2,8$ мин, при МВА — $7 \pm 2,3$ мин, при ЛА — 6 мин. 13% больных в последующем получали таргетную терапию сорафениб (800 мг) или ленватиниб, так как имели прогрессирование и переход в стадию С (по BCLC C). Общая выживаемость (ОВ) при выполнении РЧА опухолей печени составила: однолетняя — 81%, двухлетняя — 62%, трехлетняя — 39%, пятилетняя — 28%. При выполнении МВА однолетняя ОВ равнялась 83%, двухлетняя — 67%, трехлетняя — 42%, пятилетняя — 31%. ОВ при ЛА: однолетняя — 88%, двухлетняя — 71%, трехлетняя — 43,5%.

Заключение. Комплексный подход к лечению пациентов с ГЦК позволяет определить оптимальную тактику, что повышает эффективность лечения, увеличивает продолжительность жизни и повышает ее качество, делает возможным применение локальных методов у соматически ослабленных больных.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ УСАДКИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

А. С. Горбунова, Э. З. Мамедли, А. А. Анискин, Д. В. Кузьмичев,
Н. А. Козлов, А. К. Цуцаев, Ф. М. Абдул, А. С. Иванова

Место работы: ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: Risharchy1@gmail.com

Цель. Изучить эффект усадки дистального края резекции прямой кишки при колоректальном раке (КРР) после фиксации препарата в формалине, а также влияние предоперационной терапии на ее проявление.

Материалы и методы. В проспективный анализ включены 183 пациента с верифицированной аденокарциномой G1–3 после хирургического лечения. Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от проведения предоперационной лучевой терапии. Выполнено измерение расстояния между дистальным полюсом опухоли и границей резекции сразу после отсечения кишки. После этого препарат был фиксирован в 10% растворе формалина с повторным измерением дистального клиренса.

Результаты. Медиана хирургической усадки после фиксации препарата в 10% растворе формалина составила 22,46% в контрольной группе и 19,27% в группе лучевой терапии. В 101 (55,1%) случае хирургическая усадка превысила 20%. Установлено статистически значимое различие в частоте возникновения хирургической усадки более 20% в группе пациентов, не получавших лучевую терапию ($p = 0,045$).

Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между хирургической усадкой и полом ($p = 0,135$), локализацией опухоли в зависимости от отдела прямой кишки ($p = 0,082$) и распространенностью опухоли ($p = 0,355$).

Заключение. Результаты исследования установили достоверную связь между величиной хирургической усадки и фактом проведения предоперационной лучевой терапии. После ее проведения отмечается уменьшение величины хирургической усадки, что может быть связано с патофизиологическими процессами в тканях. Существует возможность контроля выполнения онкологически безопасной дистальной границы резекции с учетом эффекта хирургической усадки и ранее проведенного лечения. Условия измерения дистальной границы резекции влияют на оценку онкологического клиренса при интерпретации результатов патоморфологического заключения и определении результатов лечения, что важно учитывать при проведении хирургического лечения.

■ НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ В СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИБЛАСТОМАМИ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, Г. В. Папаян

Место работы: Российский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель. Целью исследования явился анализ применения интерстициальной фотодинамической терапии (ИФДТ) при лечении одноочаговых глиобластом до 3,5 см.

Материалы и методы. В исследование с ИФДТ вошли 7 пациентов с одноочаговым вариантом глиобластомы с максимальным размером опухоли до 3,5 см и оценкой по шкале Карновского ≥ 70 баллов. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотосенсибилизатор (ФС) фотодитазин, вводимый внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг. Внутритканевое облучение выполняли с использованием лазера (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт и цилиндрических рассеивающих волокон. Целевой объем опухоли определяли после объединения мультимодальных изображений КТ (сканирование с контрастным усилением, аксиальные срезы 0,6 мм) с предоперационной МРТ, ПЭТ. Пространственное точное внутритканевое облучение объема опухоли планировалось с использованием специального программного обеспечения. Длительность облучения не превышала 15 мин. Световая доза составила от 150 до 200 Дж/см².

Результаты. У 5 (71,4%) пациентов был рецидив глиобластомы, в 2 (28,6%) случаях опухоль была впервые диагностированной. Транзиторное клиническое ухудшение было зафиксировано примерно у 2 (28,6%) пациентов, связанное с нарастанием неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде (нарастание гемипареза с 4 до 2 баллов у одного пациента и появление дизартрии и дисфагии у второго пациента). Медиана общей выживаемости после постановки диагноза злокачественной глиомы составила 28,3 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,1 месяца. Пациенты с метилированным промотором MGMT жили дольше, чем пациенты с неметилированным промотором MGMT, в среднем на 22,1 месяца, и у них не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение дополнительных 9,3 месяцев.
Заключение. ИФДТ может быть многообещающим вариантом лечения в популяции пациентов с высоким риском послеоперационного неврологического дефицита. Дан-

ная опция может дополнять другие варианты лечения данного заболевания, такие как повторная лучевая терапия и химиотерапия. ИФДТ остается потенциальным вариантом при глубоко расположенных глиомах у пациентов с высоким хирургическим риском и при рецидиве опухоли.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ПОД ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМ КОНТРОЛЕМ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Место работы: *Российский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *artemii.rynda@mail.ru*

Цель. Целью нашего исследования было изучение влияния интраоперационного эндоскопического и флуоресцентного контроля на показатели общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ) у пациентов с глиобластомой.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный одноцентровый анализ у 20 пациентов с глиобластомой. Пациентам выполнена резекция опухоли с использованием операционного микроскопа с эндоскопическим и +/- флуоресцентным контролем. В качестве фотосенсибилизатора использовали 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) в дозе 20 мг/кг и хлорин е6 в дозе 1 мг/кг. Критериями оценки эффективности проводимого исследования в группах были: радикальность проведенного оперативного вмешательства по данным послеоперационной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, а также медианы БРВ и ОВ.

Результаты. Десяти пациентам выполнена резекция глиобластомы под эндоскопическим контролем с флуоресцентным контролем и 10-без него. У 5 пациентов в качестве ФС использовали 5-АЛК, еще у 5-хлорин е6. Обе когорты пациентов были сопоставимы по возрасту, функциональному состоянию, локализации опухоли, методам адъювантного лечения и молекулярному статусу. В группе флуоресцентного контроля частота тотальной резекции опухоли была выше, чем в группе пациентов, перенесших только хирургическое вмешательство под микроскопом и эндоскопом без флуоресцентного контроля (100% против 60%; $p = 0,002$). Медиана ОВ в первой группе составила 20,2 мес. (95% ДИ 11,9–28,6) против 16,3 мес. во второй группе (95% ДИ 11,0–20,9) ($p = 0,003$), медиана БРВ 11,7 мес. (95% ДИ 9,8–15,7) и 9,8 мес. (95% ДИ 6,1–13,4) ($p = 0,04$). соответственно.

Заключение. Использование флуоресцентного контроля во время резекции опухоли у пациентов с глиобластомой

при эндоскопической ассистенции положительно отражается на результатах лечения пациентов с глиобластомой и может быть рекомендовано для широкого внедрения в клиническую практику.

АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНО ЖИВУЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ ПОСЛЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев,
Ю.М. Забродская

Место работы: *Российский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия*

Эл. почта: *artemii.rynda@mail.ru*

Цель. Анализ длительно живущих пациентов из группы пациентов с глиобластомами после использования в структуре их комплексного лечения фотодинамической терапии (ФТ) с целью оценки влияния различных факторов на величину их продолжительности жизни.

Материалы и методы. Всего в одноцентровом, ретроспективном категориальном исследовании анализировались отдаленные результаты лечения 63 пациентов с глиобластомой в структуре комплексного лечения которых применена ФТ. Анализировались клинические факторы (возраст, пол, количество случаев, предоперационный индекс Карновского, локализация и размер опухоли, радикальность операции), гистологические (ядерный полиморфизм, митозы, сосудистая пролиферация, некрозы), иммуногистохимические (индекс Ki-67, p53), молекулярно-генетические факторы (экспрессия VEGF, MGMT, IDH, CD34), объем лучевой и химиотерапии.

Результаты. Исходя из полученных данных прямая корреляционная связь среди всей группы пациентов была между продолжительностью жизни и статусом MGMT, IDH статусом, количеством курсов проводимой химиотерапии, возрастом пациента, радикальностью проводимого первого оперативного вмешательства ($p < 0,05$).

Заключение. Клинические особенности, такие как возраст на момент постановки диагноза, степень хирургической резекции, объем химиотерапии имели прогностическую значимость при оценке их влияния на продолжительность жизни. Мутации IDH и MGMT явились наиболее важными молекулярными факторами, определяющими долгосрочную выживаемость пациентов.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ БЕЛЗУТИФАН В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ ГЕАНГИОБЛАСТОМЫ С ВЫЯВЛЕННОЙ ПОТЕРЕЙ 2-ГО ЭКЗОНА ГЕНА VHL

А. М. Крянев, И. В. Мыслевцев, И. Д. Розанов, Е. А. Соколов, С. С. Лебедев

Место работы: ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия
Эл. почта: cryanew@yandex.ru

Цель. Оценка ранних первично полученных результатов применения препарата Белзутифан, в рамках лечения крайне редкого синдрома Гиппеля — Линдау.

Материалы и методы. Гемангиобластома является редким доброкачественным сосудистым опухолевым образованием, которое может проявляться в различных структурах организма и нередко ассоциируется с наследственными синдромами, такими как синдром Гиппеля — Линдау. Этот синдром обусловлен мутациями в гене VHL, расположенном на 3-й хромосоме, и характеризуется развитием множественных гемангиобластом и другими сосудистыми опухолями. В частности, потеря функции второго экзона гена VHL играет ключевую роль в патогенезе заболевания, способствуя ангиогенезу и росту опухолей. Традиционные методы лечения включают хирургическое удаление и радиотерапию, однако в случаях множественных поражений эффективность этих подходов ограничена. В последние годы особое внимание уделяется таргетной терапии, в том числе применению Белзутифана — ингибитора VEGF и других факторов роста сосудов. Настоящее исследование посвящено анализу эффективности терапии Белзутифаном у пациента с первично-множественной гемангиобластомой на фоне выявленной потери 2-го экзона гена VHL в структуре синдрома Гиппеля — Линдау, а также оценке динамики клинических и радиологических показателей.

Результаты. Пациентка, В., 19 лет. В июне 2018 года пациентке проведена операция по поводу образования на уровне Th5–7 установлен диагноз — гемангиобластома, WHO Grade I. В июле 2018 года выполнена операция 2 — удаление образования на уровне C2 и C4–5 спинного мозга. На основании выявленных изменений проведено молекулярно-генетическое исследование — обнаружена делеция 2-го экзона гена VHL в гетерозиготном состоянии. С марта 2022 года отмечено ухудшение соматического статуса, по данным МРТ зарегистрировано прогрессирование процесса — появление множественных гемангиобластом. В июне 2024 в связи с прогрессированием заболевания пациентке проведен курс стереотаксической радиохирургии на область прогрессирующих образований краниовертебрального перехода, грудного и пояснично-крестцового отдела спинного мозга до СОД 24,0 Гр.

Несмотря на проводимую терапию, в октябре 2024 года зарегистрировано дальнейшее прогрессирование заболевания. С апреля 2025 пациентка начала прием таргетного препарата Белзутифан, в дозе 120 мг в сутки ежедневно. На фоне приема регистрировалась лекарственная гепатологическая токсичность 1 степени, купируемая приемом гепатопротекторов. По данным контрольного МРТ, через 6 месяцев после начала приема препарата, отмечена положительная динамика, уменьшение таргетных очагов гемангиобластомы по оболочкам спинного мозга, в среднем, до 20%. У пациентки запланировано дальнейшее лечение препаратом Белзутифан, учитывая положительный ответ на терапию.

Заключение. Первый опыт применения препарата Белзутифан у пациента с первично-множественной гемангиобластомой и выявленной потерей второго экзона гена VHL показывает положительную динамику клинического и радиологического состояния. Полученные данные свидетельствуют о потенциале использования таргетной терапии в лечении подобных случаев, особенно при множественных поражениях, когда традиционные методы оказываются недостаточно эффективными. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочной эффективности и безопасности данного подхода.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТЛУЧЕВОГО РАДИОНЕКРОЗА ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. В. Дышлевский, Н. А. Березина, М. А. Черкашин, А. В. Кузьмин, Р. Ф. Еникеев

Место работы: ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: dyshlevsky.a.v@gmail.com

Цель. Выбор эффективного способа лечения постлучевого радионекроза головного мозга. Оценка эффективности и безопасности применения препарата бевацизумаб при лечении постлучевого радионекроза головного мозга.

Материалы и метод. Исследование проводилось в 2022–2025 годах на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии ЛДЦ МИБС. В исследование было включено 7 пациентов, которым проводилась терапия бевацизумабом 7,5 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели. Результаты эффективности лечения оценивали через 3 введения при помощи МРТ головного мозга с контрастированием.

Результаты. В анализ включено 6 (86%) пациентов женского пола и 1 (14%) мужского. Средний возраст больных составил $50,2 \pm 5,4$ года. У четырех пациентов (57,1%) глиобластома, у 1 (14,3%) метастазы в головной мозг, другие опухоли у 2 (28,5%) пациентов. Каждый пациент получил от 2 до 7 введений бевацизумаба, среднее количество вве-

дений — 4. У 2 пациентов это был повторный курс терапии. Клиническое улучшение было достигнуто у 4 (57,1%) пациентов. Пациенты отмечали купирование клинических проявлений или уменьшение их выраженности. Симптоматика уменьшалась постепенно, начиная со второго введения бевацизумаба. Максимальный эффект возник после 3-го введения. Период наблюдения составил 24 месяца. Радиологический ответ (полный/частичный) был достигнут у 5 (71,4%) пациентов. Нежелательные явления, ставшие причиной прекращения терапии, были зафиксированы у 1 (14,3%) пациента (кровоизлияние в опухоль), что потребовало прекращения терапии бевацизумабом.

Заключение. Терапия постлучевого радионекроза головного мозга бевацизумабом в рамках проведенного исследования показала высокую эффективность с благоприятным профилем безопасности для пациентов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ В НЕЙРООНКОЛОГИИ. СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЬ-ЛИНДАУ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОМ NIF-2A БЕЛЗУТИФАНОМ. ДВА НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

М. В. Мацко^{1,2}, Е. Н. Имянитов^{3,4}, А. И. Семенова³

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия; 2. ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: marinamatsko@mail.ru

Цель. Изучение эффективности препарата белзутифан (ингибитора NIF-2α) у больных с синдромом фон Гиппель — Линдау.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности лечения двух пациенток с синдромом фон Гиппель — Линдау белзутифаном (120 мг/сут, внутрь, 1 раз в день).

Результаты. Представлены два наблюдения из практики с синдромом фон Гиппеля — Линдау с множественными гемангиобластомами центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки, а также экстраневральным поражением. Две пациентки на разных этапах заболевания в качестве системной терапии начали получать белзутифан 120 мг/сут 1 раз в день.

Первый случай. Клинические симптомы заболевания появились в 2014 году, когда больной было 15 лет (нарушение глотания, онемение нижних конечностей, затем присоединилась тошнота, рвота, потеря веса, поперхивание при глотании). В возрасте 18 лет пациентке выполнили МРТ головного и спинного мозга (12.01.2017 г.), на котором бы-

ли диагностированы множественные интрамедуллярные гемангиобластомы ствола мозга и спинного мозга (СМ) на уровне С2–3 и Th2–12, а также множественные кисты поджелудочной железы по данным МРТ от 13.01.2017 г.. С 2018 года регулярно наблюдается офтальмологом по поводу гемангиобластом сетчатки обоих глаз, выполнено несколько операций. На первых этапах болезни по поводу гемангиобластом ствола мозга и СМ пациентка получила локальные методы лечения (три операции и курс радиохимирургии). Синдром Гиппель — Линдау был подтвержден 29.02.2024, выявлена мутация зародышевой линии гена VHL — с. 383Т > С (р. Leu128Pro) в гетерозиготном состоянии. С 16.05.2024 г. начат курс белзутифаном. На момент начала терапии у больной наблюдалось множественное поражение шейного и грудного отделов СМ, а также экстраневральное поражение. Положительный эффект в виде уменьшения размеров наиболее крупных гемангиобластом в ЦНС был отмечен на МРТ уже через 2 месяца приема белзутифана, а через 5 месяцев был зарегистрирован частичный ответ на терапию. В июле 2025 года было отмечено уменьшение размеров кист поджелудочной железы (МРТ от 21.07.2025г). Из побочных эффектов отмечена умеренная анемия. Лечение продолжается.

Второй случай. Пациентка 14 лет в 2014 году заметила снижение зрения на левый глаз с последующей отслойкой сетчатки (без видимой причины). С 2015 г. регулярно наблюдается офтальмологом, выполнено несколько операций. С появлением головной боли выполнено МРТ ГМ (17.02.2019 г.), на котором диагностирована гемангиобластома правой гемисферы мозжечка. На первых этапах терапии больная также получила локальные методы лечения (операция и курс радиохимирургии). По данным МРТ брюшной полости от 24.02.2024 г. диагностировано несколько кист в печени, кисты в поджелудочной железе и в правой почке. Синдром Гиппель — Линдау был подтвержден 17.01.2023 г., выявлена делеция экзона 2 гена VHL в гетерозиготном состоянии. С 16.05.2024 г. начат курс белзутифаном. На момент начала терапии у больной наблюдалось два очага в ЗЧЯ и три образования спинного мозга в проекции Th6–7 и Th12-L1. Через 2 месяца и 5 месяцев приема белзутифана было отмечено уменьшение размеров очагов в правой и левой гемисферах мозжечка, а также гемангиобластом на уровне грудного и поясничного отделов спинного мозга. В июле 2025 года было отмечено уменьшение размеров кист поджелудочной железы и почек (МРТ от 26.07.2025г). Из побочных эффектов отмечена умеренная анемия. Лечение продолжается.

Заключение. Обе пациентки удовлетворительно переносят терапию белзутифаном с положительным эффектом при непрерывном лечении. На данный момент длительность лечения составляет 16 месяцев.

■ ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ПЭГ — ЭТО НЕ ПРОСТО ДОСТУП К ПИТАНИЮ. ЭТО КЛЮЧ К ЗАВЕРШЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ И ШАНС НА ВЫЖИВАНИЕ (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У 20 БОЛЬНЫХ В 2024 ГОДУ)

М.В. Лившиц, А.Н. Мелишева, Е.Н. Новожилова,
К.И. Чудаков

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «МГОб № 62» ДЗМ, Красногорск, Россия; ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Эл. почта: e-novozhilova@yandex.ru

Цель. Оценить значение чрескожной эндоскопической гастростомии (ПЭГ) на этапах онкологического лечения для больных с выраженной дисфагией.

Материалы и методы. В 2024 году было проведено 20 операций по установке ПЭГ: 15 мужчинам, 5 женщинам в возрасте от 48 до 72 лет. Диагнозы: рак ротоглотки — 12 (60%), рак верхнего и среднего отделов пищевода — 8 (40%). Все пациенты проходили лучевую терапию (ЛТ) с признаками кахексии (потеря массы тела до 10–15%) и тяжелой дисфагией. У всех наблюдалась угроза незавершения курса ЛТ из-за нарушения режима питания.

Результаты. ПЭГ наложена под контролем предоперационной плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) и эндоскопии по вытяжной методике. Процедура проводится в дневном стационаре. Первое энтеральное питание было начато через 48 часов. Успешная установка ПЭГ была проведена всем 20 пациентам (100%). Все пациенты прошли запланированный курс лучевой терапии без перерывов. Осложнения: кожные реакции в области стомы — 3 случая (15%), закупорка трубки — 2 случая (10%); серьезных осложнений (перфорация, перитонит, сепсис) не зарегистрировано. Среднее время восстановления после процедуры — 1–2 дня. Отмечено улучшение нутритивного статуса: средняя прибавка массы тела составила 4% за 4 недели. ПЭГ позволила предотвратить прогрессирование кахексии и обеспечить непрерывность противоопухолевого лечения.

Заключение. Наложение ПЭГ под контролем ПДКТ и эндоскопии является безопасным, эффективным и жизненно важным вмешательством для пациентов с опухолями ротоглотки и пищевода на фоне лучевой терапии. ПЭГ рекомендуется рассматривать как профилактическую меру для пациентов с высоким риском нарушения питания.

ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ ПЕМБРОЛИЗУМАБ ЛЕНВАТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.С. Джелалов^{1,2}, И.В. Слепцов^{1,2}, Р.А. Черников^{1,2}, Н.И. Тимофеева^{1,2}, К.Г. Шостка^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,3}, А.М. Белоусов^{1,2}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; 2. СПбГУ «Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург, Россия; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: ernest.dzhelalov@gmail.com

Цель. Продемонстрировать эффективность и безопасность иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + ленватиниб у пациентов с анапластическим раком щитовидной железы (АРЩЖ).

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое пилотное исследование II фазы. В исследование включены 24 пациента с иммуногистохимически верифицированным АРЩЖ, не подлежащим резекции первичной опухоли в объеме R0/R1. Исключены пациенты с мутацией BRAF V600 без предшествующей таргетной терапии. Пациенты получали комбинированную терапию пембролизумабом и ленватинибом. Первичные конечные точки включали оценку частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и профиля безопасности комбинации. Вторичные конечные точки — оценка общей выживаемости (ОВ) и возможности конверсии в резектабельность.

Результаты. На момент анализа в исследование включено 24 пациента с средним возрастом 61.5 ± 11.2 года (39–77 лет). Все пациенты получали терапию согласно протоколу исследования. ЧОО составила 50% (95% CI: 31–69). Конверсия в резектабельность R0 достигнута у 7 пациентов (29,17%). Комбинированная терапия показала приемлемый профиль токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия (20%), гипотиреоз (8%), тромбозы (8%). Серьезные нежелательные явления 3–4 степени отмечены у 3 пациентов (артериальная гипертензия, аутоиммунный колит, аутоиммунный пульмонит). Данные по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости остаются незрелыми и требуют дальнейшего наблюдения.

Заключение. Предварительные результаты демонстрируют обнадеживающую эффективность и приемлемый профиль безопасности иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + ленватиниб у пациентов с АРЩЖ. Комбинация пембролизумаба и ленватиниба может рассматриваться как перспективная опция системной терапии для пациентов с нерезектабельным АРЩЖ, особенно при отсутствии мутации BRAF. Требуется дальнейшее наблюдение.

дение для окончательной оценки долгосрочных результатов и определения оптимальной последовательности терапии у данной категории пациентов.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО МИКРОСКОПА LEICA MICROSYSTEMS MULTIPULSE PRO И СОПРЯЖЕННОГО С НИМ CO₂-ЛАЗЕРА MULTIPULSE PRO ДЛЯ ЭНДОЛАРИНГЕАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

О.Н. Нефедов, В.И. Александров, А.Д. Андреев, П.Г. Овсиенко, А.Д. Гащенко, Р.Е. Костюк

Место работы: ГБУЗ «Краевой онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
Эл. почта: valer.aleksandrovkrd@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и безопасность эндоларингеального хирургического лечения нераспространенного рака гортани (T1–T2, N0M0) с использованием микроскопа Leica Microsystems MultiPulse PRO и CO₂-лазера MultiPulse PRO, проанализировать функциональные и онкологические исходы, а также частоту осложнений.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи ГБУЗ КОД №1 по поводу злокачественных новообразований гортани 42 пациентам с ранней стадией рака (T1–T2, N0M0) проведено эндоларингеальное хирургическое лечение при помощи хирургического микроскопа Leica Microsystems MultiPulse PRO и сопряженного с ним CO₂-лазера MultiPulse PRO.

Количество пациентов: 42 (38 мужчин, средний возраст — 56 лет; 4 женщины, средний возраст — 62 года).

Критерии включения: морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак гортани (T1–T2 N0 M0), отсутствие противопоказаний к лазерной хирургии.

Демографический критерий: 35 пациентов (83,3%) имели длительный стаж курения (≥ 10 лет).

Все операции выполнены трансоральным доступом под общей анестезией. Послеоперационное наблюдение — 12–36 месяцев.

Оценка результатов. Онкологические результаты: полная резекция опухоли достигнута у 40 пациентов (95,2%); локальный рецидив зафиксирован у 2 пациентов (4,8%) в течение 12 месяцев. Функциональные исходы: сохранение голосовой функции: 92,8% (39 пациентов); умеренная дисфония у 3 пациентов (7,1%), устраненная логопедической терапией. Осложнения: интраоперационные: капиллярные кровотечения (4 случая, 9,5%); послеоперационные: компенсированный рубцовый стеноз гортани (4,8%), временный отек слизистой (16,6%); летальных исходов нет.

Заключение. 1. Микроскоп Leica Microsystems MultiPulse PRO и CO₂-лазер MultiPulse PRO обеспечивают высокую точность эндоларингеальной резекции гортани с сохра-

нением функций гортани. 2. Метод эффективен и безопасен. 3. Основная проблема: достижение оптимального баланса между онкологической радикальностью и сохранением функций органа из-за технических ограничений визуализации и технической сложности управления в узком анатомическом пространстве гортани.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СКРЫТЫЕ РИСКИ: РОЛЬ ПРИЧИН СМЕРТИ И СОПУТСТВУЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДАННЫХ SEER

Ян Синь

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
Эл. почта: yangxinyi0125@gmail.com

Цель. Определить распределение причин смерти у пациентов раком щитовидной железы, оценить риск смерти от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и выявить ключевые факторы риска.

Материалы и методы. Из базы SEER (1975–2016) отобрано 183641 пациент с диагнозом злокачественной опухоли щитовидной железы. Вычислением кумулятивной смертности (CMR) идентифицированы болезни с наиболее высокой смертностью среди пациентов раком щитовидной железы и определены характеристики, связанные с более высоким риском смерти. С помощью стандартных коэффициентов смертности (SMR) для неонкологических причин смерти произведено сравнение пациентов раком щитовидной железы с общей популяцией США без истории рака, что позволило определить потенциально более высокий риск смерти у этой группы. В течение указанного периода наблюдения проведено всеобъемлющее сопоставление смертности по различным причинам смерти у пациентов раком щитовидной железы и выделены соответствующие факторы риска.

