



**НМИЦ
ОНКОЛОГИИ**
им. Н.Н.Блохина

ONCO-ACADEMY

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ
Ф О Р У М**

**ИННОВАЦИОННАЯ
ОНКОЛОГИЯ**

ПОСВЯЩЕН 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
Н.Н. ТРАПЕЗНИКОВА

6 – 9 сентября 2023

**ХИРУРГИЯ
и ОНКОЛОГИЯ**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

inno-onco.ru



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ
И ГЕМАТОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

ПРИГЛАШАЕМ
НА V ЮБИЛЕЙНЫЙ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
Ф О Р У М

ИННОВАЦИОННАЯ

ОНКОЛОГИЯ

4-7 сентября

2024



ONCO-ACADEMY

МАТЕРИАЛЫ

Международного форума
«Инновационная онкология»

6–9 сентября 2023

Москва

СОДЕРЖАНИЕ

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	4
КОЛОПРОКТОЛОГИЯ	7
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	13
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	16
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	19
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	23
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	28
ОНКОМАММОЛОГИЯ	30
ОНКООРТОПЕДИЯ	35
ОНКОУРОЛОГИЯ	38
ОНКОЭНДОСКОПИЯ	44
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	48
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	50
ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	52
ПСИХОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ	54
РАК ЛЕГКОГО	56
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	61
РАЗНОЕ	69

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГЕПАТОБЛАСТОМой

Клют А.С., Рыбакова Д.В., Керимов П.А

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии имени Л.А. Дурнова

Введение. Образования печени у детей могут включать в себя огромное количество нозологических форм, как доброкачественных (1/3 от всех новообразований печени), так и злокачественных. Отдельно можно выделить поражения печени, которые могут имитировать новообразования при проведении дообследования у ребенка. К ним относят такие заболевания, как эхинококкоз и гиперплазия печени. Стандартным доступом при проведении хирургического этапа лечения у детей с гепатобластомой является срединная лапаротомия, однако важно отметить, что за последнее десятилетие все чаще при лечении пациентов применяется лапароскопический доступ.

Цель работы – показать возможность проведения лапароскопического вмешательства у детей с гепатобластомой.

Материалы и методы. В исследование было включено 22 хирургических вмешательства при помощи лапароскопического доступа у детей с опухолью печени начиная с 2008 г.

Результаты. Все проведенные хирургические вмешательства имели R0-статус резекции, более того, в некоторых аспектах лапароскопический доступ имеет больше преимуществ в сравнении со срединной лапаротомией (меньшая кровопотеря, меньшая продолжительность хирургического вмешательства и длительность анестезиологического пособия).

Выводы. На настоящий момент не существует определенных показаний к проведению лапароскопического доступа при лечении детей с гепатобластомой, однако проведенный ретроспективный анализ клинического материала показывает, что данный метод возможен и ничем не уступает открытому методу.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМЫ ЮИНГА У ДЕТЕЙ: ОТ ХИРУРГИИ К ИММУНОТЕРАПИИ

Романцова О.М., Хестанов Д.Б., Горбунова Т.В., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии имени Л.А. Дурнова

Введение. Саркома Юинга (СЮ) – высокозлокачественная опухоль детей и подростков, с одинаковой частотой поражающая кости и мягкие ткани. Происхождение СЮ является предметом многочисленных дискуссий. Дифференциальная диагностика сложна и требует проведения полного спектра иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Прогностическое значение внескелетной и костной СЮ в условиях современных протоколов химиотерапии не известно и требует дополнительного анализа. В основе терапии СЮ лежат результаты крупных мультицентровых международных исследований, которые показали, что лечение СЮ должно быть комплексным.

Цель исследования – сравнительный анализ клинических характеристик, подходов в терапии и исходов заболевания у пациентов с внескелетной и костной локализацией СЮ, а также анализ подходов в терапии, поиск путей преодоления резистентности к химиопрепаратам и определение неблагоприятных факторов прогноза.

Материалы и методы. В исследование вошли 330 пациентов с подтвержденным диагнозом «саркома Юинга», получавших лечение с 2008 по 2022 г. У 280 (84,85 %) пациентов – первичная костная локализация (группа костной саркомы Юинга (КСЮ)), у 50 (15,15 %) пациентов – мягкотканная локализация (группа внескелетной саркомы Юинга (ВССЮ)). Нами проведен сравнительный анализ показателей выживаемости при первичной локализации опухоли в области костей и мягких тканей. Среднее время наблюдения за больными составило $48,6 \pm 38,4$ мес (от 0,5 до 230 мес, медиана – 35,5 мес). Все пациенты получали лечение по протоколам, проводимым в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова: ММСЮ-99, СЮ-2017. Сбор данных завершен 30 ноября 2022 г. Показатели общей выживаемости рассчитывали с использованием методики Каплана–Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность

различий выживаемости рассчитывали по log-rank test. Для выявления влияния факторов на выживаемость проводили регрессионный анализ Кокса.

Результаты. По сравнению с КСЮ при ВССЮ опухоль наиболее часто располагалась в области аксиального скелета и висцеральных органов (24,0 против 56 %; $p < 0,001$), в гендерном соотношении мальчики преобладали в обеих группах сравнения. Девочки были статистически значимо младше мальчиков ($p = 0,003$) в обеих группах. Пациенты с КСЮ были старше по сравнению с теми, у которых была выявлена ВССЮ ($p = 0,0005$). Диссеминированная форма заболевания – при КСЮ – 110 (39,3 %) пациентов, при ВССЮ – 15 (30,0 %). Среднее время наблюдения у всех пациентов – $48,6 \pm 38,4$ мес, при КСЮ – $50,1 \pm 39,6$ мес, при ВССЮ – $40,3 \pm 29,1$ мес. Нами не получено достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости локализованных форм КСЮ и ВССЮ (79 и 78,5 % соответственно, $p = 0,000001$), медиана общей выживаемости (ОВ) в данных группах не была достигнута. ОВ пациентов с диссеминированными стадиями КСЮ и ВССЮ была статистически значимо ниже, чем в группе локализованных форм. При этом 5-летняя ОВ составила 41,2 и 40,6 % ($p = 0,000001$), медиана ОВ – 46,9 и 28,4 мес соответственно. Различия 5-летней ВБП для КСЮ составили 71,6 vs 32,4 % ($p = 0,00001$), для ВССЮ – 75,6 vs 44,9 % ($p = 0,036$). При диссеминированной стадии КСЮ в 50 % случаев выявлено прогрессирование/рецидив через 21,1 мес, при ВССЮ – через 20,3 мес.

Выводы. Нами выделены факторы неблагоприятного прогноза: более старший возраст, стадия заболевания, объем первичной опухоли более 200 мл³ и длина более 8 см, проведение ЛТ в программе лечения или комбинированного лечения, локализация в области осевого скелета при КСЮ, стадия заболевания, объем первичной опухоли, а также диссеминация процесса при ВССЮ. С целью определения стратификации группы риска и прогноза необходим дополнительный анализ ключевых геномных характеристик. Применение иммунотерапии анти-GD2 антителом динутуксимаб-бета у пациентов с рецидивным и рефрактерным течением саркомы Юинга, возможно, поможет в преодолении резистентности к химиотерапии и требует дальнейших мультицентровых исследований.

НОДУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА С ЛИМФОЦИТАРНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ У ДЕТЕЙ. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОАРХИТЕКТУРНЫХ ПАТТЕРНОВ

Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В.,
Коновалов Д.М.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП) – это редкая В-клеточная лимфома, которая характеризуется индолентным течением с частым развитием рецидивов. Ввиду редкости заболевания на сегодняшний день существует достаточно небольшое количество работ, посвященных изучению факторов риска неблагоприятного клинического течения НЛХЛП. Одним из таких факторов может стать иммуноархитектурный паттерн, который определяется при гистологическом исследовании.

Цель работы – сравнить частоту развития прогрессии, рецидива и смерти среди детей с НЛХЛП в зависимости от иммуноархитектурного паттерна.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 70 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (стадия I–II – $n = 49$, 70 %, стадия III–IV – $n = 21$, 30 %; м – 56, ж – 14; медиана возраста – 10 лет), которые с учетом гистологической картины были разделены на две группы: типичные паттерны (A и B – $n = 28$, 40 %) и атипичные паттерны (C, D, E, F – $n = 42$, 60 %). Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась от момента начала лечения до даты развития прогрессии, рецидива, смерти или последнего дня наблюдения. Кривые выживаемости были построены методом Каплана–Майера с дальнейшей оценкой методом log-rank.

Результаты. При медиане наблюдения 41 мес (1–110 мес) в группе пациентов с типичными паттернами было выявлено 3 (10,7 %) случая развития рецидива, в группе пациентов с атипичными паттернами – 2 (4,8 %) случая развития прогрессии, 8 (19,1 %) случаев развития рецидива и 2 (4,8 %) случая смерти. При сравнении БСВ в группах пациентов с типичными и атипичными паттернами были получены статистически значимые различия, $p = 0,028$.

Выводы. Среди пациентов с атипичными паттернами была отмечена более высокая частота развития неблагоприятного события: прогрессии, рецидива, смерти. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения иммуноархитектурных паттернов НЛХЛП с целью возможного включения их в стратификационную шкалу риска, которая на сегодняшний день отсутствует.

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ У ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ НА ФОНЕ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ

Филин А.В., Метелин А.В., Казакова О.В.,
Бабаян А.А., Галян Т.Н.

Российский научный центр хирургии имени академика
Б.В. Петровского

Введение. Общее количество публикаций, посвященных протезированию нижней полой вены (НПВ) при резекциях или трансплантациях печени у детей, крайне мало, и до настоящего времени, даже с учетом значительного опыта протезирования у взрослых, не определен «золотой стандарт» при выборе в пользу различных вариантов гомографтов или синтетических протезов. Однако среди последних предпочтения отданы в пользу протезов из ПТФЭ.

Цель работы – оценить особенности и результаты реконструкции НПВ синтетическими протезами при ее опухолевой инвазии у детей с гепатобластомой (ГБ).

Материалы и методы. За период с апреля 2009 г. по июнь 2022 г. в отделении пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского оперированы 132 ребенка с ГБ. В 78 % ($n = 103$) наблюдений выполнена анатомическая резекция печени, в 22 % ($n = 29$) – трансплантация фрагментов печени от живых родственных доноров. В соответствии с общепринятым определением расширенных резекций печени мы относим к ним трисекторэктомии, а также гемигепатэктомии с сегментэктомией из прилежащего сектора контралатеральной доли. Из общего числа органосохраняющих операций у детей с ГБ расширенные резекции выполнены в 63 % ($n = 65$) наблюдений. Макрососудистая инвазия с опухолевым тромбозом НПВ на этапе предоперационного обследования диагностирована у 5 пациентов с ГБ. Протезирование НПВ выполнено 4 пациентам в возрасте от 21 до 136 мес (медиана – 29 мес). Два пациента перенесли органосохраняющие операции, двум пациентам выполнена трансплантация печени.

Результаты. Диаметры синтетических протезов в наших наблюдениях составили 15, 20 и 10 мм. Полная окклюзия синтетического протеза, причиной которой могла стать его деформация, диагностирована в наблюдении № 1. В двух других случаях использования протезов из ПТФЭ в сроки 38 и 30 мес после операции подтверждена их проходимость при наличии неокклюзирующего пристеночного тромбоза без тенденции к динамической прогрессии. У одного пациента для протезирования использована трубка из ксеноперикарда. На фоне ее сдавления трансплантатом и деформации к 5-му месяцу отмечено развитие неокклюзирующего тромбоза. Ни в одном из наблюдений представленной серии не было зарегистрировано случаев тромбоза легочной артерии. Всем пациентам проводили антикоагулянтную терапию.

На момент написания статьи у 3 выживших пациентов регистрируется нормальная функция резецированной или трансплантированной печени и отсутствуют какие-либо клинико-лабораторные проявления нарушений венозного оттока от почек и нижних конечностей.

Выводы. Хорошие отдаленные результаты без признаков рецидива или прогрессии первичного онкологического заболевания в представленной нами серии наблюдений пациентов с ГБ свидетельствуют об эффективности стратегии, предполагающей резекцию или трансплантацию печени *en-block* с НПВ при ее макрососудистой инвазии. Даже при распространении тромба в полость правого предсердия мультидисциплинарная команда специалистов экспертных центров обеспечивает проведение симультанной операции с радикальным удалением опухоли. Особое внимание необходимо уделять устранению факторов риска деформации протеза. Несмотря на выявленные пристеночные тромбозы протезов из ПТФЭ, длительный динамический контроль демонстрирует их проходимость в объеме физиологических потребностей венозного оттока от почек и нижних конечностей. Более объективная оценка предпочтений в использовании различных сосудистых протезов и выборе протокола антикоагулянтной терапии может быть дана по мере накопления опыта и на основании анализа большего количества наблюдений.

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ I–III СТАДИИ С D2- И D3-ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ С ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИЕЙ

Авдеенко В.А., Невольских А.А., Михалёва Ю.Ю.,
Почуев Т.П., Петров Л.О., Иванов С.А.

Медицинский радиологический научный центр имени
А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России

Введение. Классическим подходом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями правой половины ободочной кишки является выполнение мезоколонэктомии с высоким лигированием магистральных сосудов. При этом объем лимфодиссекции (ЛД) и уровень пересечения магистральных сосудов до конца не определены. При европейском подходе (D2 ЛД) допустимым считается лигирование сосудов на расстоянии 1 см от основания. В азиатских странах всем пациентам с II–III стадией рекомендуется выполнение D3 ЛД, под которой подразумевается удаление лимфатических узлов (ЛУ) по передней поверхности верхней брыжеечной вены с лигированием сосудов в основании.

Цель работы – провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения с D2- и D3-лимфодиссекцией у больных с аденокарциномой правой половины ободочной кишки I–III стадии с применением методики псевдорандомизации.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2018 по 2023 г. лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия была выполнена 174 больным с аденокарциномами правой половины ободочной кишки I–III стадии: 106 – с D2 ЛД, 68 – с D3 ЛД. Для адекватного сравнения групп была применена методика псевдорандомизации. При помощи логистической регрессии для каждого пациента был получен новый числовой параметр, по которому каждому пациенту из группы с D3 ЛД подбирали пациента с D2 ЛД ($n = 68$). В результате псевдорандомизации группы стали сопоставимы по полу (мужчины/женщины в группах D2- и D3-диссекций – 27/41), возрасту (медиана 65 лет), индексу массы тела ($28,2 \text{ кг/м}^2$ ($16,7\text{--}38,1$) и $27,6 \text{ кг/м}^2$ ($18,0\text{--}42,2$), $p = 0,251$), локализации опухоли (слепая кишка – 36,8 % в обеих группах, восходящая – 38,2 и 41,2 %, печеночный изгиб – 11,8

и 13,2 %, поперечная ободочная кишка – 13,2 и 8,8 % пациентов соответственно, $p = 0,865$) и патоморфологической стадии заболевания (I – 20,6 и 10,3 %, II – по 41,2% в группах, III – 38,2 и 48,5 %; $p = 0,206$).

Результаты. Медиана длительности хирургического вмешательства была выше в группе с D3 ЛД – 150 и 213 мин ($p < 0,001$). Медиана объема кровопотери составила 100 мл в обеих группах ($p = 0,418$). Конверсия доступа была выполнена у 4 (5,9 %) пациентов в группе с D2 ЛД и у 1 (1,5 %) – в группе D3 ЛД ($p = 0,367$). Медиана отделяемого по дренажу на 2-е сутки в обеих группах составила 50 мл ($p = 0,429$), при этом в группе D2 и D3 ЛД дренаж удаляли на 3-и (1–7-е) и 4-е (1–15-е) сутки соответственно ($p = 0,094$). Статистически значимые различия наблюдали по времени отхождения газов (медиана – 2 (1–4) и 3 (1–9) сут соответственно; $p = 0,042$). Однако медиана отхождения стула составила 4 сут в обеих группах ($p = 0,552$). Также не отмечено различий в медиане длительности пребывания больных на койке после операции (6 дней в группах; $p = 0,369$). Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo составила 23,5 и 22,1 % в группе с D2 и D3 ЛД соответственно ($p = 0,999$). При этом осложнения III–V степени возникли у 2 (2,9 %) пациентов в одной и другой группах ($p = 0,999$). При патоморфологической оценке удаленного препарата медианы длины препарата и протяженности опухоли составили 31 (19–88) см и 33 (18–70) см ($p = 0,343$), 4 (1,5–10) см и 5 (2–11) см ($p = 0,052$) в группах с D2 и D3 ЛД соответственно. Медиана количества исследованных ЛУ была достоверно выше в группе с D3 ЛД (14 (1–52) и 19 (3–59) соответственно, $p < 0,001$), при этом медиана пораженных ЛУ была одинаковой (3 в обеих группах, $p = 0,560$). Поражение апикальных ЛУ после правосторонней гемиколэктомии с ЛД в объеме D3 было установлено в 2 (2,9 %) случаях. При медиане наблюдения 24,5 (1–65) мес в группе D2 ЛД и 17 (1–63) мес в группе D3 ЛД ($p = 0,012$) местные рецидивы не были установлены ни в одном случае, а отдаленные метастазы в 2 раза чаще регистрировали у больных с D2 ЛД – (10 (14,7 %) и 6 (8,8 %), $p = 0,426$). Показатели общей и безрецидивной выживаемости составили соответственно $91,6 \pm 3,6$ и $91,9 \pm 4,7$ % ($p = 0,423$) и $76,2 \pm 6,1$ и $84,0 \pm 6,0$ % ($p = 0,210$).

Выводы. Правосторонняя гемиколэктомия с ЛД D3 – технически сложная операция, требующая большего количества времени для выполнения, а также значительного хирургического опыта. Частота поражения апикальных ЛУ после правосторонней гемиколэктомии

с ЛД в объеме D3 в нашем исследовании составила 2,9 %. Необходимо дальнейшее изучение данного метода в рамках проспективных клинических исследований.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Акопян А.А., Атрощенко А.О., Лебедев И.С., Сажин А.В., Далгатов К.Д., Базиян Ю.К., Фирсов Д.В.

Московский многопрофильный медицинский центр «Коммунарка»

Введение. Согласно литературным данным, частота выявляемости пациентов с колоректальным раком (КРР) увеличилась на 28 % за последние 40 лет, при этом 43 % случаев выявления КРР диагностируют у лиц старше 75 лет. Проведение радикальных онкологических операций в адекватном объеме пациентам старческого возраста становится возможным благодаря интегрированному подходу к подготовке пациентов, а также возможности проведения комбинированного, безопасного анестезиологического пособия современного уровня с соблюдением принципов ERAS-протокола.

Цель работы – оценка непосредственных результатов радикального хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком.

Материалы и методы. Был проведен анализ результатов планового хирургического лечения пациентов с колоректальным раком пожилого и старческого возраста в условиях высокопотокового онкологического центра за период с января по июль 2023 г. Всего за данный период были радикально прооперированы 426 пациентов, из них 79 пациентов в возрасте от 75 до 87 лет составили группу исследования, средний возраст $79,5 \pm 6,8$ года, 42 пациента были старше 80 лет. 33 (43,9 %) пациента имели II стадию заболевания, у 25 (31,6 %) пациентов была III стадия, у 21 (26,6 %) пациента имелась I стадия, с IV стадией пациенты в исследование не включались.

Результаты. Профиль коморбидной патологии включал в себя наличие ХСН 2–3 ст. по NYHA (19,5 %), постинфарктный кардиосклероз (7,3 %), хроническую почечную недостаточность 1–3 ст. (7,3 %). Показатель индекса Charlson составил в 9 случаях (12,1 %) 5 баллов, в 19 случаях (24,3 %) – 6 баллов, в 51 случае (63,4 %) ≥ 7 баллов. Пациентам по показаниям проводилась предоперационная подготовка, включающая в себя коррекцию нутритивного статуса, анемии, коагулопатии и других параметров. Анестезиологическое пособие проводилось с соблюдением принципов мультимодальной анальгезии, контроля гипотонии и гипотермии. Объемы

хирургического вмешательства включали в себя выполнение резекций прямой кишки с тотальной либо парциальной мезоректумэктомией с лимфодиссекцией D2 (19,5 %), резекций сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D2 (17 %), левосторонних гемиколэктомий с лимфодиссекцией D2 (12,1 %), правосторонних и по показаниям расширенных правосторонних гемиколэктомий (46,3 %). Послеоперационный период проводился с соблюдением принципов ранней активизации, раннего удаления катетеров и дренажей либо отказа от них и раннего энтерального питания. Осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось у 8 (10,2 %) пациентов. Характер осложнений по критериям Clavien–Dindo: II степень – 1 наблюдение (тромбоз глубоких вен голени), IIIa степень – 2 наблюдения (несостоятельность анастомоза), IIIb степень – 3 наблюдения (травма левого мочеточника, ущемленная п/о вентральная грыжа и внутрибрюшное кровотечение), V степень (смерть) – 2 наблюдения (в 1 случае несостоятельность анастомоза с развитием перитонита и в 1 случае пневмония с развитием пульмонального сепсиса и полиорганной недостаточности). Летальность составила 2,53 %. Средний койко-день – $10,0 \pm 1,03$.

Выводы. Выполнение радикальных онкологических операций в адекватном объеме у лиц пожилого и старческого возраста достоверно не привело к увеличению частоты послеоперационных осложнений, летальности и длительности стационарного лечения по сравнению с литературными данными и может проводиться при условии обеспечения адекватного и безопасного анестезиологического пособия, соблюдения мультидисциплинарного подхода и принципов ранней реабилитации.

МЕТАБОЛИЗМ В НОРМАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Багрянцев М.В., Рябков М.Г., Логинова М.М., Бадриев Г.Б., Ширманова М.В., Карабут М.М., Киселева Е.Б.

Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, Приволжский исследовательский медицинский университет

Введение. Изучение слизистой оболочки толстой кишки, не затронутой патологическим процессом, необходимо для понимания природы функциональных пострезекционных нарушений у пациентов, прооперированных по поводу колоректального рака (КРР). Данных об энергетическом обмене в участках кишки, локализованных вне пораженного опухолью сегмента, в настоящее время недостаточно. Технология флуоресцентного время-разрешенного макроимиджинга (макро-FLIM) способна решить эту диагностическую задачу, однако ранее такие исследования не проводились.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Беленькая Я.В., Гордеев С.С., Мамедли З.З.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Дефицит доказательных данных в литературе относительно эффективности проведения химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных с плоскоклеточным раком прямой кишки (пРПК) делает актуальным дальнейшее изучение этой темы.

Цель исследования – оценка эффективности применения ХЛТ у пациентов с пРПК в сравнении с пациентами с аденокарциномой прямой кишки и с плоскоклеточным раком анального канала (пРАК).

Материалы и методы. Наша работа основана на анализе базы данных медицинских записей пациентов с кодом МКБ-Х С20 и МКБ-О 8070/3, 8070/3.1, 80703 за 2010–2022 гг., полученной из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследуемую группу включили пациентов с пРПК, которым проводили ХЛТ на 1-м этапе. Методом псевдорандомизации 1:2 с учетом пола, возраста, сN, степени дифференцировки и размера опухоли были подобраны группы пациентов с аденокарциномой прямой кишки и пРАК. Оцениваемыми параметрами были 3-летняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, частота полного клинического ответа и частота полного клинического или морфологического ответа через 6 мес, частота развития рецидивов, возникновения метастазов, проведения операции.

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

Цель работы – изучить особенности метаболизма в слизистой оболочке толстой кишки, расположенной за пределами тканей, пораженных патологическим процессом, у пациентов с КРР и полипами, используя метод макро-FLIM.

Материалы и методы. Объект исследования – слизистая оболочка толстой кишки у 59 пациентов с КРР I–IV стадий. В качестве контроля исследована слизистая оболочка той же локализации у 22 пациентов с полипами толстой кишки. Предмет исследования – метаболизм тканей, оцениваемый по параметру средневзвешенного времени жизни автофлуоресценции восстановленного никотинамиддинуклеотид (фосфата) НАД(Ф)Н (tm). Исследование выполнено на конфокальном FLIM макросканере (Becker & Hickl, Германия). Среди включенных в исследование пациентов мужчин было 45 (55,6 %), женщин – 36 (44,4 %); медиана возраста – 67 [61; 74] лет. У пациентов с КРР в 10 случаях опухоль локализовалась в правых отделах ободочной кишки, в 9 случаях – в поперечно-ободочной кишке, в 23 случаях – в сигмовидной кишке, в 17 случаях – в прямой кишке. У 18 пациентов полипы локализовались в левых отделах, у 4 пациентов – в правых. Послеоперационные образцы забирались проксимальнее либо дистальнее опухоли на расстоянии не менее 10 см от ее края.

Результаты. У пациентов с доброкачественными полипами толстой кишки Me [Q1; Q3] показателя tm составила 1,3 [1,2; 1,5] нс. У пациентов с I стадией развития КРР – 1,4 [1,3; 1,6] нс. У пациентов с II стадией КРР медианное значение tm – 1,3 [1,1; 1,4] нс. При III стадии показатель tm составил 1,4 [1,3; 1,6] нс, при IV стадии КРР – 1,6 [1,4; 1,8] нс. При множественном сравнении групп выявлены достоверные различия между группами (критерий Краскела–Уоллеса, $p = 0,037$). Попарное сравнение показателя tm выявило его статистически значимое увеличение в группе пациентов с IV стадией развития КРР относительно пациентов с II стадией развития КРР и в сравнении с данным показателем у пациентов с доброкачественными полипами суммарно на 24,6 % ($p = 0,028$). Показатели tm у пациентов с ранними стадиями развития КРР и у пациентов с полипами статистически значимо не отличались.

Выводы. У пациентов с IV стадией КРР выявлен максимальный показатель средневзвешенного времени жизни флуоресценции (tm) НАД(Ф)Н. Активность аэробного энергообмена у пациентов с IV стадией развития опухоли повышается на 24,6 % ($p = 0,028$) относительно пациентов с более ранними стадиями развития заболевания и с полипами толстой кишки, что обусловлено инвазией опухоли и ассоциированным с ней иммунопалительным ответом. Активизация энергетического обмена и его истощение в тканях слизистой оболочки, расположенной вне патологического очага, могут быть предикторами диареи у пациентов после резекции участка толстой кишки. Работа проведена при поддержке гранта РФ № 19-75-10096.

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

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Загидуллина А.А., Гордеев С.С.

*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России*

Введение. Перстневидноклеточный рак толстой кишки (ПРПК) – редкое злокачественное новообразование с неблагоприятным прогнозом. В научной литературе доступно лишь малое число серий клинических наблюдений.

Цель работы. В нашем исследовании мы постарались оценить эффективность химиотерапии (ХТ) 1-й линии у пациентов с ПРПК.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПРПК, проходивших лечение в НИИ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2020 г. Основными оцениваемыми параметрами были общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты. В исследуемую группу было включено 76 пациентов: 31 пациент с исходно метастатическим ПРПК или получавших только паллиативную ХТ; у 45 пациентов развилось прогрессирование ПРПК, потребовавшее системного лечения. Большинство пациентов получали ХТ 1-й линии по схеме CAPOX – 26 (34,2 %), реже проводилась FOLFIRI – 7 (9,2 %), FOLFIRI + бевацизумаб – 2 (2,6 %); FOLFOXIRI – 1 (1,3 %), FOLFOXIRI + бевацизумаб – 2 (2,6 %), другие схемы – 3 (3,9 %). Медиана

наблюдения пациентов с метастатическим ПРПК составила 62,6 мес.

Выводы. Медиана ОВ у данной группы пациентов остается крайне низкой, актуально проведение новых клинических исследований.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ НА ФОНЕ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

**Костромицкий Д.Н., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С.,
Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А.**

*Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук*

Введение. Современные медицинские возможности в плане хирургического и химиотерапевтического лечения больных метастатическим колоректальным раком позволяют добиться высоких показателей общей выживаемости, а в ряде случаев и излечения. Однако на пути достижения хороших результатов в долгосрочной перспективе больных практически отсутствуют данные о показателях качества жизни (КЖ), которое является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости.

Цель работы – изучить динамику показателей КЖ у больных метастатическим колоректальным раком при проведении индукционной химиотерапии.

Материалы и методы. С 2021 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ выполняется проспективное исследование, в которое было включено 30 больных колоректальным раком с изолированным поражением печени. В рамках комбинированного лечения всем больным проводились 3 курса индукционной химиотерапии FOLFOXIRI с последующей симультанной радикальной операцией на первичном очаге и метастазах в печени. С целью оценки КЖ больных до и после индукционной химиотерапии использовались опросники Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-CR29 и EORTC QLQ-C30.

Результаты. До начала лечения EORTC QLQ-CR29 частота стула (SF) – 29,3 балла, кровь/слизь в стуле (BMS) – 21,5 балла, абдоминальные боли (AP) – 41,3 балла и дижурия (DY) – 14,6 балла. При анализе опросника EORTC QLQ-C30 общий статус здоровья (QoL) у больных раком прямой кишки составил 57 баллов, физическое функционирование (PF) – 75,1 балла, эмоциональное (EF) – 48,8 балла и социальное (SF) – 70,4 балла. Непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась по шкале RECIST 1.1, и во всех случаях отмечен частичный регресс первичной опухоли (100 %), а у 3 (10 %) больных зафиксирован полный клинико-рентгенологический

регресс метастазов в печени. После завершения предоперационной химиотерапии отмечено, что общий статус здоровья повысился до 75,4 балла; физическое, эмоциональное и социальное функционирование – до 86,1, 85,2 и 83,5 балла соответственно. Параллельно с этим зафиксировано уменьшение симптомов заболевания: частота стула снизилась до 9,3 балла, кровь/слизь в стуле – 11,5, абдоминальные боли – 10,8 и дизурия – 2,9. При этом по таким показателям, как общий статус здоровья, эмоциональное функционирование, частота стула и абдоминальные боли, получены достоверные отличия относительно данных до начала лечения ($p < 0,05$).

Выводы. Индукционная химиотерапия при метастатическом колоректальном раке оказывает выраженное повреждающее действие на опухоль, что позволяет улучшить КЖ больных. Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки».

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ СРЕДНЕ- И ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА

Кочкина С.О., Мамедли З.З., Темирсултанова Х.Р.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Введение. Неоадьювантная химиотерапия – достаточно новый подход в лечении рака прямой кишки. Применение НАХТ без лучевой терапии (ЛТ) не входит в клинические рекомендации из-за недостатка данных об эффективности локорегионарного контроля в условиях отсутствия ЛТ. Однако при тщательном отборе пациентов эти риски возможно минимизировать.

Цель работы – изучить безопасность и эффективность НАХТ у больных резектабельным раком прямой кишки средне- и верхнеампулярного отделов с неблагоприятными факторами прогноза.

Материалы и методы. В ретроспективном клиническом исследовании в исследуемой группе пациентам в неоадьювантном режиме проводилось 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CAPOX с последующим хирургическим вмешательством и 4 курсами адьювантной ПХТ по схеме CAPOX за период с 2016 по 2020 г. Пациенты контрольной группы были последовательно отобраны по принципу «случай – контроль» из базы данных на основе соответствия по полу, возрасту, баллам Американского общества анестезиологов (ASA), расположению опухоли в верхне- или среднеампулярном отделе прямой кишки

и клинической стадии. Материал для контрольной группы был собран из данных архива клиники за период с 2005 по 2020 г. Пациентам в контрольной группе проводили курс предоперационной лучевой терапии РД 5 Гр, СД 25 Гр, затем проводили хирургическое лечение после 6 нед. Адьювантную химиотерапию назначали по схеме CAPOX в течение 3–6 мес согласно клиническим рекомендациям.

Результаты. В каждую группу были включены по 117 пациентов. 114 (97,4 %) пациентов в группе НАХТ завершили все 4 курса химиотерапии. У 12 (10,3 %) пациентов в группе НАХТ и у 11 (9,4 %) пациентов в контрольной группе ($p = 0,83$) отмечен полный патологический ответ (pCR). Медиана наблюдения для обеих групп составила 36,2 мес. За данный период в контрольной группе было выявлено 2 локальных рецидива, что составляло 1,7 %, в исследуемой группе число локальных рецидивов составило 3 (2,6 %) ($p = 0,573$). При анализе отдаленного метастазирования была получена тенденция к статистической достоверности, так, в контрольной группе отдаленные метастазы были диагностированы у 17,9 % больных, а в исследуемой группе – у 11,1 % больных ($p = 0,056$). Трехлетняя общая выживаемость составила 95,0 и 88,2 % ($p = 0,026$), а 3-летняя БРВ – 88,8 и 87,4 % соответственно ($p = 0,580$).

Выводы. НАХТ является перспективным вариантом лечения для больных раком прямой кишки с неблагоприятными прогностическими факторами. При отсутствии дополнительных рисков, высокой степени завершения адьювантного лечения и отсутствии поздних эффектов лучевой терапии НАХТ может быть предпочтительным видом лечения для больных резектабельным раком прямой кишки средне- и верхнеампулярного отделов.

