

Том 10 №3s1 • 2020

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск

№ 1

МАТЕРИАЛЫ XXIV Российского онкологического конгресса

10–14 ноября 2020
Москва

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- 3 Выбор объема хирургического лечения у больных раком тела матки
- 11 Как я отбираю больных для первичной и интервальной циторедукции?
- 15 Диагностика и лечение распространенных форм рака яичников III–IV стадии

ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 21 Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка
- 25 Возможности использования перемещенных перфорантных лоскутов (LICAP/LTAP И AIAP/MICAP) в онкопластической хирургии рака молочной железы (обзор литературы)

ИНФЕКЦИИ В ОНКОЛОГИИ

- 30 Бактериальные возбудители инфекций у онкологических больных: куда мы движемся?
- 39 Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC
- 49 Автоматизация микробиологической лаборатории — путь к снижению летальности онкологических больных
- 54 Микробиота полости рта и ее значение в генезе рака орофарингеальной зоны
- 60 Роль кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака. Обзор литературных данных.

63 ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

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

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М. Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского,
Москва, Россия

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

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная,
д. 25, корп. 1, эт. 7

тел. +7 499 686 02 37

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

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

СВИДЕТЕЛЬСТВО
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди
членов Российского общества
клинической онкологии
бесплатно

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

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2020

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно



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

Злокачественные опухоли

Том 10 №3s1 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Л. Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И. В. Тимофеев, д-р, Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

М. Г. Ефанов, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Уважаемые коллеги!

Представлем вам номер журнала, в котором собраны обзорные статьи, публикации, устные доклады и постеры по темам докладов участников XXIV Российского онкологического конгресса. Материалы публикуются без рецензирования, в авторской редакции. За их новизну и актуальность редакция журнала ответственности не несет.

СОДЕРЖАНИЕ

Онкогинекология

- 3 ВЫБОР ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ
В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, А. В. Егорова
- 11 КАК Я ОТБИРАЮ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ИНТЕРВАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ?
К. Ю. Морхов, С. В. Хохлова, А. С. Тюляндина, А. О. Приходченко, В. М. Нечушкина
- 15 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ
Саяев В. В., Важенин А. В., Ульрих Е. А., Мухин А. А., Таратонов А. В., Шмидт А. В.

Вопросы онкохирургии

- 21 БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА
А. М. Карачун, Ю. В. Пелипась, Д. П. Асадчая
- 25 ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ПЕРФОРАНТНЫХ ЛОСКУТОВ (LICAP/LTAP И AIAP/MICAP) В ОНКОПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Ю. С. Шатова, Н. А. Максимова, Л. Н. Ващенко, Н. А. Шевченко

Инфекции в онкологии

- 30 БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: КУДА МЫ ДВИЖЕМСЯ?
И. Н. Петухова, З. В. Григорьевская, Н. С. Багирова, В. В. Агинова, Н. В. Дмитриева, И. В. Терещенко, И. А. Ключникова
- 39 ИНВАЗИВНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ: ПЕРЕСМОТР ОПРЕДЕЛЕНИЙ, НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПО ДАННЫМ EORTC/MSGERC
Н. С. Багирова
- 49 АВТОМАТИЗАЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ — ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ ЛЕТАЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Н. В. Дмитриева, В. В. Агинова, И. Н. Петухова, З. В. Григорьевская, Н. С. Багирова
- 54 МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ГЕНЕЗЕ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ
З. В. Григорьевская, И. В. Терещенко, А. Э. Казимов, Н. С. Багирова, И. Н. Петухова, А. М. Мудунов, В. Д. Винникова, В. А. Вершинская, Н. В. Дмитриева
- 60 РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.
И. А. Карасев, О. А. Малихова, Т. С. Давыдкина

63 ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-3-10

Цитирование: Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Егорова А. В. Выбор объема хирургического лечения у больных раком тела матки. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 3–10

ВЫБОР ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

В. М. Нечушкина^{1,2}, К. Ю. Морхов¹, А. В. Егорова²

1. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

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

Для корреспонденции: drnechushkina@mail.ru

Резюме: Статья посвящена вопросам хирургического лечения рака тела матки. Непрерывающиеся в течение нескольких десятилетий дискуссии относительно объема хирургических вмешательств при раке тела матки ранних стадий теперь распространились и на хирургическое лечение диссеминированных форм заболевания. В статье обсуждаются показания к лимфаденэктомии и ее объем, перспективы циторедуктивных операций при диссеминированном раке тела матки и ряд других вопросов.

Ключевые слова: рак тела матки, тазовая лимфаденэктомия, поясничная лимфаденэктомия, адъювантная лучевая терапия, циторедуктивные операции.

Рак тела матки (РТМ) составляет 4,4% злокачественных опухолей у женщин и занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями в мире [25]. Пожилой возраст больных, высокая частота ожирения и других сопутствующих заболеваний объясняют непрекращающиеся дискуссии, касающиеся тактики лечения больных РТМ. Хорошо известно, что хирургический метод является основой лечения РТМ и не имеет эффективных альтернатив. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летняя общая выживаемость при проведении лучевой терапии (ЛТ) по радикальной программе при РТМ составляет только 48,6% [4; 21]. Однако у 5–15% больных операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний [36]. Хирургическое лечение РТМ претерпело значительные изменения. Расширяются объемы хирургических вмешательств не только при ранних, но и при поздних стадиях болезни.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РТМ РАНЫХ СТАДИЙ

Основные дискуссии, которые не прекращаются на протяжении по крайней мере последних 30 лет, касаются оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии, на долю которого приходится 70–75% всех наблюдений РТМ [21].

В 1952 г. С. Т. Jarvet отметил, что частота поражения лимфатических узлов при РТМ достигает 28% [31]. Прогностическая значимость поражения лимфатических узлов при РТМ была впервые отмечена исследователями под

руководством J. A. Stallworthy [35; 44]. Эти данные стали отправной точкой для классических исследований лимфогенного метастазирования РТМ, которые были начаты в 70-е гг. прошлого столетия. В 1976 г. проф. Я. В. Бохман опубликовал данные о 400 больных РТМ, которым была выполнена расширенная экстирпация матки с придатками [1]. Он показал, что частота метастазов в тазовых лимфатических узлах растет по мере снижения степени дифференцировки опухоли, достигая 26,9% при низкодифференцированном РТМ, а также по мере увеличения глубины инвазии миометрия, составляя 34,4% при опухолях с глубиной инвазии миометрия более 1 см. Кроме того, было отмечено неблагоприятное влияние на прогноз опухолей с переходом на канал шейки матки: частота поражения тазовых лимфатических узлов при них достигла 27,6% [1].