Результаты. 1. Распределение смертей: 22386 случаев; ок. 31,0% — от рака щитовидной железы, 22,6% — от вторичных/мультифокальных опухолей, 46,4% — от неонкологических сопутствующих заболеваний. 2. Риск смерти от неонкологических причин: SMR ≈ 1,59, выше, чем в общей популяции; ключевые факторы риска — гипертония, нефрит/нефротический синдром и болезнь Альцгеймера. 3. Временная динамика: в начале преобладают смерти от онкологического заболевания, на поздних стадиях — смерти от неонкологических сопутствующих заболеваний, особенно от ССЗ. 4. Смерти от ССЗ и прочие риски: ССЗ составляют значительную долю неонкологических смертей; возраст, раса, пол, удаленные метастазы и отсутствие операций влияют на риск; общий риск ССЗ выше, чем в популяции.

Заключение. 1. Основной причиной смерти пациентов раком щитовидной железы стали неонкологические сопутствующие заболевания. 2. Риск смерти от неонкологических причин, особенно от ССЗ, выше, чем от других причин. 3. Со временем рак становится менее летальным; доля смертей от неонкологических причин, особенно от ССЗ, растёт. 4. По сравнению с контрольной группой, у пациентов раком щитовидной железы выше риск смерти от заболеваний почек, инфекций и ССЗ, особенно от гипертензии и болезни Альцгеймера.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ HSP70, P53 И KI67 У ПАЦИЕНТОВ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. М. Захарова, О. Г. Григорук, С. Ю. Бахарев, А. Ф. Лазарев,
И. В. Вихлянов, Н. В. Трухачева, А. М. Турчина, В. В. Осипова,
М. А. Игнатенко

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический
диспансер», Барнаул, Россия
Эл. почта: zaharova270494@mail.ru

Цель. Оценить прогностическую значимость экспрессии HSP70, p53 и Ki67 у пациентов карциномой щитовидной железы.

Материалы и методы. Из 503 пациентов с морфологически подтвержденной карциномой щитовидной железы, прооперированных в Алтайском краевом онкологическом диспансере в 2021–2023 гг., были отобраны 35 пациентов с рецидивом заболевания, у которых имелись гистологические стеклоблоки для иммуногистохимического исследования. К ним методом парно-сопряженного отбора были подобраны пациенты без рецидива (R0) с аналогичными стадиями заболевания, полом и возрастом. В исследование включены две группы: R (n = 35) — с рецидивом заболевания, R0 (n = 35) — без рецидива. В рамках исследования оценивалась экспрессия белков HSP70 (тип реакции — ядерная или смешанная), уровни экспрессии p53 и индекс пролиферации Ki67. Статистическая обработка проводилась с использованием критерия χ^2 и критерия Манна — Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Экспрессия HSP70 выявлена у всех пациентов. В группе R преобладала ядерная реакция (55%, n = 11), а в R0 чаще встречалась смешанная экспрессия (67%, n = 14). Статистически значимых различий между группами не установлено ($\chi^2 = 1,17$, $p = 0,279$). Уровень экспрессии p53 после исключения нулевых значений составил: R — $36,5 \pm 22,0\%$ (Me = 30, IQR 26–40), n = 17; R0 — $33,5 \pm 16,1\%$ (Me = 35, IQR 22,5–45), n = 19 ($p = 0,861$). Индекс пролиферации Ki67 был низким в обеих группах: R — $5,6 \pm 8,1\%$ (Me = 3, IQR 2–5,25), n = 20; R0 — $4,3 \pm 2,9\%$ (Me = 3, IQR 2–5), n = 21 ($p = 0,791$).

Заключение. Экспрессия HSP70, p53 и Ki67 наблюдается у большинства пациентов карциномой щитовидной железы, однако ни один из исследуемых маркеров не продемонстрировал достоверной ассоциации с риском рецидива заболевания. Ограничением исследования стало отсутствие стеклоблоков у части пациентов, что привело к необходимости отбора подвыборки для иммуногистохимического анализа.

С учётом того, что Bethesda TBSRTC остаётся важным инструментом предоперационной диагностики, интеграция цитологических данных, иммуногистохимических маркеров и молекулярных панелей может повысить точность стратификации риска и персонализировать тактику ведения пациентов.

ФАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ DCF: АНАЛИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. В. Шкрадюк, Е. А. Поспелов, Л. Б. Берберова,
С. А. Шкрадюк

Место работы: ГБУЗ РК «КРОКД им. В. М. Ефетова», Симферополь
Эл. почта: shkradukav@mail.ru

Цель. Проанализировать причины летальных исходов у пациентов, получивших 3 курса индукционной ХТ DCF по поводу злокачественных новообразований области головы и шеи.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнута медицинская документация 100 пациентов с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком, получавшим ХТ в режиме доцетаксел 75 мг/м² + фторурацил 1000 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² каждые 21 день в качестве первичного лечения. Общее количество курсов ХТ составило 286.

Результаты. Профиль пациентов, клиническая стадия, коморбидность соответствовали общепринятым рекомендациям для проведения указанного протокола химиотерапии. Из 100 пациентов осложнения гематологического характера (нейтропения) возникли у 75 пациентов (75%). Нейтропения 1–2 ст отмечена у 68 пациентов (90%), нейтропения 3–4 ст — 7 пациентов (10%). Фебрильная нейтропения с летальным исходом возникла у 7 (9,3%) человек от общего количества нейтропений, несмотря на проведение интенсивной терапии в условиях профильного стационара. Нефротоксические осложнения зарегистрированы у 20 пациентов (20%), у 5 пациентов изменения носили необратимый характер и привели к летальному исходу. У 3 (3%) пациентов причиной летального исхода послужила массивная ТЭЛА несмотря на проводимую профилактику. Таким образом, общая летальность в процессе проведения курсов ХТ составила 10%.

Заключение. Проведение индукционной ХТ должно сопровождаться строгой селекцией пациентов в качестве кандидатов для проводимой терапии в т. ч. с оценкой рисков развития почечной патологии; обязательным условием профилактики гематологической токсичности является профилактическое назначение пегелированных форм Г-КСФ; для пациентов с сопутствующей патологией. Клинические рекомендации должны содержать альтернативные протоколы ХТ для пациентов, кому данный режим неприменим.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРЕАБИЛИТАЦИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ И НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л. И. Москвичева¹, С. А. Кравцов^{1,2}, С. А. Партс¹, Э. Р. Сабитов¹, И. С. Кравцов²

Место работы: 1. Онкологический центр №1 «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия
Эл. почта: ludamed16@mail.ru

Цель. Целью настоящего исследования является оценка клинической и социальной значимости хирургической коррекции нутритивного статуса путем выполнения гастростомии у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Материалы и методы. В исследование включено 150 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи, которым за период 2020–2025 годов в условиях стационара отделения опухолей головы и шеи Онкологического центра №1 ГКБ им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы выполнена гастростомия малоинвазивным доступом (133/150, 88,7%), открытая (11/150, 7,3%) или интервенционная под контролем компьютерной томографии (6/150, 4,0%). У 88 (58,7%) пациентов выполнение гастростомии сочеталось с другими медицинскими манипуляциями (биопсией опухоли, трахеостомией, селективной внутриартериальной эмболизацией). Для оценки результатов исследования были использованы методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Послеоперационные осложнения наблюдались у 12,7% больных, госпитальная летальность составила 2,0%. Среднее время нахождения пациентов в стационаре при неосложненном течении послеоперационного периода составило $7,1 \pm 5,0$ койко-дней, при наличии осложнений — $18,2 \pm 18,5$ койко-дней. Отдаленные результаты удалось отследить у 126 больных. После выполнения гастростомии 43,7% пациентов начали или продол-

жили запланированное противоопухолевое лечение, среди них медиана времени между гастростомией и началом терапии составила 20 дней, а медиана общей продолжительности жизни — 261,5 дней. Для больных, находящихся на диспансерном наблюдении (11,1%), медиана общей продолжительности жизни достигла 621 дней. Данный показатель у пациентов, по какой-либо причине не получающих противоопухолевое лечение после гастростомии (45,2%), в том числе больных, направленных в Центр паллиативной помощи (37,3%), составил 52 и 61 дня соответственно.
Заключение. Формирование гастростомы является важнейшим компонентом преабилитации и реабилитации больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи, позволяющим начать или возобновить противоопухолевое лечение, улучшить качество жизни, увеличить показатели ее общей продолжительности. Выполненная по показаниям гастростомия снижает риск развития осложнений как противоопухолевой терапии, так и течения самого злокачественного процесса в зоне проксимального отдела пищеварительного тракта, а также способствует повышению показателя завершенности противоопухолевого лечения.

АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКЦИОННОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

О. А. Стативко, И. А. Покатаев, Т. Г. Антонова, В. Г. Шаталов, А. Б. Семенова, М. М. Бяхова, С. А. Кравцов, В. Н. Галкин

Место работы: Онкологический центр №1 «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия
Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель. Оценить предиктивную значимость молекулярно-биологических маркеров в эффективности индукционной иммунохимиотерапии (ИХТ) при местно-распространенном плоскоклеточном раке органов головы и шеи.

Материалы и методы. Выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ) биоптатов опухоли пациентов, получавших индукционную ИХТ по схеме пембролизумаб, цисплатин, 5-фторурацил по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи с 2022 по 2024 на базе ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ. Все карциномы имели уровень CPS ≥ 1 . Для оценки клинической значимости выявленных геномных альтераций использована классификация ESCAT. Проведен анализ спектра мутаций и их влияние на частоту объективных ответов (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).
Результаты. Проанализировано 64 образца, в 45 (90%) из них выявлен как минимум один соматический вариант мутаций. В 6 образцах были обнаружены потенциально

наследственные варианты в генах, ассоциированных с наследственными формами рака. Наиболее часто мутированными генами были TP53 ($n = 18, 36\%$), SDHA ($n = 11, 22\%$), CDKN2A ($n = 6, 12\%$), PIK3CA ($n = 6, 12\%$), NOTCH1 ($n = 6, 12\%$), NTRK3 ($n = 6, 12\%$). Среди обнаруженных вариантов числа копий наиболее частым нарушением были амплификации генов FGF19 ($n = 16, 32\%$), FGF4 ($n = 16, 32\%$), FGF3 ($n = 16, 32\%$), CCND1 ($n = 15, 30\%$). Всего выявлено 4 образца с значением мутационной нагрузки (ТМВ), большим или равным 10 мутациям на мегабазу (Мут/Мб). Ни в одном из образцов не была обнаружена микросателлитная нестабильность. Единственным биомаркером уровня доказательности ESCAT I была ТМВ (≥ 10 Мут/Мб). Наиболее часто встречающимися биомаркерами IIIA уровня были высокоуровневые ($\geq 7x$) амплификации генов FGF3/4/19 (8 образцов, 16%) и активирующие мутации PIK3CA ($n = 5, 10\%$). Наиболее часто встречающимися биомаркерами IVA уровня были делеции или повреждающие соматические варианты гена CDKN2A ($n = 5, 10\%$) и высокоуровневые амплификации EGFR ($n = 4, 8\%$). Все 4 пациента с ТМВ > 10 Мут/Мб имели частичный эффект при проведении ИХТ. Только один из них отмечено прогрессирование через 12 месяцев от начала терапии. У остальных троих прогрессирование заболевания не зарегистрировано при длительности наблюдения от 20 до 27 месяцев.

Эффект оценен у 58 пациентов с ТМВ < 10 Мут/Мб. Из них у 37 (63,8%) выявлен объективный эффект после проведения 3 курсов индукционной ИХТ. Статистически значимых различий по ЧОО между когортами ТМВ > 10 и < 10 Мут/Мб не выявлено ($p = 0,35$). Высокий уровень ТМВ также не оказывал статистически значимого влияния на ВБП (ОР = 0,46, 95% ДИ 0,06–3,47, $p = 0,45$).

Заключение. Таким образом, доля пациентов с ТМВ ≥ 10 Мут/Мб составила лишь 6%. ТМВ не коррелировала с непосредственной эффективностью ИХТ и отдаленными результатами лечения.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКЦИОННОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

О.А. Стативко, И.А. Покатаев, Т.Г. Антонова, В.Г. Шаталов,
А.Б. Семенова, С.А. Кравцов, В.Н. Галкин

Место работы: Онкологический центр №1 «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

Эл. почта: olesya_stativko@mail.ru

Цель. Оценить предиктивную значимость иммуногистохимических маркеров в эффективности индукционной им-

мунохимиотерапии (ИХТ) при местно-распространенном плоскоклеточном раке органов головы и шеи.

Материалы и методы. С 2022 по 2024 год пациенты с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортани и гортаноглотки III–IVa стадий получали индукционную ИХТ препаратами пембролизумаб, цисплатин и 5-фторурацил. Собраны доступные гистологические препараты, полученные при биопсии исходной опухоли перед началом лечения. Проанализированы иммуногистохимические (ИГХ) маркеры: экспрессия CD3 (clone 2GV6 Ventana), CD4 (clone SP35 Ventana), CD8 (clone SP57 Ventana), CD20 (clone L26 Ventana), CD138 (clone B-A38 Cell Marque), CD57 (clone NK-1 Ventana). В рамках оценки результатов ИГХ реакций оценивались общая лимфоидная инфильтрация опухоли, соотношение В- и Т-клеток, соотношение CD4 и CD8 клеток, выраженность лимфоидной инфильтрации. Статистические анализы подразумевали сравнение частоты объективных эффектов (ЧОО) в зависимости от результатов ИГХ реакций, а также выживаемости без прогрессирования (ВБП). Анализы выполнялись методом Хи-квадрат с поправкой Йейтса при таблицах 2×2 или точным критерием Фишера. Анализ влияния ИГХ параметров на ВБП проводился методом регрессионного анализа Кокса.

Результаты. При анализе только 26 образцов содержали достаточный объем опухоли, позволивший выполнить ИГХ исследование опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. У 12 (46,2%) пациентов была слабая выраженность лимфоцитарной инфильтрации опухоли, у остальных 14 (53,8%) пациентов степень инфильтрации была умеренной. Выраженной лимфоцитарной инфильтрации не выявлено ни в одном случае. Во всех случаях популяция Т-лимфоцитов превышала популяцию В-лимфоцитов. Соотношение CD4- и CD8-лимфоцитов было равным в 14 (53,8%) случаях. В 9 (34,6%) случаях популяция CD4 превышала популяцию CD8 клеток, в остальных 3 (11,5%) случаях популяция CD8 превышала популяцию CD4 клеток. Из 26 проанализированных ИГХ случаев объективный эффект оценен у 24 пациентов. Не выявлено корреляции ЧОО на ИХТ со степенью выраженности лимфоцитарной инфильтрации биоптата ($p = 0,83$), с наличием плазматических клеток ($p = 0,27$), а также с различными вариантами соотношения CD4 и CD8 лимфоцитов ($p = 0,39$).

Проведенный регрессионный анализ Кокса не выявил связи между ВБП и умеренной степенью лимфоцитарной инфильтрации при сравнении со слабой степенью (ОР = 0,42, 95% ДИ — 0,07–2,56, $p = 0,35$). Также не выявлено влияния умеренного числа плазматических клеток в биоптате на ВБП (ОР = 0,46, 95% ДИ 0,05–4,13, $p = 0,49$). Превышение числа CD8 клеток над CD4 или их равное соотношение также не оказывало влияния на ВБП (ОР = 0,40, 95% ДИ 0,07–2,37, $p = 0,31$).

Заключение. Таким образом, мы не выявили связи между эффективностью ИХТ и ИГХ маркерами опухолеассоциированных лимфоцитов в биоптатах опухоли, полученных на долечевом этапе.

■ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

А. В. Виноградов, С. В. Сазонов

Место работы: ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия; ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия; ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия

Эл. почта: vinogradov-av@ya.ru

Цель. Определить возрастные и генетические особенности острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) у взрослых пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 20 взрослых больных ОПЛ, проходивших лечение в Свердловском областном онкогематологическом центре в период с 2020 по 2024 гг., средний возраст составил 46,5 лет. Верификация диагноза ОПЛ включала цитологическое, цитохимическое исследования периферической крови и костного мозга, иммунофенотипирование, цитогенетический и молекулярно-генетический анализ. Во всех случаях проводили детекцию хромосомной транслокации t (15;17), сопровождающейся образованием химерного гена PML::RARA, характерного для ОПЛ, методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). При сомнительных результатах стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) и ОТ-ПЦР выявление t (15;17) осуществляли методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH, n = 10). Обследование пациентов реализовывалось в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования Свердловской области.

Результаты. В исследуемой группе было 10 взрослых пациентов в возрасте моложе 45 лет (50,0%), шесть (30,0%) — в возрасте от 45 до 60 лет, и лишь четыре — в возрасте 60 лет и старше. Выявленные особенности кластеризации больных ОПЛ в возрасте моложе 60 лет были статистически значимыми (p < 0,001).

СЦИ оказалось эффективным для выявления t (15;17) лишь в 7 случаях (35,0%), в т. ч. 5 — у больных молодого возраста, по 1 — зрелого и пожилого. В остальных наблюдениях выявлялся нормальный кариотип либо исследование было неэффективным ввиду недостаточного количества митозов в доставленном материале.

Методом FISH реарранжировка хромосом t (15;17) была выявлена во всех случаях, в том числе 8 — при неэффективности детекции СЦИ, 1 — при наличии дополнительных хромосомных мутаций и дивергенции кариотипа 46, XX, inv (9), t (15;17) [4]/46, XX, inv (9). Среди больных, об-

следованных методом FISH, 6 были в возрасте моложе 45 лет, 2 — от 45 до 60 лет, 2 — 60 лет и старше.

Наконец, выявление транслокации t (15;17) методом ОТ-ПЦР было эффективным в 19 случаях (95,0%). Лишь в одном случае, у пациента 41 года с нормальным кариотипом (по данным СЦИ) и подтвержденной методом FISH перестройкой, химерный транскрипт PML::RARA не был выявлен при ОТ-ПЦР.

Заключение. Выявлены статистически значимые возрастные особенности кластеризации взрослых больных ОПЛ в молодом и зрелом возрасте, которые необходимо учитывать при организации специализированной медицинской помощи по профилю «онкогематология». Это обусловлено тем, что несмотря на применение новых диагностических и лечебных подходов, их возможности остаются ограниченными, в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста, как за счет коморбидности, так и биологических особенностей развития опухоли. При этом для полноценной генетической верификации диагноза ОПЛ во всех случаях, наряду со СЦИ, предлагается использовать методы FISH и ОТ-ПЦР.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОБИЛИЗАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ПЕГИЛИРОВАННОЙ И КОРОТКОЙ ФОРМЫ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

М. И. Айдемирова, Е. А. Фастова, Я. К. Мангасарова,
Е. Е. Звонков

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: aidemirova.m23@mail.ru

Цель. Сравнение мобилизационного потенциала короткой (кГ-КСФ) и пегилированной формы (пГ-КСФ) Г-КСФ у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ).

Материалы и методы. В исследование было включено 78 больных с р/р кЛХ получавших в индукции ремиссии Nivo-BeGEV и направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период 2017–2024гг для получения трансплантата перед аутоТГСК.

Мобилизация ГСК осуществлялась с применением кГ-КСФ (n = 39) и пГ-КСФ (n = 39).

На стабильном кроветворении n = 21 (53,8%), n = 18 (46,2%) — после предшествующей ХТ в двух группах. Перед мобилизацией ГСК 25 (32%), 8 (10,2%) и 3 (3,8%) пациентам проводили ХТ — BeGEV, циклофосфамид (2000 мг/м²) и этопозид (375 мг/м²) соответственно, или на стабильном кроветворении.



Короткий Г-КСФ использовали в дозе 10 мг/кг/сут п/к. Пегилированный Г-КСФ вводили однократно в дозе 7,5 мг п/к. Лейкоцитаферез проводили, если количество CD34 клеток в периферической крови было более 10–20 в 1 мкл. Мобилизацию ГСК осуществляли за 1–2 сеанса лейкоцитафереза. Мобилизацию считали эффективной, если количество ГСК составило $\geq 2 \times 10^6$ /кг массы тела пациента.

Параметр	кГ-КСФ (n = 39)	пГ-КСФ (n = 39)
Мужчины, n (%)	19 (48,7)	22 (56,4)
Женщины, n (%)	20 (51,3)	17 (43,6)
Медиана возраста (диапазон), годы	33 (20–57)	29 (19–56)
ЛТ до мобилизации, n (%)	19 (48,7)	12 (30,8)
Стадия по Ann Arbor, n (%)		
I–II	n = 16 (41)	n = 13 (33,3)
III–IV	n = 23 (59)	n = 26 (66,7)
ПР на момент мобилизации, n (%)	34 (87,1)	34 (87,1)

Результаты. Мобилизацию ГСК проводили после 2 линии терапии у 26 (66%) пациентов в группе кГ-КСФ и 34 (87,2%) — пГ-КСФ. Медиана количества циклов ХТ была сопоставима в двух групп пациентов и составила 9 (4–33).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о большей концентрации CD34 клеток после ХТ, чем на «стабильном кроветворении» в обеих исследуемых группах.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, пГ-КСФ продемонстрировал некоторое преимущество по частоте успешной мобилизации в сравнении с короткой формой препарата (n = 35 (89,7%) к n = 31 (79,5%) соответственно, (p > 0,05).

POLA-R-CHP В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ. ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Я. В. Беленькая, Г. С. Тумян, А. А. Семенова, Ю. В. Ермакова, А. С. Чупракова, А. П. Чернова, М. В. Фролова, Н. Б. Михайлова, Л. В. Федорова, О. Д. Сердюк, С. В. Самарина, Н. В. Николаева, И. Б. Лысенко, Л. Ф. Мухарлямова, Г. Н. Хусаинова, Н. В. Медведева, Я. К. Мангасарова, А. Ю. Кувшинов, А. В. Новицкий, Е. В. Карягина, В. В. Денисова, К. С. Дедюхина, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков, А. Д. Воробьев, О. С. Самойлова, Ю. В. Батухтина, Р. А. Зуков, Е. Н. Бабич, Т. Н. Александрова

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

Эл. почта: yana-belenkaya@bk.ru

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения полатузумаба ведотина у пациентов с В-крупноклеточными лимфомами.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) из 21 центра России, получавшие терапию полатузумабом ведотином в 1 линии с 2022 по 2025 г. Оцениваемыми параметрами были: частота завершения лечения, ответ на лечение, 1-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). **Результаты.** В исследование включены 76 пациентов. У 63 (82%) пациентов была ДВКЛ (non-GCB подтип — 57,8%, GCB — 42,2%); у 7 (9,2%) — ДВКЛ, трансформированная из индолентной лимфомы; у 3 (3,9%) — лимфома высокой степени злокачественности, у 3 пациентов — В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками и гистиоцитами, первичная лимфома иммунопривилегированных зон, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфомы, соответственно. У 69 (90,8%) были III–IV стадии заболевания, у 38 (50%) — В-симптомы, у 51 (61,7%) — ECOG > 2, у 41 (53,9%) — bulky disease $\geq 7,5$ см. Согласно индексу IPI, 65 (85,5%) пациентов входили в группу промежуточно-высокого или высокого риска.

Схемы лечения были следующими: Pola-R-CHP — 71 (93,4%), Pola-R-miniCHP — 2 (2,6%), Pola-R-EPOCH — 2 (2,6%), Pola-CPP — 1 (1,3%). Медиана количества циклов терапии составила 6 (1–6). Полный курс лечения был завершен у 81,6% (62/76). У 90,3% (56/62) на момент окончания лечения ответ оценивался с помощью ПЭТ/КТ, из них у 85,7% (48/56) был полный метаболический ответ (DC1–3). Оценка после 3 курсов проводилась в 85,5% (65/76) случаях, из них у 50-с использованием ПЭТ/КТ: полная ремиссия была достигнута у 63,1% (41/65), а полный метаболический ответ — у 37/50. Среди пациентов с частичным ответом после 3 курсов, 41,7% (10/24) углубили ответ до полного после завершения терапии. Нежелательными гематологическими явлениями были: нейтропения — 67,1% (51/76), лейкопения — 42,1% (32/76), анемия — 40,8% (31/76), тромбоцитопения — 2,6% (2/76). Нежелательными негематологическими явлениями были: периферическая нейропатия — 3,9% (3/76), тошнота — 25,0% (19/76), диарея — 10,5% (8/76), инфекции — 5,3% (4/76). У 38,2% (29/76) наблюдались нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести, в основном связанные с нейтропенией и фебрильной нейтропенией — 19,7% (15/76). Снижение дозоинтенсивности лечения из-за гематологической токсичности отмечено у 5,3% (4/76).

Медиана наблюдения — 16,8 месяцев, медианы ОВ и ВБП — не достигнуты. 1-летняя ОВ — 91,2%, 1-летняя ВБП — 89,9%. Согласно многофакторному анализу, поражение лёгких влияло как на ОВ (ОР 7,133; 95% ДИ: 1,186–42,893; p = 0,032), так и на ВБП (ОР 7,456; 95% ДИ: 1,237–44,920; p = 0,028).

Заключение. Первый объединенный опыт применения полатузумаба ведотина в РФ показал высокую эффективность у пациентов с ДВКЛ в 1 линии терапии, большинство из которых имели высокий риск прогрессирования, при этом профиль токсичности расценивается как приемлемый.

■ ОНКОГЕНЕТИКА

ПОИСК БИОМАРКЕРОВ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ СТАДИИ РАКА ЖЕЛУДКА ПО СОВОКУПНОСТИ ПРОФИЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И ФРАГМЕНТАЦИИ ГЕНОВ В СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК

А.Г. Волкова¹, А.С. Макарова¹, В.О. Обрезаненко¹,
В.А. Петрова¹, Н.А. Кумар¹, А.Д. Кикот¹, Д.А. Тарасова¹,
Е.С. Болашова¹, А.А. Ивашечкин¹, П.А. Гребнев¹, А.В. Махотенко¹,
Е.А. Снигирь¹, О.А. Кузнецова², М.Ю. Федянин²,
А.А. Трякин², В.В. Макаров¹, В.С. Юдин¹, А.А. Кескинов¹

Место работы: 1. ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: avolkova@cspfmba.ru

Особенности экспрессии генов в опухолевой ткани могут служить биомаркерами фенотипа опухоли, а также свидетельствовать о стадии развития заболевания. Выявление взаимозависимости между дифференциальной экспрессией генов в опухоли и фрагментацией генов в свободно циркулирующей ДНК (сцДНК), выделенной из плазмы крови, потенциально позволит перейти от исследования в опухолевых образцах транскриптомных биомаркеров к биомаркерам, выявляемым в совокупности фрагментов сцДНК — фрагменте.