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

Лукмонов С.Н., Гордеев С.С., Мамедли З.З., Садыков А.Ж.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Введение. Необходимость предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки остается предметом обсуждений, что делает актуальным дальнейшее изучение этой темы.

Цель работы – изучить роль предоперационного лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Материалы и методы. Ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого были проанализированы данные историй болезни больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих»

и Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера за период с 2007 по 2020 г. Пациенты были разделены на 3 группы: группа лучевой терапии (5 × 5 Гр), группа неoadъювантной химиотерапии (пациенты получали 4 курса XELOX до операции) и хирургическая. Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). Также оценивали 3-летнюю общую выживаемость (ОВ), частоту послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности, резекций в объеме R0.

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

Выводы. В нашем исследовании не было получено достоверных различий в результатах лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки в зависимости от

вида предоперационного лечения. Целесообразно рассматривать хирургическое лечение на первом этапе у большинства пациентов данной группы.

ОЦЕНКА ВАЖНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РПК

Сейдинович А., Гордеев С.С.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Введение. Нейроэндокринный рак (НЭР) прямой кишки – редкое и агрессивное злокачественное новообразование. Не существует стандартных рекомендаций по лечению. Операции часто завершаются формированием временной или постоянной колостомы. Высока вероятность быстрой диссеминации.

Цель работы – оценка необходимости удаления первичной опухоли при неметастатическом нейроэндокринном РПК.

Материалы и методы. Ретроспективное изучение историй болезни пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2020 г. по поводу неметастатического НЭР толстой кишки. Основным анализируемым параметром была общая выживаемость.

Результаты. В исследование включено 17 пациентов: 8 (47,0 %) лечение начато с ЛТ или ХЛТ, хирургическое лечение не проводили; 9 (53,0 %) пациентам лечение начинали с удаления первичной опухоли. В нехирургической группе: а) ХТ по следующим схемам: EP (3 пациента), FOLFIRI (1 пациент), иринотекан с цисплатином (1 пациент); б) ХЛТ (у 1 пациента совместно с ЛТ РОД 4 Гр, СОД 40 Гр была проведена ХТ цисплатином 40 мг/м² 1 р/нед 4 курса); в) ЛТ с паллиативной целью (4 фракции по 5 Гр; умер через 5,5 мес); г) один пациент отказался от лечения (умер через 3,7 мес). Группы были сопоставимы по исходной стадии процесса (IIВ–IIIВ в нехирургической группе; IIА–IIIВ в хирургической группе, $p = 0,424$), локализации (анальный канал, ниже- и среднеампулярный отделы прямой кишки в нехирургической группе и анальный канал, ниже-, средне- и верхнеампулярный отделы прямой кишки в хирургической группе, $p = 0,074$), возрасту (46–77 лет в хирургической группе, 33–69 лет в нехирургической группе, $p = 0,258$). Медиана ОВ составила 11,8 мес (95% ДИ 4,9–18,7 мес) в нехирургической группе и 25,0 мес (95% ДИ 10,9–39,1 мес) в хирургической группе ($p = 0,229$).

Выводы. Использование оперативного лечения играет незначительную роль в лечении НЭР прямой кишки. Учитывая потенциально калечащий характер подобных операций, целесообразно селективно подходить к их проведению и рассматривать возможность нехирургических методов лечения на 1-м этапе.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ГОРТАНИ

**Андреева О.В., Мошуров И.П., Коротких Н.В., Андреев В.А.,
Стикина С.А., Мануковская О.В., Коростелева В.А.**

*Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко*

Введение. Ежедневно рак гортани диагностируется у 500 пациентов мире, 49 пациентам этот диагноз ежедневно ставится в России. Рак гортани чаще встречается у мужчин 40–60 лет. Прогноз выживаемости напрямую зависит от стадии выявления новообразования и его локализации. Если опухоль выявлена на I стадии, 5-летняя выживаемость составляет 85 %, на II – 70 %, на III – 60 %, на IV стадии она уменьшается до 20 %. Развитие рецидивов рака гортани после специализированного лечения, как правило, происходит на фоне выраженных структурных изменений тканей после комбинированного лечения, что определяет сложности выявления прогрессирования злокачественного новообразования.

Цель работы – оценить возможности использования ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении рецидивов рака гортани после радикального лечения. Год от года возрастает разрешающая способность ультразвуковой аппаратуры, и это может давать возможность улучшать пространственное и контрастное изображение изучаемых органов и тканей с помощью современных преобразователей. Использование технологий тканевой гармоник, цветового доплеровского и энергетического картирования оказывает неоценимую помощь в постановке диагноза, в том числе в процессе мониторинга пациентов после радикального лечения рака гортани.

Материалы и методы. С подозрением на рецидив рака гортани УЗИ было выполнено 35 пациентам (сканер Hitachi Aloka ARIETTA V70, линейный датчик 3–13 МГц). Пациентам со стадиями T1, T2 (69 %) проводилось оперативное лечение, лучевая терапия. Больным со стадиями T3, T4 (31 %) применялось оперативное лечение, лучевая и химиолучевая терапия по индивидуальному плану. В качестве оперативного пособия 23 больным была выполнена резекция гортани, 12 больным – ларингэктомия. Диагностический мониторинг на предмет выявления рецидива рака гортани включал в себя

несколько этапов: выявление и оценка рецидивной опухоли (клинический осмотр, УЗИ мягких тканей и органов шеи); оценка состояния лимфатического коллектора (УЗИ). МРТ (РКТ) структур шеи выполняли для детализации поражения оставшихся структур гортани, мягких тканей и лимфатических узлов шеи, при подозрении на инвазию опухоли в сосуды шеи. Все выявленные новообразования, изменения в лимфатических узлах подвергались обязательному гистологическому исследованию.

Результаты. Проведение ультразвукового исследования в указанной группе наблюдения дало возможность своевременно заподозрить рецидив заболевания – во время диспансеризации выявляли наличие патологического очага, определяли его размеры, расположение в паратрахеальной клетчатке, оценивали наличие инфильтрации окружающих органов. Это давало возможность проводить первичную дифференциальную диагностику с рубцовыми изменениями тканей в области проведенного ранее лечения. С помощью эхографии во время амбулаторного приема врач-исследователь имел возможность оценить распространенность процесса в мягких тканях шеи и вовлеченность в процесс неоперированной половины гортани, пластинок хрящей. Проведение УЗИ обеспечивало проведение общедоступного, не травмирующего динамического контроля состояния резецированного или удаленного органа в режиме реального времени. Это обеспечивало возможность многократно производить осмотры пациентов, не подвергая организм больного отрицательным воздействиям, в том числе лучевой нагрузке. В ходе исследования было установлено, что информативность УЗИ была выше у пациентов после удаления гортани, чем после резекции. Это может быть обусловлено наличием более широкого доступа для визуализации, даже при изменении архитектоники тканей после лучевого лечения. В ходе исследования рецидивные опухоли гортани выявлены у 5 (22 %) пациентов после резекции гортани, у 1 (8 %) больного после ларингэктомии, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи выявлено у 9 (26 %) пациентов ($n = 35$). Отдаленные метастатические очаги обнаружены в легких у 1 (3 %) пациента, в печени – у 2 (6 %) больных.

Выводы. Рецидивные опухоли в гортани и распространение на окружающие ткани, метастазы в лимфатические узлы шеи и отдаленные органы встречаются после хирургического лечения пациентов при любой стадии опухоли, но чаще в случае местно-распространенного рака (T3 и T4).

В процессе обследования пациентов после операции необходимо тщательно изучать все лимфатические узлы и область гортани с использованием разных методик диагностики (УЗИ, МРТ, РКТ и др.) Раннее выявление рецидива заболевания, метастазов дает шанс более эффективного последующего лечения.

Информативность УЗИ высока (94 %) в выявлении метастатического поражения ЛУ шеи, отдаленных метастазов. Несколько ниже (74–86 %) информативность метода в выявлении рецидивных опухолей рака гортани, что определяется анатомическими особенностями резецированного органа, фиброзными изменениями после лучевой терапии и ограниченным «акустическим окном» при проведении исследования.

ПРИМЕНЕНИЕ КТ-ПЕРФУЗИИ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Костенич В.С., Черноротов В.А., Звегинцев Р.Р.

*Клинический медицинский многопрофильный центр
Святителя Луки ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского»*

Введение. В России рак предстательной железы занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). По данным различных исследований, причиной затрудненной диагностики является неангиогенез опухоли. Мониторинг изменений в сосудистом паттерне опухоли в настоящее время является фундаментальной проблемой в онкологии, а плотность микрососудистого русла считается «золотым стандартом» в оценке неангиогенеза и агрессивности многих видов рака. Целью исследования является оценка диагностической значимости КТ-перфузии как метода мультимодального подхода в диагностике и планировании реабилитации локализованных форм ЗНО предстательной железы.

Цель работы – оценка диагностической значимости КТ-перфузии как метода мультимодального подхода в диагностике локализованных форм ЗНО предстательной железы.

Материалы и методы. В ходе исследования в конечную выборку были включены 30 из 33 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ, которые проходили обследование на базе КММЦ Святителя Луки с 25 марта 2021 г. по 13 января 2023 г. Учитывались следующие данные: возраст, уровень простатического специфического антигена в сыворотке, результаты исследования МРТ и КТ-перфузии предстательной железы. Исключающими критериями являлись: наличие металлических инородных тел, дающие выраженные артефакты в исследуемой области (тотальный эндопротез тазобедренного сустава и т. д.), двигательные артефакты,

аллергические реакции на введение неионных контрастных веществ в анамнезе. Средний возраст пациентов составил 64 ± 15 лет, уровень ПСА сыворотки – $18,41 \pm 11,32$ нг/мл, окончательные баллы по шкале PI-RADS – более 3, показатель по шкале Глисона – более 8.

Результаты. Статистически значимыми параметрами для диагностики рака предстательной железы оказались объем крови (BV) и кровоток (BF). При этом среднее время прохождения (МТТ) и проницаемость (PS) не показали статистически значимых различий между здоровой тканью и «горячими очагами». Истинно положительными (true positive) оказались 20 случаев, ложноположительными (false positive) – 3, ложноотрицательными (false negative) – 3, истинно отрицательными (true negative) – 5 случаев. В ходе исследования проведен статистический анализ чувствительности, специфичности и точности метода КТ-перфузии, которые составили 86,96; 62,50 и 80,65 % соответственно.

Выводы. КТ-перфузия демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности в диагностике РПЖ (86,96 и 62,5 % соответственно) и в перспективе может быть использована в качестве одного из методов инструментальной диагностики РПЖ в арсенале лучевых методов. Однако метод имеет недостатки в виде высокой лучевой нагрузки и ограниченной возможности оценки мягких тканей, в частности оценки инвазии опухоли в капсулу железы.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Нишанова Ю.Х., Ходжамова Г.А.

Ташкентская медицинская академия

Введение. На ранних стадиях развития рак мочевого пузыря (РМП) может протекать бессимптомно. По мере его прогрессирования основной жалобой и часто первой причиной обращения к урологу становится видимая примесь крови в моче – гематурия. В качестве «золотого стандарта» диагностики всем пациентам с подозрением на РМП рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. По сравнению с КТ МРТ дает возможность более детальной визуализации. Эта методика имеет высокие показатели чувствительности и специфичности – около 90 %.

Цель работы – определить возможности МРТ в диагностике опухолей мочевого пузыря.

Материалы и методы. Обследовано 125 пациентов (105 (84 %) мужчин и 20 (16 %) женщин, средний возраст $62,6 \pm 11$ лет) с морфологически верифицированным диагнозом «переходно-клеточный РМП». В группу исследования не включались пациенты после выполнения инвазивных вмешательств, биопсии, после внутривезикулярного

введения химиопрепаратов или проведения лучевой терапии. Интервал после проведения диагностической цистоскопии до МРТ (при возможности ее проведения) составлял не менее 4 дней. Исследования выполнялись на МР-сканере Magnetom Essenza (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Результаты. Из 125 пациентов с верифицированным диагнозом РМП у 5 (4 %) больных достоверных признаков опухолевой патологии стенки мочевого пузыря по данным МРТ не отмечалось. У 7 (5,6 %) пациентов, несмотря на отчетливые признаки наличия опухоли, четко локализовать процесс и оценить размеры на фоне сопутствующей патологии не представлялось возможным.

Выводы. Выполнение МР-томографии по указанной методике позволяет быстро и четко визуализировать экзофитный компонент опухоли мочевого пузыря, определять его размер и форму.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ

Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Зозуля А.Ю., Новиков Р.В., Антипов Ф.Е., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Арсеньев Е.А., Нефедов А.О., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Аристов Н.Ю.

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

Введение. Внедрение скрининговых программ позволяет надеяться на существенное увеличение доли пациентов с ранними формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Отдельной проблемой является повышение эффективности лечения пациентов с олигометастатическим поражением легких (ОМПЛ).

Цель работы – оценка непосредственных результатов стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) у больных с НМРЛ и ОМПЛ и сравнительный анализ влияния синхронизации дыхания на объем ITV (internal gross tumour volume – внутренний объем опухоли).

Материалы и методы. СТЛТ в качестве единственного локального метода лечения проведена у 74 больных, из них 56,3 % пришлось на пациентов с ранним НМРЛ (I-IIA стадия; T1-2N0M0) и 43,7 % – на ОМПЛ. Эквивалентная СОД всегда была более 100 Гр. При расположении опухолевого очага в периферических отделах легкого использовался режим РОД = 20 Гр до СОД = 60 Гр за 3 фракции, при срединном расположении – РОД = 13,5 Гр до СОД = 54 Гр за 4 фракции. Перед каждым сеансом СТЛТ с помощью КТ в конусном пучке линейного ускорителя осуществлялся контроль положения мишени и ее смещения в конце сеанса облучения.

Результаты. Анализ показал, что средняя величина смещения мишени в вертикальном продольном и латеральном направлениях составила 2,5 мм, 3,2 мм и 1,7 мм, соответственно. При сопоставлении дозиметрических планов СТЛТ, синхронизированной с дыханием и без синхронизации, установлено, что средние отличия в объемах облученного ипсилатерального легкого составили: V20 – 0,5 % (0–1,3 %), V10 – 1,3 % (0–3 %) и оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$). Локальный контроль после проведения СТЛТ при НМРЛ составил 95,6 %, а при ОМПЛ – 94,1 %. Клинически значимых ранних лучевых

реакций, и осложнений не зафиксировано. У 3 пациентов развился лучевой пневмонит 1–2 ст.

Выводы. Использование СТЛТ при раннем НМРЛ и ОМПЛ характеризуется значительной эффективностью и безопасностью, позволяя добиваться весьма высоких показателей локального контроля при отсутствии существенных осложнений. В ряде случаев при проведении СТЛТ возможно облучение на протяжении всего дыхательного цикла без синхронизации с дыханием, что не приводит к существенному увеличению лучевой нагрузки на оставшийся объем легкого.

ОРГАНИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ СЛУЖБЫ МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ В ОТДЕЛЕНИИ РАДИОТЕРАПИИ СРЕДСТВАМИ ИНФОРМАЦИОННОЙ (ПЛАНИРУЮЩЕЙ) СИСТЕМЫ

Громова Н.В., Шкурूपий М.С., Исмаилова А.А., Филиппов Ю.С.

Московский международный онкологический центр (филиал АО «Европейский медицинский центр»)

Введение. В настоящее время в России бурно развивается направление радиотерапии и уже стали не редкостью отделения лучевой терапии с большим парком оборудования. Такое оснащение предполагает и большой штат отделения. Следовательно, осуществление организации и контроля работы сотрудников становится сложным и трудоемким процессом, который требует системной оптимизации рабочих процессов.

Для работы линейных ускорителей в клинической практике обязательно наличие информационно-управляющей системы, в которой хранятся данные по пациентам и проведенному лечению. В данной системе есть функции (опции), которые могут помочь с оптимизацией рабочего процесса в отделении радиотерапии.

Цель работы – показать эффективность использования существующих инструментов в системе.

Материалы и методы. В нашем центре мы работаем с информационно-управляющей системой Varian ARIA версии 15.6. В данной системе есть следующие модули, которые мы применили для организации работы в отделении: CarePath, Reporting, Checklist.

Результаты. С помощью опции CarePath можно организовать список задач для каждого пациента с определением ответственных лиц и срока выполнения, что помогает при большом потоке пациентов избежать потери данных и организовать рабочее время каждого сотрудника. Рабочие процессы распределены между группами сотрудников, на каждую задачу отведено определенное время на исполнение и в системе легко отследить, кто из сотрудников выполнил данную задачу. С помощью системы Reporting удобно оценивать объем работ, выполненный за определенный срок каждым сотрудником; можно собирать статистику за определенный период по количеству проходящих лечение пациентов и количеству задач, которые выполняются сотрудниками отделения. Модуль Checklist помогает ускорить проверку плана независимым физиком для валидации плана перед лечением. Процедура вторичной проверки плана переведена в электронный вид, что позволяет сэкономить не только временные ресурсы, но и материальные.

Выводы. С помощью вышеперечисленных опций, которые есть в составе информационно-управляющей системы, мы смогли автоматизировать и стандартизировать рабочий процесс в отделении; четко разделить зоны ответственности сотрудников; ускорить выполнение рабочих задач; сэкономить рабочие ресурсы персонала; четко прослеживать путь пациента в информационно-управляющей системе; наблюдать и отслеживать объем проделанной работы каждого сотрудника.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ

Логвиненко А.В., Тамразов Р.И., Федоров Н.М.

*ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр
«Медицинский город», Тюменский государственный
медицинский университет*

Введение. В недавнем прошлом рак, с клинической точки зрения, рассматривался как острый процесс, приводящий к быстрой смерти. Современные представления о биологии опухолевых клеток, внедрение новых хирургических, радиотерапевтических методик, новых лекарственных препаратов позволили рассматривать злокачественные новообразования как хроническое заболевание, а использование этих современных опций, предназначенных для воздействия на опухоль, регулярно повышает шансы на выживание онкологических больных.

Цель работы – подтверждение эффективности и безопасности применения стереотаксической лучевой терапии пациентам со злокачественными новообразованиями

различных локализаций и наличием локализованных интра- и экстракраниальных отдаленных метастазов для достижения локального контроля при появлении единичных отдаленных проявлений болезни.

Материалы и методы. Использовался лучевой ускоритель электронов с функцией радиохирургии, с энергией фотонных пучков 6 и 10 MV без сглаживающего фильтра, с MLC-коллиматором и центральными пластинами 2,5 мм, лечебным столом с шестью степенями свободы. В период с 2020 по 2022 гг. были пролечены 108 пациентов с метастазами в головной мозг (87), легкие (15), надпочечники (3) и печень (3). Из 87 пациентов с метастазами в центральную нервную систему у 35 был рак молочной железы, у 31 – немелкоклеточный рак легкого, у 3 – колоректальный рак, у 4 – меланома, у 9 – рак почки. Из 15 пациентов, получивших стереотаксическое облучение метастазов в легкие, у 2 был рак молочной железы, у 6 – немелкоклеточный рак легкого, у 5 – колоректальный рак. Пролечены 3 пациента с метастазом немелкоклеточного рака легкого в надпочечник и 3 пациента с метастазами колоректального рака в печень. Количество облучаемых очагов от 1 до 7, РОД составила 5–24 Гр, количество фракций от 1 до 6.

Результаты. Для оценки эффективности методики использовалась МРТ головного мозга с контрастным усилением через 1 мес. Положительная динамика в виде уменьшения объема метастазов в головной мозг зафиксирована в 33 (37,9 %) случаях. Без динамики на этапе контроля остался 31 (35,6 %) случай. Отрицательная динамика в виде увеличения объема зафиксирована у 19 (21,8 %) пациентов, что требует дополнительного контроля для исключения феномена псевдопрогрессии. Для контроля экстракраниальных метастазов использовалась КТ с контрастным усилением облучаемой зоны через 1 мес. В 4 (26,8 %) случаях зафиксирована положительная динамика в виде полного регресса метастаза или уменьшения его объема, стабилизация достигнута у 8 (53,3 %) пациентов, отрицательная динамика в виде появления новых очагов или роста облученных метастазов была выявлена у 2 (13,3 %) пациентов. В 14 (12,9 %) случаях проведено повторное облучение вновь выявленных метастатических очагов в головном мозге. Большинство пациентов удовлетворительно перенесли стереотаксическое облучение интра- и экстракраниальных очагов. Лишь в 2 (1,9 %) случаях были зафиксированы осложнения в ходе лечения в виде нарастания неврологической симптоматики при облучении метастазов в головном мозге, которые купированы противоотечной терапией.

Выводы. Таким образом, можно утверждать, что применение стереотаксической лучевой терапии является достаточно безопасным методом локального контроля при прогрессировании онкологического процесса, позволяет успешно контролировать как интра-, так и экстракраниальное распространение болезни, может применяться при появлении новых метастатических

очагов в ходе развития болезни, позволяет совместно с применением лекарственных агентов надеяться на увеличение продолжительности жизни онкологических больных с сохранением приемлемого качества жизни.

МЕСТО СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Новиков С.Н., Арсеньев А.И., Канаев С.В., Зозуля А.Ю., Арсеньев Е.А., Пономарева О.И., Мельник Ю.С., Новиков Р.В., Нефедов А.О., Тарков С.А., Мережко Ю.О., Антипов Ф.Е., Ильин Н.Д., Аристидов Н.Ю.

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

Введение. Среди опухолевых поражений позвоночника преобладают метастатические (94–96 %). Лидеры по частоте – рак легких, молочной и предстательной желез. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – перспективный метод, позволяющий быстро и точно доставлять к мишени высокую дозу излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей.

Цель работы – определить эффективность СТЛТ у больных с олигометастатическими поражениями позвоночника с оценкой непосредственных результатов лечения.

Материалы и методы. СТЛТ проведена у 93 больных: на первичное (de novo) облучение пришлось 69,9 % ($n = 65$), на послеоперационное облучение и salvage-терапию при ранее облученных метастазах – по 15,1 % ($n = 14$). Предпочтение отдавалось мультифракционному режиму 8–9–10 Гр за 3 фракции или 6–7 Гр за 5 фракций, ежедневно, через день или два раза в неделю. Реже использовалось облучение за 1 фракцию (16–20 Гр). При определении целевых объемов использовалась 6-секторная схема деления позвонков в соответствии с ISRC. STV обязательно включал соседний неизмененный сектор позвонка. Расширение контуров на эпидуральное пространство без его вовлечения не проводилось. Равномерный 3D-отступ при формировании PTV составлял 3 мм и менее с последующей индивидуальной коррекцией на органы риска, особенно дуральный мешок и спинной мозг. Перед каждым сеансом СТЛТ с помощью КТ в конусном пучке линейного ускорителя осуществлялся контроль положения мишени и ее смещения в конце сеанса облучения.

Результаты. Локальный контроль в течение 1 года при первичном (de novo) облучении составил 86,6 %, при послеоперационном стереотаксическом облучении – 87,3 %, при salvage-терапии – 74,2 %. Причем при радиорезистентных метастазах (меланома, саркома, почечно-клеточный и колоректальный рак) этот показатель также был высоким 81,4 %. Противоболевой эффект составил

79,2 % при salvage-терапии и 92,7 % в остальных случаях. Клинически значимых ранних и поздних лучевых реакций, а также осложнений не зафиксировано. Медиана выживаемости не достигнута.

Выводы. Использование СТЛТ при опухолевых поражениях позвоночника характеризуется значительной эффективностью и безопасностью, позволяя добиваться весьма высоких показателей локального контроля при отсутствии существенных осложнений. Методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского персонала, а также полноценной оснащенной клиники диагностической и радиологической аппаратурой.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ СПЕКТРАЛЬНО-И ВИДЕО-ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИН Е6

Козликина Е.И., Григорьев А.Ю., Трифонов И.С., Левченко О.В., Крылов В.В., Лощенов В.Б.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Введение. Аденомы гипофиза (АГ) являются доброкачественными новообразованиями и имеют инфильтративный характер роста. Степень резекции как гормонально активных, так и неактивных АГ является ключевым критерием выздоровления пациентов и определения прогноза ремиссии заболевания. Спектрально- и видео-флуоресцентная диагностика являются перспективными методами интраоперационной навигации при резекции опухолей и позволяют определять границы остаточных очагов и зон инфильтрации. Хлорин Е6 (Себ) ранее не использовался при резекциях АГ.

Цель работы – оценка возможности клинического применения Себ, спектрально- и видео-флуоресцентной диагностики при резекции АГ; определение степени накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани и оценка степени резекции АГ с использованием данной технологии.

Материалы и методы. Для проведения видео-флуоресцентной диагностики использовали бимодальную систему, состоящую из источника белого света, источника лазерного излучения с длиной волны 635 нм, цветной и черно-белой камер, системы оптических фильтров и жесткого оптического эндоскопа. Для спектрально-флуоресцентной диагностики использовался спектроскопический модуль, состоящий из волоконно-оптического спектрометра, HeNe источника лазерного излучения и диагностического оптического волокна. Себ (Фотодитазин) разводили в 100 мл физраствора и внутривенно капельно вводили пациентам в концентрации 1 мг/кг за 3–3,5 ч до диагностики.

Результаты. Клиническая часть исследования включала 6 пациентов с гормонально неактивными и 9 пациентов с гормонально активными АГ. Все новообразова-

ния имели различные размеры и направления роста. Каждому пациенту параллельно проводились спектрально- и видео-флуоресцентная диагностики. Полученные данные показали высокое специфичное накопление Себ в опухолевых тканях. Средняя зарегистрированная концентрация Себ среди пациентов составила 6 ± 1 мг/кг. У одного пациента резидуальный очаг опухоли с повышенной интенсивностью флуоресценции был интимно прикреплен к переднему колену внутренней сонной артерии и не был удален. В остальных случаях после проведенной резекции не было выявлено участков с повышенной интенсивностью флуоресценции Себ, по данным МРТ исследования проведена тотальная резекция. У всех пациентов с гормонально активной АГ была зарегистрирована нормализация гормонального статуса через 2 нед после проведенной резекции.

Выводы. Широкое применение метода флуоресцентной диагностики может помочь повысить степень резекции опухолей и увеличить количество выздоравливающих пациентов с нормализацией гормонального статуса и ремиссией заболевания. Это позволит прогнозировать развитие рецидива заболевания и необходимость дополнительного лечения, в частности фотодинамической терапии. При наличии неоперабельных резидуальных очагов опухоли, а также зон инфильтративного роста фотодинамическая терапия может стать перспективным методом адъювантного лечения АГ.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Левченко О.В., Трифонов И.С., Козликина Е.И., Синкин М.В., Шахманаева А.У., Лощенов В.Б., Крылов В.В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Введение. Несмотря на многообразие существующих методов лечения на сегодняшний день все еще остается нерешенной проблема смертности от первичных и метастатических опухолей головного мозга, что делает нейроонкологию одной из важнейших отраслей нейрохирургии.

Цель работы – оценить возможности фотодинамической терапии (ФДТ) глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. За период с 01.09.2019 по 01.05.2023 гг. проведен проспективный анализ 35 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, которым было проведено хирургическое лечение в МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Результаты. Средний возраст пациентов на момент операции составил 52,71 лет, 18 женщин и 17 мужчин. 35 больным выполнено 38 оперативных вмешательств: 30 резекций, 2 стереотаксических вмешательства, 1 комбинированное резекционное и стереотаксическое, 2 пациента были повторно оперированы (1 – 2 раза, 1 – 3 раза). 5-АЛК вводили перорально в течение 4–4,5 ч до флуоресцентной диагностики (ФД) в 14 операциях, в 3 – сублингвально, в 21 – с комбинацией хлора Еб и 5-АЛК. По данным гистологии у 26 больных выявлена глиобластома (Grade 4), у 5 – олигодендроглиома (Grade 3), у 3 – астроцитомы (Grade 2) и у 4 – метастазы. Резекцию опухоли проводили до отсутствия видимой флуоресценции накопленного фотосенсибилизатора (ФС) в опухоли и окружающих тканях с нейрофизиологическим контролем с использованием флуоресцентного режима хирургического микроскопа с источником лазерного излучения 405 нм. После резекции под флуоресцентным контролем определялись локализация и размеры остаточной части опухоли с повышенной интенсивностью флуоресценции ФС, невидимой под контролем зрения. ФДТ проводили в каждой зоне с энергетической мощностью 30 Дж/см и длительностью от 7 до 32 мин до снижения интенсивности остаточной флуоресценции. Послеоперационных и интраоперационных осложнений от проведения ФДТ не было.

Выводы. Фотодинамические методы, такие как ФД, резекция опухоли под флуоресцентным контролем и ФДТ, в настоящее время проходят интенсивные клинические исследования в качестве адъювантного лечения злокачественных опухолей головного мозга.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА И ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Прохорова В.И., Красный С.А., Цырусь Т.П.,
Державец Л.А., Грачев Л.А., Готько О.В., Грицкова О.А.,
Мавричева Н.А., Григорцевич С.Г.

РНПЦ ОМР им.Н.Н. Александрова

Введение. Известно, что образование кровеносных сосудов необходимо для роста опухоли. Увеличение удельного веса сосудов является одним из первых гистологических изменений, наблюдаемых в опухолевых

тканях. По мере того, как опухоль прогрессирует, плотность нервов почти удваивается по сравнению с неопухолевой тканью аналогичного возраста. Также установлено, что увеличение удельного веса нервов в опухолевой ткани коррелирует с агрессивностью заболевания. Патологический процесс в головном мозге неизбежно приводит к структурным повреждениям нервной ткани и нарушению функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, что сопровождается выходом нейроспецифических белков в ликвор, а затем в кровь.

Цель работы – оценить прогностическую значимость определения нейротрофических факторов роста при прогрессировании глиальных опухолей (ГО).

Материалы и методы. Методом ИФА исследованы нейротрофические факторы роста (BDNF, NGF- β и CNTF) у 154 пациентов с ГО (Grade I–IV) и 30 здоровых лиц до начала лечения. Данные обработаны непараметрическими методами статистического анализа и представлены как Me (Q1; Q3). Для оценки степени связи между ранговыми и количественными переменными применялся коэффициент корреляции Кендалла (τ Kendall). Различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В исследовании установлено статистически значимое увеличение уровня NGF- β (pMann-Whitney $< 0,001$) и CNTF (pMann-Whitney $< 0,001$) у пациентов с ГО относительно здоровых лиц. Выявлена умеренная взаимосвязь концентрации BDNF (τ Kendall = 0,43, $p < 0,001$) и слабая NGF- β (τ Kendall = 0,17, $p = 0,001$) со степенью злокачественности опухолевого процесса у пациентов с ГО. Анализ результатов 1-летней выживаемости до прогрессирования (ВДП) с применением log-rank критерия установил ее взаимосвязь с уровнем BDNF (log-rank $< 0,001$) у пациентов с ГО. Низкая ВДП ($30,3 \pm 6,2$ %) отмечена у пациентов со значениями BDNF, превышающими 1170 нг/мл. Высокие показатели выживаемости ($58,9 \pm 9,9$ %) отмечены у пациентов со значениями BDNF менее 1170 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения BDNF для прогнозирования и мониторинга лечения у пациентов с ГО.

Выводы. Полученные данные о взаимосвязи высоких уровней BDNF со степенью злокачественности опухоли и 1-летней ВДП у пациентов с ГО могут быть использованы в качестве дополнительных критериев вероятности опухолевой прогрессии.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ ЭПЕНДИМОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ВЗРОСЛЫХ

Сарычева М.М., Мозерова Е.Я., Ложков А.А.

ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Введение. Несмотря на все современные схемы лечения, эпендимомы, как и практически все опухоли центральной нервной системы, очень часто рецидивируют, и единых стандартов их лечения на сегодняшний день не представлено.

Цель работы – оценка результатов лечения больных с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых.

Материалы и методы. В результате ретроспективного исследования было отобрано 10 пациентов с подтвержденным по данным гистологического заключения, МРТ исследования с контрастным усилением, МРТ перфузии прогрессированием эпендимом головного мозга, которым с 2016 по 2022 гг. на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» было проведено лечение. Средний возраст составил $33 \pm 11,21$ года. У 60 % ($n = 6$) диагностирована прогрессия анапластической эпендимомы, в 40 % ($n = 4$) отмечен рецидив эпендимомы Grade 2. Все пациенты были женского пола. Среднее время возникновения рецидива составило 29,6 мес (от 11 до 44 мес). В 60 % случаев ($n = 6$) пациентам проводилась монокимиотерапия темозоломидом, в 20 % ($n = 2$) – радиотерапия на аппарате Cyber Knife с разовой очаговой дозой (РОД) = 5,5 Гр за 5 фракций, до подведения суммарной очаговой дозы (СОД) = 27,5 Гр, 2 больным проведена повторная дистанционная лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования с СОД = 40 Гр.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 48 мес. Показатели 1-летней ОВ – 100 %, 2-летней – 83,3 %, 3-летней – 50 %. Медиана специфической ОВ (выживаемости без прогрессии) составила 20 мес. Мы не получили достоверного увеличения показателей выживаемости в зависимости от метода проводимого лечения ввиду малого количества пациентов и неравномерного распределения больных в исследуемых подгруппах. Однако отметили, что все пациенты после проведения химиотерапии и стереотаксической лучевой терапии по поводу рецидива перешагнули 2-летний рубеж. В неврологическом статусе после завершения проведенного специального лечения отмечено уменьшение двигательного дефицита и афатических расстройств.