За рубежом классическим считается исследование Онкогинекологической исследовательской группы GOG 33 [20]. В это исследование была включена 621 больная РТМ I клинической стадии. Распространение опухоли за пределы матки (метастазы в лимфатических узлах или яичниках, диссеминация по брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) выявлено у 22% больных РТМ I клинической стадии. Метастазы в тазовых и/или поясничных лимфатических узлах обнаружены у 11% больных, поражение тазовых и поясничных лимфатических узлов — у 3%, изолированное поражение только поясничных лимфатических узлов — у 2%. Таким образом, частота метастазов в тазовых лимфатических узлах при РТМ I клинической стадии составила 9%, в поясничных — 5%, частота поражения поясничных лимфатических узлов

Онкогинекология

при наличии метастазов в тазовых — 38%. Вслед за проф. Я.В. Бохманом авторы исследования GOG 33 отметили повышение риска лимфогенного метастазирования РТМ при снижении дифференцировки, увеличении глубины инвазии, переходе опухоли на шейку матки. Кроме того, было продемонстрировано неблагоприятное прогностическое влияние поражения придатков матки и других вариантов выхода опухоли за пределы матки, а также наличия опухолевых клеток в смывах из брюшной полости и опухолевых эмболов в лимфатических щелях [20].

В этом же исследовании авторы впервые подчеркнули два важнейших принципа выполнения лимфаденэктомии при РТМ: (1) она должна быть адекватной для суждения о состоянии лимфатических узлов; (2) хирург не должен определять показания к лимфаденэктомии по результатам интраоперационной пальпации лимфатических узлов, поскольку макрометастазы выявляются менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами, а пальпация регионарных лимфатических узлов через брюшину зачастую не позволяет выявить их изменения даже при наличии метастазов [20].

Вопросы адекватности лимфаденэктомии при РТМ подробно изучались позднее и другими авторами. Было показано, что чем больше число удаленных лимфатических узлов, тем точнее оценка распространения опухоли. В исследовании J.K. Chan и соавт. были включены 11 443 больные РТМ I — III стадий, данные о которых были включены в базу данных SEER (база данных Национального института рака США) [15]. Увеличение числа удаленных лимфатических узлов было сопряжено с большей вероятностью выявления их метастатического поражения. Согласно результатам этого исследования, при единичных метастазах удаление 21–25 лимфатических узлов статистически значимо повышало вероятность их обнаружения. Удаление более 25 лимфатических узлов не приводило к дальнейшему росту частоты выявления метастатически измененных лимфатических узлов [15].

В настоящее время мы располагаем результатами двух рандомизированных исследований, посвященных изучению прогностической роли лимфаденэктомии при РТМ ранних стадий, причем оба исследования не выявили повышения выживаемости больных РТМ, которым была выполнена тазовая лимфаденэктомия. Первым следует упомянуть исследование MRC ASTEC, проведенное группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer — изучение результатов лечения РТМ) [10]. В это многоцентровое исследование были включены 1408 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 704 больным выполнено стандартное вмешательство (эксцизия матки с придатками, смывы из брюшной полости, пальпация лимфатических узлов), еще у 704 больных стандартное вмешательство было дополнено тазовой лимфаденэктомией. Затем больные с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IA — IB стадий, IC стадия по классификации FIGO

1988 г., вовлечение эндцервикальных желез, папиллярный и светлоклеточный рак), за исключением больных с верифицированными метастазами в лимфатических узлах, были включены в рандомизированное исследование адъювантного дистанционного облучения малого таза (ДОМТ). Медиана периода наблюдения составила 37 мес. Абсолютные различия 5-летней общей выживаемости составили 1% в пользу стандартного лечения, 5-летней безрецидивной выживаемости — 6% в пользу стандартного лечения [10].

Еще одно рандомизированное исследование тазовой лимфаденэктомии при РТМ проведено в Италии [11]. В него были включены 514 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 250 больным была выполнена эксцизия матки с придатками, у 264 больных она была дополнена тазовой лимфаденэктомией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была существенно выше, чем в исследовании MRC ASTEC, и составила 30. Тазовая лимфаденэктомия статистически значимо повышала точность определения стадии РТМ: метастазы в лимфатических узлах выявлены у 13,3% больных в группе лимфаденэктомии и лишь у 3,2% больных в группе без лимфаденэктомии ($p < 0,001$). Медиана периода наблюдения составила 49 мес. Не было отмечено статистически значимых различий 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных, которые составили 81,0 и 85,9% в группе лимфаденэктомии и 81,7 и 90,0% в группе без лимфаденэктомии соответственно. Поясничную лимфаденэктомию в этом исследовании выполняли по усмотрению хирурга (она была выполнена 26% больных, у 10% из них выявлены метастазы в поясничных лимфатических узлах). Аналогичным образом, по усмотрению лечащего врача, назначали послеоперационную ЛТ. Группы не различались по частоте проведения адъювантной ЛТ, однако как она влияла на выживаемость больных, не известно, поскольку она не была стандартизована [11].

Можно ли доказать влияние лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ? По-видимому, да. В 2012 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа из базы данных SEER. В него были включены 56 360 больных РТМ I стадии [17]. На первом этапе больным выполняли эксцизию матки с придатками, 41,6% больных выполнена лимфаденэктомия. К группе высокого риска относили больных низкодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.), к группе промежуточного риска больных умеренно-или низкодифференцированным РТМ либо РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.) 70 лет и старше, а также больных умереннодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.) 50 лет и старше. К группе низкого риска относили всех остальных больных. В результате группу низкого риска составили 70,4% ($n = 39\ 666$), группу промежуточного риска — 26,2% ($n = 14\ 753$), группу высокого риска — 3,4% больных ($n = 1941$). Оказалось, что лимфаденэктомия статистически значимо повышала выживаемость больных РТМ во всех группах, в том числе больных, которым не проводили ЛТ. Однако абсолютные различия общей вы-

живаемости в группе низкого риска составили лишь 1%, что вряд ли можно считать клинически значимыми [17]. Именно большое число больных РТМ с низким риском прогрессирования затрудняет проведение рандомизированных исследований при этой патологии. Так, если на долю I стадии заболевания приходится около 70% больных всех больных РТМ, а на долю группы низкого риска прогрессирования — примерно 70% больных РТМ I стадии, то низкую вероятность прогрессирования и, следовательно, благоприятный прогноз имеет половина всех больных этой патологией [21; 23].

Еще один важный вопрос, касающийся выполнения лимфаденэктомии при РТМ, — это ее объем. Для РТМ описаны две зоны регионарного лимфооттока — тазовые и поясничные лимфатические узлы. Тактика удаления только тазовых лимфатических узлов при РТМ привлекает своей относительной технической простотой и безопасностью. Однако клиническим значением поражения поясничных лимфатических узлов при этой патологии пренебрегать нельзя. Данные исследования GOG 33, демонстрирующие, что частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет лишь 2%, часто рассматриваются вне контекста [20]. На практике лимфаденэктомию больным с крайне низким риском поражения лимфатических узлов обычно не выполняют. Таким образом, у больных, которым лимфаденэктомия планируется, риск изолированного поражения поясничных лимфатических узлов оказывается выше. Индивидуальная величина риска зависит от совокупности прогностических факторов. Сегодня надежных данных для ее оценки нет. В целом среди больных РТМ с лимфогенными метастазами частота поражения поясничных лимфатических узлов составляет 26–66%, а частота их изолированного поражения 5–21% [20; 28; 29; 32; 37; 38; 40; 42]. Если удалены только тазовые лимфатические узлы и в них есть метастазы, то вероятность поражения поясничных лимфатических узлов составляет 30–40% [20; 28; 32; 37; 38; 42], а по некоторым данным достигает 60% [40].