Цель исследования. Проанализировать взаимосвязь профилей транскрипции генов в опухолях с фрагментацией ДНК, выделенной из плазмы крови у пациентов раком желудка (РЖ), и выявить гены — потенциальные биомаркеры, определяемые в фрагменте сцДНК, для которых данная связь наиболее выражена.

Материалы и методы. В анализ включены профили экспрессии и фрагментации генов 35 пациентов с диагнозом РЖ III–IV стадии (21 и 14 пациентов соответственно), прошедших терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Транскриптомное секвенирование (bulk RNA seq) выполнено с использованием набора TruSeq Stranded Total RNA (Illumina, США), результаты обработаны с использованием инструментов Cutadapt (v3.4), Samtools (v1.17), STAR (v2.7.9a), Salmon (v1.10.1), дифференциальная экспрессия оценена с применением DESeq2 (v1.46.0). Данные сцДНК картированы на геном с использованием bwa (v0.7.17). Пробоподготовка и секвенирование сцДНК выполнены по протоколам, приведенным в исследовании. Данные об общей выживаемости пациентов с РЖ взяты из открытого источника GEPIC. Статистический анализ включал в себя корреляционные тесты с расчетом коэффициента корреляции Спирмена и межгрупповое сравнение с помощью непараметрического теста Уилкоксона.

Результаты. Обнаружены гены со статистически значимой корреляцией между уровнем фрагментации в сцДНК и уровнем экспрессии в опухолевой и здоровой ткани: GSTM1, TBC1D3, NOTCH2NLR, PDPR и TAS2R43. Обнаружены гены, которые достоверно различаются по уровню экспрессии в опухолевой ткани и по фрагментации в сцДНК между группами пациентов с III и IV стадией РЖ. В этот набор генов входят гены, достоверно ассоциированные, согласно общедоступным данным, с общей выживаемостью пациентов с РЖ — NTRK2, PDE10A, PPM1E, CSMD2, LCT и MCOLN3, — что указывает на их потенциальную прогностическую значимость при РЖ.

Заключение. Данные о фрагментации генов в сцДНК, наряду с транскриптомным профилем пациентов, перспективны для поиска биомаркеров метастатической стадии рака желудка.

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ В РАЗВИТИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

К.Т. Казбеков¹, Н.А. Шаназаров¹, С.В. Зинченко², В.В. Бенберин¹, А.Т. Казбекова³, Р.К. Албаев¹, Б.Т. Кайкенов¹,
Б.Г. Касымов¹, Г.Ж. Абильдинова¹

Место работы: 1. Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Республика Казахстан; 2. ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Республика Татарстан; 3. Медицинский Университет Астана, Астана, Республика Казахстан
Эл. почта: kazbekovkt@gmail.com

Цель. Провести анализ и определить частоту встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов с выявлением возможных ассоциаций с риском развития рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин казахской популяции. Последующее определение значимых диагностических маркеров с разработкой перспектив клинического применения.

Материалы и методы. Исследованы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) у мужчин казахской популяции с установленным диагнозом РПЖ (340 человек) и условно здоровых мужчин (454 человека). У всех участников исследования получено информированное согласие. Средний возраст 60 лет. Генотипирование SNP в ДНК было проведено методом молекулярно-генетического секвенирования. Проведен ретроспективный статистический анализ частоты встречаемости SNP с использованием методов систематизации и верификации ($p < 0,05$ при доверительном интервале 95%).

Результаты. Частоты минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов составили $27,5 \pm 1,0\%$ и $22,5 \pm 1,0\%$ для rs10187424, $7,5 \pm 0,6\%$ и $4,5 \pm 0,5\%$ для rs9600079, $0,8 \pm 0,3\%$ и $0,5 \pm 0,2\%$ для rs1469713, $0,6 \pm 0,2\%$ и $0,3 \pm 0,1\%$ для

rs1859962, $0,7 \pm 0,2\%$ и $0,4 \pm 0,1\%$ для rs12418451, $0,4 \pm 0,1\%$ и $0,2 \pm 0,1\%$ для rs887391, $0,5 \pm 0,2\%$ и $0,3 \pm 0,1\%$ для rs5945572, $0,1 \pm 0,05\%$ и $0,05 \pm 0,02\%$ для rs6465657 в группах больных раком предстательной железы и здоровых мужчин, соответственно.

Достоверные ассоциации с риском развития рака предстательной железы выявлены для полиморфизмов rs10187424 (OR = 1,35; 95% CI, 1,18–1,52; $p < 0,0001$) и rs9600079 (OR = 1,21; 95% CI, 1,08–1,39; $p = 0,0018$). Менее выраженные, но статистически значимые эффекты установлены для rs1469713 (OR = 1,12; 95% CI, 1,05–1,20; $p < 0,0001$), rs1859962 (OR = 1,10; 95% CI, 1,03–1,18; $p = 0,0037$), rs12418451 (OR = 1,11; 95% CI, 1,04–1,19; $p = 0,0063$), rs887391 (OR = 1,09; 95% CI, 1,02–1,17; $p = 0,0015$) и rs5945572 (OR = 1,10; 95% CI, 1,03–1,18; $p = 0,0046$). Для rs6465657 связь оказалась минимальной (OR = 1,05; 95% CI, 1,01–1,10; $p = 0,0221$).

Заключение. Подтвержден вклад ранее идентифицированных низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs10187424, rs9600079, rs1469713, rs1859962, rs12418451, rs887391, rs5945572 и rs6465657 в наследственную предрасположенность к раку предстательной железы для мужчин казахской популяции.

Наибольшее значение продемонстрировал полиморфизм rs10187424, оказавший ведущий вклад в повышение риска развития заболевания, тогда как остальные варианты (rs9600079, rs1469713, rs1859962, rs12418451, rs887391, rs5945572 и rs6465657) обладали менее выраженным, но статистически значимым эффектом. На основании результатов исследования будут сформированы комплексные модели Polygenic Risk Scores (PRS) для персонализации диагностики РПЖ, в том числе: раннего выявления у мужчин с высоким генетическим риском, решения о частоте PSA-тестирования, прогнозирования агрессивности опухоли.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ

И. М. Хабриев², М. Д. Чахкиева¹, Х. М. Хабриева¹,
Е. Н. Имянитов³

Место работы: 1. ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Ингушетия, Плиево, Россия; 2. Онкологический центр № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: oncoidris@mail.ru

Цель. Выявление мутаций в генах наследственного РМЖ и РЯ — BRCA1 и BRCA2 у женщин ингушского этноса, в том числе носительство “founder”-мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

Введение. Наследственные заболевания отличаются от большинства других патологий человека тем, что для них характерны выраженные этнические и региональные особенности. Это связано с тем, что каждая популяция ассоциирована с определенным пулом родоначальников, и, следовательно, несет уникальный «генетический груз», унаследованный от основателей данной этнической группы. Именно поэтому спектр наследственных заболеваний, а также репертуар патогенных вариантов демонстрируют несомненную этноспецифичность. Наиболее изученными в отношении наследственной природы и определяющими структуру заболеваемости и смертности среди социально-значимых заболеваний являются рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ). Примерно 5–10% случаев РМЖ и 15–20% случаев РЯ развиваются вследствие наследуемых патогенных вариантов в генах BRCA1 или BRCA2. Наибольший вклад в заболеваемость наследственным РМЖ и РЯ среди славянского населения Российской Федерации вносит мутация BRCA1–5382insC, доля которой достигает 60–80% от всех мутаций в этих генах. Это обстоятельство существенно облегчает генетический скрининг наследственных форм рака у славянского населения РФ с помощью простого ПЦР-теста. Очевидно, что эти данные нельзя экстраполировать на женское население других этнических групп, населяющих Российскую Федерацию.

Материалы и методы. В исследование были включены женщины с диагнозом РМЖ или серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности, которые идентифицировали себя как ингушки и постоянно проживали на территории Российской Федерации. Когорта пациентов с РМЖ была обогащена случаями с ранним началом заболевания (≤ 45 лет), отягощенным семейным анамнезом, двусторонним поражением и/или трижды негативным иммуногистохимическим статусом. Также в исследование вошли пациентки с высокозлокачественной серозной или эндометриодной карциномой яичников. Всего было обследовано 123 пациентки: 10 РМЖ (средний возраст 47,3 [диапазон, 25–77] лет) и 19 раком яичников (средний возраст 56,7 [диапазон, 29–70] лет). Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (протокол № 20/25 от 23 января 2020 г.) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациентки подписали информированное согласие на сбор и использование своих данных в научных целях. Молекулярно-генетический анализ полных кодирующих последовательностей и сайтов сплайсинга генов BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2 и TP53 проводили методом высокопроизводительного таргетного секвенирования (NGS) с использованием кастомной панели зондов. Подготовка ДНК-библиотек осуществлялась с использованием набора Кара HyperPlus Kit (Roche). Секвенирование и биоинформатический анализ проводились на базе лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург). Выявленные патогенные и вероятно

патогенные варианты (согласно критериям ACMG) были верифицированы методом Сэнгера.

Результаты. Патогенные варианты в генах предрасположенности к раку молочной железы и яичников были выявлены у 19 из 123 пациенток (15,5%). Общая частота мутаций составила 13,4% (14/104) в группе РМЖ и 26,3% (5/19) в группе РЯ. Обнаруженные патогенные варианты были локализованы в гене BRCA2 в 13 случаях; в генах BRCA1, ATM, в данной выборке патогенные варианты были уникальными и обнаружены по одному разу. В гене PALB2 (ген родственник BRCA2) в 2 случаях РМЖ выявлена мутация Q740X (с. 2218 С > Т). Из 13 выявленных мутаций в BRCA/2- гене 9 были повторяющимися, что указывает на возможный эффект основателя в ингушской популяции. Всего было обнаружено два рекуррентных варианта в гене BRCA2: с. 5351dupA — данная мутация была обнаружена у 6 пациенток. Она представляет собой вставку одного нуклеотида (аденина), что приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона и с. 5057T > A — данная нонсенс-мутация была идентифицирована у 3 пациенток. Замена тимина на аденин приводит к образованию стоп-кодона и синтезу усеченного белка. На эти два варианта приходится 10 из 19 (52,6%) всех выявленных мутаций и 6 из 14 (42,8%) всех мутаций, обнаруженных у пациенток с РМЖ.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что для ингушской популяции характерна высокая частота и уникальный спектр патогенных вариантов в генах наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников, обусловленные выраженным эффектом основателя. В отличие от славянского населения России, где доминирует мутация BRCA15382insC, в ингушской выборке все патогенные варианты были выявлены в гене BRCA2, с явным преобладанием двух рекуррентных мутаций: с. 5351dupA и с. 5057T > A. Полученные данные имеют важное практическое значение для системы здравоохранения. Внедрение целенаправленного тестирования на выявленные "founder"-мутации, которое является экономически эффективным (например, с помощью ПЦР), позволит организовать широкомасштабный и доступный скрининг групп риска в ингушской популяции, в отличие от более дорогостоящего полного анализа генов методом NGS. В целом, это исследование играет роль в понимании глобального влияния патогенных вариантов BRCA1/2 на заболеваемость злокачественными новообразованиями молочной железы и яичников и подчеркивает важность учета этнической специфики при планировании молекулярно-генетических исследований.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА DPYD В ПОПУЛЯЦИИ ГОРОДА КОВРОВ: NGS-СКРИНИНГ

М.А. Никитин

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

Эл. почта: Nimrod33Rus@yandex.ru

Цель. Изучить распространенность вариантов полиморфизма гена DPYD среди населения города Ковров.

Материалы и методы. Метод определения вариантов полиморфизма — секвенирование нового поколения (NGS). Изучаемая популяция: в исследование отобраны 85 условно здоровых русских добровольцев методом анкетирования. Мужчин 29 (34,1%), женщин 56 (65,9%), средний возраст — 45 лет. Максимальный возраст — 85 лет, минимальный — 23 года. Критерии включения в исследование: люди с отягощенным генеалогическим анамнезом по злокачественным новообразованиям, в химиотерапии которых применяются системные фторпиримидины (колоректальный рак — 42%, рак молочной железы 25%, рак яичников — 5%, рак желудка — 28%). Средний индекс отягощенности составил 0,71 (неблагополучный); в биологическом анамнезе отсутствуют злокачественные новообразования и не применялись системные фторпиримидины. Критерии исключения из исследования: не включались родственники первой степени родства.

Результаты. Среди населения города Ковров распространенность вариантов полиморфизма гена DPYD составила 15,3%. Всего выявлено 4 вида варианта полиморфизма. Структура выявленных полиморфизмов представлена следующим образом: вариант с. 1129–5923C > G (НарЗ) 8 случаев (61,5%) в гетерозиготном состоянии, в гомозиготном состоянии не выявлен, вариант с. 190511G > A (аллель DPYD*2A) был выявлен 3 раза (23,1%), при этом выявлен 1 вариант в гомозиготном состоянии, вариант с. 1679T > G (аллель DPYD*13) представлен 1 случаем (7,7%) в гетерозиготном состоянии и 1 редкий вариант полиморфизма с. 313G > A (7,7%). Таким образом, в популяции города Ковров частота встречаемости вариантов полиморфизма DPYD такова: с. 1129–5923C > G (НарЗ) — 9,41%, с. 190511G > A (аллель DPYD*2A) — 3,53%, с. 1679T > G (аллель DPYD*13) — 1,18%, с. 313G > A — 1,18%

Заключение. Данное исследование показало, что в популяции города Ковров распространенность вариантов полиморфизма гена DPYD выше, чем средние результаты других исследований. Однако, размер выборки для формирования однозначных выводов о статистически значимых различиях пока недостаточен. Это может служить поводом для проведения дальнейших исследований во Владимирской области и других субъектах Российской Федерации, для разработки персонализированного, превентивного подхода к терапии на основе генотипа и следовательно, к повышению эффективности химиотерапии и повышению качества жизни пациентов получающих системные фторпиримидины. Полученные результаты совпадают с европейскими данными по встречаемости отдельных вариантов полиморфизма, где также преобладает вариант с. 1129–5923C > G (НарЗ). Однако, с помощью метода NGS

был выявлен редкий вариант полиморфизма DPYD, что показывает необходимость дальнейших исследований с помощью данного метода. Это будет способствовать выявлению редких и новых потенциально клинически значимых вариантов полиморфизма гена DPYD. Современные методы секвенирования генома, а также их доступность, открывают новые горизонты для углубленного анализа генетических данных, что, в свою очередь, способствует более полному пониманию роли различных вариантов DPYD в индивидуальных реакциях на лечение. Полученные результаты могут способствовать интеграции фармакогенетического тестирования на наличие полиморфизма DPYD в рутинную клиническую практику перед началом терапии системными фторпиримидинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА УРОВНЕ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК КАК ИНСТРУМЕНТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА

А. В. Малюченко¹, Д. О. Максимов¹, Е. С. Авсиевич^{1,2},
И. Ю. Фейдоров², Н. А. Бодунова², Ю. А. Крупинова^{1,2}

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия; 2. ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: alesyamaluchenko@gmail.com

Цель. Оценка прогностической значимости происхождения и состава микроокружения для улучшения стратификации пациентов с нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (НЭО ПЖ).

Материалы и методы. В работе использовались данные секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) опухолевой ткани от 29 пациентов с НЭО ПЖ, полученные в МКНЦ им. Логинова с 2023 по 2025 гг, или взятые из открытых источников, а также публичные данные полных транскриптомов (bulk RNA-seq) первичных опухолей от 55 пациентов с НЭО ПЖ с информацией о статусе наличия метастазов.

Результаты. Для определения происхождения НЭО ПЖ был проведен совместный анализ scRNA-seq данных НЭО ПЖ и здоровой поджелудочной железы. Транскриптомы эндокринных клеток нормы (альфа-, бета-, дельта-, РР- и эILON-клеток) и раковых клеток, полученные в результате контроля качества и аннотации с использованием литературных маркеров, были использованы для факторного анализа программой Spectra, позволяющего выявить ключевые компоненты экспрессионной гетерогенности с опорой на известные сигнатуры. В результате анализа для каждого из образцов НЭО ПЖ была показана

преобладающая экспрессия маркеров одного из эндокринных клеточных типов, что позволяет однозначно классифицировать образцы на пять групп по происхождению (из альфа-, бета-, дельта-, РР- или эILON-клеток). Для оценки прогностической значимости такой классификации была проведена деконволюция профилей bulk RNA-seq и показана ассоциация между происхождением и риском наличия метастазов (критерий хи-квадрат Пирсона, p -value = 0,04). Опухоли альфа-клеточного происхождения обладали повышенной частотой наличия метастазов, в то время как опухоли бета- и дельта-клеточного происхождения — пониженной. Также в ходе факторного анализа была получена сигнатура из 48 генов, показавшая повышенную активность в метастатических образцах по сравнению с не метастатическими независимо от происхождения (Критерий Уилкоксона, p -value = 0,0005). В ходе исследования опухолевого микроокружения были выявлены про- и анти-метастатические популяции клеток мезенхимы, эндотелия и иммунных клеток. Так, повышенное содержание перицитов наблюдалось преимущественно в не метастатических образцах, в то время как метастатические первичные опухоли отличались повышенной долей двух подтипов опухоль-ассоциированных фибробластов (CTHRC1 и APOE/CCL2) и моноцитов.

Заключение. В результате анализа транскриптомного профиля НЭО ПЖ удалось впервые классифицировать опухоли по происхождению, ассоциированному с частотой наличия метастазов. Классификация по происхождению уже используется для НЭО гипофиза и после определения специфичных для каждой группы маркеров может быть внедрена в клиническую практику. Анализ микроокружения позволил выявить роль отдельных клеточных популяций в метастазировании, что говорит о многокомпонентном влиянии состава опухолей на патогенез.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (ЗНО), АССОЦИИРОВАННЫМИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ (НОС), ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

А. П. Чернова¹, А. А. Трякин², А. М. Строганова²

Место работы: 1. ГБУЗ ЯНАО «Слехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: tsiquita@mail.ru

Цель. Улучшение диагностики злокачественных новообразований в составе НОС у пациентов Ямало-Ненец-

кого автономного округа с использованием метода полногеномного секвенирования с последующим анализом результатов лечения.

Материалы и методы. Критерии отбора пациентов с ЗНО на полногеномное секвенирование: 1) рак молочной железы (РМЖ) до 50 лет, двухсторонний РМЖ, РМЖ в сочетании с раком яичников (РЯ), РМЖ у мужчин; 2) РЯ или маточной трубы; 3) медуллярный рак щитовидной железы; 4) рак поджелудочной железы; 5) рак желудка у пациентов в возрасте до 50 лет; 6) рак предстательной железы (РПЖ), в сочетании с отягощенным семейным анамнезом; 7) колоректальный рак (КРР) метастатический, синхронный, метакхронный, у пациентов до 50 лет, MSI-H; 8) рак почки, выявленный в возрасте до 50 лет; Секвенирование по Сэнгеру ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, выполнено для 340 пациентов с целью валидации результатов. На основании данных электронных медицинских карт этих пациентов, проведен анализ результатов лечения.

Результаты. В рамках исследования, реализуемого в 2021–2023 гг. было обследовано 500 пациентов с диагностированными ЗНО. В результате было выявлено 85 патогенных/вероятно патогенных мутации в 26 генах у 84 пациентов. У 42 пациентов возможно применение персонализированной терапии (применение PARPi, иммунотерапии, профилактических операций). Потенциально таргетируемые мутации: BRCA1 — 28 человек, BRCA2 — 6 человек, MLH1 — 2 человека, MSH2 — 2 человека, PALB2 — 2 человека, PMS2 — 3 человека. При анализе результатов лечения отмечено, что лишь 8 пациентов (19%) получили все необходимое лечение, частичный объем лечения получили 11 человек (26%), 4 человека не получили лечение в связи с отсутствием показаний в клинических рекомендациях (лечение КРР при мутации BRCA1, назначение PARPi при мутации PALB2), 19 человек (45%) не получили персонализированной терапии. Основными причинами отказа в персонализированной терапии являются: отсутствие тарифов ОМС для проведения профилактических операций — 8 человек (42%), позднее направление на тестирование, когда основное лечение завершено — 11 человек (58%).

Заключение. Проведение генетического тестирования и своевременное выявление НОС, является необходимым для подбора эффективной персонализированной терапии и проведения профилактических мероприятий. Однако, для полноценного применения персонализированной терапии, существует необходимость внесения изменений в тарифное соглашение ОМС, дополнение клинических рекомендаций, а также своевременное направление пациентов на тестирование врачами онкологами.

ДИНАМИКА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т.М. Заварыкина^{1,2}, И.В. Пронина¹, О.А. Розанова³, П.С. Мазина¹, А.А. Московцев⁴, Д.М. Зайченко⁴, Д.С. Ходырев¹, А.А. Дмитриев⁵, М.Б. Стенина³, С.В. Хохлова², Е.В. Артамонова³

Место работы: 1. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 4. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия; 5. ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва, Россия
Эл. почта: tpalievskaya@yandex.ru

Введение. Тройной негативный подтип рака молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой наиболее неблагоприятный вариант рака молочной железы. Важным прогностическим фактором у таких больных является достижение полного лечебного патоморфоза (pCR), которое связано с увеличением общей и безрецидивной выживаемости. Однако в последние годы появляется интерес к оценке эффекта неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) по изменению уровня в крови циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), которая характеризуется наличием генетических изменений, свойственных опухолевой ткани. **Цель.** Изучение динамики уровня цоДНК у больных ТНРМЖ в процессе НАХТ и сопоставление результатов с выраженностью лекарственного патоморфоза опухоли.

Материалы и методы. В ходе исследования были изучены образцы 12 пациенток с диагнозом ТНРМЖ II–III стадии, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Было проведено полногеномное секвенирование парных образцов опухолевой ткани и крови пациентов, биоинформатический анализ для отбора соматических мутаций в опухоли. Были подобраны системы праймеров и флуоресцентных зондов для определения выбранных мутаций методом цифровой ПЦР. Цифровая ПЦР проводилась для оценки уровня цоДНК (отобранных мутаций) с образцами внеклеточной ДНК из плазмы крови, собранной на разных этапах лечения, включающего два блока НАХТ: 4 цикла доксорубицин, циклофосфамид (ddAC) в дозоинтенсивном режиме, далее 12 циклов паклитаксел, карбоплатин еженедельно (wPC) с последующим хирургическим лечением. Отбор образцов производился до лечения (T0), перед вторым (T1) курсом 1 блока ddAC и перед 2 блоком wPC (T2) НАХТ, после НАХТ перед операцией (T3) и после операции (T4).

Результаты. Были определены уровни цоДНК у пациенток с ТНРМЖ в динамике в ходе НАХТ. Полученные дан-

ные сопоставлены со степенью патоморфологической регрессии опухоли. У 5 пациенток, достигших pCR (RCB0), наблюдалось снижение уровня цоДНК к точкам T2 и T3, в некоторых случаях с первоначальным подъемом в точке T1. У 7 пациенток, для которых не выявлено pCR, наблюдались отличия в динамике цоДНК: уровень цоДНК поднимался в точках T1–T2–T3. При наличии выраженной остаточной опухоли (RCBIII) количество цоДНК во всех точках, включая T4 был существенно выше, чем в T0.

Заключение. Получены количественные результаты определения цоДНК в плазме больных ТНРМЖ в динамике и изучена связь этого параметра с ответом на лечение (достижением полной патоморфологической регрессии опухоли), выявлены наиболее перспективные прогностические временные точки для анализа цоДНК у пациенток с ТНРМЖ.

Работа выполнена в рамках Госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 122041400080–0) и Министерства здравоохранения РФ (№ 125050605836–5).

ТРАНСКРИПЦИОННОЕ СХОДСТВО ОПУХОЛЕВЫХ И ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК: ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

М.Е. Меняйло¹, В.Г. Субракова¹, А.А. Хозяинова¹, Д.И. Жигалина², У.А. Бокова¹, М.С. Третьякова¹, А.А. Коробейникова¹, Н.А. Скрыбин², Е.В. Денисов¹

Место работы: 1. НИИ онкологии — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия; 2. НИИ медицинской генетики — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

Эл. почта: max89me@yandex.ru

Цель. Выявление транскрипционных сходств между эмбрионными тельцами и опухолевыми клетками для понимания механизмов клеточной пластичности в онкогенезе.

Материалы и методы. Использованы данные single-cell RNA-seq эмбрионных тельцев (18-й день дифференцировки iPSC, собственные данные, платформа 10x Genomics) и опухолей: акральной меланомы (GSE215120) и аденокарциномы лёгкого (GSE189357). Обработка данных выполнена с помощью Cell Ranger. Анализ включал фильтрацию клеток (≥ 200 генов, $\leq 20\%$ митохондриальных генов), удаление дублетов (scDblFinder), нормализацию (SCTransform) и интеграцию (RPCA в Seurat). Кластеризация проведена при resolution = 1. Типирование клеток эмбрионных тельцев выполнено с использованием GeneAnalytics, GeneCards, LifeMap Discovery и WebGestalt; опухолевые клетки аннотированы с помощью CellTypist и SCEVAN. Анализ дифференциальной экспрессии — функция FindConservedMarkers (Seurat). Исследование межклеточных взаимодействий проводилось в CellChat. Реконструкция траекторий дифференцировки — с помощью Slingshot (Dynverse).

Результаты. Интеграция данных выявила 6 транскрипционно общих кластеров для меланомы и 7 — для аденокарциномы лёгкого, содержащих как эмбриональные, так и опухолевые клетки. В этих кластерах обнаружены гены, связанные с пролиферацией (CDK1, MKI67, TOP2A), клеточным циклом, EMT (S100A6, ANXA2), интерфероновым ответом и рибосомной активностью. Часть генов (FOXM1, E2F1, UBE2C, CENPH/PK) консервативно экспрессируется в опухолях и участвует в преодолении онкогенного старения. Клетки эмбрионных тельцев в общих кластерах соответствуют прогениторам экто-, мезо- и энтодермы, что указывает на сходство опухолевых клеток с ранними эмбриональными программами. Анализ клеточных взаимодействий выявил доминирующую ось MIF-CD74-CXCR4/CD44, консервативную для обоих типов опухолей и участвующую в формировании иммуносупрессивной микросреды. Реконструкция траекторий показала переход от пролиферативных состояний к инвазивным и иммуноактивным фенотипам.