Выводы. Оптимальными вариантами выбора лечения пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга, на наш взгляд, являются химиотерапия или стереотаксическая лучевая терапия.

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ

Скосырский В.С., Трофимова С.В.

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Глиобластома (ГБМ) — наиболее распространенная и агрессивная злокачественная опухоль головного мозга высокой степени злокачественности с неблагоприятным прогнозом. Медиана общей выживаемости составляет от 12 до 15 мес. Повышенный уровень циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и связанное с ним воспаление способствует развитию ГБМ и показывает связь с более низкой выживаемостью у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, а также участвует в химиорезистентности (ХР) темозоломидом (ТМЗ).

Цель работы – определить, можно ли использовать экспрессию ЦОГ-2 как терапевтическую мишень в лечении пациентов с ГБМ

Материалы и методы. Проведен поиск научных статей, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в Pubmed, WoS, Scopus.

Результаты. ЦОГ-2 взаимодействует с клетками опухоли, способствуя их устойчивости к апоптозу, пролиферации, ангиогенезу, воспалению, инвазии и метастазированию. Высокая экспрессия ЦОГ-2 связана с более злокачественной гистологической степенью. Исследования *in vivo* показали, что ингибиторы ЦОГ-2 улучшали чувствительность глиобластомы к традиционной химиолучевой терапии, усиливая апоптоз, снижая миграцию опухоли и потенциал стволовости. Исследование на животных моделях показали, что сочетание ингибиторов ЦОГ-2 с ТМЗ усиливало действие цитотоксического препарата, улучшая среднюю выживаемость. Сочетание целококсифа и низких доз ТМЗ увеличивает шестимесячную выживаемость без прогрессирования у 43 % пациентов, по сравнению с 21 % при стандартной терапии ТМЗ. Повышенная активность сигнального пути Wnt/ β -катенин способствует инвазии и метастазированию опухоли, уклонению от иммунного ответа. ЦОГ-2 ассоциированный сигнальный путь и повышенный синтез PG E2 увеличивают пролиферацию и самообновление стволовых клеток глиобластомы (СКГ) *in vitro* через активацию Wnt/ β -катенин-каскада. Ингибирование ЦОГ-2 индуцирует дифференцировку и потерю фенотипа СКГ. Снижение активности ЦОГ-2 предотвращает передачу сигналов Wnt/ β -катенин, тем самым предотвращая ХР. Комбинация ТМЗ и целококсифа для пациентов, которым не подходила стандартная химиотерапия, улучшает выживаемость и качество жизни по сравнению с контрольной группой. Синтезированные липосомы, несущие

целококсіб и эпирубицин, усиливали противораковую эффективность, индуцируя апоптоз клеток глиомы, липосомы легче и лучше проникают через ГЭБ и достигают опухолевые клетки, что снижает количество побочных эффектов на другие органы. Совместное воздействие доксорубицина и целококсиба в липосомах синергически ингибирует протеинкиназу-В и ЦОГ-2, приводя к апоптозу раковых клеток. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 связана с продукцией VEGF и ангиогенезом. Ингибирование ЦОГ-2 может подавлять ангиогенез через VEGF путь, имея противоопухолевую активность

Выводы. Исходя из результатов исследования, высокую экспрессию ЦОГ-2 следует рассматривать как потенциальную дополнительную мишень при лечении химиорезистентных ГБМ. Одним из перспективных подходов является использование препарата целококсіб. Помимо своей возможной роли в увеличении чувствительности к химиотерапии и предотвращении множественной лекарственной устойчивости, высокие дозы целококсиба могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, дальнейшие исследования необходимы для более полного понимания потенциальных польз и рисков применения целококсиба в лечении данного типа опухолей.

ФЛУОРЕСЦЕНТНО-НАВИГИРОВАННАЯ РЕЗЕКЦИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИОБЛАСТОМ С СИМУЛЬТАНТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ 5-АЛК И СЕ6 ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

Трифонов И.С., Козликина Е.И.,
Крылов В.В., Лощенов В.Б.

ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,
Национальный исследовательский ядерный университет
«МИФИ»

Введение. Глиальные опухоли головного мозга имеют диффузный и инфильтративный характер роста, достижение высокой степени резекции зачастую затруднено. Флуоресцентная диагностика (ФД) является быстрым и неинвазивным методом определения границ опухоли и ее остаточных очагов. Фотосенсибилизаторы (ФС), используемые для ФД, также могут применяться для последующей фотодинамической терапии (ФДТ) резидуальных опухолевых очагов. В настоящее время для ФДТ глиальных опухолей применяли только один ФС – 5-АЛК-индуцированный ПпIX или талапорфин натрия. Однако не во всех случаях результат лечения был успешным. Для повышения радикальности удаления глиальных опухолей и увеличения длительности безрецидивного периода возможно использование комбинации

двух ФС: Хлорина Е6 (Се6) и ПпIX, имеющих различные механизмы накопления в опухолевой ткани и воздействия при ФДТ – разрушение и/или тромбирование сосудистой сетки опухоли и запуск апоптоза и/или некроза опухолевых клеток соответственно.

Цель работы – исследование комбинированного применения двух ФС для ФД и ФДТ, оценка степени накопления ФС в опухолевой ткани и их фотобличинга, а также влияния на безрецидивный период и общую выживаемость пациентов.

Материалы и методы. Исследование включало 10 пациентов: 7 с гистологически подтвержденной глиобластомой и 3 пациента с рецидивом глиобластомы. 5-АЛК сублингвально вводилась пациентам за 4–4,5 ч до ФД в концентрации 20 мг/кг. Се6 вводился внутривенно за 3–3,5 ч до ФД в концентрации 1 мг/кг. ФД проводилась с использованием волоконно-оптического спектрометра, He-Ne лазера и волоконно-оптического зонда с центральным освещающим волокном и шестью периферийными волокнами, собирающими рассеянное и флуоресцентное излучение. ФДТ проводилась с использованием двух источников лазерного излучения с длиной волн 635 и 660 нм. Резекцию проводили до тех пор, пока остаточная часть опухоли не занимала функционально значимые зоны головного мозга или не наблюдалось остаточной флуоресценции ФС. После резекции с флуоресцентной навигацией были определены локализация и размеры резидуальных опухолевых очагов с повышенной интенсивностью флуоресценции ФС. ФДТ проводилась с энергетической дозой лазерного излучения до 130 Дж/см². После ФДТ проводилась повторная ФД для оценки фотобличинга препаратов.

Результаты. Тотальная резекция опухолевой ткани была достигнута во всех случаях согласно МРТ и КТ снимкам, также была удалена дополнительная ткань с повышенной интенсивностью флуоресценции. Средние концентрации ФС, накопленные в опухолевой ткани, составили для ПпIX – 11,1 ± 4,0 мг/кг, Се6 – 10,3 ± 2,1 мг/кг. После ФДТ фотобличинг препаратов был не менее 90 %.

Выводы. Се6 и ПпIX имели высокое селективное накопление в опухолевой ткани. Использование ФД позволило провести тотальную резекцию опухоли. Проведение ФДТ обеспечило запуск апоптоза и некроза в резидуальных опухолевых очагах, а также позволило разрушить сосудистую сетку опухоли.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

АНТИТЕЛА К КАРДИОЛИПИНАМ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМой

Буруянэ С.И., Робу М.В., Томачинский В.В., Мазур М.В.

*Государственный университет медицины и фармации
им. Н. Тестемицану, Институт онкологии Молдовы*

Введение. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой группу морфологически и биологически неоднородных В- и Т-клеточных новообразований злокачественных опухолей лимфоидной ткани. Антитела к кардиолипину (АКЛ) представляют собой аутоантитела, направленные против собственного кардиолипина внеклеточных мембран, тем самым увеличивая риск развития нарушения гемостаза (тромбогеморрагических осложнений), ухудшая качество жизни пожилого пациента.

Цель работы – оценить особенности НХЛ с АКЛ у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы. В исследование были включены 91 пациент старше 60 лет с НХЛ: 47 (51,6 %) – с агрессивными НХЛ, 44 (48,4 %) – с индолентными НХЛ. Проведено комплексное исследование пациентов, включая изучение антител к АКЛ IgG, IgM, бета2-гликопротеину I IgG, IgM методом ELISA и волчаночный антикоагулянт методом турбидиметрии.

Результаты. АКЛ были обнаружены у 16 (17,5 % ; 9 мужчин и 7 женщин) пациентов с исключительно В-клеточной НХЛ, которые получали лечение в Гематологическом центре Онкологического института Республики Молдова, в возрасте от 60 до 71 года (средний возраст 64,3 года). Средний возраст мужчин с НХЛ и АКЛ составил 66 лет, а средний возраст женщин – 61 год. Комплексное исследование выявило присутствие волчаночного антикоагулянта у всех 16 пациентов. АКЛ преобладали у пациентов с НХЛ старше 60 лет с распространенными III–IV стадиями (69 %). Первоисточником НХЛ с положительными АКЛ в 83,3 % случаев послужили лимфатические узлы, а в 16,7 % случаев было выявлено первичное поражение селезенки. Нарушение гемостаза наблюдалось у 6 из 18 пациентов старше 60 лет с НХЛ и АКЛ: тромбоз в сосудах периферической венозной системы развился у 4 (22,2 %) пациентов с лимфомой из малых лимфоцитов и с мантийноклеточной лимфомой, при которых опухолевый конгломерат составил около 7–9 см. Геморрагический синдром в виде синяков

и петехий был отмечен у 2 (16,6 %) пациентов с тромбоцитопенией ($20-33 \times 10^9/\text{л}$) смешанного генеза: метапластическая и иммунная.

Выводы. Наличие волчаночного антикоагулянта, мужской пол, большие размеры лимфатических узлов и распространенная стадия заболевания являются факторами риска развития тромбогеморрагических осложнений у пациентов старше 60 лет с НХЛ.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С МИНИМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ПО ДАННЫМ СВЕРДЛОВСКОГО ОБЛАСТНОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г.

*ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет»*

Введение. Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой (ОМЛ М0) является морфологическим подтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), характеризующимся пролиферацией в костном мозге фенотипически и цитохимически недифференцированных лейкемических клеток, при иммунофенотипировании которых определяется экспрессия миелоидных маркеров (миелопероксидаза, CD13, CD33 и др.). ОМЛ М0 характеризуется неблагоприятным прогнозом общей вероятностной выживаемости, высокой частотой химиорезистентности и рецидивов опухоли. При этом данные о генетических и возрастных характеристиках этого подтипа ОМЛ ограничены.

Цель работы – определить возрастные особенности и мутационный профиль ОМЛ М0 у взрослых больных.

Материалы и методы. Проанализированы 10 больных ОМЛ М0 в возрасте от 17 лет до 71 года, проходивших лечение в Свердловском областном гематологическом центре. Средний возраст пациентов составил 48,5 лет. Больным на этапе диагностики ОМЛ выполняли цитологическое и цитохимическое исследования аспирата костного мозга, иммунофенотипирование, цитогенетический анализ, детекцию транскриптов химерных генов *BCR-ABL*, *CBFB-MYH11*, *AML-ETO* ПЦР-методом, а также

мутаций генов *FLT3* ($n = 8$), *c-KIT* ($n = 7$), *NPM1* ($n = 6$), *TP53* ($n = 6$) и *WT1* ($n = 5$) методом прямого автоматического секвенирования. Морфологическую диагностику, иммунофенотипирование, цитогенетический и ПЦР-анализ проводили в специализированных лабораториях ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», секвенирование генных мутаций – в лаборатории молекулярной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет».

Результаты. Большинство больных исследуемой группы были молодого ($n = 5$) и зрелого ($n = 2$) возраста. В двух случаях ОПЛ диагностирован у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и 71 года, в одном – у больного старческого возраста (75 лет). При цитогенетическом анализе в 3 случаях выявлен нормальный кариотип, в 1 – гипердиплоидия, в 5 – различные структурные хромосомные аномалии: делеция $del(3)(q11)$ в сочетании с $add(12)(p12)$, делеция $del(5)(q13)$ в сочетании с $del(15)(q21)$, транслокация $t(3;12)(q25;p13)$ в сочетании с $dup(1)$, транслокация $t(7;9)(p21;p21)$ в сочетании с $del(5)(q14)$, изолированная транслокация $t(15;16)(q14;q24)$. Неопределенный цитогенетический вариант вследствие отсутствия метафазных пластинок в исследуемых препаратах установлен в одном наблюдении. Транскрипты химерных генов *BCR-ABL*, *CBFB-MYH11*, *AML-ETO*, генные мутации *FLT3*, *c-KIT*, *NPM1*, *TP53*, *WT1* в исследованных пробах не обнаружены. В одном случае у больного с кариотипом лейкозных бластов 46, XY, $t(3;12)(q25;p13)$, $dup(1)$ методом прямого секвенирования в кодирующей последовательности гена *NRAS* выявлена клинически значимая транзикация с.35 G > A, приводящая к аминокислотной замене в кодируемом белке. При лечении больных ОМЛ М0 в возрасте моложе 60 лет использовали схемы, включавшие антрациклиновый антибиотик в сочетании с цитарабином, а 3 больных пожилого и старческого возраста получали монотерапию 6-меркаптопурином. Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута в 2 наблюдениях у больных молодого возраста. Медиана наблюдения пациентов в группе не превышала 5 мес.

Выводы. Таким образом, ОМЛ М0 является гемобластомом, выявляющимся преимущественно у лиц молодого и зрелого возраста, характеризующимся наличием неканонических хромосомных aberrаций, генных мутаций *NRAS* и неблагоприятным прогнозом.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРИТОПОДОБНОЙ ФОРМЫ ПЕРВИЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА

Лозовая В.В., Гусарова О.А., Малихова О.А., Туманян А.О.
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Эндоскопическая диагностика гастритоподобной формы первичных Неходжкинских лимфом (НХЛ) желудка вызывает большие сложности в своевременной диагностике заболевания на ранних стадиях болезни, что обусловлено схожестью макроскопической картины с воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка.

Цель работы – определить основные дифференциально-диагностические эндоскопические признаки, характерные для гастритоподобной формы первичных НХЛ желудка.

Материалы и методы. В проспективное исследование, проведенное на базе отделения эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2019 по июнь 2023 гг., были включены 43 пациента с подтвержденным по результатам морфологического исследования диагнозом «первичная НХЛ желудка». Всем пациентам на первом этапе была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), на втором – эндосонографическое исследование.

Результаты. Распределение пациентов ($n = 43$; 100 %) в зависимости от макроскопического варианта опухоли по результатам эндоскопического и эндосонографического исследований было следующим: по типу атрофического гастрита, вызванного инфекцией *H.pylori* ($n = 10$; 23,25 %), по типу эрозивного ($n = 10$; 23,25 %), гиперпластического ($n = 8$; 18,6 %) и комбинированного ($n = 15$; 34,9 %) гастрита. Наиболее часто опухоль была представлена в виде плоско-возвышающейся инфильтрации ($n = 38$; 88,38 %), локализованной преимущественно в антральном отделе ($n = 28$; 65,0 %) и теле желудка ($n = 11$; 25,6 %) в пределах слизистого и подслизистого слоев стенок желудка ($n = 34$; 79,0 %) без МТС-измененных регионарных лимфоузлов ($n = 39$; 90,7 %). В 100 % наблюдений отмечались мультицентричный характер поражения в виде чередования участков визуально-неизменной слизистой оболочки и опухолевой ткани, а также отсутствие четкой демаркационной линии. В структуре опухоли определялись множественные точечные участки микродепрессий ($n = 43$; 100 %), рубцовые изменения ($n = 23$; 53,48 %) и эрозии ($n = 25$; 58,15 %), изменения ямочного рисунка по типу «воздушного шара» ($n = 33$; 76,75 %) и деструкции желудочных ямок ($n = 43$; 100 %), а также древовидный тип микрососудистого рисунка ($n = 34$; 79,0 %). В 100 % наблюдений были отмечены сохранение подвижности и эластичности опухолевой ткани и ее повышенная контактная кровоточивость. Чувствительность,

специфичность и диагностическая точность при осмотре в режиме белого света составили 16,28; 82,22 и 50,0 % соответственно, при применении уточняющих методов эндоскопической диагностики – до 93,02; 100 и 96,59 %.

Выводы. Для своевременной установки диагноза «гастритоподобная форма первичных НХЛ желудка» необходимо проведение эндоскопического исследования по следующему алгоритму: осмотр в режимах WLI; WLI и увеличения; NBI/BLI, LCI; NBI/BLI, LCI и увеличения; эндосонографическое исследование. ЭГДС должна сопровождаться взятием биопсийного материала с целью морфологической верификации диагноза.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СУПРЕССОРНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК К ГАММА-ОБЛУЧЕНИЮ В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ

Мушкарина Т.Ю., Кузьмина Е.Г.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
Обнинск

Введение. Регуляторным Т-клеткам принадлежит ключевая роль в создании супрессорного опухолевого микроокружения. Они способствуют росту и метастазированию злокачественных заболеваний. Данные о радиочувствительности этой популяции клеток в литературных источниках немногочисленны и противоречивы. Понимание механизмов воздействия ионизирующего излучения на регуляторные Т-клетки является актуальной и приоритетной задачей, так как на основе их знания возможна коррекция тактики лечения злокачественных новообразований при проведении лучевой терапии.

Цель работы – изучить реакцию на гамма-облучение регуляторных Т-клеток крови доноров и больных лимфопролиферативными заболеваниями в первичной культуре лимфоцитов в тестах *in vitro*.

Материалы и методы. Культивировали лимфоциты периферической крови 6 здоровых доноров (в возрасте 19–76 лет); 4 больных хроническим лимфолейкозом и 1 пациента с CD5-B-клеточной лимфомой (возрастной диапазон от 53 до 70 лет). Клетки облучали на гамма-аппарате «Рокус М» в дозах 2, 4 и 8 Гр. Контролем служили необлученные лимфоциты (0 Гр). Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, гентамицина (400 мкг/мл), интерлейкина-2 (100 МЕ/мл) без ее смены в ходе культивирования, что предполагало возможность включения конкуренции между клетками за питательные факторы, поддерживающие выживание. Регуляторные Т-клетки оценены по фенотипу CD45 + CD4 + CD25 + CD127low/-. Динамику их уровня оценивали в культуре лимфоцитов на 1, 2, 3, 4, 5 и 6-е сутки инкубации после облучения. Сравнение средних групповых арифметических

значений проведено с помощью применения однофакторного дисперсионного анализа («STATISTICA 8.0»).

Результаты. В результате проделанной работы оценена реакция регуляторных Т-клеток на гамма-облучение в тестах *in vitro*. В течение 6 сут культивирования лимфоцитов доноров крови выявлена статистически незначимая динамика процентного и абсолютного количества супрессорных регуляторных Т-клеток в зависимости от подведенных доз облучения ($F_{3/76df} = 0,22$; $p = 0,88$). Тогда как Т- и В-лимфоциты показывали большую радиочувствительность. Число В-клеток было в 2,2 раза ниже при 8 Гр, чем в отсутствии облучения. Численность Т-лимфоцитов уменьшилась в 1,3 раза за счет Т-хелперной субпопуляции, более чувствительной к облучению, чем Т-цитотоксические лимфоциты. При исследовании динамики уровня регуляторных Т-клеток в культуре лимфоцитов при лимфопролиферативных заболеваниях в зависимости от дозы облучения показано небольшое повышение процента регуляторных Т-клеток по мере увеличения дозы облучения, достигающее порога статистической значимости при 8 Гр (от $10,2 \pm 3,9$ при дозе 0 Гр до $13,3 \pm 4,4$ % при 8 Гр; $p < 0,05$). Значимого снижения количества регуляторных Т-клеток не выявлено; отмечается большой разброс данных внутри изучаемых подгрупп ($F_{3/55df} = 0,17$; $p = 0,91$), указывающий на индивидуальную неоднородность культур клеток по сравниваемому показателю. Как и у доноров крови, при лимфопролиферации значимо снизилось количество В-лимфоцитов, Т-хелперов, а также НК-клеток. То есть, для этих популяций обнаружены различия в зависимости от дозы облучения.

Выводы. При исследовании чувствительности регуляторных Т-клеток к действию гамма-облучения выявлена их большая радиорезистентность относительно других типов лимфоцитов в тестах *in vitro* при облучении культуры лимфоцитов. Эта динамика отражается на отсутствии статистически значимых изменений количества регуляторных Т-клеток в культуре лимфоцитов доноров крови. В культуре лимфоцитов с лимфопролиферативными заболеваниями она проявляется в небольшом повышении их процента и одновременном значимом снижении числа Т-, В- и НК-лимфоцитов по мере повышения дозы облучения. Кроме того, эти результаты позволяют предполагать, что популяция регуляторных Т-клеток в условиях конкуренции проявляет относительно более высокую выживаемость по сравнению с другими типами лимфоцитов за счет более раннего использования ростовых факторов благодаря конститутивной экспрессии рецепторов для интерлейкина-2 (CD25).

РОЛЬ ГЕНА TP53 И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Негарэ И.И., Буруянэ С.И.

Государственный университет медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану

Введение. Многочисленные молекулярные исследования пытались классифицировать диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и определить потенциальные прогностические факторы и мишени лечения. Роль гена *TP53*, часто измененного при многих злокачественных новообразованиях человека, остается спорной.

Цель работы – анализ текущих достижений в молекулярном и генетическом субтипировании диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и оценка патогенетической и прогностической роли изменений пути *TP53*.

Материалы и методы. Проведены поиск и обзор релевантных статей в следующих базах данных: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science.

Результаты. Недавние молекулярно-генетические классификации выявили ряд субтипов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, один из которых характеризуется альтерациями гена *TP53*. Мутации *TP53* являются независимым фактором для негативных исходов и низкой выживаемости, с общей распространенностью около 20–25 % и больше в случаях рецидивирующей/рефрактерной лимфомы. Клинические параметры, такие как международный прогностический индекс и стадия, по-видимому, не связаны с изменениями *TP53*, но исследования показывают значительную гетерогенность. Тем не менее, была выявлена значительная взаимосвязь с так-называемым субтипом double-hit, характеризующая неблагоприятным прогнозом. В различных исследованиях ни добавление ритуксимаба, ни трансплантация и интенсивные режимы химиотерапии не смогли преодолеть неблагоприятные эффекты мутаций *TP53*. Потенциальные перспективы лечения в случаях с мутацией *TP53* включают, среди прочего, нацеливание на рецептор В-клеток путем ВТК и SYK, ингибирование BCL2, BET, MDM2 и AKT, ингибиторы гистондеацетилаз и терапию CAR-T.

Выводы. Статус гена *TP53* при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме в настоящее время не влияет на тактику ведения пациентов. Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости создания более совершенных моделей стратификации риска и показывают возможность использования мутационного статуса *TP53* для прогнозирования и, в перспективе, стратификации лечения. Для улучшения клинических результатов в этой группе пациентов необходимы дальнейшие проспективные исследования и изучение альтернативных подходов к лечению, нацеленных на *TP53* и взаимосвязанные молекулярные пути.

ЭКСПРЕССИЯ PD-1 И PD-L1 НА ОПУХОЛЕВЫХ В-КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С РАЗЛИЧНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ

Новикова И.А., Селютин О.Н., Гуськова Н.К., Лысенко И.Б., Дженкова Е.А., Златник Е.Ю., Ишонина О.Г., Пушкарева Т.Ф.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону

Введение. В настоящее время усилился интерес к изучению прогностической значимости отдельных иммунологических показателей и возможности их использования в оценке эффективности лечения. В этой связи исследование экспрессии иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1 на В-клетках у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) может представлять несомненный теоретический и практический интерес.

Цель работы – изучить экспрессию PD-1 (CD279) и PD-L1 (CD274) на опухолевых В-клетках костного мозга у больных ХЛЛ с разным ответом на проводимую терапию.

Материалы и методы. Обследованы 33 больных ХЛЛ в стадии С по Binet с медианой возраста 64 года, получивших 6 курсов противоопухолевой терапии с ритуксимабом в ФГБУ «НМИЦ онкологии» в период с 2020 по 2022 гг. Экспрессию PD-1 (CD279) и PD-L1 (CD274) на опухолевых В-клетках костного мозга определяли до начала лечения и после 6 курсов терапии методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США) с комбинацией моноклональных антител: CD45 PB, CD19 ECD/PC7/APC, CD5 PC7/APC, CD10 PC5, CD20 PC5.5/PC7, CD22 PE, CD23 FITC/PE, CD43 APC-A700, CD3 PC7/APC, CD279 PC7, CD274 FITC, kappa FITC, lambda PE (Beckman Coulter, BD Biosciences, США). Результаты анализировали в Kaluza v2.1. Эффект лечения оценивали по количеству оставшихся опухолевых В-клеток – минимальная остаточная болезнь (МОБ) после 6 курсов терапии. Выделены 2 группы больных: I ($n = 20$) – с хорошим ответом на терапию с уровнем МОБ 0 – 0,90 % ; II ($n = 13$) – с неудовлетворительным ответом с МОБ ≥ 1 %. Данные оценены в Statistica 13.0.

Результаты. На опухолевых В-клетках костного мозга у всех больных ХЛЛ до начала терапии обнаружены высокая экспрессия PD-1 ($42,72 \pm 3,98$ %) и крайне низкая экспрессия PD-L1 ($0,015 \pm 0,006$ %). Отмечены статистически достоверные различия в уровне экспрессии обоих маркеров у больных с разным ответом на терапию. Так, в I группе уровень экспрессии PD-1 составил $25,29 \pm 1,36$ %, а во II – $69,54 \pm 2,03$ %, что в 2,7 раза выше ($p = 0,000001$). Результаты согласуются с ранее полученными нами данными об ассоциации высокого уровня экспрессии PD-1 на В-клетках крови больных с неблагоприятным

течением ХЛЛ (получен Патент на изобретение). При этом обращало внимание, что экспрессия PD-L1 обнаружена только у больных II группы – $0,025 \pm 0,01$ %. Отмечено также, что у пациентов обеих групп все оставшиеся в костном мозге после лечения опухолевые В-лимфоциты продолжали экспрессировать PD-1, а экспрессия PD-L1 отсутствовала. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования уровней экспрессии иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1 на опухолевых В-клетках костного мозга до лечения при прогнозировании ответа на противоопухолевую терапию с ритуксимабом больных ХЛЛ.

Выводы. Показано, что экспрессия PD-1 на уровне 25,29 % и отсутствие экспрессии PD-L1 на опухолевых В-клетках больных ХЛЛ до лечения связаны с хорошим ответом на терапию, а высокая экспрессия PD-1 около 69,54 % с одновременной экспрессией PD-L1 ассоциированы с неудовлетворительным ответом.

ПОВЫШЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ LAG-3 НА ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ КАК КРИТЕРИЙ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

**Селютина О.Н., Новикова И.А., Гуськова Н.К.,
Лысенко И.Б., Дженкова Е.А., Златник Е.Ю., Ишонина О.Г.,
Пушкарева Т.Ф.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону

Введение. У пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) отмечено угнетение противоопухолевого иммунитета со снижением количества естественных киллерных клеток (НК). Известно также, что повышенная экспрессия на НК-клетках рецептора иммунной контрольной точки LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3; CD223) связана с иммуносупрессией и коррелирует с неблагоприятным течением заболевания.

Цель работы – изучить экспрессию LAG-3 на НК-клетках крови больных ХЛЛ с разным ответом на иммунохимохимиотерапию (ИХТ).

Материалы и методы. В исследование включены 33 больных с впервые выявленным ХЛЛ в стадии С по Binet с медианой возраста 64 года, получивших 6 курсов ИХТ с ритуксимабом в ФГБУ «НМИЦ онкологии» в период с 2020 по 2022 гг. Группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола без онкологических заболеваний. Исследование экспрессии LAG-3 (CD223) на НК-клетках крови проводили в контрольной группе и группе больных до начала лечения методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии (Navios

10/3, Beckman Coulter, США). Ответ больных на терапию оценивали после 6 курсов ИХТ по уровню минимальной остаточной болезни (МОБ), выявленной методом проточной цитофлуориметрии. Подсчет клеток производили в % от всех лимфоцитов. Результаты анализировали в программе Kaluza v2.1. Больные разделены на 2 подгруппы: I ($n = 20$) – с хорошим ответом на терапию с уровнем МОБ 0 – 0,90%; II ($n = 13$) – с неудовлетворительным ответом с МОБ ≥ 1 %. Данные оценены в программе Statistica 13.0.

Результаты. У всех пациентов с ХЛЛ отмечено статистически значимое снижение уровня НК-клеток в крови в 8,5 раз в сравнении с группой здоровых лиц. Относительное содержание НК-клеток составило 1,30 % [0,80; 1,80] и 11,00 % [9,20; 13,10] соответственно ($p = 0,000001$). При этом 38,5 % НК-клеток больных ХЛЛ экспрессировали LAG-3 (0,50 % [0,20; 0,90]) в отличие от группы контроля, в которой экспрессия LAG-3 не выявлена, что не противоречит данным литературы. Обращало внимание, что исходный уровень экспрессии LAG-3 на НК-клетках статистически значимо отличался у пациентов с разным ответом на ИХТ. Так в I подгруппе 21,4 % НК-клеток экспрессировали LAG-3 с уровнем 0,30 % [0,20; 0,50], а во II подгруппе – 65,0 % НК-клеток с уровнем 0,65 % [0,40; 1,15], что в 2,2 раза больше ($p = 0,019156$). При этом достоверных различий в уровне всех НК-клеток у пациентов I и II подгрупп не отмечено. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с впервые выявленным ХЛЛ наблюдается значительное снижение уровня НК-клеток. Вместе с тем, более высокая экспрессия LAG-3 на НК-клетках установлена у пациентов с неудовлетворительным ответом на ИХТ.

Выводы. Повышенная экспрессия белка LAG-3 на естественных киллерных клетках в сочетании со снижением их уровня в крови у больных ХЛЛ до начала ИХТ ассоциирована с неудовлетворительным ответом на лечение и может служить критерием прогноза.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВЫПОТНЫХ ЖИДКОСТЕЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ SER1

**Круглова И.А., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Денисенко А.Н.,
Зубеев П.С., Абалихина Е.П., Чернавина Е.Ю.,
Гамаюнов С.В.**

*ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 3»,
ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический
онкологический диспансер», ФБУН ННИИЭМ
им. ак. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора,
ГБУЗ НО «Городская больница № 33»*

Введение. Отсутствие при раке яичников специфических клинических симптомов приводит к поздней диагностике в 75 % случаев, а перитонеальная диссеминация в момент постановки диагноза -- отличительная черта процесса. Опухолевые импланты способствуют накоплению жидкости в серозных полостях, однако серозиты могут носить и реактивный характер. Таким образом цитологическая диагностика выпотных жидкостей важна для планирования лечения пациента. Современным методом комплексной оценки выпотных жидкостей для определения характера процесса является иммуноцитохимия (ИЦХ). Используя персонализированные тест-системы для ИЦХ диагностики, возможно верифицировать процесс на этапе ЦАОПов.

Цель работы – оценить диагностическую информативность использования тест-системы SER1 («РУССЭЛЛ», Россия) в формате биочипа для определения экспрессии белка ЕрСАМ в клетках асцитической и плевральной жидкостей при выявлении рака яичников. В структуре биочипа находится репертуар моноклональных антител к белку ЕрСАМ.

Материалы и методы. Проанализированы 73 образца асцитической жидкости и смывов с брюшной полости и 19 образцов плевральной жидкости в период 2021–2022 гг., полученных от пациенток с подозрением на рак яичников, обратившихся за плановой или экстренной медицинской помощью в хирургический стационар ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 35», ГБУЗ НО «Городская больница № 33» г. Н. Новгорода. Все образцы жидкости были изучены цитологически. С использованием тест-системы SER1 проводилось ИЦХ исследование,

результаты которого визуализировались с использованием микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Результаты исследования классифицированы согласно международной цитологической классификации выпотных жидкостей (TIS RSFC). Все пациенты имели гистологическую верификацию характера процесса

Результаты. По результатам цитологического исследования получены следующие данные: не диагностический материал (ND) – 10,8 %, отсутствие злокачественных клеток (NFM) – 47,7 %, наличие клеток с атипией неясного значения (AUS) – 14 %, подозрение на наличие злокачественного процесса (SFM) – 17,7 %, злокачественная природа клеток (MAL) – 9,7 %. Дополнительное ИЦХ исследование экспрессии белка ЕрСАМ с помощью тест-системы SER1 привело к изменениям результатов диагностики в рамках следующих категорий: NFM – 58,02 %, AUS – 0 %, SFM – 1,1 %, MAL – 29,1 %.