Крайне интересными представляются результаты японского исследования SEPAL (Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer — влияние поясничной лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ), опубликованные в 2010 г. [47]. В это нерандомизированное исследование была включена 671 больная РТМ, получавшая лечение в двух японских онкологических центрах. В одном центре больным выполняли тазовую лимфаденэктомию, в другом — тазовую и поясничную. В группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ после операции проводили химиотерапию или ЛТ. Общая выживаемость больных, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию, была статистически значимо выше таковой больных, которым выполняли только тазовую лимфаденэктомию [отношение рисков (ОР) 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,76; $p = 0,0005$]. Та же закономерность отмечена в группе больных промежу-

точного и высокого риска прогрессирования РТМ. Общая выживаемость больных с низким риском прогрессирования РТМ не зависела от объема лимфаденэктомии. Согласно результатам многофакторного анализа, при промежуточном и высоком риске прогрессирования тазовая и поясничная лимфаденэктомия статистически значимо снижала риск смерти от РТМ по сравнению с тазовой лимфаденэктомией (относительный риск (ОР) 0,44; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,30–0,64; $p < 0,0001$). При анализе результатов лечения 328 больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ, которым после операции проводили адъювантную химиотерапию или ЛТ, показано, что общую выживаемость больных статистически значимо повышали выполнение тазовой и поясничной лимфаденэктомии и проведение химиотерапии [47].

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что какой риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ следует считать достаточно высоким, чтобы выполнять лимфаденэктомию, и какую лимфаденэктомию выполнять, зависит от хирурга. По данным наших исследований, тазовая и поясничная лимфаденэктомия целесообразна при эндометриоидном РТМ I стадии с глубокой инвазией миометрия независимо от степени дифференцировки, а также при низкодифференцированным РТМ I стадии, поскольку частота поражения тазовых и поясничных лимфатических узлов при глубокой инвазии миометрия составляет 11 и 6% даже при высокой степени дифференцировки, а при низкодифференцированным эндометриоидном РТМ — 9 и 4% соответственно даже при начальной инвазии миометрия [7; 20]. По рекомендациям согласительной конференции ESMO, ESGO, ESTRO больные высоко- и умереннодифференцированным РТМ I клинической стадии с инвазией более половины толщины миометрия и больные низкодифференцированным РТМ I клинической стадии с инвазией менее половины толщины миометрия имеют промежуточный риск лимфогенных метастазов, поэтому лимфаденэктомию им можно выполнять для уточнения стадии, а можно и не выполнять [18]. На наш взгляд, в этих случаях целесообразно выполнение лимфаденэктомии у молодых больных, которым нежелательно проводить послеоперационную дистанционную ЛТ [3; 6; 8].

При умереннодифференцированных эндометриоидных опухолях с инвазией миометрия не более половины его толщины частота поражения тазовых лимфатических узлов составляет 5–9%, поясничных — 0–4% [9]. По рекомендациям согласительной конференции ESMO, ESGO, ESTRO в этой группе лимфаденэктомия не показана [18], однако нельзя забывать о вероятности снижения степени дифференцировки в окончательном гистологическом заключении, а также о трудностях макроскопической оценки глубины инвазии при умеренно- и низкодифференцированных опухолях [26].

При высокодифференцированным эндометриоидном РТМ I стадии с инвазией миометрия менее чем на половину его толщины риск лимфогенных метастазов составляет

Онкогинекология

менее 5% [20], поэтому лимфаденэктомия в этих случаях не показана. При низкой степени дифференцировки и глубокой инвазии миометрия частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах достигает 34 и 23% соответственно [20]. В этой подгруппе РТМ I клинической стадии лимфаденэктомия показана абсолютно.

Тазовая и поясничная лимфаденэктомия показана также при серозном, светлоклеточном РТМ, смешанной аденокарциноме эндометрия I стадии, а также при РТМ II стадии, когда риск поражения регионарных лимфатических узлов существенно выше, чем при эндометриоидном РТМ I стадии. Лимфаденэктомия, безусловно, должна быть адекватной для полной оценки состояния регионарных лимфатических узлов. При наличии показаний к лимфаденэктомии удаляют лимфатические узлы обеих регионарных зон: тазовые и поясничные до уровня почечных сосудов (лимфодиссекция IV уровня) [2; 5; 18].

Если факторы риска лимфогенных метастазов выявлены в послеоперационном гистологическом исследовании, а лимфаденэктомия не выполнена, может обсуждаться вопрос о повторном хирургическом вмешательстве, причем данная позиция закреплена в рекомендациях согласительной конференции ESMO, ESGO, ESTRO и рекомендациях RUSSCO [5; 18].

Вопросы выполнения лимфаденэктомии при РТМ тесно связаны с вопросами назначения адъювантной ЛТ. С одной стороны, большинство прогностически неблагоприятных факторов, которые при РТМ ранних стадий можно назвать «внутриматочными» (гистологический тип, степень дифференцировки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки) и служат показаниями для адъювантной ЛТ, реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [19]. С другой стороны, в последние годы изменились взгляды на безопасность ДОМТ.

В 2007 г. опубликован метаанализ, в который включены 7 рандомизированных исследований адъювантной ЛТ при РТМ [32]. Согласно полученным результатам, ДОМТ повышает риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР смерти 0,71; 95% ДИ 0,52–0,96). ДОМТ не влияет на общую выживаемость больных при промежуточном риске прогрессирования (высоко- и умереннодифференцированный РТМ IC стадии, низкодифференцированный РТМ IB стадии) (ОР 0,97; 95% ДИ 0,69–1,35). ДОМТ статистически значимо (на 10%) повышает 5-летнюю общую выживаемость больных при высоком риске прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IC стадии) (ОР 1,76; 95% ДИ 1,07–2,89). Кроме того, ДОМТ меняет характер прогрессирования РТМ, статистически значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР 1,58; 95% ДИ 1,07–2,35) [32].

Повышение риска смерти при длительном наблюдении за больными РТМ, которым проведено ДОМТ, демонстрируют и другие авторы. В 2012 г. повторно проанализированы результаты лечения больных, включенных в исследование

Aalders J. и соавт. [9; 41]. Медиана периода наблюдения составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами сочетанной и внутриволостной ЛТ выявлено не было. ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидивов и регионарных метастазов. Однако в возрасте моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышало риск смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,06–1,76), в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метакронных опухолей (ОР 1,9; 95% ДИ 1,23–3,03). В заключение авторы указали, что не следует рекомендовать ДОМТ больным РТМ I стадии, особенно в возрасте моложе 60 лет [41].