Заключение. Опухолевые клетки активируют транскрипционные программы, характерные для раннего эмбриогенеза, что подтверждает существование универсальных механизмов клеточной пластичности. Осью MIF-CD74-CXCR4/CD44 и выявленные гены могут служить потенциальными мишенями для терапии опухолей с высокой пластичностью.

ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. ФОКУС НА МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

М.А. Камалова, П.В. Шегай, В.С. Трифанов, Н.Н. Волченко, П.А. Шаталов, Е.М. Веселовский

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

Эл. почта: milyausha.kamalova.97@mail.ru

Цель. Оценить молекулярно-генетические особенности гепатоцеллюлярной карциномы методом NGS и ширину края резекции печени после хирургического лечения с последующим проведением корреляции с развитием рецидива.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 55 пациентов, которым проведено хирургическое лечение (мужчин — 25, женщин — 14) медиана возраста пациентов составила 66 лет. У 55 пациентов изучено влияние ширины края резекции на рецидив заболевания, и только у 39 пациентов был изучен мги-статус. Был проведен биоинформатический анализ полученных данных для выявления факторов рецидива ГЦР.

Нами была проанализирована отечественная и зарубежная литература по данным которого выявлено.

Гены, наиболее часто мутирующие в этой опухоли, упорядочены в соответствии с частотой мутаций: TERT (44–59%), TP53 (35–50%), CTNNB1 (20–40%), AXIN1 (5–10%), LAMA2 (5–12%), ARID1A (20%), ARID2 (20%), WWP1, RPS6KA3, ATM (7%), CDKN2A (6–30%), KMT2D (6%), NFE2L2 (5%), ERFF1 (5%), ZIC3, ALB (5%), KMT2C (4%), IRF2 (4%), BAZ2B (3%), UBR3 (2%) и другие.

Приготовление библиотек для высокопроизводительного параллельного секвенирования.

Соматическую ДНК выделяли из FFPE-образцов опухолевой ткани с использованием набора Qiagen QIAamp DNA FFPE Tissue Kit в соответствии с инструкцией производителя. Библиотеки для секвенирования подготавливали с использованием набора VAHTS Universal Plus DNA Library Prep Kit v2 с ферментативной фрагментацией и последующим size-selection. После лигирования адаптеров проводили PCR-амплификацию и нормализацию библиотек.

Таргетное обогащение и секвенирование. Таргетное обогащение выполняли с помощью панели Nanodigm NanOnco Plus Panel v3.0 (637 генов). Секвенирование проводили на платформе MGI в режиме парных чтений 2 × 100 п. н. Контроль качества. Концентрацию ДНК измеряли флуориметрически с использованием Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific). Чистоту оценивали спектрофотометрически с помощью Nanodrop.

Результаты. В когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой были проанализированы мутации в панели из 637 онкогенов. В результате секвенирования и биоинформационного анализа выявлены соматические изменения в 95 различных генах.

По типам вариантов распределение оказалось следующим: миссенс-мутации (missense_variant) — 290 случаев; сдвиги рамки считывания (frameshift_variant) — 16 случаев; мутации, приводящие к преждевременному стоп-кодону (stop_gained) — 10 случаев; варианты в донорных сайтах сплайсинга (splice_donor_variant) — 9 случаев; варианты в акцепторных сайтах сплайсинга (splice_acceptor_variant) — 4 случая; фрейм-делеции (inframe_deletion) — 6 случаев.

Биоинформатический анализ показал, что увеличение ширины края резекции (ширина края резекции варьировала от 0,1 см до 7,5 см, которая была определена у всех наблюдений) резекции положительно, но недостоверно коррелировало как с общей выживаемостью, так и с выживаемостью без рецидива. При медиане наблюдения 66 месяцев у 46 из 55, которым проведено хирургическое лечение развился рецидив. Коэффициент корреляции Спирмена между шириной края и общей выживаемостью составил $r = 0,25$ ($p = 0,31$), а между шириной края и выживаемостью без рецидива — $r = 0,26$ ($p = 0,29$). Таким образом, пациенты с более широкими краями имели тенденцию к увеличению продолжительности жизни и времени до рецидива, однако статистически значимых различий выявлено не было. У 39 пациентов дополнительно был проведен анализ мутационного профиля опухоли. Наиболее часто встречались мутации в генах GATA1 и ATRX, реже определялись изме-

нения в NRG1, RANBP2, KDM6A, FAT1, PTEN, APC. Сравнение пациентов без мутаций и с наличием хотя бы одной мутации показало различия в медианах общей выживаемости (42,5 против 18,0 месяцев) и выживаемости без рецидива (36,5 против 15,0 месяцев). Несмотря на выраженное снижение медианных значений в группе с мутациями, статистическая значимость различий не подтверждена ($p = 1,00$ по критерию Манна — Уитни), что объясняется малым числом пациентов в подгруппе без мутаций. Анализ отдельных генов выявил, что мутации ATRX и GATA1 ассоциировались с тенденцией к более низкой выживаемости, однако достоверных различий получено не было. Для редких мутаций (NRG1, RANBP2, KDM6A, FAT1, PTEN, APC) малые размеры подгрупп не позволили провести убедительную статистическую оценку. **Заключение.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ширина края резекции может быть потенциальным прогностическим фактором, а наличие мутаций в ряде генов — неблагоприятным признаком, однако для подтверждения их значения необходимы более крупные выборки и расширенные методы анализа выживаемости.

ЭТНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

М. М. Ажубович¹, Е. Н. Имянитов², В. Ф. Брежнев²

Место работы: 1. ГБУ РД «Республиканской онкологической центр», Махачкала, Республики Дагестан; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: Mirza_myrachyev@mail.ru

Введение. В горных районах Северного Кавказа расположено несколько крупных этнических общин, на протяжении веков сохранивших свою национальную идентичность. Дагестан ($n = 235$): аварцы ($n = 67$), даргинцы ($n = 49$), кумыки ($n = 37$), лезгины ($n = 32$), лакс ($n = 16$), табасаранцы ($n = 14$), другое или неуказанное ($n = 20$). Примерное население в РФ: 957 000 аварцев, ~ 521 000 даргинцев, ~ 496 000 кумыков, ~ 416 000 лезгин, ~ 162 000 лакцев, ~ 126 000 табасаранцев.

Цель. Установить популяционные особенности частоты герминальных мутаций генов BRCA1, BRCA2 у больных РМЖ и яичников в Республике Дагестан. Определить спектр и частоту наследственных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациентов различных этнических групп женской популяции населения Республики Дагестан.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 235 пациенток раком молочной железы (РМЖ) и серозным раком яичников высокой степени злокачественности (HGSOС) из Дагестана (HGSOС: 37; BC (РМЖ): 198). Всем пациенткам проводилось NGS-тестирование.

Больные РМЖ (BC) — N = 198 — Средний возраст: 49,0 [диапазон: 22–73]. Больные с серозной карциномой яичника высокой степени злокачественности (HGSOС) N = 37 средний возраст: 55,6 лет (диапазон: 27–70 лет).

Результаты. РМЖ — BRCA 1–6/198 (3%)/BRCA 2–12/198 (6%). Серозной карциномой яичника высокой степени злокачественности (HGSOС) BRCA 1–4/37 (11%) BRCA 2–5/37 (14%) Общий — BRCA 1–10/235 (4%)/BRCA 2–17/235 (7%).

Несколько рекуррентных вариантов продемонстрировали сильную этническую специфичность. Например BRCA 2 с. 9895C > T [p. Gln3299Ter] обнаружен у аварцев и кумыков. Рекуррентные и уникальные мутации: повторяющиеся 20 (74%) — повторяющиеся. Уникальные — 7 (26%). Аллели-основатели были идентифицированы во всех изученных этнических группах, например повторяющиеся (founder) аллели — BRCA1 с. 66dupA, BRCA2 с. 5621_5624delTTAA у народностей Республики Дагестан — что позволило идентифицировать этноспецифические мутации, характерные для наследственного РМЖ и РЯ у неславянских народов России, в том числе народов Республики Дагестан.

Заключение. Настоящее исследование впервые установило популяционные особенности и спектр герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы (РМЖ) и серозным раком яичников высокой степени злокачественности (HGSOС) в Республике Дагестан. Общая частота патогенных вариантов составила 11,5% (27/235), при этом мутации в BRCA2 (7%, 17/235) встречались почти в два раза чаще, чем в BRCA1 (4%, 10/235). У пациенток с HGSOС частота мутаций была ожидаемо выше (25,7%, 9/35), чем при РМЖ (9,1%, 18/198).

Была выявлена выраженная этническая специфичность мутационного спектра. Ключевым результатом стало обнаружение рекуррентных вариантов, выступающих в роли аллелей-основателей (founder mutations) у различных народностей Дагестана. Варианты BRCA1 с. 66dupA и BRCA2 с. 5621_5624delTTAA, а также этнически ассоциированный вариант BRCA2 с. 9895C > T [p. Gln3299Ter] у аварцев и кумыков, вносят значительный вклад в наследственную предрасположенность к раку в данном регионе. Высокий процент повторяющихся мутаций (74%) свидетельствует об эффекте основателя и генетической изоляции в изученных популяциях.

Таким образом, полученные данные имеют важное практическое значение для разработки стратегий генетического тестирования и профилактики в регионе. Выявленные этноспецифические мутации являются кандидатами для создания целевой панели для cost-effective скрининга в группах высокого риска среди коренного населения Республики Дагестан. Результаты обосновывают необходимость внедрения популяционно-ориентированного генетического тестирования и проведения дальнейших исследований для оценки вклада других генов предрасположенности в развитие наследственных форм рака у народов Северного Кавказа.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ ДНРНК GAS5, ZEB1-AS1 В ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Осипова¹, Д. А. Рябчиков², А. М. Бурденный³,
В. И. Логинов³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Россия; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Эл. почта: kne3108@gmail.com

Цель исследования. Анализ частоты метилирования генов дНРНК GAS5, ZEB1-AS1 при раке молочной железы (РМЖ) и оценка ее клинической значимости.

Материалы и методы. Обследовали 140 больных РМЖ преимущественно с T1 (39%) и T2 (56%) стадиями. Статус N0 отмечен у 54% больных, N1 статус — у 37,9%. У большинства пациенток (77%) диагностирован инвазивный протоковый рак, G2 степени злокачественности (63%). По молекулярной классификации люминальный тип опухоли выявлен у 113 (80%) пациенток, нелюминальный — у 27 (20%). В парных образцах опухоль и гистологически неизменная ткань молочной железы методом метил-специфичной ПЦП изучено метилирование CpG-островков в промоторных областях генов дНРНК GAS5, ZEB1-AS1.

Результаты. Частота метилирования генов GAS5, ZEB1-AS1 в опухоли выше (19/140 (13,5%) и 11/140 (7,8%) соответственно), чем в гистологически неизменной ткани молочной железы 0/140 (0%). Частота метилирования генов GAS5 и ZEB1-AS1 коррелировала с возрастом ($R = 0,43$, $p = 0,00002$ и $R = 0,26$, $p = 0,014$ соответственно).

Установлена корреляция частоты метилирования гена GAS5 с индексом T ($R = 0,21$, $p < 0,05$), статусом N ($R = 0,31$, $p < 0,05$), стадией ($R = 0,33$, $p = 0,001$). При метилировании гена GAS5 наблюдали снижение 5-летней общей выживаемости и 10-летней выживаемости без прогрессирования при РМЖ.

Заключение. При РМЖ частота метилирования генов дНРНК GAS5, ZEB1-AS1 в опухоли превышает таковую в неизменной ткани молочной железы. Статус метилирования гена GAS5 связан со стадией, размером опухоли, регионарным метастазированием, выживаемостью без прогрессирования.

РАННЯЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

И. С. Абрамов^{1,2}, М. С. Блинова^{1,2}, И. В. Баратова^{1,2}, Е. С. Сбикина¹, Н. А. Бодунова^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента

здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; 2. Центр «Генетическое репрограммирование и генная терапия» ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Эл. почта: abriv@bk.ru

Цель. ГЦР (печёночно-клеточный рак) — наиболее частая первичная злокачественная опухоль печени. Частой причиной ГЦР является цирроз печени. ХЦР (холангиокарцинома) — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков разного уровня, развивается преимущественно в печени без явлений цирроза. Обе опухоли часто развиваются у пациентов с длительно существующими диффузными заболеваниями печени (хронические вирусные гепатиты, жировой гепатоз, алкогольный гепатит и др.). Ранняя малоинвазивная дифференциальная диагностика, в том числе начальных стадий заболевания и переходных форм от доброкачественных опухолей к злокачественным, является одной из проблем современной молекулярно-генетической диагностики.

Материалы и методы. В исследование были включены 7 пациентов из группы риска (цирроз печени, жировой гепатоз, вирусный гепатит в анамнезе), 7 условно-здоровых доноров, 2 пациента с подтвержденным ГЦР. Ранние факторы выявления ГЦР были исследованы с помощью набора Illumina Infinium DNA Methylation Detection Kit for Liver Cancer. Данный набор предназначен для определения метилирования генов GNB4, Riplet методом ПЦР в циркулирующей ДНК, выделенной из плазмы периферической крови.

Результаты. В результате проведенного исследования были выявлены маркеры ГЦР у пациентов с ГЦР и одного условно-здорового донора. Выявление маркеров ГЦР у условно-здорового донора может быть связано с выявлением начальной стадии опухоли, так как инструментальными методами диагностики были выявлены начальные изменения в печени неизвестного генеза.

Заключение. Внедрение данного метода в рутинную клиническую практику позволит использовать подходы сверхранней малоинвазивной диагностики ГЦР в качестве дополнительного метода, расширяющего существующие диагностические инструментальные возможности. Также планируется исследование эффективности данного метода для выявления рецидивов ГЦР, оценки динамики использования терапевтических протоколов и дифференциальной диагностики ГЦР/ХЦР.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-523).

■ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

ПРОФИЛАКТИКА ПОЛИНЕЙРОПАТИИ (ПНП), ВЫЗВАННОЙ ЦИТОСТАТИКАМИ (CIPN): СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ 3-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Е. Ф. Сатирова

Место работы: ООО «Нейромед», Москва, Россия

Эл. почта: doc.lena.satirova@gmail.com

Цель. Выбрать наиболее удобный и безопасный метод профилактики CIPN и установить их эффективность и воспроизводимость в клинической практике.

Материалы и методы. N 318. Пациенты ранжированы были на группы: 1) ПАКЛИТАКСЕЛ: подгруппа 1 — только бинтование (N 88), подгруппа 2 — бинтование охлаждение (N 42); 2) ДОЦЕТАКСЕЛ: подгруппа 1 — только бинтование (N 46), подгруппа 2 — бинтование охлаждение (N 20); 3) ОКСАЛИПЛАТИН: 1 группа — только бинтование (N 60); 4) ПРОЧИЕ СХЕМЫ: абраксан — N 4, келикс — N 2, винбластин — N 1, эрибулин — N 3; 5) С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПНП 2–3 СТЕПЕНИ (ВСЕ ПРЕПАРАТЫ) — только бинтование N 52.

Дополнительный критерий — выраженность онихолизиса. Также оценивалось эмоциональное отношение пациентов к данной профилактической процедуре (бинтование/криодействие), а также отношение медицинского персонала (осведомленность, отношение: критика и запрет или одобрение и интерес).

Результаты. 297 человек были прослежены с 07/2022 по 04/2025. Криофилактика преждевременно завершена у половины пациентов из-за неприятных, вплоть до нестерпимых, ощущений (62 пациента начинали терапию с бинтованием и криофилактикой, 28 человек перестали после 4–5 курса использовать охлаждение, оставив только бинтование).

Бинтование часть пациентов заменяли перчатками меньшего размера, что осложняло оценку сжатия. Некоторые пациенты осуществляли бинтование неверно, оставляя свободными подушечки пальцев. Пациенты, начавшие профилактику ПНП не с начала лекарственной терапии, были отнесены в группу «С предшествующей ПНП».

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

М. А. Эль-Хатиб, М. В. Солопов, Е. В. Складная,

А. Г. Попандопуло

Место работы: ФГБУ «ИНВХ им. В. К. Гусака» Минздрава России, Донецк; ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького» Минздрава России, Донецк

Эл. почта: maryacha@bk.ru

Антрациклиновые антибиотики являются высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, однако их применение ограничено риском развития кардиотоксичности. Разработанные к настоящему времени стандарты диагностики кардиотоксичности не несут возможности верификации повреждения миокарда на доклиническом этапе. Это имеет глобальное значение ввиду того, что антрациклиновые повреждения сердца длительное время могут клинически не проявляться, несмотря на неуклонное прогрессирование патологического процесса. Необратимые изменения миокарда приводят к развитию сердечной недостаточности, которая, как правило, является резистентной к медикаментозной терапии. Прогнозирование антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с использованием методов машинного обучения представляет актуальную клиническую задачу.

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности различных алгоритмов машинного обучения (AdaBoost, k-ближайших соседей метод, линейный дискриминантный анализ, логистическая регрессия, нейронные сети, случайный лес, стохастический градиентный спуск, метод опорных векторов, XGBoost) при прогнозировании антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями с использованием клинико-инструментальных предикторов.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 155 пациентов (18–74 лет) с онкогематологическими заболеваниями, получавших антрациклины. Анализировались клинические данные, уровни биомаркеров (NT-proBNP, тропонин I) и эхокардиографические параметры диастолической функции (E' , E/E' , LAVI). Данные проходили предобработку (стандартизация, one-hot encoding), дисбаланс классов устранялся методом SMOTE Tomek. Модели МО обучались и оценивались с использованием 5-кратной стратифицированной кросс-валидации по метрикам F1-меры, AUC-ROC, точности и полноты.

Результаты. Статистически значимыми предикторами АИК явились уровни NT-proBNP ($p < 0,001$), TroponI ($p = 0,004$), эхокардиографические параметры E' ($p < 0,001$) и LAVI ($p < 0,001$). Включение возраста и соотношения E/E' дополнительно улучшило прогностическую ценность моделей. Логистическая регрессия продемонстрировала наилучшую производительность ($F10,943 \pm 0,070$, AUC-ROC $0,963 \pm 0,051$) при идеальной точности ($1,00 \pm 0,00$) и высокой полноте ($0,90 \pm 0,12$). Линейный дискриминантный анализ показал сопоставимые результаты ($F10,921 \pm 0,066$, AUC-ROC $0,963 \pm 0,046$). Линейные модели превзошли более сложные алгоритмы (нейронные сети, ансамблевые методы) в данном исследовании.

Заключение. Линейные модели машинного обучения, в частности логистическая регрессия, показывают высокую точность и надежность в прогнозировании антрациклиновых повреждений сердца при использовании комбинации биомаркеров и эхокардиографических показателей диастолической функции в качестве предикторов. Данные модели обладают потенциалом для клинического применения с целью стратификации риска и своевременного начала кардиопротективной терапии. Необходима дальнейшая валидация модели на выборках пациентов из разных медицинских центров. На основании полученных результатов разработано пользовательское программное обеспечение, позволяющее оценить риск развития кардиотоксичности при лечении антрациклиновыми антибиотиками у пациентов различных возрастных групп (18–45 лет, 45 лет и старше).

ПРЕДРЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ. ОПЫТ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ИМ. Н. П. НАПАЛКОВА

И. А. Важенин

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

Эл. почта: vindellmann@mail.ru

Цель. Основной целью предреабилитации является предотвращение или уменьшение тяжести предполагаемых связанных с лечением физических нарушений и психологических расстройств, которые могут потенциально привести к значительной инвалидности.

Материалы и методы. В онкологическом центре им. Н. П. Напалкова применяется трехкомпонентная методика предреабилитации, включающая в себя физические упражнения, нутритивную поддержку и психологическое сопровождение, длительностью 2 недели. Физическая активность включает в себя аэробные и анаэробные упражнения общей длительностью 60 мин ежедневно. В программу питания дополнительно вводится сипинги для достижения значения 2 г/кг белка в сутки. При необходимости проводится коррекция электролитных нарушений, инфузионная терапия, внутривенное введение препаратов железа. В состав мультидисциплинарной реабилитационной команды дополнительно включаются кардиолог и анестезиолог (62% пациентов потребовалась коррекция антиаритмической терапии).

Программа предреабилитации проведена 103 пациентам. Средний возраст составил 78,3 года (69–92 лет). 97 пациентам (94%) была проведена радикальная операция.

Основные локализации: рак желудка (37 пациентов), рак поджелудочной железы (11 пациентов), рак легкого (8 пациентов), рак печени (8 пациентов), рак пищевода (5 пациентов), рак толстой и тонкой кишки (26 пациентов), другие локализации (8 пациентов). 4% больных не были допущены к оперативному лечению.

Непосредственные результаты. При поступлении и выписке оценивались тест 6-минутной ходьбы (увеличение на 12.2%), тест «5 раз сесть-встать» (увеличение на 13.5%), функция внешнего дыхания (увеличение на 32%). Отмечалось улучшение лабораторных показателей в виде увеличения уровня гемоглобина на 1.1%, уровня общего белка в крови на 8%, снижение уровня креатинина на 7%.

Заключение. В послеоперационном периоде средняя длительность нахождения в реанимации пациентов после предреабилитации составила 1,7 дня. Осложнения в ранней послеоперационный период были выявлены у 5 пациентов (5,25%): развитие послеоперационного делирия, острый трахеобронхит, парез кишечника, приступ фибрилляция предсердий, инфекция послеоперационной раны. Все осложнения купировались в течение 1–3 дней в условиях профильных отделений, не требовали нахождения пациентов в реанимации, не увеличивали длительность пребывания в стационаре. Летальные исходы отсутствовали.

ПРЕДИКЦИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Д.В. Петроченко^{1,3}, И.В. Станоевич^{2,3}, В.В. Хвостовой^{1,3},
У.С. Станоевич^{1,3}

Место работы: 1. ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия; 2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; 3. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия
Эл. почта: petrochenko.dima@yandex.ru

Цель. Разработка системы прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.

Материалы и методы. Уровень содержания микроэлементов в плазме крови 100 больных с диагнозом «рак желудка», II–IV стадий опухолевого процесса, разных возрастных групп, полученной до начала, а также после 4 курса полихимиотерапии, определяли с помощью спектрометра с масс-спектрометрическим детектированием. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли с помощью автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора до проведения лучевых методов

исследования. 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.

Результаты. Исследование корреляционных связей, показало, что между уровнем 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 уровнем 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, уровень 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. Разработанная система прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка с использованием искусственной нейронной сети, обладает максимальной чувствительностью в отношении анемии (97,3%), высокой — в отношении лейкопении (91,2%), тромбоцитопении (90,4%), общего белка (91,2%) и умеренной чувствительностью для остальных нежелательных явлений лекарственной терапии.

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 могут служить предикторами увеличения степени тяжести токсичности противоопухолевой лекарственной терапии.

■ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

РОЛЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ СИСТЕМНОЙ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙН. А. Шаназаров¹, М. У. Усенбай², С. В. Зинченко³

Место работы: 1. Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Республика Казахстан; 2. «Городская поликлиника № 4», Астана, Республика Казахстан; 3. ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Республика Татарстан
Эл. почта: usenbay81@bk.ru

Цель. Оценить влияние системной фотодинамической терапии на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в терминальной стадии.

Материалы и методы. Исследование проводилось в центре фотодинамической терапии при РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» в период с 2017 по 2023 год. Оценка качества жизни пациентов с терминальной стадией злокачественных новообразований и её изменений после проведения терапии осуществлялась с использованием опросника EORTC QOL-CS, разработанного в Национальном медицинском центре США. Опросник включает 41 вопрос, охватывающий физическое, психологическое, социальные и духовное благополучие.

Результаты. Проведенный анализ качества жизни по данным опросника EORTC QOL-CS показал, что физическое благополучие у пациентов с запущенными формами ЗНО до лечения составило $4,93 \pm 0,98$, после лечения — $5,50 \pm 0,60$ ($p < 0,001$). Психологическое благополучие, до начала лечения $6,03 \pm 0,81$, после — $6,32 \pm 1,07$ ($p < 0,001$). Социальное благополучие $6,72 \pm 0,79$ и $6,93 \pm 1,34$ ($p = 0,249$) соответственно. Уровень духовного благополучия до СФДТ составил $6,32 \pm 0,92$, после лечения — $7,15 \pm 1,12$ ($p < 0,001$). Отмечено достоверное улучшение физического здоровья, психологического и духовного здоровья.

Выводы. Качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями на терминальной стадии является важным критерием эффективности паллиативного лечения. Применение системной фотодинамической терапии (СФДТ) способствует улучшению физического состояния, снижению болевого синдрома и повышению эмоционального и социального функционирования. Согласно опроснику EORTC QOL-CS, СФДТ демонстрирует статистически значимое улучшение общей удовлетворённости жизнью и уменьшение симптоматики. Эти данные подтверждают потенциал СФДТ как безопасного и клинически обоснованного метода повышения качества жизни при запущенных формах злокачественных опухолей. Однако её влияние

на пациентов в терминальной стадии остаётся недостаточно изученным, что требует дальнейших исследований.

ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА
МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН
С ДОКЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИО. В. Курмышкина, Т. М. Куликовская, П. И. Ковчур,
Т. О. Волкова

Место работы: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия
Эл. почта: studioza@mail.ru

Введение. Транскриптомные исследования мононуклеарной фракции клеток периферической крови (МПК) пациентов с различными типами рака показали наличие системной модуляции иммунного ответа, в том числе на ранних стадиях заболевания и в случае предраковых форм, что может представлять альтернативный подход для ранней диагностики. Однако для вирус-ассоциированного рака шейки матки (РШМ), и в особенности его доклинических форм, сведений о системных отклонениях транскриптомного профиля МПК фактически нет.

Цель. Анализ изменений, фиксируемых на уровне транскриптома и профиля активации сигнальных путей, в МПК женщин с диагнозом карцинома in situ (стадия 0) и микроинвазивный рак шейки матки (стадия IA), в сравнении с контрольными образцами МПК здоровых женщин.

Материалы и методы. Образцы суммарной РНК для синтеза кДНК-библиотек были выделены из МПК-фракции ($n = 12$ для РШМ, $n = 8$ для группы контроля). Транскриптомный анализ проводился методом РНК-секвенирования на платформе Illumina с последующей биоинформатической обработкой полученных данных с использованием сервера Galaxy.