Выводы. Применение комплексного подхода в виде цитологического и ИЦХ исследования выпотных жидкостей при раке яичников позволяет повысить выявляемость клеток злокачественных опухолей в цитологических образцах в 1,9 раза. Применение тест-системы SER1 способствует большей оптимизации диагностики рака яичников в практике хирургических стационаров и ЦАОПов, не имеющих большого потока онкологических пациентов, а также развернутой лаборатории, выполняющей ИЦХ.

ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ, СОДЕРЖАЩЕЙ ГИСТОТИП СЕРОЗНОГО РАКА

**Литвинова Т.М., Косенко И.А., Либецкий В.Г.,
Демидова С.А., Церковский Д.А., Анищенко А.Е.**

*Белорусский государственный медицинский университет,
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минский городской
клинический онкологический центр*

Введение. Карциносаркома эндометрия (КСЭ) – самая агрессивная опухоль, входящая в группу рака тела матки с 2009 г. Основным ее отличием от классической карциномы эндометрия является наличие 2-х гистологических компонентов: ракового и саркоматозного. По данным Белорусского канцер-регистра (БКР) грубый интенсивный показатель заболеваемости КСЭ за последние 30 лет вырос в стране в 7,3 раза и составил 0,95 0/0000, а смертности – в 5,2 раза и равен 0,47 0/0000.

Источником высокой агрессивности опухоли считается серозный рак. Однако как часто встречается этот гистотип карциномы в КСЭ белорусских женщин, какие его особенности до настоящего времени изучено не достаточно.

Цель работы – изучить частоту встречаемости серозной карциномы в КСЭ, определить связь сарком с этим гистотипом, распределение КСЭ по стадиям и оценить эффективность лечения опухоли, наличие метастазов и длительность жизни пациентов после комплексной терапии в Минском городском клиническом онкологическом центре (МГКОЦ).

Материалы и методы. Информация для исследования взята из базы данных БКР, амбулаторных карт и историй болезней 136 пациентов, пролеченных в МГКОЦ. Комплексная терапия проведена 132 женщинам, 4 (2,9 %) отказались от лечения. После операции у 60 (45,5 %) пациентов диагностирована КСЭ I стадии, у 14 (10,6 %) – II, у 41 (31,2 %) – III, у 17 (12,8 %) – IV стадии. Оба гистотипа КСЭ определены в 72 (54,5 %) опухолях матки, раковый компонент установлен в 34 (25,7 %), саркоматозный – в 26 (19,7 %). Комплексное лечение проводили по стандартам Беларуси 2018 г. Оно состояло из операции в объеме экстирпации матки с придатками, верхней трети влагалища, тазовой лимфодиссекции и резекции большого сальника. Аджьювантное лечение проводили по методике Сэндвидж-терапии: на 1-ом этапе после операции – 3 курса полихимиотерапии (ифосфамид + паклитаксел или ифосфамид + цисплатин), затем облучение органов таза в дозе 46 Гр, после чего снова 3 аналогичных курса полихимиотерапии. Все пролеченные пациенты наблюдались пожизненно в МГКОЦ.

Результаты. Из 132 пациентов у 28 (21,2 %) женщин после операции в карциносаркоме удаленной матки диагностирована серозная карцинома, но саркома была обнаружена только в 19 (67,9 %) из этих опухолей. Рабдомиосаркома диагностирована в 8 (42,1 %) КСЭ, эндометриальная стромальная саркома – в 5 (26,3 %), лейомиосаркома – в 1 (5,3 %) и в 1 случае (5,3 %) – недифференцированная саркома. Гистотип саркомы определить не удалось в 4 (21,0 %) случаях, но она была доказана иммуногистохимическим методом. Возраст женщин с серозным раком варьировал от 47 до 79 лет. По стадиям 28 пациентов были распределены следующим образом: КСЭ I стадии – у 13 (46,4 %) женщин, II – у 1 (3,6 %), III – у 9 (32,1 %), IV – у 5 (17,9 %). После проведения комплексного лечения у 6 (21,4 %) пациентов в течение первого года наблюдения отмечено прогрессирование злокачественного процесса: метастазы диагностированы у 5 больных (в легкие – 3,6 %; регионарные лимфатические узлы – 13,8 %). У 1 (3,6 %) пациентки отмечено прогрессирование опухолевого процесса без указания его локализации. В 2 (7,1 %) случаях диагностированы рецидивы. Метастазы в течение первого года после завершения лечения возникали в 3 раза чаще, чем рецидивы. На первом году наблюдения погибли 7 (25,0 %) женщин: 6 (21,4 %)

– от рецидивов и метастазов, 1 (3,6 %) – от выраженной токсической реакции через 2 нед после последнего курса полихимиотерапии. У всех умерших серозный рак сочетался с рабдомиосаркомой. В этих случаях больные имели КСЭ III и IV стадий и только одна – I. Из 8 женщин, в опухоли которых саркоматозным компонентом была рабдомиосаркома (одна имела I стадию, 6 – III и одна – IV), жива только 1 (12,5 %) с КСЭ III стадии, у которой рабдомиосаркома сочеталась с хондросаркомой. Из 19 женщин с известными двумя гистотипами КСЭ 12 (63,2 %) прожили от 2-х до 8 лет после лечения (I стадия – у 11, III – у 1). Во всех этих случаях серозный рак сочетался с другими гистотипами сарком, а не с рабдомиосаркомой.

Выводы. Анализ КСЭ, состоящей из серозного рака и различных гистотипов сарком, показал, что чаще всего в этой опухоли серозный рак сочетается с рабдомиосаркомой (42,1 %), при этом в 50 % случаев опухоль представлена III и IV стадиями, которые имеют неблагоприятный прогноз, о чем свидетельствует гибель в течение первого года наблюдения 87,5 % пациентов, получивших комплексное лечение по национальным стандартам. Эти данные подтверждают необходимость определения гистотипа обоих компонентов КСЭ, что позволит выбрать более эффективный метод лечения из существующих. Полученные данные о преобладании в исследуемой группе пациентов числа метастазов над рецидивами свидетельствуют о необходимости персонализированного выбора курсов цитостатиков для больных с КСЭ, состоящей из серозной карциномы и рабдомиосаркомы, с включением в лечение таргетной терапии.

ОНКОМАММОЛОГИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Белевич Е.И., Прохорова В.И., Готько О.В., Романчик А.М.,
Цырусъ Т.П., Державец Л.А., Хоров А.О.**

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из самых актуальных проблем в современной онкологии. В настоящее время активно изучается вклад компонентов иммунной системы, в частности ее цитокинового звена, в процесс канцерогенеза, ответ организма на проводимую терапию и прогнозирование исхода заболевания. Важную роль в этих процессах отводят изменению показателей цитокинового профиля, таких как CXCL5, TNF- α , IL-8 и IL-6. В то же время данные о значимости указанных выше параметров при РМЖ носят противоречивый характер и остаются предметом дискуссии.

Цель работы – изучить изменение показателей цитокинового профиля (CXCL5, TNF- α , IL-8 и IL-6) в крови пациентов, страдающих РМЖ, по сравнению с клинически здоровыми женщинами.

Материалы и методы. В исследовании были использованы образцы сыворотки крови пациентов с верифицированным РМЖ (группа РМЖ, $n = 79$), полученные до начала лечения и клинически здоровых женщин (контрольная группа, $n = 30$). Содержание цитокинов CXCL5, TNF- α , IL-8 и IL-6 определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом ИФА-анализаторе «Brio» (SEAC, Италия). Статистический анализ результатов проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$ в программе STATISTICA 10.0.

Результаты. Анализ полученных данных выявил изменения ряда показателей цитокинового профиля в крови пациентов при РМЖ. Показано статистически значимое увеличение медианных значений содержания CXCL5 и IL-8 у пациентов в группе РМЖ с IV стадией заболевания ($n = 4$) по сравнению с клинически здоровыми женщинами ($p = 0,009$ и $p = 0,004$ соответственно). Установлено значимое увеличение уровня CXCL5 при IV стадии РМЖ по сравнению с пациентами при I ($n = 28$), II ($n = 31$) и III ($n = 20$) стадиях заболевания ($p = 0,001$,

$p = 0,008$, $p = 0,01$ соответственно). Анализ содержания цитокинов по иммуногистохимическим подтипам РМЖ выявил в подгруппе пациентов с трижды негативным РМЖ ($n = 11$) значимое повышение содержания CXCL5 ($p = 0,03$) и IL-8 ($p = 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Обнаружено статистически значимое увеличение уровня TNF- α при IV стадии РМЖ по сравнению с пациентами при I ($p = 0,006$), II ($p = 0,02$) и III ($p = 0,02$) стадиях заболевания. В то же время не удалось выявить статистически значимых различий содержания IL-6 в крови пациентов при РМЖ по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о значимом изменении ряда показателей цитокинового профиля в крови пациентов, страдающих РМЖ, при IV стадии заболевания, а также при трижды негативном подтипе опухоли.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зацаренко С.В., Гривцова Л.Ю.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является основной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний (15,8 % в структуре смертности населения России в 2021 г.). Диагностика раннего метастазирования с помощью жидкостной биопсии, оценка количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в процессе лечения являются востребованным исследованием в медицинской практике. Известные зарубежные технологии, например CellSearch, ISET, недоступны для рутинного применения из-за дорогостоящего оборудования. Актуальная задача – отработка и практическое применение метода детекции ЦОК, который сочетал бы высокую информативность и доступность для клинического применения.

Цель работы – оценить возможность иммунологического выявления ЦОК с применением многопараметровой проточной цитометрии при РМЖ.

Материалы и методы. Исследована периферическая кровь 58 пациенток с диагнозом РМЖ на разных

этапах лечения: мастэктомии, ПХТ, ЛТ, гормонотерапии. Забор крови и выделение мононуклеаров проведены в соответствии со стандартными методиками. Образцы инактивированы сывороткой IV группы крови, что исключает неспецифическое связывание антител. С клетками проводится стандартная реакция иммунофлуоресценции, применена следующая панель моноклональных антител: CD45, CD326, CD133. После пермеабиллизации следует окрашивание антителами к цитokerатину CAM5.2, далее ядерным красителем Syto16. Затем все клетки образца анализируются на проточном цитометре BD FACSCantoll. Анализ данных выполнен с помощью специального программного обеспечения Kaluza Analysis.

Результаты. В результате исследования 58 образцов периферической крови на наличие ЦОК у 13 пациенток не было выявлено ЦОК, у остальных более 1 клетки. Группу с количеством ЦОК более 5 клеток составили 15 (33,4 %) пациенток, группу, где количество ЦОК менее 5, – 30 (66,7 %). Средний возраст пациенток составил 49,5 (от 31 до 71) года, медиана 49 лет. Число больных до 50 лет – 31 (53,4 %), старше 50 лет – 27 (46,6 %) пациенток. Количество ЦОК в этих группах 4,7 и 3,7 соответственно (разница статистически незначима). В зависимости от стадии опухолевого процесса (TNM-классификация) число пациенток распределилось следующим образом: I стадия – 13 (22,4 %), II стадия – 31 (53,4 %), III стадии – 11 (18,9 %), IV стадии – 3 (5,2 %) пациентки. ЦОК были выявлены при I стадии у 8 (61,5 %), при II стадии у 24 (77,4 %), при III стадии у 10 (91 %), при IV стадии у 3 (100 %) пациенток. Среднее количество ЦОК составило при I стадии – 3 клетки, 4, 6 и 9 для последующих стадий соответственно. Разница количества ЦОК оказалась статистически незначимой, кроме значений для групп со II и IV стадией ($p < 0,05$). В большинстве случаев преобладали опухоли со степенью дифференцировки G3 и G4. Дальнейшие исследования ЦОК планируется провести на большей группе с учетом молекулярного подтипа, степени злокачественности опухоли.

Выводы. Методика делает возможной как количественную, так и качественную характеристику ЦОК. Проточная цитометрия может быть перспективной для выявления таргетных мишеней лекарственной терапии, в качестве дополнительной оценки прогрессирования заболевания, результатов проводимой терапии. Клиническая значимость предлагаемой методики требует уточнения на большем количестве материала.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ АЛПЕЛИСИБОМ

Кудаева Л.М., Кожедуб Е.Е., Купрышина В.О., Алиев Т.З., Трошина Е.А.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Введение. Одним из методов лечения рака молочной железы является применение таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K, в сочетании с гормонотерапией. Однако из значимых осложнений такой терапии является гипергликемия, требующая коррекции.

Цель работы – описание клинического случая лечения гипергликемии, возникшей на фоне терапии алпелисибом.

Материалы и методы. Пациентка Б., 60 лет., получавшая первичное лечение по поводу рака левой молочной железы T1N2M0 в 2011 г. (гистологическое заключение: инфильтрирующий дольковый рак). Выполнено 5 курсов полихимиотерапии по схеме: CAF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), дистанционная лучевая терапия на шейно-надключичные и парастернальные подмышечные лимфатические узлы СОД 45 Гр, на ложе удаленной опухоли СОД 50 Гр. По окончании ранее описанного комплексного лечения активирована антигормональная терапия летрозолом до 2016 г. включительно. Далее наблюдалась без лечения. В 2021 г. у пациентки диагностирован рецидив основного заболевания (метастатическое поражение 12-го грудного позвонка). Выполнено оперативное вмешательство в объеме: трепан-биопсия 12-го грудного позвонка. По данным гистологического и иммуногистохимического заключений – метастаз рака молочной железы, РЭ 4 балла, РП 0 баллов, HER2/neu. отриц., Ki 67 4 %. Инициирована 2-я линия противоопухолевой терапии палбоциклибом 125 мг/сут, летрозолом 2,5 мг/сут в течение 14 мес. При динамическом контроле отмечено прогрессирование основного заболевания на фоне противоопухолевой терапии: метастатическое поражение печени, костей (позвонки, подвздошные кости, крестец). Начата терапия фулвестрантом 500 мг 1 раз в 28 дней, алпелисибом 300 мг/сут. До начала противоопухолевой терапии, согласно консенсусу по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб, у данной больной определена гипергликемия группы высокого риска. На 2-е сутки противоопухолевого

лечения у пациентки развилось осложнение в виде гипергликемии: натощак – 7,5 ммоль/л, после приема пищи – 11 ммоль/л. Начата гипогликемическая терапия: метформин пролонгированного действия 2000 мг/сут, алоглиптин 25 мг/сут, пиоглитазон 30 мг/сут, низкоуглеводная диета. На 7-е сутки в связи со стойкой гипергликемией (17,5 ммоль/л) усилена гипогликемическая терапия: дапаглифлозин 10 мг/сут. Снижение уровня глюкозы в крови отмечено к 10–11-ым суткам до 7,5 ммоль/л. На 15–17-е сутки противоопухолевой терапии у пациентки возникли снижение аппетита, кожный зуд, кетонурия (ОАМ: кетоновые тела +++), холестатический и отечный синдромы. В связи с осложнениями терапия алпелисибом приостановлена (терапия фулвестрантом продолжена) и выполнена коррекция гипергликемической терапии: дапаглифлозин, алоглиптин и пиоглитазон отменены, добавлена терапия инсулином изофаном 20 ЕД/сут и инсулином короткого действия (аспарт) по 5–7 ЕД перед приемами пищи (дополнительное введение по требованию), а также терапия холестатического синдрома (урсодезоксихолевая кислота). На 10-е сутки от момента коррекции противоопухолевой и сопроводительной терапии отмечена стабилизация уровня глюкозы в крови (натощак – 8,2 ммоль/л, после приема пищи – 12,1 ммоль/л), в связи с чем возобновлена противоопухолевая терапия с редукцией доз фулвестранта 250 мг 1 раз в 28 дней, алпелисибом 250 мг/сут и скорректирована гипогликемическая терапия: инсулин изофан 24 ЕД/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин пролонгированного действия 2000 мг/сут, алоглиптин 25 мг/сут, пиоглитазон 30 мг/сут. Целевые показатели уровня глюкозы в крови достигнуты при общей суточной дозе инсулина изофан 24 ЕД/сут (натощак – 8 ммоль/л, после приема пищи – 11 ммоль/л).

Результаты. Таким образом, на фоне комбинированной гипогликемической терапии достигнуто разрешение осложнения приема алпелисиба, что позволило продолжить противоопухолевое лечение с положительным эффектом (уменьшение метаболической активности очагов в печени).

Выводы. Терапия осложнений на фоне лечения алпелисибом рака молочной железы – одна из важных клинических проблем, требующая разработки эффективных методов коррекции гипергликемии с целью предотвращения снижения доз алпелисиба и прекращения противоопухолевого лечения.

АПРОБАЦИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЦЕЛЕВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ) ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лазарев А.Ф., Ганов Д.И., Лазарев С.А., Петрова В.Д.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Введение. Проблема ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы остается актуальной вследствие высокой запущенности и смертности. Маммографический скрининг данного ЗНО имеет высокий удельный вес ошибок: до 40 % у женщин европеоидной расы. Выявляемость рака при существующих методах профилактики и ранней диагностики составляет не более 0,01–0,001 %. Эффективные методы инструментальной диагностики (МРТ с контрастным усилением, ПЭТ-КТ) являются дорогостоящими и трудновыполнимыми.

Цель работы – провести апробацию и оценить эффективность метода целевой профилактики (с использованием цифровых технологий) для индивидуальной ранней диагностики и профилактики рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Были использованы запатентованные методы целевой профилактики (метод ранней диагностики, автоматизированная программа) для ранней диагностики и профилактики РМЖ, позволяющие при введении значимых факторов риска данной патологии получить автоматически рассчитанный индивидуальный онкологический риск (онкориск) развития для конкретной пациентки. Значения онкориска охватывают интервал от нулевого (0 степень – риск отсутствует) до абсолютного риска развития ЗНО (VI степень). По результатам исследования все пациентки получают персонализированные рекомендации, направленные на снижение онкориска: по ослаблению либо полному устранению влияния факторов развития РМЖ. Пациентки группы предрака высокого онкориска – с IV–VI степенью (IV – риск повышен, V – высокий и VI – онкориск абсолютен) получают рекомендации по углубленной инструментальной диагностике (МРТ, КТ, ПЭТ). Протестирована с использованием цифровых автоматизированных технологий 301 пациентка в возрасте от 30 до 75 лет.

Результаты. Из 59 (19,6 %) женщин с IV–VI степенью был сформирован регистр (группа) предрака высокого онкориска. У всех пациенток группы регистрировали факультативные и облигатные виды предрака молочной железы. Среди факультативных видов преобладали

узловые формы фиброзно-кистозной болезни молочных желёз (75,6 %). Облигатные предраковые заболевания включали тяжёлые (III) степени дисплазии. У 3 пациенток регистра в возрастном промежутке 40–72 года были выявлены ЗНО в I стадии процесса. Кроме того, в двух случаях при углубленном исследовании были выявлены опухоли молочной железы стадии рака *in situ*: у 1 пациентки на фоне VI степени онкориска и образования на маммографии 5 мм BI-RADS III и у 2-й на фоне V степени онкориска новообразования в молочной железе 5–7 мм BI-RADS IV. Пациентки с впервые выявленным РМЖ и опухолью стадии рака *in situ* были дообследованы согласно существующим стандартам. Все пациентки регистра получили рекомендации по целевой персонализированной (индивидуальной) профилактике РМЖ (далее – целевой профилактики). Суть профилактики в выявлении факторов риска, повышающих и снижающих риск развития РМЖ, а также факторов, не влияющих на развитие ЗНО данной патологии. Следует констатировать, что на некоторые факторы (возраст, характер темперамента, группа и резус-фактор крови и др.) невозможно оказать влияние и, напротив, ряд факторов можно либо устранить, либо ослабить их влияние (например, прием оральных контрацептивов, наличие хронических заболеваний гениталий, повышенная масса тела, продолжительность ночного сна, профессиональные вредности на работе и др.). Для оптимального восприятия в листе рекомендаций факторы были выделены различным цветом и специальной маркировкой (красный – повышающий риск развития РМЖ, зеленый – снижающий риск и желтый – не влияющий на риск развития данной патологии). Завершающий этап – акцент на частоте тестирования: 1 раз в полгода/год (VI–IV степени) либо 1 раз в 3–5 лет (III–0 степени).

Выводы. Апробация метода целевой профилактики и ранней диагностики (с использованием цифровых технологий) ЗНО молочной железы показала высокую эффективность методики. Удельный вес выявляемости доклинических форм и ЗНО на ранних (I и II) стадиях составил 8,4 %, значительно превысил показатели выявляемости ЗНО при существующих методиках профилактики и ранней диагностики, где выявляемость не превышает 0,01–0,001 %. Методика позволяет быстро сформировать регистр предрака высокого онкориска развития ЗНО молочной железы – выделить группу пациенток, нуждающихся в углубленном дорогостоящем исследовании (МРТ, ПЭТ-КТ), которое невозможно для массового применения. Изученные факторы риска развития ЗНО молочной железы позволяют проводить целевые профилактические мероприятия и планировать частоту осмотра молочных желез. (В рамках проекта (1-го этапа) в сфере медицинской профилактики, реабилитации и здоровьесбережения населения – гранта губернатора Алтайского края.)

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОПУХОЛЕЙ ЛЮМИНАЛЬНОГО А ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Могиленских А.С., Гребенюк Е.В., Фадеев Ф.А.,
Сазонов С.В., Демидов С.М.

ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет», Екатеринбург

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенное заболевание. Имеются данные об изменении рецепторного аппарата клеток при метастазировании. Изучение данного процесса с помощью первичных культур клеток способствует расширению знаний о процессах канцерогенеза.

Цель работы – изучить изменения рецепторного аппарата клеток в культуре РМЖ, полученной из образцов люминального А подтипа.

Материалы и методы. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования проводили с использованием автоштейнера (ДАКО, Дания). Определяли следующие антитела: к Her2/neu (clone 4B5, Rabbit Monoclonal primary Antibody, Ventana, США), к эстрогену (клон 1D5, ДАКО, Дания), к прогестерону (клон PgR636, ДАКО, Дания), Ki-67 (Clone SP6, Spring Bioscience, США), антитела anti-PanKeratin (AE1/AE3/РСК26) Primary Antibody (Roche diagnostics, США). Часть полученного материала измельчали и выделяли клетки путем ферментативной диссоциации. Пересев осуществляли на 10-е сутки, после достижения монослоя в течение двух пассажей (P1-P2). Культивировали в питательной среде Mammocult (STEMCELL, Канада). Оценку уровня флуоресценции окрашенных клеток осуществляли с помощью проточного цитофлуориметра Navios 10 (Beckman Coulter, США). Использовали антитела к виментину, панцитокератину, эстрогену, Ki-67 (Abscam, Канада).

Результаты. При ИГХ-оценке отобраны случаи с высокой экспрессией эстрогена, прогестерона, низким уровнем индекса клеточной пролиферации Ki-67, отсутствием HER2, что характерно для люминального А молекулярно-биологического подтипа РМЖ. В P1 в клеточной культуре обнаружены высокие значения экспрессии эстрогена и увеличение индекса клеточной пролиферации Ki-67 по сравнению с исходными образцами опухолевой ткани. Коэкспрессия клеточных рецепторов к эстрогену и Ki-67 составляет в среднем 41,7 % клеток. Эпителиальную природу имели большинство клеток, остальные экспрессировали как виментин, так и цитокератин (около 7,5 % клеток). На P2 происходит резкое снижение количества клеток, экспрессирующих эстро-

ген и Ki-67. В культуре сокращается популяция клеток, имеющих эпителиальную природу. Появляются клетки, экспрессирующие только виментин.

Выводы. В культурах люминального А подтипа РМЖ на P1 экспрессия рецепторов к эстрогену снижается на фоне достаточно высоких уровней пролиферативных процессов. На P2 отмечаются проявления, характерные для развития эпителиально-мезенхимального перехода: появляются клетки, экспрессирующие исключительно виментин, растет доля клеток с коэкспрессией кератина и виментина при общем снижении активности пролиферативных процессов в культуре.

ОНКООРТОПЕДИЯ

РАЗРАБОТКА БИОАКТИВНЫХ ПОРИСТЫХ ТИТАНОВЫХ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ ОНКООРТОПЕДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДДИТИВНОЙ ПЕЧАТИ

**Еникеев Н.А., Капустин А.В., Киселевский М.А.,
Рыжкин А.А., Анисимова Н.Ю.**

НИЛ «Металлы и сплавы при экстремальных воздействиях»
Уфимский университет науки и технологий,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Введение. Одной из актуальных задач современно-го материаловедения является разработка инновационных металлических материалов для применения в биомедицине. В частности, в последнее время в мировой литературе уделяется большое внимание проектированию пористых материалов для создания имплантатов, применяемых для замещения пораженных участков костной ткани. Применение современных подходов, таких как аддитивная печать, может значительно расширить возможности по разработке регламентированной геометрии пор и целенаправленному получению образцов материалов с контролируемым механическим поведением, а также с возможностью локально доставлять лекарственные противоопухолевые препараты, что может заложить основы для создания биоактивных скаффолдов, применяемых в онкоортопедии.

Цель работы – разработка методических подходов к созданию инновационных пористых титановых скаффолдов, обеспечивающих остекондуктивность и остеиндуктивность, перспективных для использования в качестве платформ, обеспечивающих локальную доставку лекарственных препаратов в область имплантации.

Материалы и методы. Для разработки моделей пористых титановых скаффолдов с различной конфигурацией, формой, пористостью, геометрией пор использовали пакет компьютерных программ Matlab с плагинном MS Lattice. Расчет прочностных и упругих свойств разработанных материалов с различными параметрами пор проведен с использованием пакета ANSYS Workbench. Печать пористых материалов осуществляли с использованием метода селективного лазерного сплавления с размером луча до 40 мкм. В качестве основного материала для печати выбран титановый сплав ВТ6 (Ti-6Al-4V), традиционно используемый в медицине в качестве основы ортопедических имплантатов. Выбор

материала для разработки скаффолдов обусловлен биомедицинскими требованиями к параметрам материалов. Биосовместимость разработанных материалов изучалась с использованием различных биологических моделей *in vitro* и *in vivo*.

Результаты. Ранее было показано, что титановый сплав ВТ6 характеризуется оптимальной биосовместимостью, не индуцирует достоверный гемолиз, цитотоксичность *in vitro* и системную токсичность *in vivo*. Скаффолд из титанового сплава, подвергнутый специализированной обработке, обеспечивает адгезию мезенхимальных клеток с остеогенным потенциалом и их дифференцировку. Инновационным подходом для повышения биологической активности и оптимизации механических свойств титановых скаффолдов, перспективных для онкоортопедии, является использование аддитивной печати для их получения. Для использования этого метода 3D моделирования было проведено проектирование образцов с проникающими сетками пор разной геометрии и конфигурации на основе аналитических выражений и в рамках систем автоматического проектирования. С использованием конечно-элементного моделирования проводится оценка влияния параметров дизайна элементарных ячеек образцов на их механические характеристики. В результате исследования построены трехмерные модели образцов пористых материалов с различным дизайном ячейки и геометрии пор и численно проанализировано их влияние на механические характеристики пористых образцов, изготовленных из титанового сплава типа ВТ6.

Выводы. Полученные результаты будут использованы для эффективной разработки и анализа пористых биоматериалов для изготовления имплантатов медицинского назначения при помощи аддитивной печати.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ГОЛЕНОСТОПНЫХ СУСТАВОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Завалишина М.К., Курильчик А.А., Иванов В.Е.

Обнинский институт атомной энергетики НИЯ МИФИ

Введение. Первичные злокачественные опухоли костей встречаются относительно редко и составляют не более 2 % всей онкологической патологии. Особенно редко первичными и метастатическими опухолями

поражаются дистальные отделы большеберцовой и малоберцовой костей, частота встречаемости составляет не более 3 % случаев у пациентов с опухолями скелета. Эндопротезирование костей нижней трети голени – редко проводимая и технически сложная операция, в связи с чем опыт хирургического лечения данной категории пациентов в России ограничен несколькими клиниками ортопедической онкологии, большинство из которых специализируются на крупных суставах.

Цель работы – анализ функциональных результатов комбинированного лечения пациентов со злокачественными опухолями костей, локализующихся в дистальных отделах костей методом сегментарной резекции и реконструкции с помощью индивидуальных эндопротезов, а также структуры, характера и сроков осложнений.

Материалы и методы. С 2014 по 2023 гг. 16 пациентам (средний возраст 47 лет) с новообразованиями дистального отдела большеберцовой кости выполнены 17 операций в объеме резекции опухоли с последующей реконструкцией индивидуальным эндопротезом. У всех пациентов на момент проведения операции имелся верифицированный гистопатологический диагноз, установленный при помощи трепан-биопсии. По нозологическим единицам обследуемые распределились следующим образом: 7 пациентов с гигантоклеточной опухолью, по 2 – с остеосаркомой, хондросаркомой и аденокарциномой, по 1 – с саркомой Юинга, лейомиосаркомой и метастатическим поражением. Средний срок наблюдения за пациентами составил 29 мес после проведения операции.

Результаты. За период наблюдения в группе 16 пациентов с первичными опухолями дистального отдела большеберцовой кости выявлено 2 осложнения в виде перипротезной инфекции, одна нестабильность фиксирующей конструкции эндопротеза. Прогрессирование основного заболевания выявлено у 1 пациента в виде локального рецидива опухоли. У 15 пациентов в группе со злокачественными новообразованиями костей не выявлено прогрессирования основного заболевания в виде отдаленных метастазов в легких. У 1 пациента с лейомиосаркомой кости (группа со злокачественными новообразованиями костей) через 31 мес после эндопротезирования выявлен локальный рецидив, в связи с чем была выполнена ампутация конечности. На данный момент все пациенты, получившие лечение в объеме резекции опухоли с последующей реконструкцией дефекта эндопротезом голеностопного сустава, живы и имеют хорошие или удовлетворительные функциональные результаты. У 15 пациентов после эндопротезирования голеностопного сустава имеется возможность надевать обувь самостоятельно, подниматься и спускаться по лестнице, ходить на относительно длинные расстояния. В этой группе все пациенты (через 3 и 6 мес после операции) отмечают отсутствие боли, дискомфорта и затруднения при движении. Средняя оценка

функциональных результатов по системе MSTs у 16 пациентов через 3 мес после операции составила 80 %, через 6 мес – 90 %. Средняя функциональная оценка по системе MSTs за весь период наблюдения составила 85 %.

Выводы. Оценивая накопленный опыт реконструктивных операций в области голеностопного сустава, непосредственные и отдаленные функциональные результаты, можно констатировать, что органосохраняющие операции эндопротезирования голеностопного сустава являются альтернативой ампутации; позволяют сохранить высокий реабилитационный потенциал и функциональный статус пациентов. Разработка показаний к операциям, тщательный отбор пациентов с учетом эффекта неoadьювантного лечения могут увеличить число пациентов, которым возможно проведение реконструктивных операций с замещением дефекта эндопротезом.

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАГНИЕВОГО СПЛАВА Mg-1%Zn-0,6%Ca ПОСЛЕ УПРОЧНЕНИЯ РОТАЦИОННОЙ КОВКОЙ, ПЕРСПЕКТИВНОГО ДЛЯ РАЗРАБОТКИ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ОНКООРТОПЕДИИ

Мартыненко Н.С., Анисимова Н.Ю., Темралиева Д.Р.,
Лукиянова Е.А., Рыбальченко О.В., Новрузов К.М.,
Корнюшенков Е.А., Киселевский М.В., Юсупов В.С.,
Добаткин С.В.

ФГБУ «Институт металлургии и материаловедения
им. А.А. Байкова РАН»

Введение. Благодаря приемлемой биосовместимости и способности к биорезорбции сплав Mg-1%Zn-0,6%Ca рассматривается как подходящий материал для изготовления биорезорбируемых ортопедических имплантатов. Поскольку его биодеградация сопровождается повышением pH и релизом биоактивных ионов, есть основания рассчитывать на его способность оказывать цитотоксический эффект относительно опухолевых клеток. Последний аспект важен ввиду потенциального использования сплава в основе металлоконструкций для остеореконструктивных операций и снижения риска местного рецидива заболевания при лечении пациентов с остеосаркомой.

Цель работы – исследование механических характеристик, коррозионной стойкости, биосовместимости и цитотоксичности *in vitro* сплава Mg-1%Zn-0,6%Ca, для упрочнения обработанного методом ротационнойковки (РК), в сравнении со сплавом в исходном состоянии после отжига. Оценка перспектив применения сплава, модифицированного механической обработкой, для целей онкоортопедии.

Материалы и методы. Для изучения скорости деградации, биосовместимости и цитотоксичности образцы сплавов до и после РК обрабатывали погружением в 70 % этанол на 2 ч. Скорость деградации оценивали после инкубации образцов в эмбриональной телячьей сыворотке при 37°C в течение 14 дней. Для оценки биосовместимости использовали клетки крови мышей линии СВА, определяя уровень гемолиза и снижение жизнеспособности мононуклеарных лейкоцитов (МЛ) методом фотометрии после инкубации с образцами в течение 2 и 24 ч соответственно. Для изучения специфической цитотоксичности образцы инкубировали с опухолевыми клетками линии K562 и нетрансформированными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК) в течение 3 сут при 37°C в атмосфере с 5 % CO_2 . В контрольных пробах клетки инкубировали без сплавов в аналогичных условиях. Для оценки цитотоксичности определяли концентрацию мертвых клеток и клеток в состоянии апоптоза с помощью Muse® Annexin V & Dead Cell Kit и анализатора Muse Cell Analyzer.