Согласно нашим данным, «критическим» возрастом для больных РТМ I стадии является 58 лет: у больных РТМ молодой возрастной группы, которым проводили дистанционную или сочетанную ЛТ, общая выживаемость была статистически значимо ниже, чем в группе наблюдения (ОР 1,98; 95% ДИ 1,03–3,81) [3; 8].

По данным последнего кокреновского обзора, посвященного адъювантной ЛТ при РТМ I стадии, ДОМТ снижает риск рецидивов и регионарных метастазов РТМ, но не оказывает статистически значимого влияния на общую выживаемость и выживаемость, определяемую РТМ. При этом проведение ДОМТ сопряжено с клинически и статистически значимым повышением частоты осложнений и снижением качества жизни [34]. Авторы отмечают, что данных для того, чтобы судить о неэффективности дистанционной ЛТ при РТМ I стадии, относящейся к группе высокого риска прогрессирования — согласно исследованиям PORTEC и GOG 99, это низкодифференцированные опухоли IC стадии (FIGO, 1988 г.) [22; 33] — пока недостаточно [34].

Эти данные заставляют по-новому взглянуть на роль регионарной лимфаденэктомии при РТМ I стадии. Во-первых, большинство неблагоприятных прогностических факторов, которые являются показаниями для ДОМТ, одновременно являются факторами риска лимфогенных метастазов [19]. Во-вторых, проведение дистанционной и сочетанной ЛТ статистически значимо не влияет на прогрессирование РТМ I — II стадий в виде метастазов в тазовых лимфатических узлах, что позволяет считать применение ДОМТ с целью профилактики регионарных метастазов при РТМ малоэффективным [3; 8]. В-третьих, известно, что в отсутствие метастазов в лимфатических узлах у больных РТМ I стадии, которым выполнена лимфаденэктомия, рецидивы у стенки таза редки, а прогрессирование носит в основном местный или отдаленный характер [33; 45; 46]. И, наконец, в-четвертых, в исследованиях GOG 99 и PORTEC снижение частоты местнорегионарного прогрессирования в группе адъювантной дистанционной ЛТ происходило в основном за счет снижения риска рецидивов в культе влагалища, на долю которого приходилось 75% случаев местнорегионарного прогрессирования в группе наблюдения [11; 33].

Таким образом, с точки зрения профилактики регионарного прогрессирования лимфаденэктомия при РТМ I стадии можно рассматривать как альтернативу дистан-

ционной ЛТ, более безопасную с точки зрения отдаленных последствий, что особенно важно у молодых больных. При необходимости для снижения риска местного прогрессирования можно применять внутрисполостную ЛТ. Эффективность этого метода в профилактике местного прогрессирования РТМ в сравнении с дистанционной ЛТ доказана в рандомизированном исследовании PORTEC-2 [39].

Трудности хирургического лечения больных РТМ и необходимость оценки состояния регионарных лимфатических узлов стимулируют изучение возможности биопсии сторожевых лимфоузлов при РТМ. Биопсия сторожевых лимфоузлов может служить компромиссом между невыполнением лимфаденэктомии и выполнением двухзоной лимфодиссекции. Появляется все больше данных о том, что биопсия сторожевых лимфоузлов при РТМ может быть целесообразна. По данным ретроспективного итальянского исследования, в котором приняли участие 802 больные РТМ I клинической стадии, биопсия сторожевых лимфоузлов статистически значимо увеличивала частоту выявления метастазов в лимфатических узлах (16,7 по сравнению с 7,3%), но не снижала безрецидивную выживаемость [13]. Однако до сих пор нет ни одного завершеного рандомизированного исследования биопсии сторожевых лимфоузлов при РТМ. В связи с этим в рекомендациях согласительной конференции ESMO, ESGO, ESTRO сказано, что биопсия сторожевых лимфоузлов при РТМ остается экспериментальным методом, однако довольно крупные ретроспективные исследования указывают на ее выполнимость и более высокую вероятность выявления микростазов и изолированных опухолевых клеток, хотя клиническое значение этих находок при РТМ неясно [18].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РТМ ПОЗДНИХ СТАДИЙ

На долю поздних стадий приходится менее 20% больных с впервые установленным диагнозом РТМ. В течение длительного времени при диссеминированном РТМ ограничивались выполнением паллиативной экстирпации матки с придатками, которая снижала риск кровотечения и позволяла без перерывов проводить ЛТ и ХТ. Однако уже в конце XX в. стали появляться работы, указывающие на то, что выживаемость больных РТМ поздних стадий зависит от объема остаточной опухоли после хирургического вмешательства.

В 2000 г. R. E. Bristow и соавт. опубликовали анализ результатов лечения 65 больных РТМ IVB стадии [12]. Авторы отметили, что оптимальная циторедукция (размер наибольшей остаточной опухоли не более 1 см) оказалась возможной у 55,4% больных. Чаще всего при РТМ IVB стадии выполняли удаление большого сальника (68%), перитонэктомию (62%) и лимфаденэктомию (60%). Авторы указали на статистически значимые различия медианы продолжительности жизни больных при выполнении оптимальной (34,3 мес) и неоптимальной (11,0 мес) циторедуктивной

операции ($p=0,0001$). При отсутствии макроскопически определяемой остаточной опухоли, т. е. при выполнении полной циторедукции, медиана продолжительности жизни превысила 3 года и достигла 40,6 мес. В заключении авторы особо подчеркнули, что целью первичного хирургического лечения распространенного РТМ должна быть максимальная циторедукция [12].

В 2011 г. K. K. Shih и соавт. опубликовали еще одно небольшое ретроспективное исследование циторедуктивных операций при РТМ IV стадии [43]. По данным многофакторного анализа, общую выживаемость больных определяли только два фактора: размер остаточной опухоли и проведение адъювантной химиотерапии. При этом медиана продолжительности жизни больных, прооперированных без остаточной опухоли, составила 42,2 мес, прооперированных с остаточной опухолью — 19,0 мес, неоперированных — только 2,2 мес [43].

В более крупном ретроспективном многоцентровом японском исследовании приняли участие 248 больных диссеминированным РТМ [24]. У 62% больных была отмечена диссеминация только в пределах брюшной полости, у 23% — только вне брюшной полости, у остальных 15% она носила смешанный характер. У 76% больных с распространением вне брюшной полости была поражена только одна зона, причем чаще всего (69% больных) это были легкие. Результаты лечения, полученным японскими исследователями, оказались выше, чем опубликованные R. E. Bristow и соавт. Так, медиана продолжительности жизни в отсутствие остаточной опухоли в брюшной полости составила 48 мес, при наличии остаточной опухоли не более 1 см — 23 мес, при наличии остаточной опухоли более 1 см — 14 мес. Крайне интересными оказались результаты анализа продолжительности жизни больных в зависимости от наличия метастазов за пределами брюшной полости. При распространении только в пределах брюшной полости медиана продолжительности жизни больных после полной циторедукции составила 40 мес, при наличии остаточной опухоли — 18 мес, при наличии метастазов за пределами брюшной полости эти показатели оказались 58 и 11 мес соответственно [24].