Результаты. Компонентный анализ продемонстрировал существование различий глобальных профилей генной экспрессии между образцами МПК РШМ 0-IA стадии и группы контроля. С помощью DESeq2-пакета было выявлено 156 дифференциально экспрессированных генов ($\text{adj } p < 0,05$), из которых 40 генов имели пониженный уровень экспрессии, и 116 генов — повышенный уровень в образцах МПК-РШМ относительно контроля. Анализ генной онтологии (GOSeq) показал обогащение выявленных генов такими функциями и процессами, как участие в IL8- и TNFa-ассоциированных механизмах, сплайсинге мРНК, апоптозе, воспалении и клеточной миграции. Функциональный анализ KEGG подтвердил участие дифференциально экспрессированных генов в цитокин-зависимых реакциях, апоптозе, p53- и MAPK-ассоциированных механизмах. Для понимания того, как изменяется активность

сигнальных путей в МПК при раннем РШМ, был применен GSEA-подход с использованием генных сетей из базы данных MSigDB (коллекции ImmuneSigDB, "C6", "C4", Hallmark). Анализ иммуноассоциированных сигнатур выявил активацию PD1-зависимого сигнального пути в CD8 Т-клетках, IL-4-зависимого пути в макрофагах и CD4 Т-клетках. Анализ ключевых биологических состояний показал вовлечение TGF β - и IFN α -сигнальных путей, а также эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза. Кроме того, GSEA указал на связь транскриптомных изменений МПК со спектром онко-ассоциированных метапрограмм (в том числе, клеточным стрессом и клеточным старением, дисфункцией внутриопухолевых CD4 и CD8 Т-лимфоцитов) и модулей экспрессии (в том числе, организованных вокруг таких регуляторов воспаления, как TNFR2, CASP1, NOD2). **Заключение.** Системная модуляция клеточного звена иммунитета детектируется на уровне транскриптома циркулирующих лимфоцитов/моноцитов крови на преинвазивном этапе развития РШМ. Изменения транскриптомного профиля свидетельствуют об активизации процессов, связанных с состоянием иммунного «истощения».

ОЩЕЛАЧИВАНИЕ СРЕДЫ ГИДРОКАРБОНАТОМ НАТРИЯ ИНДУЦИРУЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС И ЛИЗОСОМАЛЬНУЮ АКТИВАЦИЮ, ПРИВОДЯЩИЕ К НЕКАНОНИЧЕСКОЙ ГИБЕЛИ И СНИЖЕНИЮ МИГРАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК IN VITRO

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, К.А. Митусова,
В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»
Эл. почта: a.bogdanov@oncocentre.ru

Введение. Закисленность микроокружения опухоли представляет собой фундаментальный признак рака, который способствует ее прогрессированию, инвазии, уклонению от иммунитета и устойчивости к лечению.

Цель. Выявление механизмов, лежащих в основе противоопухолевого эффекта ощелачивания, для разработки новых стратегий терапии.

Материалы и методы. В работе использовали клетки мышиной аденокарциномы СТ26 и культуру клеток меланомы человека. Для создания щелочной среды применялся гидрокарбонат натрия (NaHCO₃) в концентрациях 0,05–0,119 М. Жизнеспособность клеток на проточном цитометре с окраской Annexin V-FITC и йодистым пропидием (PI). Определение концентраций метаболитов осуществляли на биохимическом анализаторе. На автоматизированной системе визуализации клеточных культур методом заживления царапины оценивали миграционный

потенциал, а также потенциал митохондрии и накопление лизосом с использованием красителей Mito Red CMXRos и Lyso Green, соответственно. Оценку активности аутофагии выполняли на проточном цитометре с окрашиванием антителами маркеров LC3B и р62.

Результаты. Добавление NaHCO₃ вызывало дозозависимое увеличение pH внеклеточной среды, что сопровождалось снижением жизнеспособности и пролиферации клеток СТ26 и меланомы. IC50 находилась в диапазоне 80–90 мМ для обоих типов клеток, при этом классические признаки апоптоза и некроза были минимальными, что указывает на альтернативные пути клеточной гибели. Миграция клеток в условиях повышенного pH была значительно ослаблена, что коррелировало с деполяризацией митохондрий. Метаболический профиль изменялся в сторону повышенного потребления глюкозы и увеличения продукции лактата, что свидетельствует об адаптивных сдвигах для поддержания энергетического гомеостаза. При этом наблюдалось усиление накопления лизосомального маркера Lyso Green, в то время как классические белки LC3B и р62, связанные с аутофагией, существенно не проявлялись, что предполагало нарушение или отсутствие аутофагии. Данные указывают на вовлечение лизосом-зависимых механизмов клеточной гибели и/или возможность запуска «алкалитопаза» — формы клеточной смерти, связанной с внутриклеточным щелочным стрессом.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что ощелачивание NaHCO₃ способно эффективно менять кислотно-щелочное равновесие опухолевой среды, вызывая значительные биохимические и функциональные нарушения в опухолевых клетках, которые ведут к их гибели. Деполяризация митохондрий, выраженные изменения метаболизма, снижение клеточной миграции и лизосомальные изменения указывают на многоаспектное воздействие NaHCO₃, выходящее за рамки инициации апоптоза. Таким образом, воздействие на кислотно-основное равновесие микроокружения опухоли представляет собой перспективную стратегию повышения эффективности противоопухолевых воздействий, дополняя традиционные методы терапии и открывая новые пути разработки препаратов, нацеленных на кислотность опухолей.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, <https://rscf.ru/project/24-15-00297/>.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА И ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ СФЕРОИДОВ В МИКРОФЛЮИДНЫХ ЧИПАХ

Ан.А. Богданов^{1,2}, А.А. Евстапов², П.К. Афоничева²,
В.М. Моисеенко¹, А.А. Богданов¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»,

Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБУН «Институт аналитического приборостроения РАН», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: vip.nasa@bk.ru

Цель. Экспериментальное наращивание опухолевых сфероидов в микрофлюидных системах представляет собой инновационный подход в области онкологических исследований. Главная цель данного исследования заключалась в создании физиологических условий максимально приближенных к опухолевому микроокружению для более точного моделирования роста и развития опухолевой модели *in vitro*.

Материалы и методы. В эксперименте использовали две клеточные линии: аденокарциному толстой кишки мыши СТ26 (адгезионная) (собственная коллекция) и клеточную линию меланомы (адгезионная), полученную от пациента (собственная коллекция). В качестве микрофлюидной системы использовали чип, состоящий из 5 параллельных каналов разделенных микроделителями, высота канала 100 мкм (Институт аналитического приборостроения РАН, СПб). Для поставленной задачи в микрофлюидный чип были введены клетки в количестве 1000 клеток на систему. Далее клеточные линии инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при температуре 37 °С., периодически вводя в систему свежую культуральную среду для поддержания жизнеспособности клеток. Анализ и визуализацию роста сфероидов производили на биологическом инвертированном микроскопе Nexcore NIB620-FL (КНР). После формирования сфероидов для оценки их жизнеспособности был проведён этап их окрашивания флуоресцентными красителями. В качестве маркера живых клеток использовали синий флуоресцентный краситель Hoechst (Lumiprobe, Россия), мёртвые клетки выявлялись с помощью красителя Propidium Iodide (PI) (Lumiprobe, Россия), который проникает только в клетки с нарушенной мембранной целостностью, окрашивая их в красный цвет.

Результаты. Флуоресцентная микроскопия показала высокий уровень жизнеспособности клеток в периферической части сфероидов, что подтверждало оптимальные условия культивирования в микрофлюидной системе. Отсутствие значительного количества красных флуоресцентных сигналов свидетельствовало о минимальном количестве апоптотических и некротических клеток, что является важным показателем стабильности данной модели. Основные результаты показали, что микрофлюидная система способствовала ускоренному росту сфероидов, повышению их жизнеспособности и улучшенной дифференцировке клеток по сравнению с традиционными 2D- и 3D-культурами на культуральных планшетах. Из опухолевых клеточных линий удалось сформировать сфероиды, обладающие структурной и функциональной гетерогенностью, характерной для не васкуляризированных опухолей.

Заключение. Использование разработанной микрофлюидной системы для культивирования опухолевых сфероидов в системе открывает новые перспективы для онкологиче-

ских исследований, включая анализ клеточных взаимодействий и цитотоксических воздействий.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА НА ФОРМИРОВАНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ЗОН И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СФЕРОИДАХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

А. А. Богданов, В. В. Клименко, 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: a.bogdanov@oncocentre.ru

Цель. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является важным дополнением к традиционным методам лечения рака. Однако гипоксия опухоли и неоднородность распределения кислорода значительно ограничивают ее клиническую эффективность. Разработка стратегий преодоления этих ограничений является актуальной задачей. Целью данного исследования было оценить влияние метаболического потребления кислорода в опухолевых сфероидах, образованных клетками колоректальной аденокарциномы мыши СТ26, на формирование гипоксических зон и эффективность фотодинамического действия (ФД).

Материалы и методы. Опухолевые сфероиды формировали путем посева клеток СТ26 в круглодонные планшеты с низкой адгезией. В качестве фотосенсибилизатора использовали хлорин е6; облучение выполняли лазером с длиной волны 662 нм. Моделирование изменений концентрации кислорода внутри сфероидов диаметром 650 мкм проводили с помощью COMSOL Multiphysics с учетом метаболического потребления кислорода клетками. Оценка фотохимического потребления кислорода осуществлялась с использованием макроскопической модели генерации синглетного кислорода.

Результаты. Показано, что метаболическая активность клеток приводит к формированию градиента кислорода и установлению гипоксической зоны (концентрация кислорода ниже 1 мкМ) в центре сфероида. Сфероиды классифицировали по размеру: малые (100–400 мкм), средние (400–650 мкм) и крупные (650–1200 мкм). Гипоксические зоны опухоли демонстрировали защиту от ФД при дозе облучения 15 Дж/см², что снижало цитотоксическую эффективность и способствовало регенерации сфероидов. Наибольшей устойчивостью отличались средние сфероиды. Подавление роста крупных сфероидов достигалось при ФД с дозой 15 Дж/см² и средней плотности мощности 12,5 мВт/см². Математическое моделирование показало, что метаболическое потребление кислорода снижает его

концентрацию на поверхности сфероидов до 70–80 мкМ и формирует гипоксические зоны в центре. В процессе ФД наблюдалось увеличение скорости потребления кислорода и снижение его концентрации на поверхности сфероидов. Зона жизнеспособных клеток, защищенных от ФД, локализовалась на границе, прилегающей к некротическому ядру, где концентрация кислорода составляла от 1 до 10 мкМ.

Заключение. Для повышения эффективности ФДТ необходимо учитывать, что концентрации кислорода в опухолевых клетках могут снижаться до уровней 1–10 мкМ. Источником истощения кислорода является метаболическое потребление клетками и ограниченная диффузия. Моделирование генерации синглетного кислорода подтверждает экспериментальные данные о цитотоксическом эффекте ФД и подчеркивает необходимость оптимизации протоколов облучения для уменьшения гипоксических зон и улучшения 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».

РАЗРАБОТКА САМОДОСТАВЛЯЕМОЙ ХОЛЕСТЕРИН-МОДИФИЦИРОВАННОЙ МИРНК ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ПОДАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ИММУННОГО КОНТРОЛЬНОГО БЕЛКА PD-1 В Т-ЛИМФОЦИТАХ

А.А. Богданов, А.А. Корнев, Ан.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: a.bogdanov@oncocentre.ru

Введение. Уникальная способность малых интерферирующих РНК (миРНК) подавлять экспрессию целевых генов делает их перспективным инструментом в онкологии, предлагая эффективную и безопасную альтернативу низкомолекулярным таргетным препаратам и моноклональным антителам. Возможность направленного воздействия миРНК на конкретные гены, даже при наличии индивидуальных мутаций, открывает новые перспективы персонализированной онкологии. Однако основной и до сих пор нерешённой проблемой применения миРНК является трудность их доставки в целевые клетки, что препятствует широкому клиническому использованию.

Цель. Создание уникальной самодоставляемой миРНК, модифицированной холестерином, для селективного по-

давления гена, кодирующего иммунный контрольный белок PD-1.

Материалы и методы. Для выделения Т-лимфоцитов из периферической крови использовали стандартный протокол на основе центрифугирования с градиентом плотности, после чего Т-лимфоциты выделяли из мононуклеарной фракции с помощью иммуномагнитного разделения. Пассажирская цепь уникальной миРНК, разработанной биоинформатическими методами, была конъюгирована с молекулой холестерина через ТЕГ-линкер.

Результаты. Анализ методом проточной цитометрии стандартно активированных Т-лимфоцитов показал, что доля CD3-позитивных клеток в образцах составила $95 \pm 6\%$. Результаты проточной цитометрии также продемонстрировали, что в течение 6 часов после добавления в культуру анти-PD-1 миРНК, меченной FAM, при концентрации 2 мкМ, более 80% Т-лимфоцитов содержали метку FAM. Со временем этот показатель уменьшался, вероятнее всего, из-за деградации миРНК и последующего высвобождения или угасания флуоресцентной метки. Кроме того, изменения уровня мРНК гена PDCD1 в активированных Т-лимфоцитах оценивали с помощью количественной ПЦР через 24 и 48 часов после добавления анти-PD-1 миРНК (2 мкМ) в среду. Через 24 часа уровень миРНК PDCD1 снизился более чем на 80%, а через 48 часов подавление сохранялось на уровне более 60%.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность разработанной самостоятельно доставляемой анти-PD-1 миРНК. Уровни трансфекции и подавления экспрессии гена соответствуют или превосходят результаты, ранее опубликованные по миРНК, нацеленной на PD-1.

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».

ПЕРОРАЛЬНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТА S. THERMOPHILUS КАК АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ

С.Д. Колдман, В.А. Колдман

Место работы: ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия; ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина», Москва, Россия

Эл. почта: zaianari@mail.ru

Цель. Изучение влияния пробиотикотерапии *S. thermophilus* на результаты химио- и радиотерапии меланомы. В нашем предыдущем исследовании была установлено,

что прием различных моновидовых пробиотиков может как положительно, так и отрицательно влиять на протекание онкологического процесса. Было рассмотрено 11 моновидовых бактериальных культур, из которых наибольшее торможение роста опухолевых очагов вызывало употребление *S. thermophilus*. Настоящее исследование посвящено изучению совместимости пробиотикотерапии с другими видами воздействия.

Материалы и методы. 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. Мышам вводилась перевиваемая меланома B16/F10 подкожно в область бедра. Радио- либо химиотерапия начинались, когда опухоль достигала диаметра не менее 0,4 см и устойчиво определялась пальпированием.

Радиотерапия. Облучение мышей проводилось локально, фракциями по 4 Гр 1,35 Гр/мин в течение 5 дней, суммарная локальная доза составила 20 Гр. Облучение проводилось на рентгеновской установке РУСТ М-1 (Диагностика-М, Россия), мыши фиксировались в специальных ячеек с коллиматором.

Химиотерапия. Противоопухолевое средство алкилирующего действия дакарбазин производства АО «Veropharm» 100 мг разводили 10 мл водой для инъекций, хранили в затемненной таре при температуре 4 °С, кололи подкожно в объеме 180 мкл на мышью, 1 раз в день 5 дней в неделю. Размер опухоли во всех группах измерялся три раза в неделю до конца эксперимента. По итогу рассчитывалось торможение роста опухоли для всех экспериментальных групп относительно контроля.

Результаты. При самостоятельном применении *S. thermophilus* наблюдалось торможение роста опухоли на 57% на 16 день после начала измерения. Применение радиотерапии на фоне употребления *S. thermophilus* уменьшает рост опухоли на 33% на 12 день после инокуляции опухоли по сравнению с чистой радиотерапией, и на 68% по сравнению с контрольной группой. Применение химиотерапии на фоне употребления *S. thermophilus* уменьшает скорость роста опухоли на 46% на восьмой и на 41% на 12 день после инокуляции опухоли.

При радиотерапии средняя продолжительность жизни группы, получавшей бактериальный концентрат, увеличилась на 25% по отношению к монорадиотерапии, и на 100% по отношению к контролю.

При химиотерапии средняя продолжительность жизни группы, получавшей пробиотик, увеличилась на 50% по отношению к монохимиотерапии (с 10 до 15 дней). Во время эксперимента отмечено улучшение внешнего вида и состояния у мышей, получавших *S. thermophilus*, а именно — сохранение мышечной массы, хорошей шерсти, активного поведения.

Заключение. Применение *S. thermophilus* на фоне основной химиотерапии или радиотерапии увеличивает их эффективность и способствует улучшению здоровья модель-

ных животных. Таким образом, *S. thermophilus* может быть перспективен для адъювантной терапии злокачественных новообразований, а также в качестве пищевого продукта для онкобольных, проходящих стандартное лечение.

ЭКСПРЕССИЯ ДНРНК ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА МАКРОФАГОВ ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ

В. В. Синев¹, О. В. Ковалева¹, М. А. Рашидова¹, О. С. Малащенко¹, А. Н. Грачев^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; 2. Центр молекулярной и клеточной биологии «Сколковский институт науки и технологий», Москва, Россия

Эл. почта: ovkovaeva@gmail.com

Цель. Изучение клинической значимости экспрессии длинных некодирующих РНК (днРНК) TM4SF1-AS1, RASSF8-AS1, TMCC1-AC1 и LINC00639 при немелкоклеточном раке легкого в зависимости от фенотипа опухолевой стромы.

Материалы и методы. В исследование включены 37 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), 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, CD204, PU.1, IDO1 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 коэффициента 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 TM4SF1-AS1, RASSF8-AS1, TMCC1-AC1 и LINC00639 при немелкоклеточном раке легкого. Показано, что их экспрессия отличалась в опухолевой ткани по сравнению с условной нормой. Так, в опухолевой ткани экспрессия TMCC1-AC1 была повышена ($p < 0,0001$ и $p = 0,0067$ соответственно), в то время как для днРНК RASSF8-AS1 и LINC00639 наблюдалось снижение экспрессии ($p = 0,0001$ и $p = 0,0137$ соответственно). Экспрессия днРНК TM4SF1-AS1 достоверно не изменялась. Проведенный ROC-анализ показал, что исследование экспрессии данных днРНК на данный момент не подходит для диагностики немелкоклеточного рака легкого. Анализ клинической значимости показал, что экспрессия

изучаемых днРНК не коррелирует с клинико-морфологическими характеристиками заболевания за исключением RASSF8-AS1. Экспрессия данной днРНК прямо коррелировала с наличием отделенных метастазов ($r = 0,0347$, $p = 0,05$) Корреляционный анализ экспрессии днРНК TM4SF1-AS1, RASSF8-AS1, TMCC1-AC1 и LINC00639 с фенотипом макрофагов стромы опухоли продемонстрировал, что днРНК LINC00639 значимо прямо коррелирует с содержанием CD206, CD204 и IDO1 клеток опухолевой стромы ($r = 0,612$, $p = 0,048$; $r = 0,628$, $p = 0,041$ и $r = 0,641$, $p = 0,036$), 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 TMCC1-AC1 значимо прямо коррелирует с общим содержанием макрофагов ($r = 0,742$, $p = 0,008$). Анализ прогностической значимости показал, что экспрессия исследуемых днРНК не является фактором прогноза при немелкоклеточном раке легкого.

Заключение. ДнРНК играют значимую роль в регуляции клеточных процессов как в норме, так и при опухолевом росте, и обладают рядом преимуществ для онкологической диагностики благодаря высокой специфичности и устойчивости как в тканевых образцах, так и в биологических жидкостях. Накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о перспективах применения анализа экспрессии днРНК для раннего выявления опухолей и поиска новых терапевтических мишеней. В настоящем исследовании впервые выполнен комплексный ретроспективный анализ экспрессии днРНК TM4SF1-AS1, RASSF8-AS1, TMCC1-AC1 и LINC00639 при немелкоклеточном раке лёгкого в сочетании с оценкой фенотипа макрофагов опухолевой стромы. Полученные результаты расширяют представления о молекулярных механизмах, сопровождающих прогрессию данного заболевания, и открывают новые направления для поиска клинически значимых биомаркеров. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00356.

СЕЛЕКТИВНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ГАЛЕКТИНОВ 1 И 3 МОДУЛИРУЕТ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ CD4 Т-ЛИМФОЦИТОВ В КОКУЛЬТУРЕ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

В. С. Полетика¹, Г. В. Рейнгардт², А. В. Курносенко^{1,2},
Ю. В. Колобовникова¹, О. И. Уразова¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;
2. ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»,
Томск, Россия

Эл. почта: vpoletika@yandex.ru

Цель. Оценить *in vitro* влияние селективного ингибирования галектинов 1 и 3, экспрессируемых клеточной линией аденокарциномы толстой кишки COLO 201, на экспрессию транскрипционных факторов дифференцировки CD4 Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови пациентов с колоректальным раком и здоровых доноров.

Материалы и методы. Мононуклеарные лейкоциты (МНЛ) выделяли из периферической крови пациентов с колоректальным раком (КРР) и здоровых доноров методом градиентного центрифугирования. МНЛ культивировали совместно с клеточной линией аденокарциномы толстой кишки COLO 201 в трансвелл-системах с полупроницаемыми мембранами. Варианты культивирования включали: монокультуру МНЛ; интактную кокультуру МНЛ и COLO 201; кокультуру с ингибитором галектина (Gal) — 1 OTX 008 (2 мкМ); кокультуру с ингибитором Gal-3 GB1107 (1 мкМ); кокультуру с комбинацией обоих ингибиторов. После 72 часов инкубации из МНЛ выделяли тотальную РНК. Относительный уровень мРНК транскрипционных факторов T-bet (Th1), RORC2 (Th17) и Foxp3 (Treg) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией с нормализацией к гену β -актина и расчетом $\Delta\Delta C_t$. Статистический анализ выполняли с использованием критерия Фридмана с апостериорным тестом Данна для множественных сравнений.

Результаты. Совместное культивирование МНЛ с клетками COLO 201 приводило к подавлению экспрессии мРНК T-bet и RORC2 и усилению экспрессии Foxp3 по сравнению с монокультурой МНЛ. Ингибирование Gal-1 в кокультурах восстанавливало экспрессию T-bet и RORC2 и снижало уровень мРНК Foxp3 в МНЛ как пациентов с КРР, так и здоровых доноров. Блокада Gal-3 в кокультурах, содержащих МНЛ больных КРР, вызывала однонаправленные изменения изучаемых факторов транскрипции. С другой стороны, в кокультурах с МНЛ здоровых доноров ингибирование Gal-3, напротив, сопровождалось уменьшением экспрессии RORC2 и увеличением уровня Foxp3. Наиболее выраженное угнетение экспрессии мРНК Foxp3, превышающее эффекты моноингибирования, наблюдалось при комбинированной блокаде Gal-1 и Gal-3 в кокультурах клеток.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что Gal-1 и Gal-3, экспрессируемые клетками аденокарциномы толстого кишечника, модулируют дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов. Gal-1 проявляет универсальные иммуносупрессивные свойства, в то время как эффект Gal-3 зависит от источника лейкоцитов-мишеней (лейкоциты пациентов с КРР или здоровых доноров). При этом Gal-1 и -3 обладают аддитивным стимулирующим эффектом на экспрессию транскрипционного фактора Foxp3 в мононуклеарных лейкоцитах.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФ (грант № 25-25-20109, <https://rscf.ru/project/25-25-20109/>) и гранта в форме субсидии, выделяемого Администрацией Томской области (Соглашение №02/3/2025).

ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ В ЭФФЕКТИВНОСТИ PARP-ИНГИБИТОРА ОЛАПАРИБА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. И. Стукань^{1,2}, В. А. Порханов¹, В. Н. Бодня¹, А. А. Наниз³,
О. Ю. Чухрай³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; 2. Федеральная сеть клиник «Евроонко», Краснодар, Россия; 3. ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
Эл. почта: jolie86@bk.ru

Цель. Оценить роль микроокружения опухоли (МО) в эффективности Олапариба при метастатическом раке молочной железы.

Материалы и методы. Включено 40 больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), получивших PARP-ингибитор Олапариб в Краснодарском крае за 2022–2025 гг.: 34 — с мутацией mBRCA1 и 6 — mBRCA2. Люминальный РМЖ выявлен в 65% (n = 26). Люминальный mBRCA1 РМЖ выявлен в 50% случаев. Оценка опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) выполнена по ВОЗ и рекомендациям TILs Breast International Working Group — включались стромальные мононуклеарные воспалительные клетки. Иммуногистохимическое исследование субпопуляций TILs выполнялось с использованием моноклональных антител к CD4 (Т-хелперные лимфоциты (ЛФ)), CD8 (Т-цитотоксические ЛФ), CD68 (M1-макрофаги), CD163 (M2-макрофаги). Экспрессия маркеров оценивалась как процент окрашенных клеток от общего числа TILs. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты. В когорте больных уровень TILs был низким (менее 10%), но различался в субпопуляциях. При люминальном mBRCA1 РМЖ в сравнении с люминальным mBRCA2 РМЖ выявлены более высокие TILs (Me 10% vs 5%), экспрессия CD8 (Me 40% vs 17%), CD68 (Me 60% vs Me 25%), CD 163 (Me 60% vs Me 17%). А в сравнении с mBRCA1 ТНРМЖ — высокая экспрессия CD4, CD8, CD68 (p < 0,05). При медиане (Me) наблюдения 26 мес Me ВБП на Олапарибе составила 9 месяцев. При mBRCA1 и mBRCA2 не выявлено различий в ВБП (p = 0,537). Однако при люминальном РМЖ в сравнении с ТНРМЖ выявлено увеличение ВБП (Me 12 против 7 мес, p = 0,037), ОР 0,391 [95%ДИ 0,186–0,821], за счёт больных люминальным mBRCA1 РМЖ (Me 12 против 5 мес, p = 0,017). Молекулярными предикторами увеличения ВБП на терапии Олапарибом являются уровень экспрессии M2-макрофагов CD 163 ≥ 10% (Me 5 мес против 3 мес, p < 0,001) и соотношение CD 163/CD68 ≥ 1 (Me 5 мес против 3 мес, p < 0,001).

Заключение. Преимущественная эффективность Олапариба при люминальном mBRCA1 РМЖ связана с особенно-

стями МО — преобладанием CD4, вероятно за счёт Т-регуляторных ЛФ, макрофагальной реакции CD68, CD163 при низких TILs. Так, для PARP-ингибиторов описано иммуномодулирующее влияние — промотирование M1-поляризации макрофагов, усиление антигенной презентации, инфильтрация Т- и В-лимфоцитов, ингибирование ангиогенеза, повышение активности CD8+ Т при увеличении выработки интерферона I типа и цитокинов Th1, ингибирование Treg путем снижения цитокинов Th2, увеличение соотношения M1/M2 ввиду влияния на гипоксическое микроокружение. Таким образом, очевидно, что оценка иммунного МО может привести к персонализации терапии BRCA1/2-ассоциированного РМЖ, подбору оптимальной последовательности лечения и разработке новых подходов к противоопухолевому лечению на основании выявленных мишеней.

ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ

К. А. Митусова, А. А. Богданов

Место работы: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: mitusova.kseniya@mail.ru

Цель. Современная медицина сталкивается с проблемой эффективной доставки противоопухолевых препаратов в солидные опухоли для повышения терапевтического эффекта и снижения побочных действий. Цель работы — сравнение терапевтической эффективности и биораспределения немодифицированных наночастиц диоксида кремния (НЧ SiO₂) и наночастиц, модифицированных полимерно-липидной оболочкой (SiO₂@ПЛ), при внутриопухолевой инъекции.

Материалы и методы. НЧ SiO₂ получали с использованием стандартного золь-гель метода, а для получения SiO₂@ПЛ, НЧ SiO₂ по каплям вносили в эмульсию, состоящую из фосфолипидов лецитина и ПЭГ2000. В качестве модели рака была использована подкожная меланома. Для биораспределения использовались методы флуоресцентной визуализации, ОФЭКТ, прямой радиометрии и флуоресцентный гистологический анализ.

Результаты. Гидродинамические диаметры НЧ SiO₂ и SiO₂@ПЛ составили примерно 100 нм и 120 нм соответственно, а их дзета-потенциалы изменились с –35 мВ до –60 мВ после нанесения полимерно-липидного покрытия за счет отрицательно заряженных фосфатных групп лецитина. Коллоидная стабильность наночастиц сохранялась в фосфатно-солевом буфере, фетальной бычьей сыворот-

ке и в физиологическом растворе, с плавным изменением размера в диапазоне 150–250 нм в течение 144 часов. Результаты биораспределения НЧ SiO₂ в модели меланомы показали, что после внутриопухолевой инъекции флуоресцентно меченых НЧ SiO₂ и SiO₂@ПЛ флуоресцентный сигнал локализовался преимущественно в зоне опухоли. При этом SiO₂@ПЛ демонстрировали более стабильное удержание в опухоли в течение 48 часов по сравнению с НЧ SiO₂. Радиоактивное мечение и СПЕКТ подтвердили высокую локализацию SiO₂@ПЛ в опухоли (> 96%) с минимальным распределением в других органах. Гистологический анализ подтвердил распространение SiO₂@ПЛ внутри опухолевой ткани, указывая на их высокую биодоступность и избирательное накопление в очаге. В ходе *in vivo* терапии меланомы в группах, включающих противоопухолевый препарат в свободной форме и в составе НЧ, получено значительное ингибирование роста опухолей. НЧ SiO₂@ПЛ, содержащие противоопухолевый препарат, обеспечили наибольшее сокращение объема опухоли (~ 0,25 см³), превосходя НЧ SiO₂ (~ 1,1 см³) и контрольную группу (~ 1,34 см³). Это связано с улучшенной биосовместимостью наночастиц с липидной оболочкой, которая способствовала эффективному высвобождению препарата и снижению иммунного ответа. Анализ гистологических срезов показал снижение активности пролиферации и инвазии опухолевых клеток в группах, получавших НЧ SiO₂@ПЛ с противоопухолевым препаратом, в отличие от контрольных групп мышей.

Заключение. Модифицированные полимерно-липидной оболочкой НЧ SiO₂ являются более перспективной платформой для локальной доставки противоопухолевых препаратов, обеспечивая стабильное накопление в опухоли и эффективное ингибирование ее роста.

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».

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА АЛПЕЛИСИБ НА МОДЕЛЯХ МЕЛАНОМЫ МЫШЕЙ B16-F10 И CLOUDMAN S91

А. С. Унгур, А. Ш. Джаруллаева, А. В. Коробейникова,
А. И. Тухватулин, Д. Ю. Логунов

Место работы: ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: ungur.nastea@yandex.ru

Введение. При меланоме гиперактивация сигнального пути PI3K/AKT регистрируется примерно в 70% случаев,

способствуя росту, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток (Madhunarantula, 2011). Ингибирование компонентов пути PI3K является одним из перспективных подходов к таргетной терапии опухолей (He, 2021). Ингибитор PI3Kα алпелисиб (Пикрэй) уже применяется для лечения рака молочной железы, однако его потенциальная эффективность для терапии меланомы не изучена (Markham, 2019). Согласно литературным данным и проведенному биоинформатическому анализу, клеточные линии меланомы мышей B16-F10 и Cloudman S91 различаются по драйверным мутациям в генах, участвующих в сигнальном пути PI3K/AKT. Обе клеточные линии несут активирующую мутацию в гене PDGFRA. Данный ген кодирует рецептор PDGFR, который запускает PI3K/AKT сигнальный каскад. Кроме того, клеточная линия B16-F10 характеризуется делецией в гене-супрессоре PTEN, нарушение функции которого способствует PI3Kα-независимой активации AKT и снижает эффективность алпелисиба (Razavi, 2020).

Цель. Оценить противоопухолевую эффективность алпелисиба на сингенных моделях меланомы B16-F10 и Cloudman S91, которые обладают различным молекулярным профилем.

Материалы и методы. Для определения драйверных мутаций был проведен биоинформатический анализ опухолей мышинной меланомы B16-F10 и Cloudman S91. Проллиферацию опухолевых клеток после обработки алпелисибом *in vitro* оценивали через 72 часа с помощью МТТ-теста. Противоопухолевую активность алпелисиба в дозе 45 мг/кг оценивали *in vivo* на сингенных моделях B16-F10 (линия мышей C57BL/6) и Cloudman S91 (DBA/2) по объему опухоли и выживаемости животных.

Результаты. Анализ *in vitro* показал, что клетки линии B16-F10 менее чувствительны к алпелисибу, чем клетки линии Cloudman S91. Снижение пролиферативной активности на B16-F10 начинается с дозы 16 мкг/мл, тогда как для Cloudman S91 уменьшение скорости деления проявляется уже при дозе меньшей, чем 0,00512 мкг/мл.

На *in vivo* модели меланомы Cloudman S91 на 27-й день исследования показана статистически значимая задержка роста опухоли на 82,3% ($p < 0.0001$) (274,26 мм³ в группе с терапией против 1547,20 мм³ в группе без терапии). К 39-му дню исследования в контрольной группе зафиксирована 100% гибель животных, в то время как терапия алпелисибом обеспечила выживаемость 40% животных к 52-му дню ($p = 0.0044$).

На модели B16-F10 терапия алпелисибом не оказала значимого влияния на рост опухоли ($p = 0.8062$). В контрольной группе гибель 100% животных наступила к 18 дню, а в группе с терапией к 23-му дню исследования ($p = 0.0089$).

Заключение. На модели меланомы Cloudman S91 был показан противоопухолевый эффект алпелисиба, обусловленный снижением пролиферативной активности опухолевых клеток и, как следствие, задержкой роста опухоли у мышей. Полученные данные указывают на перспективность применения препарата для терапии меланомы при нали-

чии активирующих мутаций в сигнальном пути PI3K/AKT и отсутствии дополнительной делеции PTEN.

■ MORFOЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПЛОТНОСТЬЮ УЗЛОВ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ МУЛЬТИФАЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И УРОВНЕМ ОНКОМАРКЕРА PIVKA-II

Б.К. Исаматов^{1,2}, Б.Б. Баймаханов¹, Ж.Ж. Жолдыбай¹, Ж.К. Жакенова¹, Г.К. Абдигалиева², А.Д. Байчолова², Е.Е. Смагул¹, А.А. Мэлс¹, А.С. Аманкелді¹, М.П. Абубекирова¹, Ж.Б. Мауленов¹

Место работы: 1. НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан; 2. АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан
Эл. почта: ranndevu@gmail.com

Цель исследования. Оценить взаимосвязь между плотностью узлов гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при мультифазной компьютерной томографии и уровнем онкомаркера PIVKA-II.

Материалы и методы. На базе ННЦХ им. А.Н. Сызганова в период 2022–2024 гг. провели проспективное исследование с включением 182 пациентов, у которых выявили ГЦК. Исследуемым проводилась мультифазная КТ печени. Плотность очагов измерялась в единицах Хаунсфилда (HU) в нативной, артериальной, венозной, панкреатической и отсроченной фазах. Уровень PIVKA-II определялся до КТ с использованием ИФА. Выполнен расчёт коэффициента Спирмена между плотностью узлов ГЦК и уровнем биомаркера PIVKA-II.

Результаты. Плотность опухолевых очагов при мультифазной КТ варьировала в широком диапазоне в зависимости от фазы сканирования. В нативной фазе значения плотности колебались от 21 до 77 HU (среднее значение 46,08 HU), в артериальной фазе плотность от 33 до 137 HU (среднее значение 92,47 HU), в панкреатической — от 35 до 188 HU (среднее 106,9 HU), в порто-венозной — от 28 до 135 HU (среднее 86,03 HU), в паренхиматозной фазе — от 13 до 113 HU (среднее 70,79 HU). Таким образом, средние значения плотности опухолей в разных фазах составляли от 46,08 до 106,91 HU. При корреляционном анализе получили следующие данные: в нативной фазе $r = -0,0174$ ($p = 0,815$), артериальной — $r = 0,0941$ ($p = 0,206$), панкреатической — $r = 0,0602$ ($p = 0,420$), порто-венозной — $r = 0,0468$ ($p = 0,531$), паренхиматозной фазе $r = -0,101$ ($p = 0,176$). Все коэффици-

енты корреляции оказались слабыми ($r < 0,3$), что свидетельствует об отсутствии достоверной связи.

Выводы. В нашем исследовании зависимость между плотностью узлов ГЦК при мультифазной КТ и уровнем биомаркера PIVKA-II оказался незначительной, что может быть связано с особенностями выборки исследуемых, а также других факторов. Для изучения данного вопроса требуется дальнейшее всесторонний анализ данных.

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ВРАЧОМ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИМ МИКРОСКОПИЧЕСКУЮ ДИАГНОСТИКУ ИЛИ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ АНАЛИЗА ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

О.П. Крашенков

Место работы: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
Эл. почта: krashenkov@gmail.com

Цель. Цитологический метод остается одним из основных методов скрининговой диагностики предраковых состояний и рака шейки матки. Однако, его недостатки в виде высокой вариабельности и субъективности создают потребность в использовании других, более совершенных методов диагностики. Целью настоящей работы являлась разработка прототипа автоматизированной системы поддержки принятия врачебных решений на основе анализа сканированных микроскопических изображений для скрининга рака шейки матки.

Материалы и методы. В качестве первичного материала для датасета был использован архивный материал цитологических микропрепаратов, полученных методом жидкостной цитологии BD SurePath™. Цитологические микропрепараты, сканированы с помощью сканера Rapporamic 250 FLASH III (3Dhistec, Венгрия), при увеличении объектива 20 и 40. Цветные изображения цифровых цитологических микропрепаратов сохранены в проприетарном формате производителя сканера tngxs. Датасет включал 20 цифровых микропрепаратов от разных пациентов. В настоящей работе был использован попиксельный метод разметки. Контур объектов прочерчивался по границе цитоплазмы клетки. Разметку осуществляли два врача-цитолога и один врач-патологоанатом. Разметка осуществлялась с помощью проприетарного программного обеспечения SlideViewer версия 2.5 производителя сканеров 3DHistech и открытого программного обеспечения ASAP версия 2.1. Для классификации микроскопических объектов использовалась система Бетезда 2014 года. Разработ-

ка программного обеспечения осуществлялась в рамках выполнения гранта, предоставленного «Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

Результаты. Были использованы микропрепараты от 20 различных пациентов, всего размечено 10760 объектов. Количество размеченных объектов в каждом микропрепарате варьировало в диапазоне 43–1633 объекта, среднее значение составило 538 объектов. Исходно было размечено 32 категории. Были сформированы новые общие группы, которые включали в себя следующие исходные категории разметки: артефакт, мононуклеары, нейтрофилы, норма 1 (нормальные клетки плоского эпителия, реактивные изменения клеток плоского эпителия), норма 2 (клетки с дегенеративными изменениями, группы цилиндрических и метапластических клеток), атипия 1 (ASC-US, LSIL), атипия 2 (ASC-H, HSIL, группа клеток с выраженной атипией). Метрики результата работы модели на тестовой выборке из 1000 объектов, основанной на MobileNetV2 составили: чувствительность — 0,92, специфичность — 0,88. Метрики результата работы модели на той же тестовой выборке, основанной на EfficientNetB3, — 0,96 и 0,92 соответственно.

Заключение. Методы компьютерной обработки изображений и машинного обучения автоматизируют процессы проведения цитологического скрининга и уменьшают вариативность результатов, связанную с человеческим фактором.

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ВРАЧА-ЦИТОЛОГА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СКАНИРОВАННЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ СКРИНИНГА, ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ КАРЦИНОМ

О. П. Крашенков

Место работы: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
Эл. почта: krashenkov@gmail.com

Цель. Потенциал цитологического метода в раннем выявлении рака мочевого пузыря во многом ограничивается его субъективностью и низкой чувствительностью в выявлении новообразований различных степеней злокачественности. Целью настоящей работы являлась разработка прототипа автоматизированной системы поддержки принятия врачебных решений на основе анализа сканированных микроскопических изображений для диагностики рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. Для создания датасета были использованы сканированные изображения цитологических микропрепаратов мочевого осадка, приготовленных

методом жидкостной цитологии (N = 5) ThinPrep® Liquid-Based Preparation, на аппарате ThinPrep® 5000 Processor и с помощью цитоцентрифуги (N = 15) ThermoScientific™ Cytospin™. Сканированные изображения были получены с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic 250 FLASH III, с использованием объектива ×40 с разрешением $\mu\text{m}\times\text{s}$. Датасет включал 20 цифровых микропрепаратов от 20 разных пациентов: у 11 из них в анамнезе была морфологически подтверждена уротелиальная карцинома, а у 9 — патологических изменений обнаружено не было. В настоящей работе был использован попиксельный метод разметки. Разметку осуществлял врач-цитолог, имеющий опыт в уринарной цитопатологии более 8 лет. Разметка была произведена с помощью открытого программного обеспечения ASAP, версия 2.1, путем очерчивания видимого контура каждого объекта. Взятая за основу Парижская классификация уринарной цитопатологии (2022), была дополнена необходимыми для полноценной разметки категориями объектов. Разработка программного обеспечения осуществлялась в рамках выполнения гранта, предоставленного Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Результаты. Разработан аннотированный датасет для обучения нейросетевых алгоритмов, включающий 20 уникальных цитологических препаратов от разных пациентов, 11779 объектов, 2 группы сегментации («норма» и «атипия»). Алгоритм определял на заданном участке не менее 75% объектов соответствующего класса. Для оценки эффективности обучения моделей использовался показатель F-score (среднее гармоническое чувствительности и специфичности), при тестах был зафиксирован результат в 92,8%. Скорость анализа одного цифрового микропрепарата в зависимости от используемых вычислительных мощностей — до 10 минут.

Заключение. В результате исследования была разработана и протестирована нейросетевая модель, а также прототип программного обеспечения, которые помогают в принятии врачебных решения на основе анализа сканированных микроскопических изображений в цитологическом скрининге, диагностике и мониторинге рецидивов уротелиальных карцином. Разработанная нейросетевая модель для обработки цифровых (сканированных) изображений показывает высокую точность в определении атипичных клеток.

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ АССОЦИИРОВАННЫХ С ОПУХОЛЬЮ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Н. П. Бгатова, Н. Е. Скудин, М. Е. Рягузов, А. И. Ломакин,
А. Ю. Шатрук, Ю. С. Таскаева, С. А. Фурсов

Место работы: НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия; ГБУЗ «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия; 3. Клиника «ЕВРОМЕД», Новосибирск, Россия
Эл. почта: nataliya.bgatova@yandex.ru

Цель. Изучить влияние неоадъювантной лучевой терапии (НАЛТ) на опухолевое микроокружение аденокарциномы прямой кишки и фенотипическую гетерогенность популяций ассоциированных с опухолью фибробластов (АОФ).

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ гистологических препаратов опухолевой ткани пациентов с аденокарциномой толстой кишки, получавших (n = 12) и не получавших НАЛТ (n = 16). Для фенотипической оценки фибробластов использовали иммуногистохимическое окрашивание на маркеры α SMA, FAP и FSP1, а также маркеры эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП): E-Cadherin, виментин и TGF- β . Для анализа сосудистой сети применяли окрашивание на CD31. Ультроструктурная организация фибробластов изучалась с помощью электронной микроскопии и морфометрического анализа.

Результаты. В опухолевой ткани, особенно в центре опухоли, в условиях НАЛТ отмечали повышенную экспрессию Alfa SMA, что свидетельствует о реактивном ремоделировании опухолевого микроокружения. У пациентов, не получавших НАЛТ, в большей степени окрашивались FAP участки из центра опухоли, а у пациентов, получавших НАЛТ экспрессия FAP была выше на периферии опухоли. У пациентов, как получавших, так и не получавших НАЛТ отмечали большее окрашивание FSP1 образцов из периферии опухоли.

В группе пациентов с НАЛТ было отмечено снижение плотности CD31⁺ кровеносных сосудов и наблюдались сосуды с васкулогенной мимикрией, в формировании которых участвовали опухолевые клетки, прошедшие ЭМП. Это подтверждалось слабой экспрессией E-Cadherin, повышенной экспрессией виментина и TGF- β .

Фибробласты в опухолевой ткани (как в центре, так и на периферии) у всех пациентов имели более крупные размеры, с расширенными цистернами ГЭР, заполненными электронно-плотным содержимым, и сниженной плотностью свободных полисом по сравнению с фибробластами вне опухоли. После НАЛТ фибробласты на периферии часто демонстрировали признаки активации: значительно расширенные цистерны ГЭР, многочисленные кавеолы и стресс-волокна, характерные для миофибробластов.

Заключение. Неоадъювантная лучевая терапия вызывает сложную перестройку опухолевой микросреды аденокарциномы прямой кишки. С одной стороны, она активирует стромальные фибробласты, способствуя их трансформации в профибротические миофибробласты (повышенная экспрессия α SMA, ультроструктурные изменения). С другой стороны, вызывая повреждение обычной сосудистой

сети (снижение плотности CD31⁺ кровеносных сосудов), лучевая терапия может стимулировать развитие альтернативных путей кровоснабжения через васкулогенную мимикрию, ассоциированную с ЭМП. Данные изменения могут способствовать повышенной инвазивности и метастатическому потенциалу опухоли, что указывает на необходимость учета реакции стромы при планировании терапии колоректального рака.

■ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

УЛЬТРАГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.Д. Маслов, С.В. Медведев, С.Э. Марков, С.А. Лапина, П.С. Топоров

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия
Эл. почта: maslov.egor.d@gmail.com

Цель. Оценка эффективности и безопасности проведения облучения всего объема головного мозга методом гипофракционной лучевой терапии у больных с множественным метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. С 2018 по 2025 годы в отделении нейрорадиологии МНИОИ им. П.А. Герцена 24 больным с множественным метастатическим поражением головного мозга было проведено облучение всего головного мозга методом гипофракционной лучевой терапии в РОД 6,5 Гр, 3 раза в неделю через день, СОД 26 Гр.

Результаты. Результаты лечения в настоящее время оценены у 22 пациентов, средний период наблюдения составил 8,26 месяцев, объективный положительный эффект (полная, частичная регрессия и положительная стабилизация интракраниального поражения) достигнут у 21 (76,9%) пациента. Комбинированное лечение (ИТ или ТТ ЛТ) проводилось 18 (78,3%) больным, у 23 (100%) больных помимо метастатического поражения головного мозга определялись экстракраниальные метастатические очаги.

Заключение. Гипофракционная лучевая терапия всего объема головного мозга эффективный метод лечения данной категории больных, однако, большая часть больных погибает от системного прогрессирования болезни. Проведение комбинированного лечения с применением современной противомеланомной лекарственной терапии достоверно увеличивает выживаемость больных. При прогрессировании заболевания, появлении метастатических

очагов в головном мозге, следует продолжать современную лекарственную терапию.

Статистически достоверно достигнут лучший локальный контроль в сравнении с стандартным режимом облучения всего объема головного мозга: сравнение эффекта по уменьшению объема метастазов (19,80–10,65 в исследуемой группе против 21,83–20,14 в контрольной группе) ($p = 0,0199$) и их количества, (18,26–14,95 в исследуемой группе против 38,38–47,92 в контрольной группе) ($p = 0,0481$).

Гипофракционный режим представляет собой более эффективный метод в связи с меньшим количеством пациентов (1 в исследуемой группы против 3 в контрольной группе), прекративших терапию по причине кровоизлияния в метастаз.

Гипофракционная лучевая терапия на весь объем головного мозга является эффективной с точки зрения локального контроля. Однако для получения окончательных выводов необходимо продолжать исследование.

ПРИМЕНЕНИЕ БЛИЗКОФОКУСНОЙ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ю. Ю. Стефанова

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

Эл. почта: stefanovajulia676@rambler.ru

Цель. Оценка эффективности применения близкофокусной рентгенотерапии у возрастных пациентов с раком кожи.

Материалы и методы. Рак кожи в Краснодарском крае занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний. Ежегодно в условиях ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» мы пролечиваем не менее 1000 человек. За 2024 г. в отделении радиотерапии № 1 было пролечено 1077 человек. Облучение проводилось на аппаратах Xstrahl-200 и Терад-200. Лучевое лечение пациенты получали амбулаторно. Локализация рака кожи была на лице, ушных раковинах и волосистой части головы. По результатам морфологической верификации перед началом лечения базальноклеточный рак был выявлен в 82,93% случаев (893 пациента), плоскоклеточный рак — в 11,23% случаев (121 пациент) и метатипический рак — в 5,84% случаев (63 пациента). По возрасту пациенты распределились в следующие подгруппы: до 49 лет — 45 человек (4,18%), с 50 до 59 лет — 90 человек (8,36%), с 60 до 69 лет — 202 человека (18,76%), с 70 до 79 лет — 410 человек (38%), с 80 до 89 лет — 306 человек (28,41%) и старше 90 лет — 24 человека (2,23%). Как видно из процентного соотношения, большинство пациентов было старше 70 лет. Основными причинами невозможности проведения хирургического лечения были: неудовлетворительный ожидаемый косметический эффект

из-за локализации в сложных анатомических зонах, противопоказания к наркозу и местной анестезии, отказ самого пациента, ECOG 2. Поэтому близкофокусная рентгенотерапия оставалась единственным методом выбора лечения онкологического заболевания.

Результаты. Все пациенты завершили лечение в 100% случаев. В около 80% случаев была полная резорбция опухоли на момент окончания лечения. При оценке результатов лечения через 2 месяца после проведения лучевой терапии, полная резорбция опухолей была достигнута еще в 18% случаев. На момент завершения лечения пациенты были выписаны с лучевыми реакциями 1 степени по шкале EORTC/RTOG.

Заключение. Близкофокусная рентгенотерапия дает возможность лечить возрастных пациентов с раком кожи, у которых это зачастую единственный метод лечения. А также получать адекватные результаты лечения, давая таким пациентам возможность жить дальше без онкологического процесса.

ФОРВАКУУМНЫЕ ПЛАЗМЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭЛЕКТРОНОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ УСКОРИТЕЛЯХ ЧАСТИЦ

А. В. Королев¹, С. М. Пиняева², В. В. Андилахай¹

Место работы: 1. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерство обороны России, Санкт-Петербург, Россия; 2. ММЦ Клиника высоких технологий «Белоостров», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: korolyov.avenir@yandex.ru

Цель. Оценка возможности применения форвакуумных плазменных источников электронов (ФПИЭ) в качестве источника частиц в терапевтической ускорительной технике (ТУТ).

Материалы и методы. Теоретическая часть работы включает мультифизическое моделирование взаимодействия частиц с веществом, параметров плазмы и электронно-оптической системы (Matlab, Maxwell, COMSOL Multiphysics). Экспериментальная часть работы включала разработку электротехнической части блока питания установки, корпусных элементов реактора и разрядных элементов источника частиц, с дозиметрической оценкой характеристики пучка.

Результаты. ФПИЭ — это источник заряженных частиц, физический принцип которого заключается в ионизации газа находящегося внутри камеры реактора и последующего «извлечения» заряженных частиц в блок ускорителя. Данный метод является более перспективным ввиду нескольких технико-экономических причин: Во-первых, принцип работы источника позволяет генерировать мощный электронный пучок без использования дорогостоящих и габаритных высоковакуумных систем; Во-вторых, простота конструкции и применение инертных материалов

характеризуют его как надежный и долгосрочный источник; В-третьих, конструкция обеспечивает возможность комбинирования нескольких источников частиц с разными энергиями в единый полиэнергетический пучок, что позволяет проводить более эффективное облучение глубоко распространяющихся опухолей. Тактика использования данного технического решения, позволяет применять несколько ФПИЭ одновременно к одному линейному индукционному ускорителю или сразу к нескольким, что обеспечивает гибкость создания изодозовых полей в биологическом объеме ткани. Конструкционные особенности ТУТ с подобным источником частиц, позволяют создавать малогабаритные установки для облучения поверхностных новообразований, взамен применению радиоизотопной продукции. Данный аспект предполагает замещение аппаратов с закрытыми источниками излучения в тех регионах нашей страны, где их доставка и утилизация представляет существенную сложность.

Заключение. Конструктивно-технические параметры ФПИЭ с их «гибкими» возможностями генерации моно-/полиэнергетических пучков, определяют данную технологию, как наиболее перспективную для замены прямо-/косвеннонакальных термоэмиссионных источников электронов. Это определяет низкую стоимость обслуживания установки, высокий ресурс работы (более 1000 часов), двойную систему определения параметров пучка и обширные возможности для получения энергий частиц в широком диапазоне значений (от 2 МэВ и до 20 МэВ). Отдельно стоит отметить, что идея является полностью отечественным решением и обеспечивает независимость от зарубежных поставок и технического обслуживания.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИМУЛЬТАННОГО ИНТЕГРИРОВАННОГО БУСТА В РАДИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А. И. Скерсь, Л. Б. Пархоменко, Н. И. Грек

Место работы: 1. УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь; 2. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь 3. Уз «Городская клиническая больница № 3», Гродно, Республика Беларусь

Эл. почта: annamartsul@gmail.com

Цель. Классический режим радиотерапии с одновременной химиотерапией с использованием разовой очаговой дозы 2 Гр и суммарной очаговой дозой после облучения 60 Гр в течение долгого времени остается основным терапевтическим подходом в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (мрНМРЛ), однако показатели 2-летней выживаемости и локорегионального контроля после его использования остаются невысокими. Использование симультианного интегрированного буста

(SIB) как новой опции в лечении рака легкого предусматривает подведение разной дозы ионизирующего излучения к опухолевой ткани, метастазам в лимфоузлах средостения и зонам субклинического распространения за одну фракцию, сокращение курса лечения, возможности увеличения биологически эффективной дозы. Целью исследования было оценить преимущества SIB-методики перед классическим режимом облучения.