Результаты. Измельчение зерна после РК приводило к значительному упрочнению сплава. Так, предел текучести после РК увеличился со 121 ± 8 до 210 ± 8 МПа, а предел прочности – с 217 ± 3 до 276 ± 6 МПа. При этом повышение прочности сопровождалось весьма умеренным снижением пластичности с $22,0 \pm 1,8$ % в исходном состоянии до $18,3 \pm 2,9$ % после РК. Интересно отметить, что РК значимо не ухудшила коррозионную стойкость сплава после 14 сут инкубации. Скорость деградации сплава составила $0,29 \pm 0,09$ и $0,44 \pm 0,09$ мм/год после 14 дней инкубации для сплава до и после РК соответственно. В то же время исследование поверхности образцов после 14-суточного пребывания в сыворотке показало, что деградация сплава в обоих микроструктурных состояниях протекала равномерно, без выраженной питтинговой коррозии. Изучение гемосовместимости показало, что в сравнении с исходным состоянием упрочнение сплава РК достоверно не влияло на уровень гемолиза (8 ± 2 и 8 ± 4 % соответственно) и выживаемость МЛ (98 ± 4 и 91 ± 3 % соответственно). При этом было установлено, что присутствие в среде инкубации сплава Mg-1%Zn-0,6%Ca способствовало заметному повышению концентрации опухолевых клеток с признаками апоптоза в сравнении с контролем, что указывает на его цитотоксическую активность. Тогда как изменение этого показателя для культуры ММСК не было подтверждено методами статистического анализа. Существенных различий в реакции клеток на сплав в исходном состоянии и упрочненный методом РК обнаружено не было.

Выводы

1. Измельчение зерна в процессе РК привело к получению благоприятного сочетания прочности (276 ± 6 МПа) и пластичности ($18,3 \pm 2,9$ %) в сплаве Mg-1%Zn-0,6%Ca.

2. Микроструктура, полученная посредством РК, не приводит к ухудшению коррозионной стойкости сплава.

3. Было показано, что упрочнение сплава Mg-1%Zn-0,6%Ca РК не приводит к изменению параметров его биосовместимости.

4. Сплав Mg-1%Zn-0,6%Ca оказывал цитотоксическое действие на линию опухолевых клеток K562 *in vitro*, стимулируя апоптоз и гибель клеток. Интересным результатом является избирательность этого эффекта: он был более выражен для опухолевых клеток в сравнении с эффектом, полученным на нетрансформированных ММСК.

5. Комплексное изучение свойств показало, что сплав Mg-1%Zn-0,6%Ca, упрочненный РК, перспективен для разработки металлоконструкций для онкоортопедии.

ОНКОУРОЛОГИЯ

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ОБЪЕМЕ ГОРМОНОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Галицына А.Б., Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В.

Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинский институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) стабильно занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости в мире, являясь одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у мужчин. Среди впервые выявленных случаев РПЖ 24,4 % больных относятся к группе высокого (ВР) и очень высокого риска (ОВР) прогрессирования (согласно классификации NCCN). У пациентов данной группы болезнь протекает более агрессивно, в связи с чем тактика лечения таких больных в настоящее время является одной из наиболее обсуждаемых.

Цель работы – анализ эффективности и токсичности сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в объеме гормонолучевого лечения пациентов высокого и очень высокого риска прогрессирования РПЖ.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 05.2016 по 05.2020 гг. СЛТ проведена 211 пациентам ВР и 70 больным ОВР РПЖ. Всем пациентам СЛТ выполнена в объеме конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область предстательной железы и семенных пузырьков в режиме традиционного фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) и высокоомощностной брахитерапии Ir-192 в РОД 15 Гр, однократно. Абсолютному большинству пациентов (97,5 %) проведена гормональная терапия аналогами ЛГРГ, средняя длительность которой составила 22 мес. Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 57 мес (8,6–97,6 мес). Средний возраст больных 65 лет (50–82 года). У всех больных диагноз РПЖ верифицирован морфологически.

Результаты. Запланированный курс лечения выполнен в полном объеме у всех пациентов. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 96,2 % в группе ВР и 76,7 % – в группе ОВР ($p < 0,001$). Прогрессирование РПЖ отмечено у 2,8 % пациентов группы ВР

и у 21 % – группы ОВР. У пациентов группы ОВР РПЖ рецидив заболевания наиболее часто представлен отдаленными метастазами в кости (14,3 %). Также в группе ОВР отмечена более короткая медиана до прогрессирования в сравнении с группой ВР (30,5 / 40,8 мес). На развитие рецидива статистически значимо влияли следующие факторы: поражение семенных пузырьков ($p < 0,001$), 5-градирующая группа по шкале Глисон ($p < 0,001$), наличие перинеуральной инвазии по данным биопсии предстательной железы ($p = 0,014$). Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 100 % в группе ВР и 95,8 % в группе ОВР ($p < 0,001$), а уровень общей выживаемости – 87,7 и 80,5 % соответственно ($p < 0,051$). Оценка развития поздних осложнений лучевой терапии произведена в соответствии с классификацией RTOG/EORTC. Частота поздних лучевых осложнений 2-ой и более степени со стороны нижних отделов мочевыводящих путей составила 7,8 %. Частота поздних лучевых осложнений 2-ой степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта составила 3,9 %, осложнений более 2-ой степени отмечено не было. За время наблюдения зарегистрировано появление следующих сопутствующих заболеваний: 9 (3,2 %) случаев инфаркта миокарда, 2 (0,7 %) из которых оказались летальными; 4 (1,4 %) случая острого нарушения мозгового кровообращения, 1 (0,35 %) из которых оказался летальным; 5 (1,8 %) случаев развития сахарного диабета. Таким образом, заболевания сердечно-сосудистой системы отмечены у 5,7 % пациентов в процессе наблюдения.

Выводы. Метод сочетанной лучевой терапии в объеме гормонолучевого лечения демонстрирует хорошую эффективность при приемлемой токсичности для больных как высокого, так и очень высокого риска прогрессирования РПЖ.

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ОККЛЮЗИЯ СОСУДОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРОСТАТЫ

Жабинцев И.А., Горицкий А.М., Остальцев И.А., Крестьянинов О.В., Пашковская О.А., Красильников С.Э.

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»

Введение. Применение лучевой терапии в лечении рака предстательной железы позволяет радикально излечить новообразование, однако не уменьшает

инфравезикальную обструкцию. При локализованном раке предстательной железы причиной острой задержки мочи является сопутствующая доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Рентгенэндовазкуляриальная окклюзия сосудов простаты основана на снижении артериального притока к предстательной железе, что приводит к уменьшению ее объема и снижению выраженности симптомов обструкции.

Цель работы – оценить эффективность применения рентгенэндовазкуляриальной окклюзии сосудов простаты в качестве комбинированного лечения при раке предстательной железы с целью уменьшения инфравезикальной обструкции.

Материалы и методы. В исследование включили 20 пациентов с выраженными симптомами нижних мочевых путей, планируемых к проведению лучевой терапии по поводу рака предстательной железы (10 – с локальным, 7 – с местно-распространенным, 3 – с метастатическим). Средний возраст 68 лет. Критерии включения: $Q_{max} < 10$ мл/с, объем предстательной железы > 50 см³, объем остаточной мочи > 50 мл и/или отмечающих симптомы нижних мочевых путей. В условиях рентген-операционной выполнили пункцию общей бедренной артерии, провели микрокатетер до артерий предстательной железы и произвели их селективную эмболизацию микрочастицами диаметром 250–500 мкм.

Результаты. Троем пациентам выполнили одностороннюю эмболизацию, одному – не удалось эмболизировать артерии, одному – выполнили эмболизацию после дистанционной лучевой терапии в связи с развитием обструкции. Одному пациенту выполнена рентгенэндовазкуляриальная окклюзия сосудов простаты без лучевой терапии. Осложнений в ходе рентгенэндовазкуляриальной окклюзии сосудов простаты и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Все пациенты отмечали положительную динамику при оценке качества мочеиспускания. У всех уменьшились объем предстательной железы и уродинамические показатели (в период от 14 до 30 дней) после эмболизации. У 2 больных не достигли значимой положительной динамики.

Выводы. Рентгенэндовазкуляриальная окклюзия сосудов простаты является эффективным малоинвазивным методом, может рассматриваться как самостоятельная методика и применяться с целью уменьшения объема простаты при подготовке к последующей лучевой терапии. Методика расширяет арсенал врача при выборе способа лечения рака предстательной железы, улучшает результаты лечения, а также позитивно сказывается на качестве жизни.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

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

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Введение. В настоящее время установлено, что хроническое воспаление ассоциировано с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований. Не вызывает сомнения тот факт, что злокачественность опухоли и ее способность к метастазированию в значительной степени зависят от инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток опухолевого микроокружения. Однако, помимо изучения фенотипа клеток воспалительного инфильтрата, весьма важным является изучение растворимых факторов – медиаторов воспаления, которые могут играть критическую роль в развитии и прогрессии опухоли. Важными факторами опухоли-ассоциированного воспаления являются фактор некроза опухоли альфа (TNF) и циклофилин А (СурА).

Цель работы – изучение экспрессии и прогностической значимости маркеров опухоли-ассоциированного воспаления в опухолях почки различных гистотипов.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы опухолей от 62 больных почечно-клеточным раком (ПКР): 21 образец светлоклеточного ПКР (скПКР), 17 образцов папиллярного ПКР (папПКР) и 24 образца хромофобного ПКР (хрПКР). Методом иммуногистохимии проведена оценка экспрессии СурА и TNF. Корреляционный анализ экспрессии исследуемых белков проводили с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Проведен анализ экспрессии СурА и TNF в опухолях больных ПКР различных гистотипов. Показано, что различные гистологические типы ПКР отличаются по экспрессии исследуемых белков. Так, наибольшая экспрессия СурА и TNF характерна для папиллярного и хромофобного рака почки. В случае светлоклеточного рака почки экспрессия провоспалительных факторов наблюдается лишь в половине случаев. Дополнительно провели корреляционный анализ между содержанием СурА и TNF в исследуемых образцах. Показано, что экспрессия СурА прямо коррелирует с экспрессией TNF в образцах скПКР ($r = 0,691$; $p = 0,0005$) и хрПКР ($r = 0,443$; $p = 0,03$). Анализ прогностической значимости показал, что в случае скПКР экспрессия СурА и TNF имеет тенденцию к благоприятному прогнозу, в то время как для хрПКР наблюдается противоположный результат.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что экспрессия маркеров опухоли-ассоциированного воспаления может рассматриваться

в качестве независимого маркера благоприятного прогноза при скПКР. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 22-25-00082.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НАЛИЧИИ ГЕРМИНАЛЬНЫХ И СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *HRR*: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ ОДНОГО ЦЕНТРА

Мурашко Р.А., Стукань А.И., Ньюшко К.М., Семиглазова Т.Ю.

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», КубГМУ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Введение. Целесообразность тестирования герминального и соматического мутационного статуса генов *HRR* обусловлена возможностью применения стратегии PARP-ингибирования. Однако недооценена необходимость информирования родственников о возможности носительства герминальных мутаций. Кроме этого наличие мутаций *HRR* приводит к своеобразию соматических генетических изменений. Также показано накопление соматических мутаций генов *HRR* при прогрессирующем процессе, что расширяет понимание патогенеза и возможности терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРППЖ). При этом важное значение приобретает тестирование как периферической крови, так и гистологического материала, в том числе метастазов

Цель работы – изучение особенностей клинического течения и ответа на лекарственную терапию РПЖ в зависимости от выявленных мутаций в генах *HRR*.

Материалы и методы. Исследование одобрено комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) (выписка из протокола очередного заседания № 25 от 24.11.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проанализированы данные 27 больных РПЖ хотя бы с одной выявленной герминальной и соматической мутацией в генах *HRR* (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, FANCL). За период с 2022 по 2023 гг. биоматериал отбирался по программе поддержки молекулярных исследований и в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. По данным протоколов лабораторий мутации определены методом секвенирования нового поколения. В части случаев не уточнялось какая мутация выявлена – герминальная или соматическая. Изучены подходы к терапии

пациентов у больных РПЖ с мутациями *HRR*. Статистический анализ выполняли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 61 год. Чаще выявлялись мутации BRCA2 (37 %), CHEK2 (18,5 %) и ATM (14,8 %). Выявлены также мутации генов BRCA1 (2), BRIP1 (1), CDK12 (3), PPPRA (1). Более половины пациентов (69 %) имели первично-метастатическое заболевание. Чаще выявлены опухоли прогностических групп 2 (G2) и 3 (G3) по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) – по 27 % соответственно. На время до развития мКРППЖ не влиял тип мутации ($p = 0,216$), однако близко к статистической значимости время до мКРППЖ увеличивается в случае первичной распространенности T3-4N0M0 по сравнению с другой распространенностью ($\log\text{-rank } p = 0,092$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при монокимиотерапии доцетакселом значимо дольше при назначении по поводу метастатического гормоночувствительного РПЖ с мутациями в генах *HRR* по сравнению с назначением препарата при мКРППЖ ($p = 0,061$) и первично-метастатическом заболевании ($p = 0,04$). Также выявлено преимущество в ВБП при назначении доцетаксела при мутациях BRCA1/2 и ATM по сравнению с другими мутациями ($p = 0,038$). При назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона время без прогрессирования близко к статистической значимости выше у больных РПЖ с мутациями в генах *HRR* прогностической группы G3 (ISUP) по сравнению с другими группами ($\log\text{-rank } p = 0,091$, Breslow $p = 0,076$, Taron-Ware $p = 0,074$).

Выводы. По данным литературы очевидно, что на соматические мутации приходится значительная доля всех выявленных изменений генов *HRR* при РПЖ. Несмотря на возможность назначения комбинированной гормонотаргетной терапии PARP-ингибитором совместно с абиратероном при мКРППЖ, необходим подбор оригинального гормонального препарата или адекватного дженерика для реализации эффекта регистрационного исследования. При этом в клинической практике наблюдается значительное количество пациентов с прогрессией в поздних линиях терапии мКРППЖ. Вероятно, для расширения возможностей терапии и персонализации подходов целесообразно анализировать генетические изменения в комплексе – периферическую кровь, гистологический материал первичной опухоли, а также биопсийный гистоматериал метастазов при прогрессирующем течении.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS1760904 ГЕНА *TEP1* КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ РАКА ПРОСТАТЫ У МУЖЧИН

Павлов В.Н., Логинова М.В., Гилязова И.Р.

Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Введение. Рак простаты является вторым наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и пятой по значимости причиной смерти от рака, поражающего мужчин во всем мире. Это гетерогенное и многофакторное заболевание, которое может иметь как агрессивное, так и вялотекущее течение. Современные возможности в онкоурологии предполагают использование новых молекулярно-генетических маркеров, которые позволят принять верное решение в отношении сложных клинических случаев. Новые молекулярно-генетические маркеры могут иметь большую клиническую значимость в выборе наиболее подходящего метода лечения, принимая во внимание генетические характеристики пациента. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) представляют большой интерес для применения их в качестве маркеров риска развития различных заболеваний, а также для определения прогноза и клинического течения любых патологий, в том числе и онкологических, включая рак простаты.

Цель работы – изучение роли полиморфного локуса rs1760904 гена *TEP1* у пациентов с раком простаты в качестве вероятно возможного молекулярно-генетического предиктора риска развития заболевания.

Материалы и методы. Нами сформированы группа пациентов с раком простаты, включающая 457 человек, и группа здоровых доноров, проживающих на территории Республики Башкортостан, которая по различным характеристикам соответствовала группе больных. Выделение ДНК из периферической венозной крови у индивидов изучаемых групп выполнялось методом фенольно-хлороформной экстракции. При анализе распределения частот генотипов и аллелей учитывались различные характеристики заболевания. Определение генотипов изученного полиморфного локуса rs1760904 гена *TEP1* проводилось с использованием метода аллельной дискриминации и технологии TaqMan. Исследование завершилось статистической обработкой полученных данных.

Результаты. В ходе анализа полиморфного локуса rs1760904 гена *TEP1* выявлены данные о генотипах, ассоциированных с риском развития рака простаты. При сравнении частот генотипов изученного локуса гена *TEP1* в анализируемых нами группах с учетом тяжести течения заболевания было выявлено, что носительство генотипа rs1760904*СТ гена *TEP1* ($p = 0,001$, $OR = 2,54$,

54 % $CI = 1,46-4,42$) может считаться маркером повышенного риска развития рака простаты, тогда как носительство гомозиготного генотипа rs1760904*ТТ гена *TEP1* ($p = 0,0001$, $OR = 0,29$, 25 % $CI = 0,15-0,51$) является протективным маркером в отношении развития рака простаты.

Выводы. Полученные нами данные позволяют расширить знания о генетических основах предрасположенности к раку простаты. Представление о молекулярно-генетических маркерах в ближайшем будущем позволит врачу-онкологу индивидуализировать лечение в соответствии с генетическими характеристиками каждого пациента в частности. Тем не менее, необходимо продолжить исследования полиморфного локуса rs1760904 гена *TEP1* для определения его функциональной значимости и роли в патогенезе рака простаты.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Сарычев С.В., Старцев В.Ю., Тяпкин Н.И., Кондратьев Г.В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Госпиталь Тургау АГ (Фрауэнфельд, Швейцария), ГБУЗ «Ленинградский клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»

Введение. Злокачественные новообразования мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой стенки органа признаны высоко агрессивной патологией с плохой прогнозируемым исходом, высоким показателем смертности и вовлечением пациентов любого возраста без гендерных различий. Радикальная хирургия у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) давно и высоко зарекомендовала себя одним из основных методов лечения, однако результаты открытых оперативных вмешательств до сих пор сопровождаются высоким уровнем осложнений

Цель работы – оценить сравнительные онкологические и хирургические результаты различных модификаций радикального хирургического лечения пациентов старческого возраста с МИРМП.

Материалы и методы. Изучены материалы публикаций отечественной и иностранной медицинской литературы (PubMed, CrossRef) за 2000–2023 гг. по вопросам сравнительной оценки результатов хирургического лечения пациентов с МИРМП, осложнений ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов. Поиск проведен по ключевым фразам «рак мочевого пузыря», «открытая цистэктомия», «робот-ассистированная цистэктомия», «раково-специфическая выживаемость»

Результаты. Широкое внедрение в клиническую практику видео-эндоскопических методов лечения пациентов с МИРМП позволило говорить о снижении объема интраоперационной кровопотери, частоты инфекционных раневых осложнений и стационарного койко-дня. Развитие робот-ассистированной хирургии мочевого пузыря (РАРЦ) свидетельствует о ряде преимуществ использования робота daVinci в плане снижения числа послеоперационных осложнений в течение ставших традиционными 30–60–90-дневных периодов наблюдения.

Выводы. Остаются неясными вопросы реабилитации пациентов после различных методик деривации мочи, медико-экономическое обоснование использования РАРЦ в условиях экспертных урологических центров, целесообразность широкого внедрения данной методики в лечебных учреждениях. Освещение этих вопросов в медицинской научной литературе неоднозначно и потому требует дополнительного анализа.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Старцев В.Ю., Кривоносов Д.И., Воробьев С.Л.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) – проблема общественного здравоохранения. Среди злокачественных новообразований РПЖ занимает второе место по распространенности (в 105 из 185 стран мира) и является основной причиной смерти у мужчин из 46 стран. В ряде случаев патологию верифицируют у мужчин до 50 лет, в том числе в стадии метастатического процесса. Распространенные методы диагностики РПЖ, в том числе оценка уровня простатспецифического антигена (ПСА), не всегда точны, а алгоритм их использования окончательно не сформирован.

Цель работы – определить комплекс новых молекулярно-генетических и гистологических методов исследования для ранней диагностики РПЖ у мужчин молодого (до 50 лет) возраста.

Материалы и методы. Изучены микропрепараты и выполнено иммуногистохимическое исследование 10 проб пациентов с РПЖ в возрасте 40–51 года после радикального хирургического лечения. Стадии опухоли исследуемых – pT1cN0M0-pT2cN0M0; уровень ПСА 3,5–9,86 нг/мл; критерии злокачественности: ISUP-1 – 4, ISUP-2 – 4, ISUP-3 – 2. Всем пациентам выполнены робот-ассистированные радикальные простатэктомии

Результаты. Все критерии ISUP образцов подтверждены: опухоль в верхушке железы отсутствовала в 1 (10%) препарате, во всех образцах представлены обе доли железы, без перинеуральной лимфоваскулярной инвазии и поражения уретры. Положительный край хирургической резекции в 1 случае (0,2 см). При проведении иммуногистохимии Ki67 выявлен в 1–5 % образцов, b-catenin – 3 балла с мембранным окрашиванием до 100 %, e-cadherin – от 1 до 3 баллов (pT1cN0M0 ISUP-1). Мутации EGFR, TP-53 и BCL-2 не выявлены. Потери гетерозиготности по BRCA2 – 1 случай pT2cN0M0 ISUP-2, RB-1 – 1 (pT2aN0M0 ISUP-3), PTEN – 2 (pT2cN0M0 ISUP-1 и ISUP-2).

Выводы. Определен предварительный комплекс молекулярно-генетических и гистологических маркеров для ранней диагностики РПЖ. Проблемы ранней диагностики связаны с недостатком выборки среди мужчин молодого возраста, а также высокой стоимостью предлагаемых генетических исследований.

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В ЭФФЕКТИВНОСТИ БЛОКИРОВАНИЯ СИГНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА АНДРОГЕНА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стукань А.И., Мурашко Р.А., Имянитов Е.Н., Семиглазова Т.Ю.

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», КубГМУ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Введение. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРПЖ) остается сложной проблемой ввиду предлеченности пациентов и ограниченного выбора методов последующей терапии. При этом пристальное внимание уделено мутациям в генах репарации повреждений ДНК, в частности путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR), как возможной причине герминальных и соматических генетических нарушений, влияющих на эффективность терапии. Таким образом, следует изучить влияние мутационного статуса генов репарации ДНК на эффективность блокирования сигнального механизма андрогена для персонализации подходов к терапии.

Цель работы – оценка влияния клиничко-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность антиандрогенной терапии у больных раком предстательной железы с известным статусом мутаций генов репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) и механизма репарации некомплементарных пар нуклеотидов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Исследование одобрено комитетом по эти-

ке НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (выписка из протокола очередного заседания № 25 от 24 ноября 2022 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Ретроспективно проанализированы клиничко-морфологические параметры 54 больных раком предстательной железы, получивших антиандрогенную терапию энзалутамидом, с известным статусом герминальных и соматических мутаций генов репарации повреждений ДНК путем HRR (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, FANCL) и микросателлитной нестабильности при иммуногистохимическом определении дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов. Статистический анализ выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.22.

Результаты. У 17 из 54 пациентов выявлены патогенные герминальные и соматические мутации генов HRR: 7 мутаций в гене BRCA2, 4 – в CHEK2, 2 – в BRCA1, 2 – в CDK12, 1 – в BRIP1 и 1 – в ATM. Показано, что в группе больных мКРППЖ гистологическая градация по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) G2 связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом градация G3 ассоциирована с наличием мутаций генов HRR ($p < 0,05$). Биохимическое прогрессирование в сроки 12–16 нед от начала терапии мКРППЖ энзалутамидом было статистически значимо связано с отсутствием мутаций генов HRR ($p < 0,05$). В случае ответа опухоли на лечение энзалутамидом снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) не зависело от возраста манифестации заболевания, степени дифференцировки, первичной распространенности, предшествующего назначения доцетаксела и наличия мутации генов HRR. В многофакторном регрессионном анализе Кокса назначение доцетаксела до энзалутамида повышало риск ПСА-прогрессирования (ОР 5,160; 95 % ДИ 1,549–17,189; $p = 0,008$) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161; 95 % ДИ 1,550–17,187; $p = 0,008$). Риск прогрессирования уменьшался при увеличении степени снижения уровня ПСА после 12–16 нед терапии энзалутамидом: при снижении уровня ПСА >30 % ОР 0,150; 95 % ДИ 0,040–0,570; $p = 0,005$; при снижении уровня ПСА >50 % ОР 0,039; 95 % ДИ 0,006–0,280; $p = 0,001$. Наличие мутации генов HRR, возраст <58 лет, первично-метастатическое заболевание и прогностическая группа не влияли на выживаемость без прогрессирования (ВБП) ($p > 0,05$). В когорте больных мКРППЖ ($n = 48$) наличие мутации генов HRR у пациентов, предлеченных доцетакселом, было связано с уменьшением ВБП по сравнению с больными без мутации (log-rank $p < 0,05$).

Выводы. В литературе широко обсуждается влияние блокирования сигнального механизма рецептора андрогена и химиотерапии на эволюцию опухолевого процесса, клональную селекцию опухолевых клеток и характеристики микроокружения опухоли. Вероятно, полученные данные о худших показателях эффективности

энзалутамида после назначения доцетаксела у больных с мутациями генов репарации ДНК путем HRR можно отнести к биологическим особенностям влияния методов терапии на течение заболевания. В клинической практике целесообразно учитывать факт влияния предшествующего лечения на эффективность антиандрогенной терапии при выборе последовательности методов лечения.

ОНКОЭНДОСКОПИЯ

РОЛЬ ПРИСТЕНОЧНОГО МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА, АССОЦИИРОВАННОГО С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Карасев И.А., Давыдкина Т.С., Курданова М.Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает второе место по уровню смертности от онкологических заболеваний, на его долю приходится порядка 10 % в структуре. В РФ заболеваемость КРР находится на третьем месте. Микробиота кишечника играет важную роль в канцерогенезе, вероятно, через механизм хронического воспаления. Учитывая, что среднее время развития аденокарциномы из предрака занимает около 10 лет, изменение кишечной микрофлоры может являться перспективным маркером для скрининга предраковых состояний толстой кишки, как и обнаружение изменений в ДНК.

Цель работы – анализ состава микробного сообщества толстой кишки – у больных в возрасте до 50 лет с ранними формами рака было взято 50 проб у 25 больных: 25 проб кала и 25 биоптатов пристеночной микробиоты при эндоскопическом исследовании. Кроме того, всем пациентам были выполнены молекулярно-генетические и морфологические исследования.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 01.09.2022 г. по 01.03.2023 г. в когорту вошли 50 пациентов с гистологически верифицированными эпителиальными поражениями толстой и прямой кишки, включая гиперпластические полипы, зубчатые аденомы, аденомы с дисплазией высокой и низкой степени злокачественности, аденокарциномы высокой степени злокачественности. При эндоскопическом исследовании стерильной цитологической щеткой была взята браш-биопсия со стенок кишки в области образования. Выделение ДНК проводили с использованием набора для подготовки образцов ДНК SP Cobas DNA (Roche) в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты. Анализ бактериальной обсемененности с использованием последовательного алгоритма выявил несколько воспроизводимых (воспроизводимость >70 %) микробных ассоциаций с достаточно хорошей прогностической способностью (AUC >0,8). Последовательность «аденома-карцинома» связана

с микробной ассоциацией, включающей неклассифицированные виды из рода *Roseburia* и группы *Lachnospiraceae* NK4A136. Существенные связи с видовым составом микробиома наблюдались в отношении размера и локализации образований. Образования размером более 10 мм, которые определялись в нисходящей, сигмовидной и прямой кишке, имели более высокое наличие *Alistipes shahii* и более низкое *Lachnospiraceae*. Бактерии рода *Fusobacterium spp.* были сконцентрированы на поверхности опухоли по сравнению с соседними здоровыми тканями, следовательно, их обнаружение может быть маркером наличия неоплазии.

Выводы. Исследования показали, что у пациентов с КРР микробиом кишечника имеет свои характерные особенности. Молекулярно-генетический профиль опухоли и пристеночный кишечный микробиом человека связан с типом эпителиального новообразования. Выявленные особенности микробиома включали сульфатредуцирующие бактерии, что, возможно, указывает на участие микробиома в возникновении и прогрессировании КРР.

ТРУДНОСТИ МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТА 7 ЛЕТ

Комарова В.А., Савосин Р.С., Малихова О.А., Лозовая В.В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Ежегодно в России регистрируют около 36 тысяч случаев рака желудка. Рак желудка морфологически подразделяется на аденокарциному желудка (90–95 % от всех типов), аденоакантому (встречается редко). Лимфома желудка – онкологическое заболевание, визуальная картина при эндоскопическом исследовании которого схожа с раком желудка (большинство неходжкинских лимфом, поражающих желудочно-кишечный тракт, относятся к В-клеточным). У детей наиболее часто диагностируется в возрасте 5–9 лет: 7–8 % от числа всех злокачественных опухолей у детей. Морфологический диагноз устанавливается на основании патологоанатомического исследования биоптата опухоли.

Цель работы – уточнение и макроскопическая дифференциальная диагностика рака желудка и неходжкинской лимфомы желудка.

Материалы и методы. Мальчик 7 лет и 2 мес, с жалобами на слабость, умеренный дискомфорт в эпигастриальной области, похудание на 4 кг за 4 мес при привычном режиме питания. Ранее был обследован по м/ж: выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией – аденокарцинома. С целью дообследования и уточнения диагноза пациент направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. По данным ЭГДС-центра: в своде желудка определяется массивный язвенный дефект с валикообразными плотными краями глубиной до 0,7 см, диаметром около 0,3 см, дно покрыто налетом фибрина. Гистологическое заключение: картина агрессивной неходжкинской В-клеточной лимфомы; диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Результаты. В настоящее время эндоскопический метод исследования является ведущим в диагностике заболеваний желудка, в частности, лимфом. К характерным особенностям лимфом желудка относят: (1). Мультицентричный рост; (2). Диффузное инфильтративное поражение подслизистого слоя с сохранением ригидной способности стенок желудка; (3). Язвенный дефект (при наличии) в большинстве случаев выглядит как глубокая каллезная пептическая язва с валикообразными краями и ровным дном, покрытым фибринозно-некротическим налетом. При эндоскопическом исследовании данного клинического случая определялся массивный язвенный дефект с валикообразными, плотными краями глубиной до 0,7 см, диаметром около 0,3 см, дно покрыто налетом фибрина. Таким образом, визуальная эндоскопическая картина неходжкинской лимфомы желудка трудна для трактовки, однако определение основных критериев позволяет с большей вероятностью предположить диагноз неходжкинской лимфомы.

Выводы. Установлены наиболее информативные эндоскопические критерии оценки макроскопических форм лимфом желудка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПОДСЛИЗИСТОЙ ДИССЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Кувшинов Ю.П., Малихова О.А., Рябова В.Е., Богданова А.О.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. В настоящее время внутрипросветная эндоскопическая хирургия выходит на лидирующие позиции в лечении ранних форм рака желудка, не уступая

по радикальности и отдаленным результатам традиционным хирургическим методам, обеспечивая в то же время сохранность органов, значительно меньшие затраты и высокое качество жизни. В то же время эффективность внутрипросветной эндоскопической хирургии в первую очередь зависит от точности показаний и адекватности применяемых методик в зависимости от характеристик раннего рака желудка. С этих позиций оценка непосредственных и отдаленных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРС) и эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД) при раннем раке желудка является, несомненно, актуальной.

Цель работы – оценка результатов ЭРС и ЭПД у больных ранним раком желудка с точки зрения их радикальности и безопасности на основе анализа опыта эндоскопического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. Нами проведена оценка результатов лечения группы пациентов с ранней формой рака желудка, которым были выполнены ЭРС или ЭПД в период с 2015 по 2023 г. в эндоскопическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование вошли 82 пациента – 3 пациента с наличием тяжелой дисплазии и 79 пациентов с инвазией опухоли в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя; из них 52 мужчины и 30 женщин, средний возраст которых составил 66 лет. Показания к ЭРС и ЭПД основывались на рекомендациях Японского общества по лечению рака желудка.

Результаты. На всю группу пациентов радикальность R0 составила 72 (87,8 %) случая, R1 – 10 (12,2 %) случаев. В группе пациентов с радикальностью R0 рецидив заболевания выявлен у 8 (11,1 %) пациентов. У 6 из них произведена повторная ЭРС, у 2 пациентов – дистальная субтотальная резекция желудка. В группе из 10 пациентов с радикальностью R1 у 6 пациентов выявлен продолженный рост опухоли. У 2 больных произведено повторное эндоскопическое вмешательство, в 3 случаях выполнено хирургическое вмешательство, в 1 случае – ФДТ. Данные об 1 пациенте отсутствуют. Клинически значимые осложнения возникли у 6 пациентов. Кровотечение возникло у 3 пациентов, перфорация стенки желудка – у 3 пациентов. Во всех случаях возникшие осложнения были ликвидированы эндоскопически путем наложения гемостатических клипс и клипс OVESCO.