Эти данные привели к тому, что в рекомендациях согласительной конференции ESMO, ESGO, ESTRO появился следующий пункт: при распространенном РТМ рекомендуется выполнение циторедуктивных операций без макроскопически определяемой остаточной опухоли и полноценное определение хирургической стадии [18].

Особое место занимает хирургический этап в лечении больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах. В одной из ключевых работ, посвященных этой проблеме, опубликованной L. J. Havrilesky и соавт., по данным многофакторного анализа было показано, что неудаление макроскопически измененных лимфатических узлов при РТМ характеризуется наиболее высоким ОР смерти от основного заболевания (ОР 6,85, $p=0,009$) [27]. Распространение по брюшине или метастазы в яичниках

Онкогинекология

(ОР 2,24, $p=0,036$), пожилой возраст (ОР 1,09, $p<0,001$) и поражение более двух лимфатических узлов (ОР 3,12, $p=0,007$) оказались менее значимыми факторами риска [27].

По данным многоцентрового ретроспективного исследования, в котором участвовали больные РТМ II — IV стадий, лимфаденэктомия статистически значимо повышала выживаемость, определяемую основным заболеванием, при этом у больных с лимфогенными метастазами этот показатель статистически значимо различался в зависимости от числа удаленных лимфатических узлов [30].

По данным многоцентрового ретроспективного когортного исследования TGOG-2005, 5-летняя общая выживаемость 541 больной эндометриоидным РТМ III — IV стадий составила 70,4%, медиана продолжительности жизни — 52 мес, медиана времени до прогрессирования — 43 мес [16]. Как общая выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования статистически значимо различались в группах больных, которым была выполнена селективная лимфаденэктомия, тазовая или поясничная и двухзональная лимфодиссекция [16].

В анализ базы данных SEER за период с 1988 по 2001 г. была включена 1221 больная РТМ IIIС — IV стадий с метастазами в регионарных лимфатических узлах [14]. Авторы отметили статистически значимое повышение выживаемости, определяемой основным заболеванием, в зависимости от числа удаленных лимфатических узлов. Причем различия отмечались при любом числе пораженных лимфатических узлов. Так, при наличии более пяти метастазов и удалении 6–10 лимфатических узлов 5-летняя выживаемость, определяемая основным заболеванием, составила 20,9%, при удалении 11–20 лимфатических узлов — 33,8%, а при удалении более 20 лимфатических узлов достигала 60,5% [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что с точки зрения профилактики регионарного прогрессирования лимфаденэктомию при РТМ I стадии можно рассматривать как альтернативу дистанционной ЛТ, более безопасную с точки зрения отдаленных последствий, что особенно важно у молодых больных. Следует понимать, что лимфаденэктомия позволяет уточнить стадию болезни и облегчает планирование ЛТ. Если лимфаденэктомия выполняется, то она должна быть двухзональной, т. е. удалению подлежат тазовые и поясничные лимфатические узлы до уровня почечных сосудов. Лимфаденэктомия не показана при низком риске лимфогенных метастазов: у больных высокодифференцированным эндометриоидным РТМ I клинической стадии с инвазией не более половины толщины миометрия и абсолютно показана при низкодифференцированном РТМ I клинической стадии с инвазией более половины толщины миометрия. Остальные больные находятся в «серой зоне». Лимфаденэктомия у них может выполняться для уточнения стадии. Если факторы риска лимфогенных метастазов выявлены в послеоперационном гистологи-

ческом исследовании, а лимфаденэктомия не выполнена, может обсуждаться вопрос о повторном хирургическом вмешательстве, причем данная позиция закреплена в рекомендациях согласительной конференции ESMO, ESGO, ESTRO и рекомендациях RUSSCO [5; 18]. Крайне перспективным представляется изучение онкологических результатов биопсии сторожевых лимфоузлов при РТМ, однако очевидно, что сейчас необходимы рандомизированные исследования по этой проблеме.

При РТМ поздних стадий выживаемость больных зависит от объема остаточной опухоли, причем наиболее высокая выживаемость отмечена после полной циторедукции. Лимфаденэктомия повышает выживаемость больных РТМ с метастазами в лимфатических узлах. Наиболее высокая выживаемость отмечена после тазовой и поясничной лимфодиссекции и удаления более 20 лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. *Метастазы рака матки*. — Л.: Медицина, 1976. — 159 с.
2. *Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак тела матки и саркомы матки 2020 [Электронный ресурс]*. — Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. — URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/320> (дата обращения 01.10.2020).
3. Нечушкина, В. М. *Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12/Нечушкина Валентина Михайловна*. — М., 2013. — 445 с.
4. Нечушкина В. М., Кузнецов В. В., Баринов В. В., Бокина Л. И. *Рак тела матки/М. И. Давыдов, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина (ред.) Лекции по онкогинекологии*. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 226–254.
5. Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А. и соавт. *Практические рекомендации по лекарственному лечению лечению рака тела матки и сарком матки // Злокачественные опухоли*. — 2019. — Т. 9, ТЗ (прил. 2). — С. 218–232.
6. Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Кузнецов В. В. *Адьювантная терапия при раке тела матки ранних стадий // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. — 2012. — Т. 23, № 4. — С. 33–40.
7. Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Кузнецов В. В. *Тазовая и поясничная лимфаденэктомия при раке тела матки // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. — 2012. — Т. 23, № 2. — С. 64–80.
8. Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Кузнецов В. В., Егорова А. В. *Адьювантная дистанционная лучевая терапия при раке тела матки I — II стадий // Онкогинекология*. — 2014. — № 4. — С. 37–44.
9. Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. *Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 56, N 4. — P. 419–427.
10. ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M. et al. *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study // Lancet*. — 2009. — Vol. 373, N 9658. — P. 125–136.

11. Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2008.— Vol. 100, N 23.— P. 1707–1716.
12. Bristow R. E., Zerbe M. J., Rosenshein N. B. et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival // *Gynecol. Oncol.*— 2000.— Vol. 78.— P. 85–91.
13. Buda A., Di Martino G., Restaino S. et al. The impact on survival of two different staging strategies in apparent early stage endometrial cancer comparing sentinel lymph nodes mapping algorithm and selective lymphadenectomy: An Italian retrospective analysis of two reference centers // *Gynecol. Oncol.*— 2017.— Vol. 147, N 3.— P. 528–534.
14. Chan J. K., Cheung M. K., Huh W. K. et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. A Study of 12,333 // *Cancer.*— 2006.— Vol. 107, N 8.— P. 1823–1830.
15. Chan J. K., Urban R., Cheung M. K. et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients // *Cancer.*— 2007.— Vol. 109, N 12.— P. 2454–2460.
16. Chen J.-R., Chang T.-C., Fu H.-C. et al. Outcomes of patients with surgically and pathologically staged IIIA-IVB pure endometrioid-type endometrial cancer // *Medicine.*— 2016.— Vol. 95.— P. 15.
17. Chino J. P., Jones E., Berchuk A. et al. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2012.— Vol. 82, N 5.— P. 1872–1879
18. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2016.— Vol. 26, N 1.— P. 2–30.
19. Cowles T. A., Magrina J. F., Masterson B. J., Capen C. V. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.*— 1985.— Vol. 66, N 3.— P. 413–416.
20. Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.*— 1987.— Vol. 60, N 8 (suppl.).— P. 2035–2041.
21. Creasman W. T., Odcicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the Corpus Uteri // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 2006.— Vol. 95 (suppl. 1).— P. S105–S144.
22. Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma // *Lancet.*— 2000.— Vol. 355, N 9213.— P. 1404–1411.
23. DiSaia P. J., Creasman W. T. Management of endometrial adenocarcinoma stage I with surgical staging followed by tailored adjuvant radiation therapy // *Clin. Obstet. Gynaecol.*— 1986.— Vol. 13, N 4.— P. 751–765.
24. Eto T., Saito T., Kasamatsu T. et al. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVB endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan // *Gynecol. Oncol.*— 2012.— Vol. 127.— P. 338–344.
25. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Electronic resource].— Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018.— URL: <https://gco.iarc.fr/today> (дата обращения 24.09.2020).
26. Goff B. A., Riche L. W. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.*— 1990.— Vol. 38, N 1.— P. 46–48.
27. Havrilesky L. J., Cragun J. M., Calingaert B. et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.*— 2005.— Vol. 99, N 3.— P. 689–695.
28. Hirahatake K., Hareyama H., Sakuragi N. et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma // *J. Surg. Oncol.*— 1997.— Vol. 65, N 2.— P. 82–87.
29. Hsieh C. H., Chang Chien C. C., Lin H. et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? // *Gynecol. Oncol.*— 2002.— Vol. 86, N 1.— P. 28–33.
30. Huang C.-Y., Ho C.-M., Chen Y.-L. et al. Impact of lymphadenectomy in uterine endometrioid carcinoma // *EJSO.*— 2013.— Vol. 39.— P. 350–357.
31. Jarvet C. T. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1952.— Vol. 64.— P. 780–806.
32. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG.*— 2007.— Vol. 114, N 11.— P. 1313–1320.
33. Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L. et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.*— 2004.— Vol. 92, N 3.— P. 744–751.
34. Kong A., Johnson N., Kitchener H. C., Lawrie T. A. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2012.— Vol. 104, N 21.— P. 1625–1634.
35. Lewis B. V., Stallworthy J. A., Cowdell R. Adenocarcinoma of the body of the uterus // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*— 1970.— Vol. 77, N 4.— P. 343–348.
36. Marziale P., Atlante G., Pozzi M. et al. 426 cases of stage I endometrial carcinoma: a clinicopathological analysis // *Gynecol. Oncol.*— 1989.— Vol. 32, N 3.— P. 278–281.
37. McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M. et al. Analysis of FIGO stage IIIc endometrial cancer patients // *Gynecol. Oncol.*— 2001.— Vol. 81, N 2.— P. 273–278.
38. McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M. Nodal distribution and its significance in FIGO stage III endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.*— 2001.— Vol. 82, N 2.— P. 375–379.
39. Nout R. A., Smit V. T. H. B. M., Putter H. et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375, N 9717.— P. 816–823.

40. Onda T., Yoshikawa H., Mizutani K. et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy // *Br. J. Cancer.*— 1997.— Vol. 75, N 12.— P. 1836–1841.
41. Onsrud M., Cvancarova M., Hellebust T.P. et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.*— 2013.— Vol. 31, N 31.— P. 3951–3956.
42. Otsuka I., Kubota T., Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy // *Br. J. Cancer.*— 2002.— Vol. 87, N 4.— P. 377–380.
43. Shih K.K., Yun E., Gardner G.J. et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.*— 2011.— Vol. 122.— P. 608–611.
44. Stallworthy J.A. Surgery of endometrial cancer in the Bonney tradition // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*— 1971.— Vol. 48, N 5.— P. 293–305.
45. Straughn J.M., Huh W.K., Kelly F.J. et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging // *Gynecol. Oncol.*— 2002.— Vol. 84, N 2.— P. 194–200.
46. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // *Gynecol. Oncol.*— 2003.— Vol. 89, N 2.— P. 295–300.
47. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375, N 9721.— P. 1165–1172.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-11-14

Цитирование: Морхов К.Ю., Хохлова С.В., Тюляндина А.С., Приходченко А.О., Нечушкина В.М., Как я отбираю больных для первичной и интервальной циторедукции? Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 11–14

КАК Я ОТБИРАЮ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ИНТЕРВАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ?

К.Ю. Морхов¹, С.В. Хохлова¹, А.С. Тюляндина², А.О. Приходченко¹, В.М. Нечушкина^{1,3}

1. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Москва, Россия
2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Москва, Россия
3. ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия

Для корреспонденции: k_morkhov@mail.ru

Статья посвящена одному из наиболее сложных вопросов хирургического лечения рака яичников — отбору больных для первичных и интервальных циторедуктивных операций. Обсуждаются возможности применения УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ и лапароскопии.

Ключевые слова: рак яичников, первичные циторедуктивные операции, интервальные циторедуктивные операции, УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, лапароскопия.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2018 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 9-е (4,2%) и 8-е (5,5%) места соответственно [1]. В 2019 г. среди впервые выявленных больных РЯ преобладали больные с III–IV стадиями заболевания (58,3%). Обращала на себя внимание высокая летальность на 1-м году после установления диагноза, которая составляла 19,4% [3].

Основными методами лечения РЯ остаются хирургический и лекарственный. Последовательность применения этих методов у больных с распространенным РЯ (III–IV стадий) длительное время остается предметом оживленных дискуссий. Высокая эффективность первичных циторедуктивных вмешательств продемонстрирована до настоящего времени только в нерандомизированных исследованиях [2; 4; 6–9; 10]. Завершенные на сегодняшний день рандомизированные исследования (EORTC 55971, CHORUS, JCOG 0602, SCORPION) не подтвердили этого [12; 15; 21; 27], однако принцип агрессивного хирургического подхода в лечении РЯ нашел свое отражение в руководствах Национальной онкологической сети США (NCCN), Европейского общества клинической онкологии (ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), рекомендующих выполнение на первом этапе лечения максимально полной циторедуктивной операции [5; 16].

Существуют два объективных фактора, не позволяющих выполнить первичную циторедуктивную операцию всем пациенткам, — это исходное тяжелое состояние части больных диссеминированным РЯ и распространенность

болезни. Первый фактор может быть частично преодолен грамотной предоперационной подготовкой, четким и взвешенным проведением анестезиологического пособия и активным, направленным на раннюю активизацию и профилактику частых осложнений, ведением раннего послеоперационного периода. Эти ключевые компоненты лечения больных диссеминированным РЯ позволяют вовремя начать послеоперационную химиотерапию, поскольку хорошо известно, что общая выживаемость больных РЯ после полной циторедукции статистически значимо снижается, если интервал с момента операции до начала химиотерапии превышает 25 дней [26].