Материалы и методы. Проспективное исследование, включающее первичных пациентов с III нерезектабельной стадией НМРЛ; пациентов с доказанным олигопрогрессированием в паренхиму легкого либо лимфоузлы средостения после проведенного ранее специального лечения НМРЛ, обратившиеся в отделение радиологии Уз «ГКБ№ 3 г. Гродно»(РБ) в период с января 2024 г. по сентябрь 2025 г.

Результаты. В группу исследования (нетрадиционное фракционирование) вошло 20 пациентов, в группу контроля (классическое фракционирование) 40 пациентов в соответствии с критериями включения. В подгруппе нетрадиционного ускоренного гипофракционирования с помощью технологии VMAT использована методика симультианного интегрированного буста с одновременным еженедельным введением карбоплатина и паклитаксела. Значение РОД на PTVn, включающий метастатические лимфатические узлы — от 2,4 до 2,6 Гр за 20 фракций до СОД 48–52 Гр (BED = 60–65,5 Гр) с одновременным симультиантным бустом на PTVr опухоли в РОД 3,4 Гр до 3,6 Гр за 20 фракций до СОД 68–72 Гр (BED = 91,1–97,9 Гр). При оценке тяжести нежелательных явлений по шкале RTOG мы не отметили негативного тренда в группе с использованием SIB (в 95% случаев эзофагит и пульмонит различной степени выраженности от RTOG 1 до 3 встречался и в группе контроля, и в группе исследования), однако при использовании классического режима нежелательные эффекты в 30% случаев манифестировали ранее на 5–7 фракций. Перерывов в лечении группы SIB зафиксировано не было (в группе классического фракционирования — 2 перерыва из-за развития эзофагита RTOG 3 и 1 перерыв из-за обострения кардиоваскулярной патологии).

Заключение. Разработанный режим фракционирования с SIB-методикой позволил сократить курс лечения с 6 до 4 недель, что благоприятно сказалось на комплаенсе с пациентами, а также увеличить биологически эффективную дозу облучения с 60 Гр до 92–98 Гр. Не отмечено утяжеления возникающих в ходе лечения лучевых реакций, которые влияют на переносимость лучевой терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е. Я. Мозерова, А. А. Ложков, А. Б. Пинчук, М. М. Сарычева, Р. Ю. Карабут

Место работы: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия
Эл. почта: e.mozerova@gmail.com

Цель. Произвести оценку возможностей стереотаксической лучевой терапии для лечения рецидивных опухолей головы и шеи.

Материалы и методы. В условиях ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ (Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины) с 2011 по 2023 гг. проведена стереотаксическая лучевая терапия 38 пациентам с рецидивными опухолями головы и шеи. Средний возраст пациентов составил 56,6 лет (от 28 до 73 лет). Распределение по полу: мужчины — 23 пациента (60,5%), женщины — 15 (39,5%). Распределение по локализации процесса было следующим: рак носоглотки — 12 пациентов (31,6%), ротоглотки — 10 (26,3%), придаточных пазух носа — 6 (15,7%), слизистая дна полости рта — 4 (10,5%), лимфоузлы шеи — 4 (10,5%), околоушная слюнная железа — 2 (5%). Суммарная доза варьировала от 18 Гр за одну фракцию до 35 Гр за 5 фракций. Медиана суммарной дозы составила 30 Гр, медиана GTV — 36 см³.

Результаты. Непосредственно в процессе лечения токсические эффекты не выявлялись, ни одного разрыва сонной артерии и токсичности Grade 5 отмечено не было. 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 26%, 1-летняя общая выживаемость — 63%. Отмечена тенденция: при наличии объективного ответа или стабилизации очага отмечалось прогрессирование в области регионарных лимфоузлов и появлением отдаленных метастазов. Наилучшие результаты были отмечены у пациентов с рецидивами опухоли носоглотки, для которых данный вариант лечения может быть рассмотрен в качестве метода локального воздействия.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия может рассматриваться как опция при рецидивных опухолях головы и шеи при четко визуализируемых опухолях небольшого объема. Необходим мультидисциплинарный подход к принятию решения, назначение противоопухолевой лекарственной терапии и «разумная» эскалация дозы для улучшения результатов лечения.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО: НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕСМОТРА СТАНДАРТНОЙ ТАКТИКИ В СОВРЕМЕННУЮ ЭПОХУ

М. С. Бобков

Место работы: ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия
Эл. почта: mikhail-bobkov@yandex.ru

Цель. Переоценка клинической значимости и целесообразности рутинного применения профилактического

облучения головного мозга (ПОМ) у пациентов с мелко-клеточным раком легкого (МРЛ) в условиях современной диагностики (МРТ, ПЭТ/КТ) и появления новых методов лечения (иммунотерапия). Анализ собственных клинических данных для оценки частоты интракраниального прогрессирования и потенциальной пользы ПОМ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 1112 историй болезни пациентов с раком легкого, пролеченных в учреждении с 2015 по 2024 год. Из них отображена когорта из 189 пациентов с МРЛ (17% от общего числа). Всем пациентам с МРЛ на момент постановки диагноза и далее не реже 1 раза в 3 месяца проводилось МРТ головного мозга с контрастированием даже при отсутствии неврологической симптоматики. Ни один из пациентов не получал профилактическое облучение головного мозга. Проанализированы частота и время возникновения метастазов в головной мозг, выживаемость в зависимости от стадии и применяемого лечения. Данные сопоставлены с результатами ключевых исторических и современных исследований (мета-анализы Aurégin, Arriagada; исследования Slotman, Takahashi и др.).

Результаты. 1. Распределение по стадиям в когорте МРЛ (n = 189): I стадия — 1,6%, II — 6,3%, III — 26,5%, IV — 65,6%. 2. Метастазы в головной мозг были выявлены у 28,6% пациентов с МРЛ. У 40% из них метастазы были обнаружены уже на момент первичной диагностики, и лишь у половины этих пациентов поражение было симптомным. 3. Среди пациентов, изначально не имевших метастазов в мозг на момент установки диагноза, интракраниальное прогрессирование в течение всего периода наблюдения произошло лишь у 19,6% (33 пациента). У 80,4% пациентов метастазов в ЦНС не возникло. 4. Ни у одного пациента с I или II стадией МРЛ не произошло интракраниального прогрессирования. 5. В 1/3 всех случаев метастазы в головной мозг были бессимптомными и выявлены исключительно благодаря плановому МРТ-мониторингу. 6. Наилучшая выживаемость (более 2 лет) отмечена у пациентов с распространенными стадиями, получавших иммунотерапию, и у пациентов с локализованными стадиями, получивших радикальное лечение (хирургия, химиолучевая терапия).

Заключение. 1. Данные ретроспективного анализа, основанные на тщательном МРТ-мониторинге, демонстрируют значительно более низкую частоту интракраниального прогрессирования у пациентов с МРЛ (19,6%), чем это показано в классических исследованиях, лежащих в основе текущих рекомендаций по ПОМ (40,4% в исследовании Slotman et al., 2007). 2. У подавляющего большинства пациентов (80,4%) не было бы получено даже гипотетической пользы от ПОМ, при этом они неминуемо столкнулись бы с токсичностью лечения, снижающей качество жизни. 3. Современные методы диагностики (МРТ) позволяют выявлять бессимптомные метастазы и проводить своевременное лечение, нивелируя потенциальное преимущество превентивного облучения. 4. Доказательная база

для рутинного применения ПОМ основана на устаревших исследованиях, не соответствующих современным стандартам стадирования и лечения. 5. Наблюдательная тактика с регулярным МРТ-мониторингом представляется адекватной и безопасной альтернативой профилактическому облучению для значительной части пациентов, особенно с локализованными стадиями заболевания. 6. Современная системная терапия, включающая иммуноонкологические препараты, может обеспечивать лучший контроль над заболеванием, в том числе церебральный, при меньшей токсичности. 7. Существует насущная необходимость в пересмотре существующих клинических рекомендаций и проведении новых проспективных исследований для определения роли ПОМ в эру современных методов визуализации и иммунотерапии.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ФЕДЕРАЛЬНЫМИ ЦЕНТРАМИ: ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ ПАЦИЕНТОВ

К. П. Машура, Д. А. Стоян, Ю. В. Батухтина, Э. В. Семенов,
Р. А. Зуков

Место работы: ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия
Эл. почта: y.batukhtina@mail.ru

Цель. Оценка качества медицинской помощи посредством телемедицинских технологий пациентам, которые нуждаются в консультации специалистов федеральных центров.

Материалы и методы. В исследование включено 315 пациентов КГБУЗ КККОД им. А. И. Крыжановского в возрасте 19–75 лет (средний возраст $55,8 \pm 13,9$ лет), которым были проведены телемедицинские консультации (ТМК) в 2024 году. Для оценки качества медицинской помощи посредством телемедицинских технологий были разработаны два опросника. Первый, заполняемый до консультации, фиксировал ожидания пациентов относительно сроков, полезности и сравнения с очным приемом. Второй опросник, заполняемый после консультации, оценивал фактическое качество взаимодействия со специалистом, соблюдение сроков, практическую пользу полученных рекомендаций, технические аспекты подключения и сравнительные преимущества телемедицинского формата. Это позволило выявить проблемные моменты для совершенствования медицинской помощи.

Результаты. Анализ анкетирования выявил, что в 65,1% случаев инициатором ТМК выступала врачебная комиссия. Большинство пациентов (66,7%) считали приемлемым срок ожидания до 5 дней. Подавляющее число респондентов (85,7%) до консультации были уверены в ее полезности. После проведения ТМК 71,4% пациентов остались полностью удовлетворены консультацией, а 22,2% улучшили свое первоначальное мнение. 88,9% опрошенных выразили готовность воспользоваться телемедицинскими услугами повторно. Главным преимуществом ТМК 71,4% респондентов назвали отсутствие необходимости очного посещения медицинского центра.

Фактический средний срок ожидания консультации составил $10,9 \pm 5,9$ календарных дней. При этом, несмотря на превышение ожидаемых сроков, пациенты не рассматривали это как недостаток услуги. В 54% случаев результаты консультации были предоставлены пациентам в течение недели.

Заключение. На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод об эффективности телемедицинских консультаций и перспективности их дальнейшего развития на территории Российской Федерации, а частности, Красноярского края, с последующим устойчивым ростом объемов и расширением их географии. Несмотря на имеющиеся сложности с временем до получения ответа, пациенты высоко оценивают преимущества дистанционного формата, отмечая его удобство и эффективность, что подтверждается их готовностью к повторному использованию данного вида медицинской помощи и свидетельствует о перспективности данного направления.

■ ДРУГОЕ

ОЦЕНКА РИСКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ NRS-2002 (NUTRITIONAL RISK SCREENING) НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Д. В. Рубанова, С. А. Снигерева, Т. Н. Кузьмина,
В. В. Субботин

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ,
Москва, Россия
Эл. почта: feria2008@mail.ru

Цель. Оценить частоту встречаемости рисков нутритивной недостаточности (НН) по шкале NRS-2002 у пациентов на амбулаторном приеме врача-анестезиолога многопрофильного стационара.

Материалы и методы. В исследование было включено 274 пациента, пришедших на предоперационную амбулаторную консультацию к врачу-анестезиологу в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ с февраля по апрель 2025 года. Все пациенты были стратифицированы по риску НН, используя шкалу NRS-2002. Оценку проводили в два этапа. При начальном опросе положительный ответ хотя бы на один из четырех вопросов позволял перейти ко второму этапу. Второй этап состоял из оценки нарушения питательного статуса и тяжести заболевания, при возрасте пациента старше 70 лет добавлялся 1 балл. Далее мы проводили анализ полученных результатов и определяли частоту встречаемости нутритивной недостаточности на фоне основного заболевания, по поводу которого планировалось выполнение оперативного вмешательства.

Результаты. Из 274 пациентов у 77 человек (28,1%) результат по шкале NRS составил 2 балла, при наличии запланированного оперативного вмешательства эта группа пациентов требует программы специализированной предоперационной подготовки. У 20 человек (7,3%) результат по шкале NRS составил ≥ 3 баллов, что являлось показателем высокого риска НН. Из них женщины составили 60%, мужчины, соответственно, 40%. Средний возраст пациентов составлял 70 лет. У 11 пациентов отмечалось 3 балла по шкале NRS-2002 (4%), из которых 10 пациентов онкологического профиля: 8 пациентов с локализацией в желудочно-кишечном тракте и 2 пациента с опухолью мочевыделительной системы; 1 пациент с хроническим панкреатитом. У 8 пациентов по шкале NRS-2002 результат составил 4 балла (2,92%), из которых 7 пациентов онкологического профиля: 2 пациента с локализацией опухоли в области головы и шеи, 5 пациентов с локализацией в желудочно-кишечном тракте; 1 пациент с дивертикулярной болезнью толстой кишки. У 1 пациента было зафиксировано 5 баллов по шкале NRS-2002 с диагнозом «Рак средней трети пищевода» (0,36%).

Заключение. Таким образом, методика с использованием шкалы-опросника (NRS-2002), выявила у 35,4% пациентов, пришедших на амбулаторный прием врача-анестезиолога, риски развития НН, различной степени тяжести. Использование шкалы-опросника (NRS-2002) не требует специальных навыков. Методика является простой, быстрой и удобной, что предоставляет возможность широко использовать на амбулаторном этапе обследования и лечения. Своевременная диагностика позволяет выявлять высокие риски развития НН, особенно, у пациентов онкологического профиля, с локализацией в области желудочно-кишечного тракта, и подбирать оптимальную тактику предоперационной нутритивной подготовки.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В РУКАХ ПРАКТИКУЮЩЕГО ОНКОЛОГА: НОВЫЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ВЫГОРАНИЕМ

Е.Ф. Сатинова

Место работы: ООО «Нейромед», Москва, Россия

Эл. почта: doc.lena.satirova@gmail.com

Цель. Оценить потенциальную роль инструментов искусственного интеллекта (ИИ) в снижении профессионального выгорания врачей-онкологов, оптимизации клинического рабочего процесса и повышении качества оказания медицинской помощи, особенно в условиях регионального звена. Несмотря на существующие опасения, ИИ не заменяет клинициста, а при корректном использовании может выступать в качестве цифрового ассистента, позволяющего ускорить принятие решений, улучшить коммуникацию с пациентом и снизить административную нагрузку.

Материалы и методы. Проведён опрос 100 врачей-онкологов, использующих систему Neuromed AI в рутинной практике в течение ≥ 3 месяцев. Оценивались: 1. Изменение времени приёма до и после внедрения ИИ. 2. Частота и тип клинических вопросов, задаваемых ИИ. 3. Субъективные показатели рабочей нагрузки. 4. Изменение частоты образовательной активности (вебинары, лекции, конференции). 5. Влияние ИИ на взаимодействие врача с пациентом. 6. Субъективная оценка эмоционального выгорания (по упрощённой шкале MBI).

Результаты.

Снижение административной нагрузки (64% участников отметили уменьшение времени, затрачиваемого на заполнение меддокументации благодаря инструментам NLP и автоформированию текстов). Эффект: врач тратит больше времени на клиническое решение и общение с пациентом, что снижает уровень стресса.

Поддержка клинических решений (61% респондентов регулярно использовали Neuromed AI для подготовки к приёму пациента, обсуждения тактики перед МДК, анализа спорных клинических ситуаций, поиска актуальных рекомендаций). Эффект: снижение когнитивной нагрузки и повышение уверенности в выборе тактики лечения. Персонализация терапии (100% опрошенных отметили, что ИИ позволяет оперативно сопоставлять данные пациента с рекомендациями, улучшая персонализированность подхода). Эффект: повышение эффективности лечения и снижение эмоциональной нагрузки от сложных решений. Рост образовательной активности (34% врачей увеличили частоту участия в образовательных мероприятиях; ИИ сокращал рутину, высвобождая время для повышения квалификации). Эффект: повышение уровня компетенций без переработки.

Улучшение общения с пациентами (55% врачей отметили, что благодаря ИИ смогли уделять больше времени объ-

яснениям и ответам на вопросы). Эффект: рост доверия пациента и улучшение клинического результата.

Снижение риска эмоционального выгорания (87% респондентов сообщили об уменьшении выраженности симптомов выгорания; ИИ брал на себя часть рутинных процессов, а анализ нагрузки помогал корректировать график). Эффект: повышение удовлетворенности работой.

Заключение. Использование инструментов ИИ, включая Neugomed AI, демонстрирует значимый потенциал в снижении риска профессионального выгорания врачей-онкологов. ИИ: сокращает административную нагрузку; поддерживает принятие клинических решений; улучшает взаимодействие с пациентом; повышает доступность актуальных знаний; способствует персонализированному подходу.

ИИ должен рассматриваться не как замена врача, а как высокоточный инструмент, дополняющий клиническое мышление и повышающий качество медицинской помощи, особенно в условиях дефицита кадров и высокой нагрузки в региональных учреждениях.

СРАВНЕНИЕ ЯРЕМНОГО И АКСИЛЛЯРНОГО ВЕНОЗНЫХ ДОСТУПОВ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ ПОДКОЖНЫХ ПОРТ-СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ СИСТЕМНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

И.А. Абоян, И.С. Фелицин, А.Н. Морозов, Я.В. Куликовских, Ю.Г. Буряк, Д.С. Лужанский, Д.В. Лавник, Д.А. Шилова, В.С. Шлыкова

Место работы: ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Эл. почта: rosweb@mail.ru

Цель. Проспективно оценить эффективность и безопасность яремного и аксиллярного венозных доступов при имплантации подкожных порт-систем у пациентов, получающих системную химиотерапию.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование было включено 280 пациентов с онкологическими заболеваниями, которым в 2022–2024 гг. были установлены подкожные порт-системы с целью проведения системной химиотерапии. В зависимости от венозного доступа для имплантации порт-системы все больные были распределены на две группы: яремный доступ ($n = 140$) и аксиллярный доступ ($n = 140$). Имплантация порт-систем осуществлялась под ультразвуковым и флюороскопическим контролем. В ходе исследования оценивались техническая успешность процедуры, частота инфекционных и тромботических осложнений, длительность операции, а также субъективный комфорт пациентов в течение 6 месяцев после имплантации.

Результаты. Техническая успешность имплантации была выше в группе яремного доступа — 98,6% против 93,6%

в группе аксиллярного доступа ($p = 0,03$). Средняя продолжительность процедуры составила $27,9 \pm 5,8$ минут при яремном доступе и $34,7 \pm 6,5$ минут при аксиллярном ($p < 0,01$). Частота инфекционных осложнений составила 2,9% и 3,6% соответственно ($p = 0,72$). Тромботические осложнения регистрировались значительно реже при яремном доступе — 1,4% против 5,0% в группе аксиллярного доступа ($p = 0,04$). Пациенты с яремным доступом отмечали значительно меньший уровень комфорта и больший дискомфорт в зоне имплантации по сравнению с аксиллярным доступом ($p < 0,01$).

Заключение. Внутренняя яремная вена является предпочтительным венозным доступом для имплантации подкожных порт-систем у пациентов, получающих системную химиотерапию, благодаря более высокой частоте технического успеха и меньшей частоте тромботических осложнений. Аксиллярный доступ продемонстрировал более высокий субъективный комфорт и остается альтернативным при противопоказаниях к яремному.

ПОСТРОЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АДЕНОКАРЦИНОМОМА НА ОСНОВЕ COPPER DEATH-RELATED GENES (CRGS) И ЕЕ ВАЛИДАЦИЯ

Ян Синь

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Эл. почта: yangxinyi0125@gmail.com

Цель. Построить прогностическую модель для рака ободочной кишки на основе генов, связанных с медной смертностью (Copper Death-Related Genes, CRGs) и использовать их для оценки прогноза при колоректальной аденокарциноме (COAD); исследовать связь экспрессии CRGs с прогнозом.

Материалы и методы. Данные экспрессии РНК и клинические данные пациентов с COAD и образцы нормальной ткани были взяты из базы TCGA; внешний набор для проверки — GEO набор GSE39582. На основе уровней экспрессии CRGs проведена консенсусная кластеризация для выявления нового опухолевого подтипа. Затем применялись однофакторный Cox-регрессия и LASSO-регрессия для отбора предикторных генов и построения прогностического риска. Модель оценивалась с помощью анализа выживаемости Каплана — Меера, характеристик получателей (receiver operating characteristic, ROC) и площадь под кривой (AUC), конкорданс-индекса (C-index). Для внешней проверки модели использован набор GEO GSE44001. На основе риск-оценки и клинических факторов построена кривая (nomogram) прогноза выживаемости пациентов. Также выполнены исследования по иммунной инфильтра-

ции, анализу GSEA, иммунных контрольных точек, чувствительности к лекарственным препаратам, микроокружению опухоли и индексу стволовых клеток; систематически освещена связь CRG с иммунитетом в COAD.

Заключение. Построена прогностическая модель из пяти Correr Death-Related Genes для колоректальной аденокарциномы (COAD); такие гены потенциально могут служить эффективными прогностическими биомаркерами в клинической практике в будущем.

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОНЪЮГАТОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

К. А. Митусова, А. А. Богданов

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

Эл. почта: mitusova.kseniya@mail.ru

Цель. В настоящее время диагностика становится ключевым фактором в лечении различных заболеваний. Первоочередная задача — выявить очаг воспаления на ранней стадии, чтобы обеспечить более эффективное и своевременное лечение. Контрастные вещества играют ключевую роль в методах лучевой диагностики. Целью данной работы является оптимизация протокола конъюгации человеческого сывороточного альбумина с йодсодержащими агентами и исследование стабильности полученных комплексов.

Материалы и методы. Конъюгацию человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) осуществляли путем взаимодействия карбоксильной группы белка с аминогруппой (4-йодфенил) метиламин гидрохлорида (4ИН) с помощью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорида (EDC). Для этого 100 мг ЧСА (1.50×10^{-3} ММ) растворяли в 15 мл MES-буфера (50 ММ, рН 6,0), а затем 57.51 мг EDC (0,15 ММ), растворенного в 0,5 мл MES-буфера (50 ММ, рН 6,0), сразу же добавляли в суспензию ЧСА. Далее в раствор добавляли 3 мл MES-буфера, содержащего 40,50 мг 4ИН, и оставляли перемешиваться при комнатной температуре 3 ч для конъюгации аминогруппы 4ИН с ЧСА. После чего, смесь переносили в центрифужный фильтр емкостью 10 кДа для очистки ЧСА-I. Стабильность полученных комплексов определяли методом динамического рассеяния света (Nanosizer Zeta, Китай).

Результаты. Результаты проведенного исследования подтвердили успешную конъюгацию ЧСА с аминогруппой 4ИН посредством EDC-активированной реакции. Использование MES-буфера обеспечило оптимальные условия (рН 6,0) для активации карбоксильных групп ЧСА и эффективного связывания с аминогруппой 4ИН. Полученные конъюгаты

демонстрировали высокую стабильность и воспроизводимость, что подтверждалось анализом динамического рассеяния света, показывающим однородность и отсутствие агрегации в растворах. Оптимизированный протокол позволил добиться эффективного связывания с минимальными потерями и обеспечил чистоту продукта после очистки методом центрифугирования. Эти результаты свидетельствуют о перспективности разработанной методики для создания биосовместимых контрастных веществ для лучевой диагностики, способных обеспечивать длительное удержание в биологических системах и повысить качество визуализации очагов заболеваний.

Заключение. Предложенный метод конъюгации ЧСА с 4ИН является эффективным и позволяет получать высокочистые конъюгаты, потенциально применимые в роли контрастных веществ для лучевой диагностики онкологических заболеваний и воспалительных процессов на ранних стадиях. Это обеспечивает возможность более точного и своевременного выявления очагов воспаления, что имеет перспективы улучшения лечебных стратегий и повышения эффективности терапевтических вмешательств. Дальнейшие исследования могут быть направлены на оценку биосовместимости и контрастной способности этих соединений *in vivo*.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00392, <https://rscf.ru/project/25-25-00392/>.

ВИТРИФИКАЦИЯ ТКАНИ ЯИЧНИКА — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

А. А. Бутунов

Место работы: ООО «ЭКО центр» (клиника «АльтраВита»), Москва, Россия

Эл. почта: dr.butunov@gmail.com

Цель. Оработать и внедрить методику получения, транспортировки, витрификации ткани яичников и незрелых ооцитов у женщин с онкозаболеваниями до начала специальной терапии.

Материалы и методы. Ткань яичников получали при лапароскопии путем резекции яичников. Средний возраст пациенток составил 32 года. Образцы овариальной ткани пунктировали с целью получения незрелых ооцитов (GV). Ооциты витрифицировали модифицированной методикой М. Куваема. Кортикальный слой ткани яичника разделяли на кусочки толщиной 1 мм и размером 12×12 мм и криоконсервировали методом витрификации ткани М. Куваема. Опробовали три варианта коммерческих носителей для хранения витрифицированной ткани яичника.

Результаты. В среднем получено и витрифицировано 4,7 ооцита на случай. Заморожено, в среднем, 11 фрагментов ткани на случай. Протестированные носители сравнимы между собой в удобстве использования и хранения.

Заключение. Криоконсервация ткани яичника путём витрификации обладает рядом потенциальных преимуществ перед «медленной заморозкой»: лучшее сохранение клеточных структур, снижение фрагментации ДНК, уменьшение времени процедуры. Ургентная витрификация овариальной ткани и незрелых ооцитов — перспективная методика сохранения фертильности перед гонадотоксичным лечением при отсутствии времени или противопоказаниях к стимуляции яичников.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА У МУЖЧИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ С ПОМОЩЬЮ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

А.А. Махова¹, А.В. Радченко², О.И. Тарасова², Р.Р. Гимадиев^{2,3,4}, Н.В. Мазурчик², В.А. Кокорин^{2,4}, С.Н. Щербо⁴, О.Б. Щеголев³, А.И. Макаревич^{2,4,5}

Место работы: 1. Филиал компании «ХАДАССА МЕДИКАЛ ЛТД», Москва, Россия; 2. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия; 3. ООО «ЛАБХАБ», Москва, Россия; 4. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; 5. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логанова» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: rinat_mbf@mail.ru

Цель. Оценить возможность прогнозирования повышенного уровня альфа-фетопротеина (АФП) у мужчин старше 40 лет на основе данных диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН) с помощью машинного обучения (МО).