Выводы. При верной оценке показаний к эндоскопическому удалению опухолей желудка ранней формы методики ЭРС и ЭПД оказываются высокоэффективными и безопасными, позволяющими в подавляющем большинстве случаев удалить опухоль малоинвазивно, радикально и с низким процентом осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Малихова О.А., Салимова А.А., Богданова А.О.,
Комарова В.А., Лозовая В.В., Малихов А.Г., Туманян А.О.
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Рак поджелудочной железы считается одним из наиболее агрессивных видов рака, для которого характерны быстрый и инвазивный рост, раннее метастазирование, выраженная интоксикация. По последним статистическим данным в структуре смертности онкологических заболеваний злокачественные новообразования поджелудочной железы составили 6,2 %. Также в последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости среди населения в России и мире.

Цель работы – оценка метода радиочастотной абляции как одного из ведущих направлений в лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Материалы и методы. При плановой КТ у пациентки выявлен рецидив опухоли головки поджелудочной железы после выполнения дистальной резекции тела поджелудочной железы по м/ж. Хромогранин А = 245,5 Ед/л. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина больной была проведена биотерапия с выраженным положительным эффектом. При контрольном обследовании отмечалась стабилизация процесса, лечение было продолжено. По данным КТ с контрастом в области перешейка сохраняется образование размерами 16 · 14 мм. Хромогранин А = 1,11 Ед/л. На первом этапе было принято решение о проведении ЭУС с тонкоигльной пункцией. При сканировании ЭХО-эндоскопом в области головки поджелудочной железы визуализируется округлое образование с четкими контурами 14 · 15 мм. По результатам цитологического исследования данная опухоль является нейроэндокринной. Принято решение о проведении радиочастотной абляции с помощью инновационного биполярного радиочастотного зонда, вводимого через иглу для тонкоигльной аспирации калибра 19. Всего выполнено 4 паса с выполнением радиочастотной абляции мощностью 15 Вт по 25 сек каждый.

Результаты. После проведенной радиочастотной абляции у пациентки не выявлено осложнений. По данным контрольного обследования в области перешейка визуализируется кистозное формирование 1,2 · 0,8 см, явно не накапливающее контраст и представляющее собой постоперационную полость. Как результат, в эндоскопическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентке была успешно проведена радиочастотная абляция нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы.

Выводы. Сфера применения радиочастотной абляции в онкологической практике расширяется и, хотя рак поджелудочной железы остается заболеванием

с крайне низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом, с внедрением метода радиочастотной абляции шансы на улучшение качества жизни и выживаемость пациентов повышаются.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ SPYGLASS В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Тимофеев М.Е., Малихова О.А., Имаралиев О.Т.,
Демин Н.Е.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Определение генеза стриктур желчных протоков на основе ЭРХПГ с использованием браш-биопсии или внутрипротоковой щипцовой биопсии ограничено низкой чувствительностью. Все большую актуальность среди пациентов онкологического профиля при неуспешных попытках предшествующей морфологической верификации набирает применение холангиоскопии, в частности, системы SpyGlass.

Цель работы – Оценка эффективности и безопасности применения системы SpyGlass в специализированной онкологической клинике.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2020 г. по июль 2023 г. было выполнено 16 транспапиллярных холангиоскопий системой SpyGlass. В качестве основной аппаратуры для проведения ЭРХПГ применяли эндоскопическую видеосистему фирмы OLYMPUS EXERA III, в которой использовался видеодуоденоскоп TJF-Q180V с рабочим каналом диаметром 4,2 мм. В качестве дочернего аппарата использовали систему эндоскопической визуализации желчевыводящих путей SpyGlass DS II (Boston Scientific). Рентгеноскопию проводили с использованием цифрового рентгеновского комплекса. В исследовании участвовали 9 (56,25 %) пациентов женского пола и 7 (43,75 %) пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 71 лет (средний возраст пациентов 62 ± 1–2 года). Все пациенты имели в анамнезе эпизоды механической желтухи и нуждались в визуальной навигации ЖВП для уточнения характера имеющихся осложнений.

Результаты. Из 16 холангиоскопий 11 (68,75 %) были диагностическими. В общей сложности случаев с подозрением на рак головки поджелудочной железы было 6 (37,5 %). В 3 (18,75 %) случаях клиничко-инструментальный диагноз звучал как рак желчного пузыря. Было принято решение о выполнении ЭРХПГ по методике «Rendez-Vous», холангиоскопии с последующей эндобилиарной биопсией. В 6 (37,5 %) случаях требовалась морфологическая верификация опухоли холедоха. Согласно данным инструментальных методов исследования, МР-картина не противоречила опухоли холедоха

с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Была выполнена комбинированная (атипичная + канюляционная) ЭПТ, баллонная дилатация зоны стриктуры на уровне с/3 холедоха (баллон 6 мм–2,0 см) с взятием прицельной биопсии. Ранних и поздних осложнений отмечено не было. У всех пациентов диагноз подтвержден/опровергнут с помощью щипцовой внутрипротоковой биопсии с использованием щипцов Spybite. В 4 (25 %) случаях по результатам биопсии была подтверждена опухоль Клацкина различной локализации (гистологически аденокарцинома); в 1 (6,25 %) случае подтвержден первичный склерозирующий холангит (частица грануляционной ткани с прилежащим гнойно-некротическим детритом, согласно данным морфологического исследования, типичной МР-картине); в 5 (18,75 %) случаях клинико-лабораторная картина механической желтухи была обусловлена опухолью головки поджелудочной железы; в 6 (37,5 %) случаях онкологический диагноз был опровергнут, клинико-лабораторная картина была обусловлена воспалительными изменениями.

Выводы. (1). Холангиоскопия позволяет выполнять прицельную биопсию измененных тканей под двойным (эндоскопическим и рентгенологическим) контролем; (2). Методика холангиоскопии эффективна и безопасна в диагностике опухолевого поражения желчевыводящих протоков; (3). Диагностическая точность метода в нашем случае составила 98,8 %. По нашему мнению, ТХС с использованием системы SpyGlass – эффективный, безопасный и высокоинформативный лечебно-диагностический метод эндоскопического исследования, который необходимо шире применять у пациентов с заболеваниями желчных протоков в лечебных учреждениях онкологического и хирургического профиля, которые занимаются панкреатобилиарными заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОШИБОЧНО ПОСТАВЛЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА У ПАЦИЕНТА С ИНОРОДНЫМ ТЕЛОМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

Черкес Л.В., Савосин Р.С., Богданова А.О.,
Комарова В.А., Кабардикова Д.А.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. По данным зарубежных исследований инородные тела трахеобронхиального дерева (ТБД) чаще локализуются в правом главном бронхе. Наиболее частыми типами аспирированного инородного тела являются зубы, куриная и рыба кости, орехи. Аспирация инородного тела в ТБД не всегда сопровождается клиническими проявлениями, зачастую протекая бессимптомно. Среди часто встречающихся симптомов преобладают: кашель, кровохарканье, хрипы, лихорадка, рвота

и одышка. При подозрении на инородное тело основным методом диагностики является рентгенологическое исследование, при котором чаще всего определяются легочные и плевроппульмональные инфильтраты, ателектаз легкого, объемное поражение и абсцесс легкого.

Цель работы – Анализ и пересмотр данных рентгенологических и эндоскопических методов исследования при дифференциальной диагностике у пациентов с опухолевым поражением ТБД и/или обтурацией инородным телом.

Материалы и методы. Мужчина 50 лет с жалобами на умеренную одышку, приступообразный кашель с гнойной мокротой и неприятным запахом в течении 2 мес. Ранее был обследован по м/ж: выполнена бронхоскопия с биопсией и рентген органов грудной клетки, по результатам которых был поставлен диагноз карциноидной опухоли нижнедолевого бронха с полным опухолевым стенозом и ателектазом нижней доли левого легкого. С целью дообследования и уточнения диагноза был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки определяется высокоплотное образование в просвете нижнедолевого и переднего базального сегментарного бронхов слева, которое следует дифференцировать между центральным раком и инородным телом. При выполнении бронхоскопии просвет нижнедолевого бронха слева полностью обтурирован за счет избыточной грануляционной ткани. При детальном осмотре с частичной реканализацией выявлено инородное тело (куриная кость), которое было извлечено при помощи эндоскопических инструментов (биопсийных щипцов).

Результаты. Просвет нижнедолевого бронха и его сегментов восстановлен, при осмотре просвет сегментарных бронхов нижней доли широкий, заполнен гнойным содержимым, которое аспирировано. При контрольном рентгенологическом исследовании ателектаз нижней доли слева полностью разрешился и других патологических изменений в органах грудной клетки не выявлено. В процессе дообследования на базе эндоскопического отделения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациенту был снят диагноз центрального рака левого легкого.

Выводы. Описанный клинический случай позволяет сделать следующие выводы: (1). Инородные тела в левом главном бронхе не являются такой редкостью, как это описывается в литературе; (2). Не всегда первично поставленный онкологический диагноз по данным различных методов диагностики является на 100 % верным; (3). Бронхологическое исследование с детальным осмотром и использованием всех современных возможностей, режимов визуализации, эндоскопического инструментария, а также опыт специалиста, выполняющего эндоскопическое исследование, являются неотъемлемыми частями в постановке верного диагноза.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПРИ ИНВЕРТИРОВАННОМ ПАПИЛЛОМАТОЗЕ ГОРТАНИ

В.М. Дальжинов

ОГБУЗ «Боханская РБ»

Введение. Несмотря на то, что инвертированный папилломатоз полости носа (ИППН) является в гистологическом смысле доброкачественным заболеванием, хирургическое удаление этой опухоли сопряжено с необходимостью радикального удаления с инвалидизирующим повреждением лицевого черепа. Инновационные технологии открывают новые возможности хирургического лечения этого заболевания с сохранением косметической архитектоники, несмотря на необходимый радикализм вмешательства.

Цель работы – изучение результатов применения эндоскопической методики удаления ИППН с сохранением внешних косметических контуров лобно-лицевой области черепа.

Материалы и методы. За период 2012–2022 гг. удаление ИППН было проведено у 12 больных мужского пола в возрасте от 56 до 64 лет. Данный вид хирургического вмешательства, несмотря на удаление медиальной стенки верхнечелюстной пазухи, благодаря возможности применения эндоскопической техники позволил радикальное удаление ИППН. Внешние контуры мягких тканей лица и костного скелета лобно-лицевой области удалось полностью сохранить.

Результаты. Результаты проведенных исследований показали, что в период наблюдения в срок от 3 до 10 лет после операции рецидива роста ИППН не было.

Выводы. 1). Использование эндоскопического контура при удалении ИППН позволяет радикально удалять эту опухоль; 2). Использование этого метода позволяет полностью сохранить косметические параметры лицевого скелета после удаления ИППН.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОСОСУДИСТЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ, АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Егорин А.А., Вонтлая Д.М., Лутовинин Р.В., Шубина Ю.А., Костоев Н.А., Зеленина А.В., Тамразов Р.И.

ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Введение. Хирургическое лечение опухолей головы и шеи требует индивидуального подхода в решении вопроса реконструкции послеоперационного дефекта. Применение микрососудистых аутотрансплантатов для пластики обширных пострезекционных дефектов орофарингеальной области позволяет получать функционально и эстетически удовлетворительный результат заживления послеоперационной раны.

Цель работы – оценка собственного опыта хирургических операций с одномоментным и отсроченным применением аутотрансплантатов на микрососудистых анастомозах при реконструкции пострезекционных дефектов орофарингеальной области у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов, получавших хирургическое лечение в ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» в период 2019–2022 гг. Пациентам выполнена одномоментная или отсроченная пластика дефекта микрососудистым лоскутом. Выбор лоскута основывался на локализации первичной опухоли, объеме пострезекционного дефекта, индивидуальных анатомических характеристиках пациента (при применении малоберцового аутотрансплантата проводилось предварительное моделирование контура лоскута с формированием индивидуальной фиксирующей пластины). Проведена оценка частоты и структуры послеоперационных осложнений.

Результаты. За период 2019–2022 гг. проведена 91 хирургическая операция с пластикой аутотрансплантатом на микрососудистых анастомозах. Большинство операции (44 случая) выполнено с применением лучевого лоскута предплечья, преимущественно у пациентов с распространенной опухолью языка. У 55 (60,4 %)

пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. В структуре послеоперационных осложнений: тромбоз питающих сосудов – 9,8 % случаев (торакодорсальный – 26 %, лучевой – 2 %, малоберцовый – 14 %), некроз лоскута – 4,4 % случаев (торакодорсальный – 10 %, лучевой – 0 %, малоберцовый – 7 %), кровотечения/ гематомы – 6,5 % случаев (торакодорсальный – 5 %, лучевой – 4 %, малоберцовый – 0 %), нагноение послеоперационной раны – 5,4 % случаев (торакодорсальный – 5 %, лучевой – 0 %, малоберцовый – 26 %).

Выводы. Применение одномоментной и отсроченной микрососудистой хирургической пластики послеоперационных дефектов позволяет получить приемлемый косметический и функциональный результат у пациентов с обширными злокачественными опухолями головы и шеи. Исходя из структуры послеоперационных осложнений, важно отметить, что все случаи тромбоза питающих сосудов имели в анамнезе ранее проведенное химиотерапевтическое лечение или лучевую терапию. Из нашего опыта у части пациентов с тромбозом питающих сосудов в раннем послеоперационном периоде удалось повторно сформировать анастомоз и сохранить жизнеспособность лоскута. При реконструкции рото-гортаноглотки и жизнеспособности лоскута 18,7 % случаев сопровождалось декомпенсацией акта глотания. Использование микрососудистых лоскутов для реконструкции дефекта передней поверхности шеи после хирургического лечения опухолей гортани и гортаноглотки также позволило в дальнейшем установить и использование голосового протеза.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЖЕЛУДКЕ.

Андрейцев И.Л., Греков Д.Н., Чекини А.К., Щанькин Е.Г.

ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

Введение. С технической точки зрения операции при раке желудка являются одними из самых сложных в абдоминальной хирургии. Первая робот-ассистированная операция на желудке выполнена 22 года назад Giulianotti. В России первая операция с использованием робототехники выполнена только в 2012 г. в НМЦХ им. Н.И. Пирогова. Опыт робот-ассистированных гастрэктомий в Российской Федерации крайне мал и представлен единичными вмешательствами в крупных хирургических центрах. Это не позволяет полноценно оценить дополнительные возможности робот-ассистированных технологий и тем самым ограничивает их широкое распространение в стране.

Цель работы – анализ результатов выполненных в хирургической клинике Боткинской больницы робот-ассистированных вмешательств на желудке.

Материалы и методы. В хирургической клинике Боткинской больницы было выполнено 148 робот-ассистированных операций на желудке. Из них 63 гастрэктомий и 85 резекций желудка. Мужчин 103, женщин 45. Средний возраст оперированных пациентов составил $64,5 \pm 13,2$ лет. Операции проводились на роботических системах DaVinci Xi и Si с использованием 3 роботических рук и 2 ассистентских портов. Эзофаго-энтероанастомоз формировали циркулярным и степлерным (линейным) аппаратами.

Результаты. Среднее время операции составило $276 \pm 27,2$ мин. Интраоперационная кровопотеря $128,3 \pm 58,1$ мл. Среднее количество лимфатических узлов в удаленном препарате – 24,22. Интраоперационных осложнений не было. Несостоятельность эзофаго-энтероанастомоза – 4,7 % ($n = 3$), гастро-энтероанастомоза – 2,4 % ($n = 2$). Количество дней, проведенное в отделении анестезиологии и реанимации, в среднем составило 2,26. Уровень гемоглобина после операции был равен в среднем 122,7 г/л. Соотношение всех выполненных вмешательств к осложнениям по Clavien-Dindo III – 9,6 %. Средний койко-день оперированных пациентов был равен 6,5. Летальность 2,0 % ($n = 3$).

Выводы. Робот-ассистированные вмешательства сопоставимы по количеству интра- и послеоперационных осложнений с открытыми и лапароскопическими методиками. При освоении методики робот-ассистированные операции становятся безопасными для пациента и комфортными для хирурга. Для более детальной оценки робот-ассистированных вмешательств требуется проведение проспективных рандомизированных исследований.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ БРЮШИНЫ

Малютина Д.В., Барболина Т.Д.

МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Введение. Диффузная злокачественная перитонеальная мезотелиома (ДЗПМ) – агрессивное новообразование, которое возникает из клеток серозной оболочки брюшины и широко распространяется в пределах брюшной полости. Эпидемиологические данные об этой патологии широко варьируются в разных странах. Частота встречаемости составляет от 0,2 до 3 случаев на 1 000 000 населения. На данный момент нет единого мнения относительно оптимального лечения злокачественной перитонеальной мезотелиомы. Полноценно не изучены прогностические факторы, которые влияют на безрецидивную и общую выживаемость пациентов, также нет данных о встречаемости PD-L1 экспрессии.

Цель работы – изучение морфологических особенностей и клинического течения операбельной и неоперабельной мезотелиомы брюшины для оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы. В период с 2000 по 2022 гг. отобрано 108 пациентов с мезотелиомой брюшины, предварительно оценены клинико-морфологические особенности 18 пациентов, которым определен уровень PD-L1 экспрессии.

Результаты. Из 18 пациентов 7 (38,8 %) – мужчины, 12 (61,2 %) пациентов – женщины. Средний возраст составил 52 года (от 26 до 80 лет). У всех пациентов эпителиоидный тип мезотелиомы. Функциональный статус ECOG 1 – 16 (88,8 %) пациентов, ECOG 2 – 2 (11,2 %) пациента. Согласно классификации TNM по Tristan Yan 2011 г., T1N0M0 – I стадия (PCI 0-10) у 1 из 18 пациентов (5,5 %),

T2-3N0M0-II стадия (PCI 11-30), у 7 из 18 пациентов (39 %) и T1-4N1M1 (PCI 31-39) и/или экстраабдоминальные метастазы у 10 из 18 пациентов (55,5 %). У 8 (44,4 %) пациентов на первом этапе проведено хирургическое лечение, из них у 7 (87,5 %) – оптимальная циторедукция (CC-0), у 1 (12,5 %) – неоптимальная (CC-3). Пять пациентов из 8 получили дополнительную адъювантную системную лекарственную терапию (пеметрексед/карбоплатин/бевацизумаб – 1 (20 %) пациент, гемцитабин/карбоплатин – 1 (20%) пациент, пеметрексед/карбоплатин – 3 (60 %) пациента). Пациенты с распространенным заболеванием (10 (55,5 %) пациентов) в 1 линии лечения получали цитостатическую терапию. Режимы химиотерапии отличались: ралтитрексед – 1 (10 %) пациент, пеметрексед/карбоплатин – 1 (10 %) пациент, паклитаксел/карбоплатин 1 (10 %) пациент, пеметрексед/карбоплатин/бевацизумаб – 3 (30 %) пациента, гемцитабин/карбоплатин – 2 (20 %) пациента. Среднее количество курсов составило 6 (от 3 до 9). Дополнительно в качестве нового прогностического маркера определен уровень PD-L1 экспрессии у всех 18 пациентов. Пороговый уровень экспрессии составил 1 %. PD-L1 ≥ 1 % выявлена у 5 (27,7 %) пациентов, PD-L <1 % – у 13 (72,2 %) пациентов. Гиперэкспрессии PD-L >50 % не было обнаружено. Период наблюдения составил 6 мес. За данное время отмечено 2 (11,1 %) случая прогрессирования, в обоих случаях определялась PD-L экспрессия ≥ 1 % (1 пациент из группы хирургического лечения с CC-3 циторедукцией без адъювантной химиотерапии и другой пациент из группы лекарственного лечения, который получил карбоплатин с пеметрекседом).

Выводы. Впервые у пациентов с мезотелиомой брюшины определялся уровень PD-L экспрессии в качестве изучения его прогностической роли. Учитывая небольшое количество проанализированных пациентов и малое время наблюдения, определить явные факторы, влияющие на раннее прогрессирование (6 мес), не представлялось возможным. Исследование продолжается.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ: АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Рахимова Ф.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Дж.

*Кыргызско-Российский Славянский университет имени
Первого Президента Российской Федерации Б.Н.Ельцина*

Введение. Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) остается одной из наиболее сложных вмешательств в абдоминальной хирургии и сопряжена с высоким риском тяжелых послеоперационных осложнений, связанных как с техникой оперирования и шовным материалом, так и с методикой формирования панкреатикоэнтероанастомоза и системы пищеварения в целом – основных осложнений, которые развиваются у 30–70 % оперированных больных. В этом исследовании продемонстрированы результаты и частота осложнений у пациентов, перенесших данную операцию в нашей клинике.

Цель работы – оценка осложнений и результаты коррекции данных пациентов после проведенной ГПДР.

Материалы и методы. В клинике им. И.К. Ахунбаева НГ МЗ КР с 2009 по 2021 гг. выполнены 73 ГПДР по поводу злокачественных образований билиопанкреатодуоденальной зоны. Среди больных было 64 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов составил $54,5 \pm 1,4$ года (от 16 лет до 71 года). Выполнено операций: по поводу опухолей головки поджелудочной железы – 53 (72,6 %) операции, большого дуоденального сосочка – 8 (11,0 %), дистального отдела холедоха – 7 (9,6 %) и двенадцатиперстной кишки – 5 (6,8 %) операций. Аденокарцинома диагностирована в 95,9 % наблюдений, нейроэндокринная опухоль – 2,7 %, солидная псевдопапиллярная опухоль (опухоль Франца) – 1,4 %. По классификации TNM I и II стадии опухоли выявлены у 29 (39,7 %), III стадия у 44 (60,3 %) пациентов. В 70 наблюдениях был сформирован панкреатикогастроанастомоз (ПГА) и в 3 – панкреатикоэнтероанастомоз (ПЕА).

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 28 (33,7 %) больных. Основными и наиболее тяжелыми из них были несостоятельность ПГА с формированием панкреатического свища – у 6 (21,4 %) больных, несостоятельность билиодигестивного анастомоза (БДА) – у 1 (3,5 %) больного, гастростаз – у 20 (71,4 %) больных, несостоятельность гастроэнтероанастомоза –

у 3 (10,7 %) больных. Послеоперационная летальность составила 3,6 % (3 больных). В случае развившегося панкреатического свища назначались препараты группы синтетических аналогов соматостатина. В динамике на 21–30-е сутки отмечается закрытие свища. Повторное оперативное вмешательство потребовалось в 1 случае, реконструкция ПГА в инвагинационный ПЕА, типа «конец в конец». Больным с гастростазом консервативное лечение включало следующие этапы: установка назогастрального зонда, проведение стимуляции ЖКТ с использованием препаратов группы антихолинэстеразных средств, а также эритромицин, который является единственным препаратом, влияющим на моторику желудка. На 3-и сутки лечения отмечается уменьшение отделяемого по назогастральному зонду, а к 7–10-м суткам отмечается полное разрешение гастростаза. Несостоятельность БДА проявилась на 2–3-и сутки. У данного пациента отмечалась неполная несостоятельность с полным дренированием брюшной полости, в связи с чем пациенту рекомендовано динамическое наблюдение. В динамике на 30-е сутки свищ закрылся, дренаж удален. Трех больным с несостоятельностью гастроэнтероанастомоза назначалось консервативное лечение с переводом на парентеральное лечение в течение 5–7 суток. У одного больного отмечается закрытие дефекта на 20-е сутки. У 2 больных – перитонит на 4–5-е сутки, в связи с чем была проведена релапаротомия с ушиванием дефектов анастомоза, однако на 15–16-е сутки после операции у больных развилась полиорганная недостаточность и впоследствии наступил летальный исход.

Выводы. В настоящее время единственной радикальной операцией по поводу злокачественных новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны является ГПДР. Послеоперационные осложнения отмечаются у 36,1 % больных. В 89 % развившихся осложнений больным было проведено консервативное лечение с положительным эффектом. Послеоперационная летальность составляет 3,6 % случаев.

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ

Шабунин А.В., Бедин В.В., Греков Д.Н., Андрейцев И.Л.,
Тавобилев М.М., Карпов А.А., Пилюс Ф.Г.

ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

Введение. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) на сегодняшний день является операцией выбора при начальных стадиях рака поджелудочной железы. За последнее время в хирургии значительно выросло количество операций, выполняемых с использованием робототехники, и ПДР – не исключение. Однако опыт выполнения робот-ассистированных ПДР (РПДР) в нашей стране крайне мал и ограничен несколькими ведущими хирургическими центрами, несмотря на многие доказанные преимущества такого варианта операции. В связи с этим замедляется внедрение роботических технологий в гепатопанкреатобилиарную хирургию, в том числе для выполнения ПДР при раке головки поджелудочной железы.

Цель работы – анализ результатов выполнения робот-ассистированной резекции у больных с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Материалы и методы. В хирургической клинике Боткинской больницы 215 пациентам с гистологически верифицированной аденокарциномой поджелудочной железы была выполнена ПДР. В 106 случаях операция выполнялась робот-ассистированным способом (I группа), у 109 пациентов ПДР выполнена из традиционного открытого доступа (II группа). Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы. Операции проводились на роботических системах DaVinci Xi и Si. Группы статистически однородны и сопоставимы. Интраоперационно оценивались: время операции, объем кровопотери, количество лимфоузлов в удаленном органоконтакте, частота R0 резекций. В послеоперационном периоде особое внимание уделялось количеству конверсий, развитию клинически значимой панкреатической фистулы и гастростаза, срокам удаления дренажей и послеоперационного койко-дня, учитывалось количество летальных исходов в обеих группах.

Результаты. При сравнении групп отмечено значительно меньшая кровопотеря в группе РПДР ($263,2 \pm 12,8$ мл; $453,1 \pm 28,7$ мл; $p = 0,001$) по сравнению с группой ОПДР. Количество удаленных с органоконтактом лимфоузлов в обеих группах статистически не отличалось ($27,1 \pm 2,6$; $22,2 \pm 3,4$; $p > 0,05$), как и частота R0 резекций (98,1 %, 99,0 %, $p > 0,05$). Время оперативного вмешательства оказалось длиннее в группе РПДР (461 ± 10 мин; 315 ± 14 мин; $p = 0,001$). При отдельном ежегодном анализе времени операции должное внимание стоит обратить на снижение показателя в I группе за 3 года на 24,9 % (462 ± 41 мин в 2019 г., 347 ± 22 мин в 2023 г.). В I группе было выполнено

4 конверсии (3,7 %) вследствие развития неконтролируемого артериального кровотечения. В 2 случаях для остановки кровотечения из воротной вены успешно применен сосудистый шов. В послеоперационном периоде частота развития клинически значимой панкреатической фистулы (классы B и C по ISGPS) оказалась достоверно ниже в I группе (9,7 %; 16,7 %; $p = 0,001$). Также получены преимущества в группе РПДР по снижению частоты гастростаза (6,5 %; 15,9 %; $p = 0,0001$). Срок дренирования зоны панкреатоэнтероанастомоза у больных, оперированных на роботе, оказался значительно меньше в I группе ($9,8 \pm 2,1$ дня; $17,2 \pm 6,1$ дня, $p = 0,01$). Также отмечено снижение послеоперационного койко-дня в I группе ($12,2 \pm 3,1$ дня и $22,1 \pm 3,2$ дня соответственно, $p = 0,001$). По показателю 90-дневной летальности статистически достоверных различий между группами не наблюдалось (3 (2,8 %) случая; 5 (4,6 %) случаев; $p > 0,05$).

Выводы. Робот-ассистированная ПДР на сегодняшний день является полноценной альтернативой операциям из традиционного открытого доступа в руках высококвалифицированных хирургов. Анализ данных мировой литературы и собственных результатов относительно основных интра- и послеоперационных показателей не выявил значимых преимуществ открытых ПДР. Отмечается значительное уменьшение времени операции и снижение частот ключевых осложнений после достижения кривой обучаемости. Требуется проведение рандомизированных исследований для достоверной оценки преимуществ робот-ассистированных ПДР над открытыми вмешательствами.

ПСИХОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Коляго О.О., Самсонов И.С.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. На сегодняшний день в мире выполнено значительное количество различных исследований распространенности психической патологии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Многочисленные полученные результаты имеют достаточно широкие диапазоны, поэтому обобщение эпидемиологических показателей является актуальной и значительной темой.

Цель работы – изучение ключевого эпидемиологического показателя (распространенности) психической патологии среди больных с онкологическими заболеваниями на основании анализа данных исследований последних лет.

Материалы и методы. Были проанализированы различные литературные источники последнего десятилетия, относящиеся к теме психоонкологии, в которых обсуждалась тематика распространенности психических расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Результаты. Данные источников литературы в отношении распространенности психических расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями достаточно противоречивы. По некоторым данным (Вагайцева М.В. и соавт., 2015), психические нарушения у онкологических больных развиваются в 70–80% случаев (Williams W.P. и соавт. 2016; Касимова Л.Н., Китаева И.И., 2019). Согласно другим исследованиям, частота встречаемости психических расстройств у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, составляет 16–58 % (Бухтояров О.В., Архангельский А.Е., 2008, 2012). Среди психических расстройств в целом у онкологических пациентов 20–38 % имеют выраженные депрессии и тревожные расстройства (Смулевич А.Б., 2009; Протько Н.Н. и соавт., 2021), субсиндромальные депрессивные и тревожные проявления могут отмечаться в 80–90 % случаев (Протько Н.Н. и соавт., 2021). По данным, опубликованным коллективом ученых университета Мичиган и университета Феррары (Caruso R.I. et al., 2017), расстройства депрессивного спектра являются одними из наиболее распространенных последствий

онкологических заболеваний со стороны ментального здоровья, затрагивающих до 60 % пациентов. В исследовании, проведенном учеными университета Тузлы (Pranjic N. et al., 2019), целью которого было определение уровня дистресса и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у онкологических больных, распространенность дистресса составила 78 %, ПТСР – 55 %. В работе доктора Pascal J.P. (2010), доцента кафедры поведенческих наук и социальной медицины университета Флориды отмечается, что помимо упомянутых выше расстройств от 17 до 75 % онкологических больных, находящихся на лечении, а также реконвалесценты страдают от так называемых онкоассоциированных когнитивных дисфункций (Cancer-related cognitive dysfunction (CRCDD)). Тем не менее, несмотря на некоторые расхождения по данным анализа проведенных за последние несколько лет исследований, практически все авторы сходятся во мнении, что у пациентов с опухолевой патологией психические расстройства встречаются в 1,5–6 раз чаще, чем в общей популяции.

Выводы. Несмотря на обилие имеющихся данных о распространенности психических расстройств среди пациентов с онкологическими заболеваниями, результаты по-прежнему остаются достаточно противоречивыми: от 16 до 80 % (до 90 % при учете субсиндромальных состояний), что соответственно не отражает реальную ситуацию в отношении обсуждаемого контингента больных и требует дальнейших исследований.

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ КАК ФАКТОРА УСПЕШНОСТИ ОТМЕНЫ КУРЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Сперанская О.И., Коляго О.О.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Введение. Отмена курения у пациентов с онкологическими заболеваниями является одним из важных шагов в направлении успешной терапии на разных ее этапах и дальнейшей реабилитации. Рекомендации врачей-онкологов, информированность о неблагоприятном влиянии потребления табачных изделий на исходы оперативных вмешательств, течение химио- и лучевой

терапии и реабилитационного процесса не всегда приводят к прекращению курения. Актуальны решения вопросов: какие факторы течения табачной зависимости (ТЗ) влияют на прекращение курения или снижение количества выкуриваемых сигарет, когда отмену курения следует производить только под наблюдением специалиста-психиатра, психотерапевта.

Цель работы – определение вариантов течения табачной зависимости, которые оказывают неблагоприятное влияние на перспективы отмены курения у онкологических больных.

Материалы и методы. Наиболее значимым фактором, определяющим возможность отказа от курения, является клиническая форма ТЗ. Самой распространенной формой ТЗ у пациентов, которые не могут самостоятельно отказаться от курения, даже при наличии смертельной опасности для здоровья в виде онкологического заболевания, является психосоматическая форма. К основным клиническим признакам психосоматической формы ТЗ относятся: 1) личностные черты характеризуются эпилептоидной или смешанной (истеро-эпилептоидной, шизо-эпилептоидной) акцентуацией; 2) отсутствие отвращения к табачному дыму, запаху табака, начиная с момента инициации курения; 3) «ареактивный» вариант первых проб курения; 4) ускоренная адаптация к употреблению табачных изделий; 5) постоянный тип течения, короткими промежутками между выкуриванием сигарет (от 15–20 минут до 1 часа); 6) сложная структура патологического влечения к курению табака; 7) максимальное количество выкуриваемых в сутки сигарет – до 2–3 пачек и более.

Результаты. Исследование, проводимое на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, показывает наличие тех клинических особенностей табачной зависимости, которые препятствуют возможности самостоятельной отмены курения у пациентов с онкологическими заболеваниями. Данные особенности характеризуют психосоматическую форму табачной зависимости.

Выводы. Учет особенностей течения ТЗ и клинической формы заболевания позволяет значительно сократить период отмены курения и своевременно проводить эффективную комплексную терапию.