Если говорить о втором факторе — распространенности болезни, то согласно рекомендациям согласительной конференции ESMO и ESGO, существуют клинические ситуации, не позволяющие выполнить оптимальную первичную циторедукцию. Это вовлечение чревного ствола, печеночных, левой желудочной или верхней брыжеечной артерий (чревные лимфоузлы могут быть удалены); диффузная глубокая инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки; диффузный или сливной канцероматоз тонкой кишки, требующие значительного объема резекции (остающаяся часть кишки менее 1,5 м); диффузный или сливной канцероматоз желудка и/или двенадцатиперстной кишки, головки или тела поджелудочной железы; центральные или мультисегментарные метастазы в паренхиме печени; множественные метастазы в паренхиме легких; нерезектабельные конгломераты лимфатических узлов; метастазы в головном мозге [24].

Итак, где же чаще всего локализуется остаточная опухоль после первичной циторедуктивной операции

Онкогинекология

у больных распространенным РЯ? В исследование F. Heitz и соавт. включены все больные РЯ IIIB–IV стадий, которые лечились в одном центре в 2005–2015 гг. и которым была выполнена первичная циторедуктивная операция [14]. Таких больных оказалось 578. Медиана возраста больных составила 60 лет (19–88 лет). У 540 больных (93,4%) оценка по шкале ECOG составила 0 баллов. Больных РЯ IIIC–IV стадий было 503 (87,0%). У 529 больных (91,5%) выполнена оптимальная первичная циторедуктивная операция. Чаще всего остаточная опухоль локализовалась на брыжейке тонкой кишки и ее брюшине (150 больных; 79,8%), в воротах печени и на печеночно-двенадцатиперстной связке (19 больных; 10,1%), в паренхиме печени (8 больных; 4,3%), поджелудочной железе (15 больных; 8,0%), на брюшине желудка (6 больных; 3,2%) и в области чревного ствола (5 больных; 2,7%). Двадцать восемь больных (14,9%) имели нерезектабельную опухоль выше диафрагмы (метастазы в легких, поражение плевры, лимфоузлов средостения, надключичных лимфоузлов). Размер остаточной опухоли статистически значимо влиял на медиану продолжительности жизни и времени до прогрессирования [14].

Анализ локализации остаточной опухоли был проведен и в итальянском рандомизированном исследовании SCORPION [11]. Исследование сравнивало эффективность первичных и интервальных циторедуктивных операций. Группы больных были небольшими, но сбалансированными по оценке по шкале ECOG, частоте III и IV стадий, индексу PI. Частота оптимальных циторедукций в обеих группах превысила 90%. При анализе локализации остаточной опухоли отмечено, что в обеих группах она была одинакова. Чаще всего она локализовалась на брыжейке тонкой кишки и ее брюшине (80,0% больных в группе первичных циторедуктивных операций и 77,3% в группе интервальных циторедуктивных операций), а также в воротах печени (10,0% по сравнению с 18,2% больных соответственно). Кроме того, остаточная опухоль в области чревного ствола локализовалась у 10% больных, которым выполнялись первичные циторедуктивные операции, и у 4,5% больных, которым выполнялись интервальные циторедуктивные операции [11].

Можем ли мы до операции диагностировать поражение указанных анатомических областей и какие методы мы можем для этого использовать? Рассмотрим следующие основные диагностические методы, применяемые в современной онкогинекологии: УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, диагностическая лапароскопия.

Согласно ретроспективному исследованию, проведенному S. Nasser и соавт., КТ имела высокую специфичность при дооперационной оценке больных первичным и рецидивным РЯ, которая составляла 98–99% для всех поражений, кроме метастазов в лимфоузлах, где она снижалась до 78% [20]. Основной проблемой являлась низкая чувствительность метода, которая превышала 50% только для поражения в области ворот печени (57%) и метастазов в лимфоузлах (63%). В отношении наиболее частой лока-

лизации остаточной опухоли — брышины тонкой кишки — чувствительность метода составляла только 44%, а в отношении поражения брыжеек оказывалась только 31% [20].

Какова же информативность ПЭТ-КТ для оценки распространенности РЯ? Согласно результатам исследования, проведенного V. Lopez-Lopez и соавт., индекс перитонеального канцероматоза (PCI) при интраоперационной ревизии ($9,46 \pm 7,70$) был существенно выше, чем оцененный до операции при КТ ($3,69 \pm 3,96$) и тем более при ПЭТ-КТ ($2,25 \pm 1,02$) [17]. Таким образом, ПЭТ-КТ недооценивало распространенность болезни даже больше, чем КТ. В целом при сравнимой специфичности чувствительность ПЭТ-КТ оказалась ниже, причем особенно при оценке распространенности в области малого таза и, что особенно важно, при оценке распространенности по тонкой кишке. Таким образом, КТ информативнее ПЭТ-КТ при оценке распространенности болезни при РЯ и единственным показанием к применению ПЭТ-КТ при этой патологии может быть исключение метастатического поражения за пределами брюшной полости [17].

При сравнении КТ и диффузионно-взвешенной МРТ всего тела при сходной специфичности, составляющей по подавляющему большинству анализируемых позиций 95–100% для обоих методов, КТ проигрывала МРТ в чувствительности [18]. Так, чувствительность КТ в выявлении поражения двенадцатиперстной кишки, желудка и чревного ствола составила 68,8%, МРТ — 93,8%, распространенного канцероматоза брюшины — 55,9 и 94,1%, поражения верхней брыжеечной артерии и корня брыжейки — 37,5 и 100% соответственно. При изучении точности метода отмечено, что КТ уступала МРТ прежде всего в выявлении распространенного канцероматоза брюшины (80,1% по сравнению с 95,7% соответственно). В отношении прогнозирования неполной циторедукции МРТ характеризовалась статистически значимо более высокой чувствительностью (94,0% по сравнению с 66,0%), специфичностью (97,7% по сравнению с 77,3%) и точностью (95,7% по сравнению с 71,3%) по сравнению с КТ ($p < 0,001$). Таким образом, диффузионно-взвешенная МРТ всего тела превосходила КТ в оценке распространенности первичного РЯ, определении стадии и прогнозировании неполной циторедукции [18].

В исследовании информативности УЗИ в оценке распространенности РЯ были включены 394 больные, у 74% был диагностирован РЯ поздних стадий [13]. Авторы отметили высокую специфичность УЗИ, которая по подавляющему большинству параметров приближалась к 100%. Однако чувствительность УЗИ зависела от зоны исследования. Так, высокая чувствительность отмечена при выявлении поражения брюшины таза и инфильтрации прямой и сигмовидной кишки (81,4 и 83,1% соответственно), умеренная — при выявлении поражения большого сальника (67,3%) и низкая — при выявлении поражения диафрагмы (30,8%), капсулы печени и селезенки (21,7%), висцеральной брюшины тонкой и толстой кишки (44,9%) и их брыжеек (23,5%), забрюшинных лимфатических узлов

(34,5%) [13]. Безусловным недостатком УЗИ является выраженная зависимость от опыта специалиста, проводящего исследование.