Материалы и методы. В ретроспективный поперечный анализ включены данные федеральной медицинской лаборатории 2008 мужчин в возрасте старше 40 лет (средний возраст $55,3 \pm 10,6$ года) с известными значениями АФП (целевая переменная), показателей клинического анализа крови, глюкозы в крови, общего холестерина, возраста (предикторы). С помощью инструментов МО была построена модель бинарной классификации (АФП > 10 нг/мл) на 80% выборки пациентов. Точность оценивали по показателю площади под ROC-кривой (AUC ROC) на тестовой выборке пациентов (20% от исходной выборки).

Результаты. Медиана [Q1; Q3] уровня АФП в группе с нормальными значениями (< 10 нг/мл, n = 75) составила 2,44 нг/мл [1,83; 3,41]. В группе с повышенным АФП (n = 1933) медиана составила 26,38 нг/мл [13,01; 329,34]. Модель продемонстрировала высокую предиктивную способность: AUC ROC в прогнозе повышенного уровня АФП

(> 10 нг/мл) составила 0,84 на тестовой выборке. Наиболее значимые предикторы согласно анализу feature importance: ширина распределения эритроцитов по объему > количество тромбоцитов > лейкоцитов > возраст > количество эритроцитов > концентрация глюкозы в крови.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности использования рутинных данных для прогнозирования повышенного уровня АФП у мужчин старше 40 лет с помощью МО. Разработанная модель может служить инструментом для стратификации риска и оптимизации программ скрининга онкопатологии на уже имеющихся данных ДОГВН. Предстоит выполнить валидацию модели на внешней выборке пациентов с установленными диагнозами.

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НАСЕЛЕНИЕ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

А.О. Ковригин¹, И.Б. Колядо², В.А. Лубенников³, И.В. Вихлянов³, А.Ф. Лазарев⁴, Я.Н. Шойхет⁴

Место работы: 1. ФГБУН «Институт водных и экологических проблем» СО РАН, Барнаул, Россия; 2. КГБУ «Научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем», Барнаул, Россия; 3. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; 4. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Эл. почта: anton-kovrigin@yandex.ru

Цель исследования. Изучить заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗН) в отдаленном периоде у мужского сельского населения, рожденного в 1932–49 гг. и попавшего в след во время первого ядерного испытания 29 августа 1949 г., произведенного на Семипалатинском полигоне.

Материалы и методы. Онкоэпидемиологическое ретроспективное когортное исследование основано на изучении анонимизированных данных и оперативной информации о впервые в жизни выявленных и морфологически верифицированных случаях ЗН у мужской когорты за период с 2007 по 2016 годы. Изучена когорта, фиксированная датой первого ядерного испытания с общим количеством лиц мужского пола 6383 человека. Суммарно в когорте выявлено 633 случая с впервые в жизни установленным и морфологически верифицированным диагнозом ЗН. На начало исследования все лица были живы и не имели в анамнезе ранее установленного диагноза ЗН. Для сравнительного анализа заболеваемости ЗН в основную (экспонированную) когорту было включено 2291 мужчин, в контрольную — 4092, проживавших в сельских населенных пунктах края и не попавших в след во время первого ядерного испытания, произведенного на Семипалатинском поли-

гоне. Рассчитывался показатель инцидентности «человек-время» (person-time incidence rate (PtR), стандартная ошибка (mPtR) и доверительные интервалы (95% CI). Оценивалась структура заболеваемости ЗН и относительный риск их возникновения (RR). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионной программы Microsoft Office 2016.

Результаты. Число человеко-лет, проведенное под риском возникновения ЗН в основной когорте, составил 16731 человеко-лет, а в контрольной — 30747. Показатель инцидентности «человек-время» (PtR) в основной когорте равен 2032,22*105 человеко-лет, при mPtR 110,21 и доверительными интервалами (95% CI) — (1811,80–2252,64), в контрольной когорте PTR — 952,94*105 человеко-лет при mPtR — 55,67 и 95% CI (841,60–1064,28) соответственно. Ведущие группы нозологий ЗН в основной когорте: органы пищеварения (C15-C26), органы дыхания и грудной клетки (C30-C39), кожи (C43-C44) и мужских половых органов (C60-C63) и в контрольной — органы дыхания и грудной клетки (C30-C39), органы пищеварения (C15-C26), мужских половых органов (C60-C63) и кожи (C43-C44).

Заключение. Выявлен повышенный относительный риск развития ЗН в отдаленном периоде у мужчин, рожденных и проживавших на территории Алтайского края во время первого ядерного испытания, RR = 2,133; 95% CI (1,824–2,493) при стандартной ошибке относительного риска (s) 0,0797.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АГНОСТИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ С МУТАЦИЕЙ BRAF

Н.А. Хазарджян, А.А. Сычева, И.В. Мыслевцев, Д.Н. Греков, С.С. Лебедев, Е.А. Соколов

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

Эл. почта: khazardjyan.nelli@mail.ru

Цель. Оценка эффективности и профиля переносимости таргетной терапии у пациентов с наличием мутации в гене BRAF независимо от локализации опухолевого процесса.

Материалы и методы. В анализ включено 20 пациентов с наличием мутации в гене BRAF, получивших комбинацию таргетной терапии (дабрафениб, траметиниб). Возраст пациентов варьировал от 25 до 95 лет (медиана 58,5 лет). Глиомы — 8 пациентов (40%), колоректальный рак — 4 (20%), рак легкого — 5 (25%), рак щитовидной железы — 1 (5%), холангиокарцинома — 1 (5%), рак яичников — 1 пациент (5%). В 1-й линии лечения получили 11 (55%); 2-й линии — 4 (20%); 3 линия — 5 (25%). У всех пациентов выявлена мутация BRAF V600E. Статус ECOG = 1 у 18 (90%), ECOG = 2 у 2 (10%) пациентов.

Результаты. Медиана продолжительности терапии составила 9,5 месяцев, средняя продолжительность составила 18,1 месяца, минимально 1 месяц, максимально 60 месяцев. ЧОО у 9 (45%): ПО у 4 (20%), ЧО у 5 (25%). Стабилизация — у 5 (25%), нет данных — 6 (30%). За время наблюдения умер 1 (5%), причина неизвестна. Нежелательные явления 1–3 ст. зарегистрированы у 5 (25%): кожная токсичность 1 ст. — 1 (5%), кожная токсичность 2 ст. — 1 (5%), кожная токсичность 3 ст. — 1 (5%), пирексия 2 ст. — 2 (10%).

Заключение. Агностический подход является перспективным направлением в онкологии. Полученные результаты подтверждают клиническую целесообразность применения агностического подхода при мутации BRAF V600E. Несмотря на ограниченное число наблюдений, эффективность терапии и профиль безопасности соответствуют ранее опубликованным данным, ввиду привлекательности самой идеи точечного воздействия на конкретный механизм опухолевого роста. Таргетная терапия BRAF-ингибиторами представляет собой многообещающий вариант лечения пациентов с мутацией BRAF.

СОЗДАНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ЦЕНТРА В УСЛОВИЯХ ЧАСТНОЙ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ: ОПЫТ КЛИНИКИ HADASSAH И ЕГО СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУНАРОДНЫМ СТАНДАРТАМ

Л.А. Гвелесиани¹, А.Н. Евко², А.А. Осипова², В.В. Гущин³, Д.И. Горнастолев¹, А.А. Богданов¹, А.А. Кулябин¹

Место работы: 1. Хадасса Медикал ЛТД, Москва, Россия; 2. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия; 3. Клиника Мерсу, Балтимор, США

Эл. почта: levani.gvelesiani@yandex.ru

Цель. Оценить возможность организации специализированного перитонеального центра в условиях частной медицины в России (на примере клиники Hadassah Medical Moscow) и проанализировать его соответствие ключевым критериям Чикагского консенсуса по лечению злокачественных новообразований брюшины.

Материалы и методы. В 2022–2025 гг. проведен ретроспективный анализ всех пациентов, перенесших циторедуктивные операции (CRS) ± HIPEC в перитонеальном центре Hadassah Medical Moscow. Анализируются организационные ресурсы центра, объем операций, полнота циторедукции (PCI, CC-score), частота и характер послеоперационных осложнений, периоперационная летальность, длительность госпитализации. Полученные показатели сопоставлялись с целевыми ориентирами Чикагского консенсуса. Исследование выполнено в формате оценки внедрения программы на основе логической модели (logic model — based program evaluation).

Результаты. За указанный период выполнено 53 вмешательства (32 CRS; 21 CRS HIPEC), медианный возраст пациентов — 56 лет. Полная циторедукция (CC-0) достигнута у 57% больных, условно полная (CC-0/1) — у 66%. Тяжелые осложнения зарегистрированы у 38% пациентов, наиболее частыми были кишечная непроходимость, несостоятельность анастомоза, внутрибрюшные абсцессы и тромбоз эмболические события. 30-дневная летальность составила 3,8%, 100-дневная — 7,5%. Центр располагает необходимыми ресурсами для безопасного проведения CRS HIPEC: мультидисциплинарной командой специалистов, круглосуточным отделением реанимации и интенсивной терапии, службой переливания компонентов крови, дежурными интервенционными радиологами и хирургической командой с опытом ведения пациентов после обширных циторедуктивных вмешательств

Заключение. Опыт Hadassah Medical Moscow демонстрирует, что в условиях частной медицины возможно создание и успешное функционирование перитонеального центра при полном соответствии ключевым критериям Чикагского консенсуса. Полученные показатели эффективности и безопасности лечения сопоставимы с данными ведущих мировых центров по программе CRS HIPEC. Реализация подобной модели в частном секторе расширяет доступ пациентов к специализированной онкологической помощи без компромисса в безопасности и эффективности лечения.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

Е. Ю. Зорина, А. М. Конова

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: Zorina_EYu@almazovcentre.ru

Цель. Создать алгоритмы проведения дифференциальной диагностики между осложнениями цитостатической терапии и иммуносупрессивной терапии с целью корректного лечения нежелательных явлений у пациентов с трансплантированным сердцем и злокачественными новообразованиями, требующих проведения лекарственной противоопухолевой терапии. Разработать схемы сопроводительной терапии нежелательных явлений с учетом взаимодействия цитостатиков и иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ современных международных руководств и описательных клинических случаев, посвященных лечению онкологических пациентов после трансплантации сердца. В работе использованы данные о взаимодействии цитостатиков

различных групп с препаратами для поддержания постоянной иммуносупрессии.

В исследование были включены пациенты (№ 4), которым проводилась химиотерапия после трансплантации сердца в анамнезе. При наступлении нежелательных явлений — проводилась дифференциальная диагностика для определения причин НЯ. Оценены: уровень колебания в крови иммуносупрессоров, динамика СРБ, показатели ЭКГ, показатели биохимического, клинического, электролитного анализа крови, показатели иммунного статуса.

Результаты. Нейтропения у данной группы пациентов имеет мультифакторный генез, обусловленный как миелосупрессивным действием цитостатиков, так и побочными эффектами иммуносупрессантов (препаратов микофеноловой кислоты, ингибиторов кальциневрина, mTOR-ингибиторов). Пациенты относятся к группе высокого риска по шкалам MASCC и CISNE. Ключевое значение имеет максимально раннее начало эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении (ФН), а также целесообразно использование гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов (Г-КСФ).

Анемия требует активной тактики. Учитывая высокий риск ишемии миокарда трансплантированного сердца, показанием к трансфузии эритроцитарной массы является уже анемия средней степени тяжести.

Тошнота и рвота требуют проведения расширенного дифференциально-диагностического поиска. Их развитие может быть не только следствием химиотерапии, но и проявлением реакции гуморального отторжения или симптомом колебания концентраций иммуносупрессивных препаратов. Минимальный диагностический алгоритм включает срочный контроль уровня иммуносупрессантов, маркеров повреждения миокарда (тропонин, NT-pro-BNP), проведение эхокардиографии.

Заключение. Лечение осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с трансплантированным сердцем требует комплексного подхода, учитывающего влияние иммуносупрессивной терапии и цитостатических препаратов на функцию трансплантированного сердца. Своевременная диагностика и адекватная терапия осложнений имеют ключевое значение для предотвращения развития отторжения трансплантированного сердца. Необходим тщательный мониторинг концентраций иммуносупрессивных препаратов и своевременная коррекция дозировок при развитии осложнений.

ИММУНОТЕРАПИЯ КАК ЕДИНСТВЕННАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ОПЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННОЙ КАРЦИНОМОЙ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И MSI СТАТУСОМ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ С ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Е. Ю. Зорина, А. М. Конова

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: Zorina_EYu@almazovcentre.ru

Цель. Оценить эффективность и безопасность иммунотерапии у пациентов с локализованной карциномой ободочной кишки и MSI статусом на фоне тяжелой кардиоваскулярной патологией с противопоказаниями к хирургическому лечению.

Материалы и методы. Проведен анализ фундаментальных исследований III фазы (KEYNOTE-177, CheckMate-8HW), а также национальных и международных клинических рекомендаций (NCCN, RUSSCO). На основании последних — у пациентов с MSI статусом местно-распространенной аденокарциномой ободочной кишки и тяжелой кардиоваскулярной патологией, при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, определена единственная лечебная опция — иммунотерапия. Противопоказания к хирургическому лечению по сердечно-сосудистой патологии определены в составе мультидисциплинарного кардио-онкоконсилиума. Диагноз местно-распространенной аденокарциномы ободочной кишки подтвержден на основании инструментальных, лабораторных, морфологических методов исследования. Проведен курс иммунотерапии, оценена эффективность лечения. В исследование включены 6 пациентов с локализованной карциномой ободочной кишки и MSI статусом на фоне тяжелой кардиоваскулярной патологии с противопоказаниями к хирургическому лечению. Причиной противопоказаний к последнему являлись: ОИМ в раннем периоде, ОНМК, декомпенсированные клапанные пороки сердца. Каждому пациенту было проведено 9 циклов иммунотерапии по схеме пембролизумаб в монорежиме. При контрольном исследовании — подтвержден полный ответ. За время лечения онкологической патологии проводилась активная терапия.

Результаты. У всех пациентов в исследовании зафиксирован полный ответ.

За время проведения иммунотерапии так же удалось достичь компенсации состояния по сопутствующей патологии.

Заключение. 1. Иммунотерапия локализованных аденокарцином ободочной кишки с MSI статусом может являться надежной лечебной опцией у пациентов с тяжелой кардиоваскулярной патологией с противопоказаниями

к хирургическому лечению. 2. Проведение иммунотерапии у пациентов с локализованной аденокарциномой ободочной кишки с MSI статусом позволяет безопасно отсрочить время до выполнения хирургического лечения для компенсации кардиоваскулярной патологии. 3. Для пациентов с высоким хирургическим риском или функциональной неоперабельностью иммунотерапия является высокоэффективной лечебной альтернативой, позволяющей достичь полного регресса опухоли и отказаться от хирургического лечения.

ПРОВЕДЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е. Ю. Зорина, А. М. Конова

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: Zorina_EYu@almazovcentre.ru

Цель. Разработать алгоритм принятия решений для определения показаний к терапии противоопухолевыми препаратами с учетом профиля кардиотоксичности у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы. Сформирована группа пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, имеющие показания к проведению противоопухолевой лекарственной терапии. Пациенты были разделены по степени снижения ФВ: на группу умеренного снижения от 49% до 40% и группу предельно низкой ФВ ЛЖ — менее 40%. Решение о тактике лечения принималось в составе мультидисциплинарного кардио-онкоконсилиума. Были определены показания к назначению различных групп противоопухолевых лекарственных препаратов у пациентов с учетом профиля кардиотоксичности и степени снижения ФВ ЛЖ. Оценены результаты противоопухолевой лекарственной терапии.

Так же пациенты ранжировались по этапности лечения двух конкурирующих патологий. Были выделены группы пациентов: лечение кардиоваскулярной патологии проводилось параллельно с противоопухолевым лечением и поэтапное лечение конкурирующих патологий. Проводился мониторинг состояния ССС (ЭКГ, ЭХО-ЭКГ, деформация миокарда, тропонин, NT-proBNP, МРТ сердца), корректировка сопроводительной терапии.

Результаты. Из 65 больных из исследования — противоопухолевое лечение смогли получить 61 пациент.

Заключение. Проведение противоопухолевого лечения у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ возможно в условиях стационара с высокоспециализированной кардиологической службой, возможностью кардиохирургического лечения и высокотехнологическим оснащением.

Индивидуализированный кардио-онкологический подход позволяет обеспечить безопасное проведение противоопухолевого лечения с достижением коррекции сердечно-сосудистых параметров, а также создает фундамент для потенциального применения более агрессивных и эффективных схем терапии в случае прогрессирования заболевания, расширяя терапевтические возможности при сохранении приемлемого профиля безопасности.

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОНЕКРОЗА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ И ДЕНОСУМАБОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Н.А. Огнерубов, Л.В. Полякова

Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», Тамбов, Россия
Эл. почта: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель. Оценить частоту заболеваемости остеонекрозом нижней челюсти, ассоциированным с применением бисфосфонатов и деносумаба при солидных злокачественных новообразованиях.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование результатов применения бисфосфонатов и деносумаба у 202 больных, страдающих солидными злокачественными новообразованиями с метастатическим поражением костной системы. В качестве методов медицинской визуализации применяли КТ костей лицевого скелета, ортопантомографию и сцинтиграфию костей скелета.

Результаты. При анализе выявлено 4 случая (2%) остеонекроза нижней челюсти среди 202 пациентов, получающих бисфосфонаты — золендроновую кислоту 4 мг в виде инфузии на протяжении в среднем 31 месяца и деносумаб 120 мг подкожно у 2 больных в течении 1 и 4 года. Из них было 3 мужчин, страдающих раком предстательной железы и 1 женщина с раком молочной железы. У всех пациентов на этапе стадирования были диагностированы множественные поражения костей осевого и вспомогательно-го скелета. Возрастной диапазон — 73–89 лет, в среднем 80,5 лет. Всем больным проводилась химиотерапия доцетакселом, золендроновой кислотой и деносумабом, а также АДТ при раке предстательной железы. Длительность приема антирезорбтивных препаратов у всех пациентов составляла от 2 до 5 лет, в среднем 3,2 года. В 2 случаях при раке предстательной железы после золендроновой кислоты они получали деносумаб на протяжении 1 и 4 года. Клинические проявления в виде боли в области нижней челюсти появились через 2,5 года от начала лечения у 3 пациентов и у 1 — через 4,8 года (после деносумаба),

которые усиливались после введения препарата. 3 больным в амбулаторных условиях было выполнено удаление от 1 до 3 зубов нижней челюсти. В течении 1–2 месяцев после удаления признаков заживления костной раны не наблюдалось. По данным КТ лицевого скелета отмечается нарушение структуры костной ткани, ее порозность, а также отсутствие заживления лунок в области удаленных зубов и наличие секвестров до 2 мм. Установлен остеонекроз нижней челюсти, ассоциированный с антирезорбтивной терапией, 2 стадии. Выполнено хирургическое вмешательство в объеме кюретажа лунок и секвестрэктомия с последующим консервативным лечением. В 1 случае диагностирована 1 стадия с участком оголенной костной ткани с язычной стороны справа, размером 4 × 8 мм.

Заключение. Частота возникновения остеонекроза нижней челюсти у пациентов, получающих бисфосфонаты и деносумаб по поводу метастатического поражения костной системы при солидных новообразованиях встречается редко, составляя 2% по нашим данным, как правило у больных раком предстательной железы. Преобладает 2 стадия. Для лечения остеонекроза применяется как консервативное, так и хирургическое лечение. Практическим врачам необходимо помнить, что длительное применение антирезорбтивной терапии может сопровождаться развитием остеонекроза челюстей.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ТИМУСА И ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ: РИКОШЕТ ИЛИ ВОЗВРАТ БОЛЕЗНИ?

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, М.А. Огнерубова

Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; Федеральная сеть центров ядерной медицины ПЭТ-Технологи, Москва, Россия; ООО «Медторг-сервис», Тамбов, Россия
Эл. почта: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель. Изучить эпидемиологию, диагностику и роль гиперплазии тимуса у больных, получающих химиотерапию по поводу различных злокачественных новообразований.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 265 пациентов с гистологически подтвержденными различными злокачественными новообразованиями обоего пола. Всем проводилась химиотерапия в соответствии с клиническими рекомендациями. Для диагностики выполнялась ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ на томографе Optima PET/CT560 (GE) на этапах лечения и наблюдения при лимфомах, а при солидных опухолях с целью дифференциальной диагностики прогрессирования.

Результаты. Гиперплазия тимуса сопровождается увеличением размеров и его структуры. Согласно полученным данным, гиперплазия тимуса в указанной когорте была вы-

явлена у 19 (7,2%) пациентов, получающих химиотерапию по поводу различных злокачественных новообразований. При лимфомах и солидных опухолях, частота встречаемости составила 3,8% и 3,4% соответственно. Среди них, у 10 была лимфома, а в 9 случаях — солидные опухоли, в том числе 4 рака молочной железы. Возраст колебался от 24 до 56 лет, средний возраст 45,9 года. У пациентов с лимфомами, он составил — 35,3 лет, при диапазоне от 34 до 56 лет. Среди них преобладали женщины — 17, мужчин — 2. Гиперплазия тимуса была диагностирована через 4–12 месяцев по окончании химиотерапии с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. При этом оценивали структуру и анатомическую конфигурацию тимуса, а также величину SUVmax. В подавляющем большинстве у 17 из 19 в превазкулярном пространстве переднего средостения выявлено неоднородной структуры, в 2 случаях мягкотканное образование, V-образной формы, средними размерами 17,4 × 14,6 мм. Величина SUVmax в среднем составила 2,48, колебания 1,98–3,28. У всех пациентов с лимфомами была получена полная клинико-метаболическая ремиссия на протяжении всего периода наблюдения, в среднем, 22 месяца. При солидных новообразованиях в 2 случаях отмечался частичный регресс, у 4 — стабилизация, прогрессирование констатировано в 1 случае.

Заключение. Гиперплазия тимуса развивается у 7,2% пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ является альтернативным методом в диагностике, особенно дифференциальной диагностики, а также выбора персонализированных лечебных опций при гиперплазии тимуса. Развитие гиперплазии тимуса оказывает положительное влияние на эффективность и продолжительность жизни больных. Гиперплазия тимуса — это иммунологический феномен, который развивается после химиотерапии по поводу злокачественных новообразований, свидетельствующий о восстановлении иммунитета. Осведомленность практических врачей позволяет избежать диагностические ошибки при наличии образований в средостении у больных со злокачественными новообразованиями на этапе лечения и диспансерного наблюдения, включая тактику терапии у такой категории пациентов.

■ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

М. Е. Борискова¹, В. Д. Назаров¹, П. А. Панкова¹, И. А. Палтышев¹, А. Н. Швецов¹, Н. Н. Гургенидзе¹, Л. А. Ахметшина², М. Д. Смирнов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; 2. СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: boriskovam@gmail.com

Цель. Исследование клинических и молекулярно-генетических особенностей папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) у детей.

Материалы и методы. В исследовании участвовали пациенты (возраст ≤ 21 год) с гистологически подтвержденным ПРЩЖ, проходившие лечение в отделении хирургической эндокринологии и НИИ детской онкологии и гематологии им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2019–2024 гг. Критерии включения: наличие ПРЩЖ и информированное согласие. Критерии исключения: отказ от исследования. В исследование вошли 16 пациентов (14 девушек, 2 юноши), средний возраст — 19,69 ± 2,09 лет. Пациентам проводились: расчет ИМТ и лабораторные исследования (Са, ПТГ, ТТГ, св. ТЗ, св. Т4, кальцитонин, тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину). УЗИ ЩЖ и лимфоузлов до операции, тонкоигольную аспирационную биопсию с цитологическим исследованием. КТ шеи с контрастом при показаниях. Хирургическое лечение включало гемитиреоидэктомию или тиреоидэктомию без натяжения с нейромониторингом и тимус-сберегающую лимфодиссекцию. После операции из парафиновых блоков с опухолью выделяли ДНК и РНК для молекулярно-генетического анализа. Мутации в генах BRAF V600E, KRAS G12A, G12D, G12R, G12V, G13D, G12C, G12S; NRAS Q61H, Q61L, Q61K, Q61R; HRAS G12V, G13R, Q61R исследовали с наборами Entrogen (США). Мутации TERT C228T, C250T исследовали набором ME012 MRC-Holland (Нидерланды). Транслокации TPM3-NTRK1, NACC2-NTRK2, QKI-NTRK2, ETV6-NTRK3, TRIM24-NTRK2 выявляли ПЦР в реальном времени (ThermoFisher). Транслокации RET и ALK исследовали наборами Entrogen (США).

Результаты. Гистологическое исследование выявило: классический ПРЩЖ (12 случаев), фолликулярный вариант (3) и диффузный склерозирующий (1). Генотипирование выявило мутации V600E в гене BRAF у 4 пациентов. Наличие данной мутации ассоциировалось с большими размерами опухоли. У двух пациентов были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1a), и в период наблюдения отмечался высокий темп роста узла. У двух пациентов были выявлены перестройки NTRK, включая транслокации ETV6-NTRK3 и TPM3-NTRK1. Эти генетические изменения ассоциировались с регионарными метастазами (N1b) и наличием отдаленных метастазов в легкие (M1 (PUL)). Средний ИМТ составил 27,49 ± 4,54 кг/м² (25,07–29,91 кг/м²) 95% ДИ. Послеоперационных осложнений, включая парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз, не зафиксировано.

Заключение. РЩЖ у детей характеризуется уникальными клиничко-морфологическими и молекулярно-биологическими особенностями, отличающими его от аналогичных заболеваний у взрослых. Научные исследования направлены на изучение патогенетических механизмов развития РЩЖ у детей с целью разработки персонализированных подходов. Глубокое понимание этих механизмов имеет важное значение для совершенствования методов диагностики, оптимизации лечебных стратегий и улучшения качества жизни пациентов.

A large grid of small dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of dots.

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small, evenly spaced dots.

malignanttumors.org