РАК ЛЕГКОГО

АНАЛИЗ СОСТАВА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОКРОТЫ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Арсеньев А.И., Нефедова А.В., Ганеев А.А., Нефедов А.О.,
Новиков С.Н., Арсеньев Е.А., Барчук А.А., Тарков С.А.,
Аристов Н.Ю., Новиков Р.В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Введение. Ранняя диагностика и скрининг рака легкого (РЛ) – ключевые направления современной онкологии, способные значимо повлиять на продолжительность и качество жизни больных.

Цель работы – продемонстрировать диагностический и скрининговый потенциал комбинированного неинвазивного метода диагностики РЛ с помощью определения состава выдыхаемого воздуха неселективным методом анализа летучих органических соединений (ЛОС) и цитологического исследования мокроты (ЦИМ).

Материалы и методы. Для отбора проб выдыхаемого воздуха использовался газоанализатор на базе массива высокочувствительных сенсоров. При попадании ЛОС выдыхаемого воздуха на поверхность чувствительного слоя металлооксидных хеморезисторных газовых сенсоров с перекрестной чувствительностью при температурах 350, 400 и 450°C происходят процессы окисления/восстановления, изменяется проводимость сенсора, возникает импульс, отображаемый как пик на графике, площадь которого используется при математических расчетах. Сбор материала для ЦИМ осуществляли без индукции, готовили 4 препарата, которые окрашивали гематоксилином-эозином и производили морфологическую оценку материала, с последующим распределением по диагностическим группам «Системы общества Папаниколау цитоморфологической оценки респираторной патологии» (2019 г.).

Результаты. Усредненные показания 7 сенсоров при 3 разных температурах анализировали как 21 информативный признак. График счетов первых двух главных компонент, описывающих более 83 % объясненной дисперсии, продемонстрировал статистически значимое разделение группы больных и участников контрольной

группы по второй главной компоненте. Наибольшим вкладом в вариацию значений обладали сенсоры на предельные углеводороды и сенсоры на –ОН группы при всех трех температурах. Сочетание диагностических методик у 204 участников продемонстрировало возможность неинвазивно выявлять заболевание на ранней стадии. Показатели чувствительности, специфичности и точности при анализе проб выдыхаемого воздуха составили 91,2 %, 100 % и 93,4 % соответственно. При цитологическом исследовании мокроты результаты сведены к 5 диагностическим группам: 1) недиагностическая категория – 57 % исследуемых; 2) отрицательная для злокачественных новообразований – 14 %; 3) атипия неясного клинического значения – 17 %; 4) подозрение на злокачественное новообразование – 1 %; 5) злокачественное новообразование – 11 %. Цито-гистологическое сопоставление было возможно в 81 случае, чувствительность метода составила 83 %, специфичность 100 %. Совместное использование определения состава выдыхаемого воздуха и цитологического исследования мокроты по сравнению с изолированным использованием анализа ЛОС, позволяет статистически значимо ($p = 0,03$) повысить чувствительность до 96,8 % (95 % CI: 80,9–99 %), с некоторым допустимым снижением специфичности – 93,4 % (95 % CI: 88–96 %).

Выводы. Эффективность, неинвазивность, относительная простота, проведение измерений в реальном времени и скорость выполнения анализа состава выдыхаемого воздуха являются ключевыми моментами для возможного использования метода при скрининге РЛ. Дополнительное ЦИМ позволяет значимо повысить чувствительность, специфичность и точность метода.

ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ВЫСОКОДОЗНАЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ БРАХИТЕРАПИЯ КАК КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ БРОНХОВ И ТРАХЕИ

Гагуа К.Э., Арсеньев А.И., Канаев С.В., Новиков С.Н.,
Барчук А.А., Арсеньев Е.А., Антипов Ф.Е., Ильин Н.Д.,
Новиков Р.В., Нефедов А.О., Тарков С.А., Аристов Н.Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Введение. Одной из актуальных проблем современной онкологии, определяющей низкое качество жизни

и неудовлетворительные результаты лечения больных, является первичное и метастатическое опухолевое поражение центральных бронхов и трахеи.

Цель работы – увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с опухолевым поражением воздухоносных путей.

Материалы и методы. Внутрипросветная высокодозная брахитерапия (ВБТ) использована в лечении 123 больных, разделенных на 4 группы: 1) как самостоятельный метод – у 29 (23,6 %) пациентов; 2) с последующим проведением дистанционной лучевой терапии (сочетанная лучевая терапия (СЛТ)) – у 32 (26,0 %); 3) ВБТ в комбинации с химиотерапией – у 41 (33,3 %); 4) СЛТ в комбинации с химиотерапией (ХТ) – 17,1 (17,8 %). У 72 (58,5 %) пациентов предварительно были произведены эндотрахеобронхиальные операции (ЭТБО) в условиях ригидной бронхоскопии с целью реканализации просвета для обеспечения доставки аппликатора с изотопом к зоне интереса. ВБТ проводилась с источником иридия-192 (5–10 Кюри) до суммарной очаговой дозы 21–28 Гр, в режиме 1 раз в неделю по 7 Гр. Дистанционная ЛТ выполнялась в режиме обычного фракционирования РОД 2Гр 1 раз в сутки до СОД 55–60 Гр.

Результаты. Проведение ЭТБО обеспечило полное восстановление проходимости дыхательных путей у 27,5 % больных, частичное до 2/3 первоначального диаметра – 36,0 %, до 1/2 – у 28,1 % и до 1/3 – у 8,5 % больных с устранением явлений дыхательной недостаточности, либо переводом их в компенсированную форму. Нелетальные осложнения отмечены у 7,4 % при III–IV степенях стеноза. Проведение ВДБ позволило достичь объективного ответа и контроля симптомов при IIIA стадии в 93,1 %, при IIIB – в 88,4 %, а при IV – в 71,4 %. В целом, без лечения медиана выживаемости (МВ) не превышала 3 мес, после только эндотрахеобронхиальных операций – 4 мес, при ВБТ достигала 14 мес, СЛТ – 14,5 мес, а СЛТ с ХТ – 16,3 мес ($p < 0,001$). Своевременное проведение комбинированного лечения позволило существенно снизить число нестабильных реканализаций и избежать стентирования дыхательных путей – с 30 % до 3,3 %. У 7,2 % больных проведение ВБТ дало возможность в последующем произвести радикальное хирургическое вмешательство и добиться увеличения МВ до 23,5 мес.

Выводы. Комбинированное лечение опухолевых поражений центральных бронхов и трахеи с использованием в качестве одного из этапов ВБТ отличается эффективностью, безопасностью, воспроизводимостью, что позволяет добиться увеличения продолжительности жизни пациентов и улучшить ее качество.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХОВ

Желбунова Е.А., Арсеньев А.И., Нефедова А.В.,
Барчук А.А., Арсеньев Е.А., Нефедов А.О., Новиков С.Н.,
Мацко Д.Е., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю., Костицын К.А.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Введение. Лучевые методы диагностики ранних форм центрального рака легких (РЛ) недостаточно эффективны, поскольку клинические и рентгенологические признаки этой клинко-анатомической формы проявляются поздно, а главную роль играют эндоскопические методы.

Цель работы – изучить морфологические, иммуногистохимические и спектральные характеристики дисплазий, преинвазивных и инвазивных форм рака легкого.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ данных комбинированной эндоскопической диагностики 167 больных. Диагноз РЛ по результатам бронхобиопсии был подтвержден у 25,1 % ($n = 42$) больных. Перед выполнением щипцовой биопсии производилась спектрометрия подозрительных участков. Выполнено 620 биопсий, 20,0 % (95 % CI: 17,0–23,4 %; $n = 124$) микропрепаратов были неинформативными в связи с искусственными изменениями. Выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением CD31/CD34, Ki-67, P53, экспрессии EGFR. Вычислялись 4 спектральные характеристики: 1) доля объема крови в ткани (BI-V); 2) насыщения крови кислородом (O2sat); 3) содержание сатураированного гемоглобина (BI-V*O2sat; HbO2); 4) содержание десатураированного гемоглобина (BI-V*(1-O2sat)), 5) Infra-Red Green Ratio (IRG), отношение средней интенсивности флуоресцентного спектра в около-инфракрасной области (715–835 нм) к зеленой (495–515 нм).

Результаты. Площади под характеристическими кривыми AUC группы «инвазивные опухоли/CIS/дисплазии» составили для BI-V $s = 0,76$ (99 % CI : 0,65–0,86; $p < 0,0001$), для dO2 $s = 0,83$ (99 % CI : 0,76–0,89; $p < 0,0001$), для IRG $s = 0,83$ (99 % CI : 0,73–0,94; $p < 0,0001$), а при использовании регрессионного анализа (dO2 и IRG) $s = 0,89$ (99 % CI : 0,83–0,95; $p < 0,0001$), (H0: Area $\leq 0,5$; H1: Area $> 0,5$). Использование спектрометрических коэффициентов позволяет обнаружить статистически значимые ($p = 0,00042–0,00037$) различия между опухолевыми и прочими изменениями, точно локализовать подозрительные участки для выполнения прицельной биопсии. В результате можно уменьшить количество биопсий на 40 %

без потери чувствительности и на 70 % при потере чувствительности в 10 %, минимизировав травматичность исследования и снизив нагрузку на морфологические подразделения. ИГХ обнаружило статистически значимые различия в уровне экспрессии ряда антител на различных этапах канцерогенеза – CD31 и CD34 ($p = 0,031-0,042$), EGFR ($p = 0,029-0,044$), Ki-67 ($p = 0,002-0,003$) и p53 ($p = 0,0006-0,0009$).

Выводы. Описанный подход демонстрирует высокую диагностическую информативность, безопасность, малую инвазивность, доступность практической реализации при отсутствии дополнительного риска для пациентов, высокую чувствительность при достаточной специфичности.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛОКАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ АТЕЗОЛИЗУМАБ + ЭТОПОЗИД + КАРБОПЛАТИН У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ МРЛ И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

Кузьминов А.Е., Бредер В.В., Лактионов К.К.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Введение. Рак легкого остается ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний в мире. Мелкоклеточный рак составляет 10–20 % от всех гистологических форм РЛ и 5-летняя выживаемость составляет всего 7 %. На сегодняшний день есть два крупных рандомизированных исследования, показавших достоверную эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета в комбинации с химиотерапией при распространенном мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) – это исследования IMPower133 и CASPIAN, что в корне изменило парадигму лечения распространенного МРЛ. Тем не менее значимых предикторов эффективности иммунотерапии распространенного МРЛ на сегодняшний день не выявлено.

Цель работы – улучшение отдаленных результатов лечения больных распространенным МРЛ с помощью поиска предикторов эффективности иммунотерапии.

Материалы и методы. В отделении химиотерапии № 3 НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина оценена эффективность и переносимость иммунотерапии атезолизумаб + этопозид + карбоплатин у больных с распространенным МРЛ в качестве первой линии терапии. Всего в анализ включены 35 больных: 11 женщин и 24 мужчин. Средний возраст составил 61 год. Стадия на момент начала иммунотерапии была IVA у 10 больных, IVB у 24 больных и IIIB у 1 больного. 33 больных получили иммунотерапию в качестве первой

линии лечения, а двое больных как вторую линию при прогрессировании после ранее проведенной химиолучевой терапии по поводу локализованного процесса. У 7 больных был периферический рак, у 1 медиастинальная форма и у 21 больного центральный рак легкого.

Результаты. Медиана ВБП составила 6,2 мес (95 % ДИ 4,6–7,8). Медиана ОВ составила 16,0 мес (95 % ДИ 9,4–22,6 мес). Была проведена попытка выявления предикторов эффекта иммунотерапии в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Отмечена тенденция к увеличению медианы ВБП, но без статистически значимых различий при лейкоцитозе, тромбоцитозе, повышенном уровне фибриногена и нормальном уровне ЛДГ на момент начала лечения. Крайне интересным оказалась оценка влияния соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов на ВБП. Оказалось, что при уровне соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3, происходило статистически достоверное увеличение медианы ВБП с 4,5 (95 % ДИ 3,9–5,1) до 6,9 (95 % ДИ 5,6–8,2) мес. Для оценки влияния соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов на химиотерапию нами проведена оценка этого влияния у 31 больного контрольной группы, получивших по поводу распространенного МРЛ только химиотерапию по схеме: этопозид + карбоплатин. Медиана ВБП составила 5,4 мес (95 % ДИ 3,9–6,9) у больных с уровнем соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3, и 5,2 мес (95 % ДИ 4,1–6,3) у больных с уровнем соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов более 3, то есть практически не различалась. Также получено достоверное уменьшение медианы ВБП при проведении иммунотерапии больным с группой крови В(III) – 5,0 мес (95 % ДИ 3,5–6,5) против 6,2 мес (95 % ДИ 4,7–7,7) у больных с другой группой крови ($p = 0,047$). Достоверного влияния на общую выживаемость не оказывали такие факторы как лейкоцитоз и тромбоцитоз. В то же время отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ при уровне фибриногена выше нормы, нормальном уровне ЛДГ и соотношении количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3. Группа крови В(III) значимо ухудшала продолжительность жизни больных – медиана общей выживаемости составила 12,1 мес (95 % ДИ 9,3–14,9) при группе крови В(III) и не была достигнута у больных с другой группой крови ($p = 0,017$).

Выводы. Значимыми предикторами эффективности иммунотерапии атезолизумаб + этопозид + карбоплатин у больных с распространенным МРЛ в отношении ВБП явились отношение уровня количества нейтрофилов и лимфоцитов и группа крови В(III), а в отношении ОВ – группа крови В(III). Для проведения многофакторного анализа предикторов эффективности иммунотерапии требуется дальнейший набор пациентов в исследовательскую группу.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ТИМУСА

Мамедов И.Я., Фейдоров И.Ю.

Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Интенсивные показатели частоты возникновения нейроэндокринных опухолей легкого имеют тенденцию к увеличению за последнее десятилетие. Это связано, в первую очередь, с расширением спектра диагностических методов, а также с повышением доступности высококачественных методов диагностики.

Цель работы – представление результатов лечения и наблюдения когорты больных НЭО бронхопальмональной системы и тимуса Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова

Материалы и методы. С 2015 г. в Московском клиническом научном центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова вводится регистр пациентов с нейроэндокринными опухолями различной локализации. В данной работе представлены результаты наблюдения и лечения больных с НЭО бронхопальмональной системы и тимуса. Под наблюдением в регистре находились все больные, которые обратились за помощью в МКНЦ им. А.С. Логинова.

Результаты. В МКНЦ им. А.С. Логинова под наблюдением находится 719 пациентов с НЭО различной локализации, среди которых 625 пациентов (87 %) с НЭО желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ). Самой частой локализацией вне ЖКТ являются НЭО бронхопальмональной системы и тимуса, 26 пациентов (28 %). Среди них 7 (27 %) женщин и 19 (73 %) мужчин, в возрасте от 21 до 75 лет. Средний период наблюдения составляет 26 мес (от 11 до 77). У 17 пациентов (65 %) опухоль располагалась центрально, у 9 больных (35 %) имела место периферическая форма роста опухоли. У 7 больных (27 %) опухоль протекала бессимптомно и была выявлена случайно при профилактическом обследовании, 19 больных (73 %) обратились за медицинской помощью в МКНЦ им. А.С. Логинова и были обследованы в связи появлением симптомов заболевания. Кашель беспокоил 11 больных (42 %), лихорадка была у 4 (15 %), одышка у 5 (19 %), боли в грудной клетке у 7 (27 %). АКТГ-эктопия диагностирована у 4 пациентов (15 %). Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. Лобэктомия выполнена в 16 случаях, билобэктомия – в 5, пневмонэктомия – в 5. У 15 пациентов при плановом гистологическом исследовании выявлен типичный карциноид, у 7 пациентов – атипичный карциноид, у 4 пациентов – мелкоклеточный рак легкого. Лимфогенные и гематогенные

метастазы при типичных карциноидах встречаются в 4 случаях, при атипичных – в 3, при мелкоклеточном раке легкого – в 4. Больным с метастатическим поражением лимфатических узлов в послеоперационном периоде проведена химиотерапия.

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

ПОТЕНЦИАЛ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ СКРИНИНГЕ РАКА ЛЕГКОГО И МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА

Нефедов А.О., Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Беляев А.М.,
Яблонский П.К., Арсеньев Е.А., Костицын К.А.,
Тарков С.А., Барчук А.А., Мортада М.М., Аристов Н.Ю.,
Семилетова Ю.В., Рязанкина А.М.

СПб НИИФ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»,
Санкт-Петербург

Введение. Рак легкого (РЛ) занимает одно из первых мест в мире по показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями, а 75 % больных начинают лечение в III–IV стадиях заболевания. Внедрение скрининга РЛ позволит увеличить долю пациентов, выявленных на I–II стадиях с 10–20 до 60–65 %. При этом морфологическая верификация опухоли – обязательный этап для реализации клинических мероприятий.

Цель работы – Показать практическую возможность организации скрининга РЛ с помощью низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), определить эффективность и безопасность малоинвазивной его диагностики. Конечная цель скрининга – снижение уровня смертности от РЛ в популяции.

Материалы и методы. В когортное исследование возможностей использования НДКТ в ранней диагностике РЛ включены 324 бессимптомных участника 55–75 лет с анамнезом курения более 30 лет. В исследование по изучению эффективности методов инвазивной диагностики РЛ вошли 473 пациента с центральным РЛ и 396 с периферическим.

Результаты. При контроле качества НДКТ неудовлетворительные данные зафиксированы у 3,3 % обследованных, частичный брак у 32 %, а полностью удовлетворяли требованиям 64,7 %. Соответствие критериям включения и исключения соблюдено у 75,9 % участников. Очаговые изменения в легких были выявлены у 38 % участников, а значительная их доля (19,8 %) имела максимальный диаметр более 10 мм. Подтвержден РЛ был у 1,1 % от всех участников и у 4,5 % от лиц, у которых выявлены очаговые образования в легких. В качестве следующего этапа планируется скрининговое популяционное рандомизированное исследование «SPIRAL», в которое будут рекрутированы 1000 человек, с дальнейшей интеграцией в европейское сравнительное исследование 4-IN-THE-LUNG-RUN. При центральном РЛ метод автоматизированной количественной цитометрии образцов мокроты продемонстрировал статистически значимую более высокую чувствительность ($p = 0,003$) в сравнении со стандартным цитологическим исследованием – 36,6 % против 13,3 %, с допустимым снижением специфичности – 93,7 % против 100 %, при существенно меньшем количестве неинформативного материала – 12,9 % против 37,5 % ($p = 0,0002$). Обычная ФБС показала чувствительность 66,7 % и специфичность 86,9 %, а использование аутофлуоресцентной ФБС и спектрометрии – 94,7 %, при специфичности – 79,9 %. При периферическом РЛ применение обычной трансбронхальной биопсии (ТТБ) характеризовалось чувствительностью 83,9 %, а роботизированной стереотаксической 90,6 % при специфичности 100 %.

Выводы. Для принятия конкретных решений в отношении целесообразности проведения скрининга РЛ с использованием НДКТ требуется проведение рандомизированных когортных исследований, а также определение, стандартизация и оптимизация диагностического алгоритма дополнительного обследования участников. Современные инвазивные методы диагностики РЛ отличаются сопоставимой высокой эффективностью и безопасностью, а их выбор связан с особенностями клинической ситуации, а также с возможностями, традициями и предпочтениями конкретной клиники.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Экспериментальные подходы раннего обнаружения микрометастазов в лимфоузлах пациентов с эпителиально-клеточными карциномами

Должикова Ю.И., Новрузов К.М., Алдушкина Ю.В., Бакурова Е.М., Бабаева Г., Грицай А.Н., Оганнисян Э.А., Анисимова Н.Ю., Власенко Р.Я., Киселевский М.В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Обнаружение микрометастазов (ММ) в лимфатических узлах (ЛУ) при раке молочной железы и органов репродуктивной системы свидетельствует о распространенности опухолевого процесса и коррелирует со снижением показателя 5-летней выживаемости пациентов. Стандартные гистологические и иммуногистохимические подходы не могут обеспечить высокой достоверности обнаружения ММ. Для повышения результативности их выявления предложено оценивать содержание в ЛУ пролиферирующих цитокератинположительных клеток (ЦК+), а также ряда опухоль-ассоциированных иммунологических маркеров. Однако уровень информативности и специфичности этих параметров остается до конца неясным.

Цель работы – оценка информативности уровня ЦК+ пролиферирующих клеток в ткани ЛУ для диагностики ММ и оценки иммунного статуса мышей с привитой карциномой молочной железы.

Материалы и методы. Мышей линии Balb/c делили на две равные группы: в первой прививали карциному молочной железы (КМЖ) ЕМТ6, вторую использовали в качестве контроля. Для исследования использовали мононуклеарные лейкоциты крови и клетки подмышечных ЛУ мышей обеих групп через 13 дней после начала эксперимента. Индекс цитотоксической активности (ИЦА) лейкоцитов оценивали на модели опухолевых клеток линии K562 и SCOV3 в соотношении 10 к 1 с использованием МТТ-теста после определения оптической плотности при длине волны 540 нм против 620 нм на планшетном ридере Spark (Tecan, USA). Пролиферацию клеток и их фенотип изучали после окрашивания антителами против ЦК, CD3, CD4, CD8, NK 1.1, CD25, MHC I, CD14, Ki-67 с помощью проточного цитометра NovoCyte (ACEA Bioscience, USA). Анализировали не менее 10 000 клеток в каждой пробе. Достоверность отличий полученных

в двух группах результатов оценивали с использованием t-критерия. Достоверной считали разницу при $p < 0.05$.

Результаты. Согласно полученным данным противоопухолевый потенциал иммунокомпетентных клеток у мышей с КМЖ относительно опухолевых клеток обеих линий был значительно выше, чем в контроле. Например, активность натуральных киллеров мышей опытной группы против клеток линии K562 в крови превышала контроль в среднем в 2,8 раза, в ЛУ – в 2,1 раза; против клеток линии SCOV3 в 2,3 и 13 раз в крови и ЛУ соответственно. Это нашло отражение в изменении иммунофенотипа лейкоцитов крови и ЛУ животных. В частности, в сравнении с контролем у мышей с опухолью наблюдали достоверное повышение концентрации натуральных киллеров в ЛУ в 1,9 раза, тогда как соотношение субпопуляций CD4/CD8 в крови увеличилось в 7 раз и в ЛУ в 11 раз. При этом уровень активированных CD25 (+) натуральных киллеров у мышей с опухолью был повышенным и в крови, и в ЛУ. Эти данные прямо коррелируют с увеличением показателя ИЦА у мышей с КМЖ, что, вероятно, обусловлено повышением концентрации субпопуляции эффекторных иммунных клеток. В ЛУ мышей с опухолью наблюдали достоверное увеличение концентрации Ki-67 (+) клеток – в 5 раз относительно контроля с тенденцией повышения уровня ЦК+ клеток, что может рассматриваться как признак наличия в них ММ и нарастания опасности распространенности опухолевого процесса в организме. У одной из мышей этот показатель превышал контрольные значения в 11,5 раза. В контрольной группе уровень детектируемой концентрации Ki-67 (+) клеток не превышал 0,1%.

Выводы. Проведенные исследования показали, что в ткани ЛУ интактных животных концентрация пролиферирующих ЦК(+) клеток чрезвычайно низкая (менее 0,1%), тогда как развитие опухоли сопровождается увеличением этого показателя не менее чем в 5 раз, что указывает на возможность наличия ММ опухоли, указывающих на распространенность заболевания. Использование проточной цитометрии увеличивает вероятность обнаружения ММ в ЛУ за счет анализа большего количества клеток. Был выявлен ряд опухоль-ассоциированных иммунологических параметров, которые могут быть перспективными в качестве дополнительных факторов прогноза прогрессирования заболевания.

ВАРИАНТЫ КУПИРОВАНИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Куцева Т.В.

ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город»

Введение. В РФ ежегодно впервые выявляется более 600 тыс. больных со ЗНО. На учете состоит около 3 млн человек. Из их числа более 70 % подвергаются плановому хирургическому лечению. Большинство причин послеоперационной летальности в современной онкохирургии напрямую связано с неадекватной терапией болевого синдрома. Проблем с обезболиванием становится больше. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи, купируется не только медикаментозными, но и интервенционными методами.

Цель работы – разработка алгоритма для облегчения преемственности помощи и стандартизации передачи информации. Ожидаемость эффекта – исходит из протокола, который позволит определить, каким должен быть следующий шаг, который принесет облегчение боли пациенту, а также информацию, которую необходимо дать пациенту. Лечение болевого синдрома представляет отдельный процесс в оказании медицинской помощи, но этот процесс – один из ключевых и значимых как для самого пациента, так и для успеха лечения. Доступность легко и просто решается созданием алгоритма или протокола лечения боли (главное сделать его рабочим).

Материалы и методы. Отделение анестезиологии и реанимации ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский Город» оснащено аппаратами УЗИ, благодаря чему с 2015 г. соблюдаются протоколы eFAST, RUSH, BLUE для оценки волюмического статуса, первичной оценки скелетно-мышечной системы, сосудистого доступа, для проведения регионарной анестезии, лечения хронической боли. Мультимодальная (сбалансированная) аналгезия-метод выбора: комбинация различных анальгетиков и местных анестетиков обеспечивающих контроль над болевым синдромом в наименьших дозах с наименьшей вероятностью побочных эффектов (сильная рекомендация высокий уровень доказательности). Личный опыт применения препаратов для аналгезии в ОАР: опиоиды, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы ЦОГ в ЦНС (парацетамол), антиконвульсанты (габапептиноиды), NMDA антагонисты, тафалгин, адьюванты, эсмолол.

Результаты. Последствиями хирургического стресс-ответа является неадекватная терапия болевого синдрома. ХПБС – это боль, развившаяся после перенесенной операции и усиливающаяся по интенсивности. Прямое

повреждение периферических болевых нейронов (С-волокон) вызывает аномальную регуляцию натриевых каналов и сигнала передача которых является одним из механизмов, приводящих к невропатической боли. В качестве альтернативы, невропатическая боль может развиваться вторично по отношению к ноцицептивной боли, которая может изменить центральные болевые пути и приводить к гипервозбудимости спинного мозга. Ноцицептивная (соматические и висцеральные болевые синдромы) боль возникает в результате повреждения различных тканей и органов. Костная инвазия является основной причиной соматической боли при раке. Опухолеопосредованный дисбаланс между формированием кости и резорбцией также играет роль существенная роль при болях в костях. Боль вторична по отношению к поражению костей. Оральный мукозит является побочным эффектом химиотерапии или облучения на голову и шею. Нередко встречаем радиационно-индуцированный фиброз тканей. Применение нейроаксиальных блокад в комплексе с лекарственной терапией у паллиативных пациентов приводит к уменьшению потребности наркотических анальгетиков. В рамках реализации программы купирования болевого синдрома у пациентов хирургического профиля, у паллиативных пациентов проведены: ТАВ-блок – блокада пространства поперечной мышцы живота, PECS 1 + 2 – межфасциальная блокада грудных нервов, ESP – блокада мышцы выпрямляющей позвоночник, QL – блокада квадратной мышцы поясницы; блокады затылочного нерва и звездчатого ганглия, блокады шейного сплетения и нейролизис лопаточного нерва, криоабляция затылочного нерва, установка спинальных портов, продленные эпидуральные и паравертебральные блокады, нейролизис чревного ствола. Есть опыт применения тафалгина-неопиоидного анальгетика пациентам с ХБС и пациентам в послеоперационном периоде.

Выводы. Разработанный персонализированный подход к назначению анальгетиков и подбора интервенционных методов купирования болевого синдрома способен влиять на прогноз лечения у онкологического пациента, избегать возможных осложнений в процессе лечения, а также оптимизировать использование ресурсов медицинского учреждения, снижать долю опиоидов за счет применения новых неопиоидных анальгетиков. Первоначальное лечение боли, вызванной опухолью, как правило, основано на рекомендованной ВОЗ «трехступенчатой лестнице» в сочетании с неопиоидными адьювантами и интервенционными методами, когда они имеются. Для пациентов, которые не получают удовлетворительного облегчения от перорального приема анальгетиков, должно быть рассмотрено использование различных интервенционных методик. Нервные блоки выполняются с диагностической и терапевтической целями. Другие интервенционные варианты включают нейромодуляцию, методы нейродеструкции и интраспинальную доставку лекарственных препаратов.

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОВАЗКОСТИ МЕМБРАНЫ В ОКРУЖЕНИИ ЗОНДА АКТИВИРОВАННОЙ КУМАРИНОМ C-314 ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЦИТОХРОМА В КОМПЛЕКСЕ С КАРДИОЛИПИНОМ

Левченко И.Н., Владимиров Г.К., Володяев И.В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Введение. Применение физических активаторов способствует усилению интенсивности свечения на 2–3 порядка, не влияя на химические процессы, проходящие в процессе. Физический активатор флуоресцентный зонд природный краситель кумарин C-314 перехватывает возбуждение у триплетно-возбужденных кетонов, образующихся при рекомбинации перекисных радикалов по механизму Рассела и является флуоресцентным зондом. При нахождении микровязкости мембраны в окружении зонда интенсивность хемилюминесценции люминола на 3–4 порядка выше, чем сами возбужденные кетоны. Это дает нам возможность наиболее точно составить математическую модель структуры и описать ее функции.

Цель работы – изучение микровязкости мембраны в окружении зонда активированной физическим активатором природным красителем кумарином C-314 хемилюминесценции под действием гетерогенного катализатора цитохрома C в комплексе с кардиолипином.

Материалы и методы. Точность решения определяется наличием: кардиолипина для стабилизации pH; тушением Fe²⁺; присутствием физического активатора природного красителя кумарина C-314. Факторы, искажающие значения микровязкости мембраны в окружении зонда физического активатора природного красителя кумарина C-314: недостаточное добавление пероксида водорода; избыточное количество азота (II) и метанола; денатурация белка; изменение конформации цитохрома C в комплексе с кардиолипином.

Результаты. Цитохром C в комплексе с кардиолипином отличается от нативного цитохрома C по своим свойствам: обладает флуоресценцией тирозиновых и триптофановых остатков, которая потушена из-за близости этих остатков к гемму; теряет поглощение в полосе Core (405–410 нм) вследствие разрыва координационной связи железа гема с серой метионинового остатка Met80 в цитохроме C; обладает пероксидазной активностью, которую практически не имеет исходный нативный цитохром C; катализирует образование липидных радикалов в мембране в окружении физического активатора флуоресцентного зонда природного красителя C-314. Методом ИК-спектроскопии промоделировано,

что в комплексе с анионными фосфолипидами у цитохрома C количество α -спиралей уменьшено: на 3,46 % для окисленного цитохрома C и на 0,13 % для восстановленного цитохрома C. Количество β -структур при этом увеличилось на 6,35 % для окисленного и на 0,92 % для восстановленного цитохрома C. Составлено и решено примерное уравнение градуировочной кривой термолинзового сигнала, с учетом коэффициента корреляции; определена микровязкость мембраны в окружении флуоресцентного зонда физического активатора природного красителя C-314, с учетом коэффициента поляризации.

Выводы. Определена микровязкость мембраны в окружении физического активатора флуоресцентного зонда природного красителя кумарина C-314. Пероксидазная активность зависит не только от концентрации цитохрома C в комплексе с кардиолипином, но и от соотношения определяющего процент абсолютного количества денатурированной формы. Проанализированы системы липопероксидазной и квазилипоксигеназной реакций.

НОВАЯ СИСТЕМА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА АДРЕНКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Елфимова А.Р.,
Урсова Л.С.

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная эндокринная опухоль из клеток коры надпочечника. В последние годы АКР рассматривается как гетерогенная группа заболеваний с различными патоморфологическими и геномными особенностями, что обуславливает вариабельность клинической картины и прогноза для пациентов. Несмотря на многочисленные молекулярно-генетические, патоморфологические и клинические исследования, в настоящее время определение злокачественного потенциала новообразования надпочечника в клинической практике все еще затруднено и является одной из сложнейших задач прижизненной гистологической диагностики.

Цель работы – разработка математической модели для определения злокачественного потенциала опухолей коры надпочечника, которая может быть использована для диагностики всех морфологических вариантов АКР у взрослых.

Материалы и методы. В исследование были включены 143 пациента, которые были разделены на обучающую (128 пациентов) и тестовую (15 пациентов) выборки. Все образцы опухолевой ткани верифицировали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2022). Для каждого случая оценивались следующие параметры: размер образования, количество митозов при

окрашивании фосфогистоном НЗ (РННЗ), индекс Ki-67, митозы, ядерный полиморфизм, патологические митозы, инвазия в капсулу, диффузный рост, инвазия в синусоиды, инвазия в вены, некрозы, эозинофильные клетки. Статистический анализ проведен на языке программирования Python 3.1 в среде Google Colab. Для выявления критических значений предикторов использовали ROC-анализ. Отрезная точка выбиралась согласно критерию Юдена. Выполнен логистический регрессионный анализ с использованием l1-регуляризации. Для валидации модели использовали разделение исходной выборки на обучающую и тестовую в соотношении 9:1 соответственно.

Результаты. Проанализированы признаки с точки зрения их информативности в отношении диагностики АКР. На первом этапе выделен признак «размер опухоли более 10 см и/или масса опухоли более 200 г». При соответствии опухоли этим критериям гистологический диагноз соответствовал АКР в 100 % случаев. На втором этапе выполнен анализ случаев с отрицательным значением данного критерия. В соответствии с ROC-анализом показателя Ki-67 у всех пациентов с $Ki-67 < 5\%$ и $Ki-67 \geq 11\%$ установлен гистологический диагноз – аденокарцинома (АКА) и АКР соответственно. Заключительным этапом являлось построение математической модели с целью дифференциальной диагностики АКР и АКА у пациентов со значением Ki-67 в интервале от 5 до 10 включительно. В результате была получена регрессионная модель: $Z = -0,018 * X_{\text{размер}} + 0,278 * X_{\text{митозы}} - 0,261 * X_{\text{ядерный полиморфизм}} + 0,297 * X_{\text{патологические митозы}} + 0,816 * X_{\text{инвазия в капсулу}} + 0,565 * X_{\text{некрозы}}$. $P = 1 / (1 + e^{-z})$. При значении $p \geq 0,5$ гистологический диагноз будет соответствовать АКР, при значении $p < 0,5$ – АКА. Разработанная система представляет диагностически значимый комплекс показателей, учитывающий меньшее количество критериев из используемой в настоящее время шкалы Weiss. Разработанная математическая модель показала 100 % точность (95 % ДИ: 96–100 %) на обучающей и тестовой выборке.

Выводы. Разработка новой модели позволит решить проблему субъективности и сложности в интерпретации некоторых из критериев, применяемых в настоящее время, алгоритмов диагностики. Новая модель уникальна тем, что, в отличие от других, позволяет верифицировать все морфологические варианты АКР. Таким образом, применение новой системы позволит усовершенствовать дифференциальную диагностику аденокарциномальных опухолей.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Романов И.П., Богуш Т.А., Алимов А.А., Гришанина А.Г., Башарина А.А., Вихлянцева Н.О., Косоруков В.С.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Известно, что уровень эстрогеновых рецепторов (ЭР)α и ЭРβ являются важными регуляторами опухолевого роста и потому могут рассматриваться как мишени антиэстрогеновых препаратов при лечении онкологических заболеваний. Так, использование антиэстрогенов является «золотым стандартом» для лечения рака молочной железы, при экспрессии в опухоли эстрогеновых рецепторов. Тем не менее, вопрос о целесообразности применения антиэстрогеновой терапии для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), в ткани которого экспрессируются рецепторы эстрогенов, остается открытым. Исходя из этого, определение прогностической значимости уровня экспрессии ЭР в ткани НМРЛ является актуальной задачей.

Цель работы – определение прогностической значимости экспрессии ЭРα и ЭРβ в ткани НМРЛ для оценки возможности применения антиэстрогеновой терапии при лечении данного заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 167 пациентов с НМРЛ. Экспрессия ЭРα и ЭРβ в хирургических образцах НМРЛ определена иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Использованы первичные антитела к ЭРα (ab16660) и к ЭРβ (ab288), а также вторичные антитела, конъюгированные с DyLight650 (ab98510 к ЭРα и ab98729 к ЭРβ). Уровень экспрессии ЭРα и ЭРβ (% клеток экспрессирующих маркер) проанализирован в программе FlowJo. Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism. Определение прогностической значимости уровня экспрессии ЭРα и ЭРβ в ткани НМРЛ, выполненная методом Каплана–Майера в подгруппе 48 пациентов, умерших в течение 78 мес наблюдения после хирургического вмешательства, позволила повысить точность оценки, исключив возможное искажение результатов при включении в анализ цензурированных больных.

Результаты. Экспрессия ЭРα и ЭРβ выявлена во всех исследованных образцах НМРЛ ($n = 167$), при этом уровень экспрессии ЭРα оказался более чем в два раза ниже значения показателя для ЭРβ: медиана уровня экспрессии ЭРα составила 19 %, а ЭРβ – 43 %. Размах индивидуальных показателей уровня экспрессии ЭРα в разных образцах НМРЛ составил 48 % (от 10 % до 58 %), а ЭРβ – 68 % (от 12 % до 80 %), что свидетельствует о гетерогенности опухолей по уровню экспрессии

исследованных маркеров. Медиана уровня экспрессии ЭР α и ЭР β для 48 пациентов, включенных в анализ выживаемости, составила 19 % и 44 % соответственно, что практически идентично значению показателя для общей выборки 167 пациентов. Статистически значимая разница выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии ЭР α и ЭР β в ткани НМРЛ выявлена при делении выборки на подгруппы с высоким и низким уровнем экспрессии маркера по границе 20 % и 40 % соответственно. В группе пациентов с высоким уровнем экспрессии ЭР α (≥ 20 %) медиана выживаемости составила 21 мес, а в группе с низким уровнем экспрессии ЭР α (<20 %) оказалась в 1,6 раз выше – 34 мес ($p = 0,014$, HR = 1,9). Медиана выживаемости пациентов с высоким уровнем экспрессии ЭР β (≥ 40 %) составила 23 мес, а при низком уровне экспрессии ЭР β (<40 %) была в 1,5 раза выше – 35 мес ($p = 0,048$, HR = 1,8). При коэкспрессии в одной и той же опухоли высокого уровня обоих маркеров (ЭР $\alpha \geq 20$ % и ЭР $\beta \geq 40$ %), медиана выживаемости пациентов составила 20 мес, а при низком уровне экспрессии как ЭР α (<20 %), так и ЭР β (<40 %) – 34 мес ($p = 0,009$, HR = 2,3).

Выводы. Высокий уровень экспрессии ЭР α (≥ 20 %) и/или ЭР β (≥ 40 %) в ткани НМРЛ является неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциированным с уменьшением продолжительности жизни пациентов. При коэкспрессии маркеров в одной и той же опухоли на высоком уровне, прогностическая направленность показателей сохраняется и становится более значимой, прогнозируя в 2,3 раза повышенный риск наступления смерти. В совокупности, полученные данные, основанные на точном анализе ассоциативной связи количественных показателей экспрессии в ткани НМРЛ ЭР α и ЭР β с продолжительностью жизни в когорте нецензурированных больных, свидетельствуют о перспективности применения антиэстрогенов для лечения НМРЛ с высоким уровнем экспрессии или коэкспрессии ЭР α и ЭР β в опухоли. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076-3.

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ГЛИОМ НА ОСНОВЕ *IN VITRO* ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ С ИММУННЫМ МИКРООКРУЖЕНИЕМ

Сажина М.М., Изосимова А.В., Сачкова Д.А., Ванцева О.А., Кондратьева А.Р., Яшин К.С., Южакова Д.В.

Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского

Введение. Центральной проблемой в области терапии глиом является низкая эффективность стандартных подходов к лечению. В качестве альтернативного подхода рассматривается иммунотерапия checkpoint-ингибиторами, которая уже показала беспрецедентный успех в клинике при лечении меланомы и некоторых других видов опухолей. Однако для эффективного внедрения иммунотерапии в практику лечения глиом требуется учитывать индивидуальные особенности опухолевого микроокружения и специфику иммунного ответа конкретного пациента.

Цель работы – разработать *in vitro* опухолевую модель с иммунным микроокружением на основе первичного материала от пациентов и оценить ее возможности отражать ответ на воздействие checkpoint-ингибиторами.

Материалы и методы. Исследование проводили с использованием материала 10 пациентов (фрагменты опухоли и образцы крови) с глиомой Grade II–IV, прооперированных в Университетской клинике ПИМУ (Нижний Новгород). Мониторинг роста и контроль жизнеспособности и морфологии клеток осуществлялся с помощью микроскопа Leica DM IL LED. Для анализа экспрессии поверхностных маркеров активации Т-лимфоцитов (CD25, CD69) и пролиферации опухолевых клеток (Ki-67) использовали клеточный сортер BD FACSAria III (США).

Результаты. Нами была разработана оригинальная пациент-специфическая *in vitro* модель на основе культуры опухолевого эксплантата на плоском адгезивном пластике, к которой добавляли лимфоциты, выделенные из образца крови того же пациента. Данная модель может поддерживаться до 4–5 недель. В качестве иммунотерапевтического воздействия к полученной модели добавляли анти-CTLA-4 и/или анти-PD-1 антитела и/или их комбинацию. Данная модель демонстрировала гетерогенный ответ как среди отдельных пациентов, так и среди разных видов лечения. В ряде случаев был достигнут положительный эффект, выражающийся в значительном увеличении количества иммунных клеток и снижении количества опухолевых клеток (оценка методом фазово-контрастной микроскопии), увеличении

экспрессии активационных маркеров CD25+ и CD69+ в субпопуляциях эффекторных CD8+ и CD4+ Т-клеток и снижении индекса пролиферации Ki-67 опухолевых клеток (по данным проточной цитометрии).

Выводы. Данная *in vitro* пациент-специфическая модель может быть использована как для фундаментальных исследований механизмов различных видов иммунотерапии, так и в области подбора персонализированных схем лечения глиом. Работа поддержана Грантом Президента РФ № МК-2092.2022.3.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ПУЛА ПРОТЕАСОМ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Сиденко Е.А.

НИИ онкологии Томского НИМЦ

Введение. Самой распространенной формой злокачественных новообразований области головы и шеи, составляющей около 90 % от всех видов опухолей этой локализации, является плоскоклеточный рак. Несмотря на современные достижения в диагностических методах, только у 40 % пациентов рак обнаруживается на ранней стадии. Необходимо обратить внимание на новые возможные маркеры ранней диагностики плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Протеасомы в организме человека представлены двумя пулами: внутриклеточный и внеклеточный (циркулирующий). Изменение каталитической активности циркулирующих протеасом может служить маркером ранней диагностики ПРГШ.

Цель работы – изучение каталитической активности (химотрипсинподобной и каспазаподобной) циркулирующих протеасом в сыворотке крови пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости и раком гортани для определения диагностической значимости внеклеточного пула протеасом при патологиях органов головы и шеи.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы сыворотки крови 40 пациентов с ПРГШ (T1-3N0M0): рак ротовой полости – 17 пациентов, рак гортани – 23 пациента. Контрольная группа представлена образцами сыворотки крови 10 здоровых волонтеров. Сыворотку активировали 10 % SDS (sodium dodecyl sulfate) в течение 15 мин. Химотрипсинподобную (ХТП) и каспазаподобную (КП) активности циркулирующих протеасом в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом. Образовавшийся продукт регистрировали на микропланшетном ридере Cytation 1 (BioTek, USA).

Результаты. Выявлены изменения ХТП и КП активностей циркулирующих протеасом у пациентов с ПРГШ

в сравнении с группой здоровых волонтеров. Так ХТП и КП активности значимо выше (в 2,7 и 2 раза соответственно) при ПРГШ в сравнении с группой контроля. При раке ротовой полости ХТП активность была выше в 3,3 раза, а КП активность – в 2 раза, у пациентов с плоскоклеточным раком гортани ХТП активность выше в 3 раза, а КП активность – в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Протеолитическая активность циркулирующего пула протеасом может являться важным диагностическим признаком развития ПРГШ. Несомненно, участие убиквитин-протеасомной системы в развитии и прогрессировании злокачественных опухолей показано на множестве локализаций, однако в данном исследовании был сделан акцент на циркулирующем пуле протеасом и его возможном участии в развитии патологий области головы и шеи.

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ В ОБРАЗЦАХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМ ПАЦИЕНТОВ EX VIVO МЕТОДОМ FLIM-МИКРОСКОПИИ

Синюшкина С.Д., Комарова А.Д., Дружкова И.Н.,
Щечкин И.Д., Никонова Е.В., Ширишин Е.А., Терехов В.М.,
Ширманова М.В.

Приволжский исследовательский медицинский университет,
Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Нижегородский областной клинический
онкологический диспансер

Введение. В настоящее время показано, что опухолевый метаболизм обладает пластичностью, которая подразумевает переключение между гликолитическим и оксидативным типами метаболизма. Это приводит к разнообразию метаболических стратегий в одной опухоли и между опухолями одного типа и стадии. С клинической точки зрения метаболическая гетерогенность является неблагоприятным прогностическим фактором, способствующим резистентности опухолей к терапии. Перспективным методом для ее оценки является метод флуоресцентного время-разрешенного имиджинга (FLIM) кофактора НАД(Ф)Н, формы которого с разным временем жизни вовлечены в разные метаболические процессы.

Цель работы – оценка метаболической гетерогенности в образцах *ex vivo* колоректального рака пациентов с помощью метода двухфотонной флуоресцентной время-разрешенной микроскопии (FLIM) кофактора НАД(Ф)Н.

Материалы и методы. Исследование проводили на 19 образцах колоректальных аденокарцином пациентов

ex vivo, полученных в Нижегородском областном клиническом онкодиспансере. Образцы транспортировались в лабораторию в кратчайшие сроки после оперативного вмешательства в 10 % растворе бычьего сывороточного альбумина на льду. В исследование вошли пациенты, которые не подвергались предварительной химио- или лучевой терапии. Для регистрации автофлуоресценции НАД(Ф)Н использовался лазерный сканирующий микроскоп LSM 880 (Carl Zeiss) с FLIM модулем (Becker&Hickl) ($\lambda_{\text{ex}} = 750$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 450\text{--}490$ нм). Анализ FLIM изображений осуществлялся в программе SPCImage и предполагал поклеточное определение параметров затухания флуоресценции в цитоплазме опухолевых клеток: среднее время жизни (τ_m), времена жизни свободной (τ_1) и связанной (τ_2) форм, относительные вклады этих форм (a_1 и a_2). Количественную оценку опухолевой гетерогенности проводили с использованием индекса бимодальности (BI) (Shirshin et al. PNAS, 2022).

Результаты. Средние значения параметров затухания флуоресценции НАД(Ф)Н в исследуемых образцах составляют τ_m 0,99 [0,92; 1,09] нс, τ_1 0,43 [0,40; 0,48] нс, τ_2 2,50 [2,29; 2,74] нс, что соответствует типичным значениям. Значения относительного вклада свободной формы НАД(Ф)Н a_1 , ассоциированной с гликолизом, варьируют в диапазоне ~ 62–80 % между образцами. Это соответствует идее о том, что в опухолях вклад в биосинтез АТФ вносит как гликолиз, так и окислительное фосфорилирование. Для 13 пациентов отмечены высокие значения индекса бимодальности ($BI \geq 1$), что говорит о наличии у данных опухолей двух метаболически отличных друг от друга популяций. В 4 образцах значения индекса BI составляли ~0,80–0,99. Таким образом, большинство изученных образцов характеризуются наличием внутриопухолевой метаболической гетерогенности той или иной степени выраженности. Кроме этого, мы можем утверждать о наличии межопухолевой гетерогенности, которая подтверждается наличием статистически значимых отличий ($p < 0,001$) между образцами. Проведено сравнение уровня метаболической гетерогенности пациентских опухолей с библиотечных линиями колоректального рака и опухолевыми ксенографтами. Показано, что гетерогенность является характерной особенностью именно опухолей пациентов, тогда как модельные объекты ею не обладают.

Выводы. Метод FLIM-микроскопии позволяет оценивать клеточный метаболизм опухолей пациентов *ex vivo*. В образцах колоректального рака пациентов значительно выражена как меж-, так и внутриопухолевая гетерогенность на клеточном уровне. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-15-00294).

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ

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

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. На сегодняшний день одним из высокоэффективных методов лечения злокачественных опухолей, является иммунотерапия, основанная на стимуляции цитотоксической активности макрофагов опухолевого микроокружения. Несмотря на очевидные достоинства данного метода, такие как отсутствие серьезных побочных действий, все больше исследований указывает на недостаточную эффективность данной стратегии из-за развития резистентности опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов. Для повышения эффективности иммунотерапии необходимо комплексное изучение процессов, лежащих в основе формирования устойчивости, характерных для опухолей различных нозологий.

Цель работы – изучение потенциальных механизмов появления устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов посредством анализа дифференциальной экспрессии различных генов на опухолевых моделях различных нозологий.

Материалы и методы. Ранее в лаборатории биологии стромальных клеток опухолей были получены производные клеточных линий различных нозологий H1975, H292, DU145 и PC3, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов, посредством сокультивирования опухолевых клеток с цитотоксическими M1 макрофагами. РНК секвенирование проводили на платформе Illumina HiSeq 2000 в соответствии с протоколами для RNA-seq. С опорой на литературные данные были отобраны гены интереса. Валидацию результатов секвенирования транскриптома в рамках набора генов интереса проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. В результате секвенирования транскриптома устойчивых производных клеточной линии PC3 был выявлен первичный пул из 344 дифференциально экспрессируемых генов, потенциально вовлеченных в процесс формирования резистентности к цитотоксической активности макрофагов. Среди них 196 генов находились в негативной регуляции и 148 – в положительной. Далее с опорой на литературные данные были выбраны 23 гена интереса, потенциально вовлеченные в процесс опухолевой прогрессии. Гены интереса удалось разделить на ряд кластеров: участвующие в регуляции пролиферации, участвующие в регуляции апоптоза, отвечающие за взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом, оказывающие влияние на подвижность клеток в контексте опухолевой инвазии, регуляторы

ангиогенеза, длинные некодирующие РНК, участвующие в регуляции ангиогенеза, а также участвующие в проведении сигналов в проопухолевых сигнальных каскадах широкого спектра. Результаты ПЦР скрининга в режиме реального времени оказались весьма гетерогенными для производных 4 исследуемых клеточных линий, однако удалось выявить ряд общих закономерностей. Так, для большинства устойчивых к цитотоксической активности клеток, были характерны изменения экспрессии генов, ассоциированных с повышенным пролиферативным потенциалом и активном участии в проопухолевых сигнальных каскадах. Вопреки ожиданиям, среди других кластеров генов, в частности регуляторов апоптоза и ангиогенеза, не удалось выявить четких общих паттернов изменения экспрессии, однако полученные результаты позволили выдвинуть гипотезу о гистоспецифичном характере экспрессии таких маркеров, как: IGFBP3, HPGD, PALMD, PTN и SPINK5.

Выводы. Процесс формирования резистентности опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов крайне сложен и остается малоизученным. На текущий момент представление о сигнальных каскадах, вовлеченных в данный процесс, носит фрагментарный характер. Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса для формирования фундаментальных представлений о процессе возникновения резистентности опухолевых клеток с целью повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии и раннего выявления прогностических паттернов экспрессии различных генов, способных оказать влияние на результаты лечения. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

РАЗНОЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ¹³¹I-МИБГ (AZEDRA) И ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (LUTATHERA) И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАР ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ. ОБЗОР И ПЕРСПЕКТИВЫ В РОССИИ

Антонюк А.В., Кожухар Ю.В., Иванова Т.М., Синолиц А.В.

Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенные заболевания, способные образовываться во всей диффузной эндокринной системе. НЭО часто обнаруживаются в гастроэнтеропанкреотической и дыхательной системах. Существуют НЭО различных вариаций. Феохромоцитома (PCC) и параганглиома (PLG) считаются редкими НЭО, выживаемость при которых в срок 5 лет составляет 12 %. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. С учетом статистических данных по всему миру, в нашей стране ежегодно может выявляться до 7 350 пациентов с НЭО.

Цель работы – оценка целесообразности разработки и производства в России препаратов для лечения нейроэндокринных опухолей ¹³¹I-МИБГ и ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Материалы и методы. Обзор научных публикаций и официальной информации.

Результаты. При поступлении в медицинское учреждение пациента с неоперабельной/метастазирующей НЭО, для назначения соответствующей терапии, целесообразно оценить возможность и степень захвата очагами опухоли препаратов МИБГ и ПРРТ. Таким образом, выбор между ¹²³I/¹³¹I-МИБГ и ¹⁷⁷Lu-DOTATATE производится по карте распределения диагностического аналога. В случае если пациенту подходят оба препарата, следует сопоставить профиль токсичности каждого препарата с характеристиками каждого пациента (возраст, состояние костного мозга, функция почек, проводилась ли химиотерапия алкилирующими агентами или радиотерапия, локализация и размер опухолей). Наиболее важными факторами являются состояние костного мозга и вероятность развития катехоламинового/гипертензивного криза. ¹³¹I-МИБГ следует применять у пациентов с хорошим состоянием костного мозга (молодые

пациенты, ранее не проходившие радиотерапию костного мозга, с небольшими костными метастазами). ¹⁷⁷Lu-DOTATATE может применяться у пациентов с поврежденным костным мозгом. Также важно определить состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма, эхокардиограмма), поскольку повышенный уровень катехоламинов или метанефринов может приводить к сердечно-сосудистым нарушениям. При повышенном уровне катехоламинов или метанефринов ¹³¹I-МИБГ является предпочтительным, поскольку он не связан с катехоламиновым кризом. У пациентов с нарушенной функцией почек или риском нефропатии (диабет, эссенциальная гипертензия, большой возраст, предварительная нефротоксичная терапия) отсутствуют заметные различия в применении ¹²³I/¹³¹I-МИБГ и ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, однако за функцией почек следует наблюдать при применении обоих препаратов. При наличии опухоли в печени, значимых различий в эффекте от применения препаратов также не наблюдается. У пациентов с пониженной активностью костного мозга, с нарушениями функций почек или костного мозга, дозиметрия низких доз терапевтических препаратов может применяться для оценки эффективности терапии.

Выводы. В настоящее время, хотя НЭО и считаются орфанными заболеваниями, число выявляемых случаев стабильно возрастает, что может быть связано как с влиянием неблагоприятных факторов на здоровье населения, так и с ростом доступности высокотехнологичных методов диагностики заболеваний. В ряде случаев наиболее эффективной оказывается терапия ¹³¹I-МИБГ, в прочих случаях – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, а в некоторых случаях может потребоваться терапия обоими препаратами, при этом ¹³¹I-МИБГ предпочтительно применять для лечения детей, а ¹⁷⁷Lu-DOTATATE – для лечения взрослых. Для выбора подходящей терапии, оценки ее эффективности и расчета дозы для каждого пациента, целесообразно производить предварительное исследование, соответственно, с применением в качестве диагностического средства малых доз ¹³¹I-МИБГ (ОФЭКТ) или ⁶⁸Ga-DOTATATE (ПЭТ) (или его аналогов для ОФЭКТ). Таким образом, целесообразно наличие на рынке обоих рассматриваемых препаратов, причем с соответствующей диагностической парой.

АВТОМАТИЗИРОВАННОЕ ИНФОРМИРОВАНИЕ ВРАЧА-ОНКОЛОГА НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ О ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОДОЗРЕНИЯ ОБ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ У ПАЦИЕНТА ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Дальжинов В.М.

Боханская районная больница

Введение. В настоящее время информация о подозрении наличия у пациента онкологического заболевания (ОЗ) происходит путем проверки журналов различных подразделений врачом-онкологом не реже 1 раза в неделю. Автоматическое оповещение врача-онколога позволяет существенно сократить сроки получения информации.

Цель работы – исследование результатов применения автоматизированного оповещения врача-онколога о возникновении у пациента подозрения об онкологическом заболевании.

Материалы и методы. За период 2021–2023 гг. врачу-онкологу прислано 612 автоматических оповещений. Оно осуществлялось путем пересылки сообщения, содержащего номер амбулаторной карты пациента, дату и время исследования, тип проведенного исследования и его значения. Особенностью данного оповещения является его моментальное формирование медицинской лабораторной информационной системой без участия врача-лаборанта, что позволяет гораздо более оперативно получать данные о подозрениях на ОЗ.

Результаты. Результаты проведенных исследований показали, что сроки вызова пациентов для дополнительного обследования при подозрении на ОЗ сокращаются в 3 раза.

Выводы. Использование автоматического оповещения врача-онколога позволяет сократить срок от возникновения подозрения у пациента на ОЗ до его вызова, а также полностью исключить «потери» пациентов при передаче данных о подозрениях об ОЗ от подразделения ЛПУ в онкологический кабинет (ЦАОП).

ЗНАЧЕНИЕ ДЕРМАТОСКОПИИ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Кокоев Л.А.

Владикавказский научный центр РАН

Введение. В последние годы, согласно статистическим данным ВОЗ и Росстата, отмечен быстрый рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи (ЗНК) в России и во всем мире, что является актуальным для разработки алгоритмов ранней диагностики и проведения лечебно-профилактических мероприятий новообразований кожи. В настоящее время в практике все чаще применяются неинвазивные диагностические инструментальные методы диагностики новообразований кожи, что позволяет выявлять на ранних стадиях ЗНК и сократить количество необоснованных хирургических вмешательств.

Цель работы – определить значение дерматоскопии при диспансеризации для раннего выявления злокачественных новообразований кожи.

Материалы и методы. Исследование было рандомизированным, в ходе которого обследованы 420 человек. Критерии включения: возраст от 18 лет, отсутствие в анамнезе ЗНК, добровольное согласие пациентов на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИБМИ ВНЦ РАН № 6 от 03.03.2022 г. Проводился визуальный осмотр кожных покровов у всех обследуемых. Выявленные новообразования кожи подвергались дерматоскопии. При выявлении дерматоскопических признаков базальноклеточного рака из образований брали соскоб с целью цитологической верификации. При наличии дерматоскопических признаков, характерных для меланомы, выполнялось иссечение новообразования согласно клиническим рекомендациям в пределах здоровых тканей, материал направлялся на гистологическое исследование.

Результаты. Из обследованных лиц у 300 человек выявлены новообразования кожи. Следует отметить, что у большинства человек встречалось несколько новообразований различных локализаций, клинически никак не проявляющих себя. В ряде случаев наблюдалось сочетание доброкачественных и злокачественных новообразований кожи. При детальном исследовании выявлено: 668 новообразований, классифицированных как доброкачественные, из них: невусы – 235 (33,1 %), папилломы 163 (22,9 %), гемангиомы – 147 (20,7 %), себорейные кератомы/кератопапилломы – 69 (9,7 %), дерматофибромы – 32 (4,5 %), обыкновенные бородавки – 15 (2,1 %), кератоакантомы – 7 (0,98 %). Новообразования, классифицированные как злокачественные, выявлены в 42 случаях, из которых: базальноклеточный рак –

в 30 (4,2 %), меланома – в 7 (1 %), плоскоклеточный рак – в 3 (0,4 %), саркома Капоши и дерматосаркома по 1 случаю (0,14 %). Все злокачественные новообразования были подтверждены цитологически или гистологически. Частота встречаемости меланом среди злокачественных новообразований кожи в проведенном рандомном исследовании составила 16,7 %. Все меланомы гистологически классифицировались как поверхностные. Пациенты с верифицированными ЗНК, выявленными в рамках проведенного исследования, обследованы и получили специальное лечение в ГБУЗ РОД МЗ РСО-Алания, согласно клиническим рекомендациям.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что проведение тщательного осмотра кожных покровов с применением дерматоскопии способно выявить ЗНК, включая меланому на ранних стадиях, что увеличивает шансы на радикальное лечение.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МАРКЕРЫ РАКА ЯИЧНИКОВ: ОТ МЕТАБОЛОМИКИ К ТРАНСКРИПТОМИКЕ

Кутилин Д.С., Гуськова О.Н.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на Дону

Введение. В молекулярной онкологии скрининг генетических и транскриптомных маркеров рака яичников (РЯ) долгие годы являлся актуальным направлением. Но не один из подобных маркеров так и не вошел в клиническую практику. Ультра-высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия (УВЭЖХ-МС) позволяет получить информацию обо всех низкомолекулярных метаболитах в биологических жидкостях больных РЯ, которые могут стать потенциальными маркерами заболевания. УВЭЖХ-МС имеет ограниченное распространение в учреждениях здравоохранения, соответственно, необходим переход от результатов метаболомного профилирования к более доступным маркерам.

Цель работы – выявление новых малоинвазивных молекулярных маркеров РЯ с использованием метаболомного и транскриптомного профилирования мочи.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 200 пациентах с РЯ (серозная аденокарцинома) и 50 условно здоровых добровольцах (контрольная группа). Для анализа собиралась первая утренняя моча, которая обрабатывалась по стандартному протоколу для метаболомного анализа. Разделение метаболитов проводили на хроматографе Vanquish Flex UHPLC System, сопряженном с масс-спектрометром Orbitrap Exploris 480. Идентификацию метаболитов проводили в ПО Compound Discoverer Software. Поиск генов-регуляторов метаболитов и микроРНК регуляторов генов осуществляли

с использованием метода машинного обучения «Random Forest». РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Транскрипты микроРНК в моче определяли методом ПЦР-РВ. Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественное сравнение.

Результаты. Методом УВЭЖХ-МС в моче обследуемых было идентифицировано 438 метаболитов. У больных РЯ 26 соединений имели аномальную концентрацию по сравнению с контрольной группой (жирные кислоты, ацилкарнитины, фосфолипиды, аминокислоты и их производные, производные азотистых оснований). Методом «Random Forest» были установлены взаимосвязи метаболит-ген регулятор (40 генов) и метаболит-микроРНК регулятор (602 микроРНК). Выявленные микроРНК были валидированы методом ПЦР-РВ. Обнаружены изменения уровня микроРНК miR-4668-3p, miR-30c-5p, miR-6743-5p, miR-4742-5p, miR-1207-5p и miR-17-5p в моче пациентов с РЯ относительно контрольной группы.

Выводы. Омиксное профилирование мочи больных РЯ выявило метаболомный дисбаланс жирных кислот, ацилкарнитинов, фосфолипидов, аминокислот и производных азотистых оснований, а также аномальный уровень микроРНК miR-4668-3p, miR-30c-5p, miR-6743-5p, miR-4742-5p, miR-1207-5p и miR-17-5p, которые имеют потенциал в качестве малоинвазивных маркеров серозной аденокарциномы яичников.

ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ МСТАЦ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА В ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Тимофеев М.Е., Турупаев К.А., Ковалева М.Н., Егенов О.А., Галустов А.М.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Оказание высокотехнологичной онкологической медицинской помощи требует постоянного совершенствования теоретической подготовки и практических навыков медицинского персонала. Использование симуляционных технологий различной степени реалистичности позволяет сформировать устойчивые знания и навыки, необходимые для практической деятельности специалистов онкологического профиля.

Цель работы – продемонстрировать опыт многофункционального симуляционно-тренингового аккредитационного центра (МСТАЦ) НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина по подготовке специалистов онкологического профиля в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен анализ работы многофункционального симуляционно-тренингового аккредитационного центра НМИЦ онкологии

им. Н. Н. Блохина за период с 2019 по 2023 г. по следующим направлениям: проведение первичной специализированной аккредитации; обучение ординаторов и аспирантов, молодых специалистов; реализация программ дополнительного профессионального образования; обучение среднего медицинского персонала.

Результаты. Многофункциональный симуляционно-тренинговый аккредитационный центр начал свою работу с 2019 г. на базе крупнейшей онкологической клиники России и Европы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Учитывая имеющийся в арсенале онкологического центра высокопрофессиональный, мирового уровня коллектив сотрудников, самое современное высокотехнологичное оборудование и все передовые методики диагностики, опыт лечения онкологических заболеваний, основной целью работы МСТАЦ стала консолидация накопленного научно-практического опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и передача его специалистам посредством использования современных образовательных методов и технологий. С 2019 года МСТАЦ является площадкой Минздрава по проведению первичной специализированной аккредитации специалистов по направлениям: онкология, рентгенология. В настоящее

время планируется расширение направлений первичной специализированной аккредитации. За указанный период на базе МСТАЦ прошли подготовку и успешно завершили процедуру государственной первичной специализированной аккредитации более 70 врачей. С 2022 г. в рамках дополнительного профессионального образования разработано и утверждено комиссией Министерства здравоохранения по НМО более 22 рабочих программ. За 2022–2023 гг. реализовано 8 образовательных программ дополнительного профессионального образования. Участниками наших курсов стали специалисты из 23 регионов России. На регулярной основе в МСТАЦ проводятся теоретические и практические занятия с ординаторами, аспирантами, курсантами и сотрудниками НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Выводы. Многофункциональный симуляционно-тренинговый аккредитационный центр ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России объединил передовые научные достижения, колоссальный клинический опыт онкологического центра с современными образовательными технологиями, в целях повышения качества оказания онкологической помощи в субъектах Российской Федерации.

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

*Тезисы выпущены в рамках журнала «Хирургия и онкология»
www.onco-surgery.info*

Печатается в авторской редакции

ONCO-ACADEMY

**Научно-образовательные мероприятия для
врачей-онкологов и специалистов смежных областей**

**Onco-Academy объединяет возможности Национального онкоцентра
и опыт ведущих специалистов страны для распространения
знаний и повышения квалификации онкологов.**

Onco-Academy это:

- ◆ Форумы, научно-практические конференции, круглые столы
- ◆ Очные интенсив-курсы с полным погружением в жизнь онкоцентра
- ◆ Живая хирургия от специалистов «Школы Блохина»
- ◆ Участие в мультидисциплинарных консилиумах
- ◆ Уникальный лекционный материал

**ONCO-ACADEMY - центр притяжения
профессионалов. Учитесь у лучших!**



**Ознакомьтесь с программой
мероприятий ONCO-ACADEMY
на сайте onco-academy.ru**