В исследование М. Petrillo и соавт. были включены 234 больные РЯ, которым на первом этапе выполнена диагностическая лапароскопия, а затем лапаротомия и первичная циторедуктивная операция [23]. Результаты диагностической лапароскопии хорошо согласовывались с результатами лапаротомии. Сопоставимость результатов варьировала от 88,6% при инфильтрации кишечной стенки до 97,0% при канцероматозе брюшины. Если PI по данным диагностической лапароскопии был ≥ 10 , то вероятность достижения полной циторедукции составляла 0%, а риск ненужной операции — 33,2% [23].

Роль диагностической лапароскопии в оценке распространенности РЯ была изучена в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Нидерландах [25]. В исследовании участвовала 201 больная РЯ поздних стадий. Больные были рандомизированы на две группы. В одной группе на первом этапе выполняли диагностическую лапароскопию, во второй — сразу выполняли первичную циторедуктивную операцию. После диагностической лапароскопии больным выполняли операцию или начинали неоадъювантную химиотерапию с последующей интервальной циторедукцией. Первичной конечной точкой в исследовании была частота неоптимальных циторедукций. Проводили анализ в соответствии с назначенным лечением. Частота первичных циторедуктивных операций в группе лапароскопии составила 62%, в группе лапаротомии — 94%. Частота неоптимальных циторедукций составила 10 и 39% соответственно (ОР 0,25; 95% ДИ 0,13–0,47; $p < 0,001$). Часть больных оперировали дважды: первично и интервально. В группе лапароскопии таких больных было 3%, в группе лапаротомии 28% ($p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что диагностическая лапароскопия уменьшает число неоптимальных циторедукций у больных распространенным РЯ, поэтому является целесообразным этапом обследования при этой патологии [25].

Таким образом, диагностическая лапароскопия снижает частоту первичных неоптимальных циторедуктивных операций за счет увеличения числа интервальных операций. Хорошо ли это? По данным ряда авторов, медиана продолжительности жизни больных после неоптимальных первичных циторедукций по крайней мере не ниже медианы продолжительности жизни больных после полных интервальных циторедукций [6; 8]. В то же время проведение неоадъювантной химиотерапии статистически значимо увеличивает частоту платинорезистентных рецидивов (практически в 2 раза, с 21,8% при первичных циторедукциях до 42,6%) [6]. Таким образом, выполнение операции на первом этапе предоставляет больной больше шансов в отношении дальнейшего течения болезни [2; 6–8]. В связи с этим можно сказать, что хирург, который готов оперировать больных распространенным РЯ, ищет возможности удалить опухоль на первом этапе, а хирург,

который не готов оперировать, ищет причины этого не делать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее частой локализацией остаточной опухоли при циторедуктивных операциях по поводу распространенного РЯ являются тонкая кишка и ее брыжейка, а также ворота печени. Чувствительность КТ для исключения поражения этих зон невысока, однако КТ информативнее ПЭТ-КТ для оценки распространенности РЯ по брюшной полости, в то время как ПЭТ-КТ эффективнее для оценки распространенности опухоли за пределами брюшной полости. Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела информативнее КТ, однако дороже, а само исследование длительнее. УЗИ обладает низкой чувствительностью при оценке состояния верхних отделов брюшной полости, кишечника, лимфоузлов. Наиболее точной является оценка распространенности при визуальной и пальпаторной ревизии брюшной полости. Диагностическая лапароскопия снижает частоту первичных неоптимальных циторедуктивных операций за счет увеличения числа интервальных операций. Целесообразность такого подхода неоднозначна.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)* / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова (ред.). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
2. *Покатев И. А., Стенина М. Б., Тюляндина А. С., Тюляндин С. А. Активная хирургическая тактика в современном алгоритме лечения распространенного рака яичника // Современная онкология. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 30–33.*
3. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году* / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова (ред.). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с.
4. *Танделов Р. К., Сельчук В. Ю., Морхов К. Ю. и соавт. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы) // Современная онкология. — 2018. — Т. 20, № 1. — С. 5–10.*
5. *Тюляндин С. А., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // Злокачественные опухоли. — 2019. — Т. 9, Т 3 (прил. 2). — С. 164–176.*
6. *Тюляндина А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Тюляндина Александра Сергеевна. — М., 2018. — 259 с.*
7. *Тюляндина А. С., Румянцев А. А., Морхов К. Ю. и соавт. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных IIIС–IV стадий рака*

Онкогинекология

- яичника // Злокачественные опухоли.— 2018.— Т. 8, № 3.— С. 86–94.
8. Хохлова, С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12/Хохлова Светлана Викторовна.— М., 2015.— 298 с.
 9. Chi D. S., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) // *Gynecol. Oncol.*— 2012. Vol. 124, N 1.— P. 10–14.
 10. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials // *Cancer.*— 2009.— Vol. 115.— P. 1234–1244.
 11. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome // *Eur. J. Cancer.*— 2016.— Vol. 59.— P. 22–33.
 12. Fagotti A., Vizzielli G., Ferrandina G. et al. Surgical Complications Related to Primary or Interval Debulking in Ovarian Neoplasm (SCORPION) // *J. Clin. Oncol.*— 2018.— Vol. 36, N 15 (suppl).— P. 5516–5516.
 13. Fischerova D., Zikan M., Semeradova I. et al. Ultrasound in preoperative assessment of pelvic and abdominal spread in patients with ovarian cancer: a prospective study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2017.— Vol. 49, N 2.— P. 263–274.
 14. Heitz F., Harter P., Alesina P. et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery // *Gynecol. Oncol.*— 2016.— Vol. 141, N 2.— P. 264–270.
 15. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial // *Lancet.*— 2015.— Vol. 386.— P. 249–257.
 16. Ledermann J. A., Raja F. A., Fotopoulou C. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.*— 2013.— Vol. 24, suppl. 6.— P. vi24 — vi32.
 17. Lopez-Lopez V., Cascales-Campos P., Gil J. et al. Use of (18) F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue // *Eur. J. Radiol.*— 2016.— Vol. 85, N 10.— P. 1824–1828.
 18. Michielsen K., Dresen R., Vanslebrouck R. et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer // *Eur. J. Cancer.*— 2017.— Vol. 83.— P. 88–98.
 19. Mueller J., Zhou Q., Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center // *Gynecol. Oncol.*— 2016.— Vol. 140, N 3.— P. 436–442.
 20. Nasser S., Lazaridis A., Evangelou M. et al. Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation // *Gynecol. Oncol.*— 2016.— Vol. 143, N 2.— P. 264–269.
 21. Onda T., Satoh T., Saito T. et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancer in phase III randomized trial: JCOG0602 // ASCO Annual Meeting, 2018.
 22. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer // *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Электронный ресурс].— Version 1.2020.— URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (дата обращения 28.10.2020).*
 23. Petrillo P., Vizzielli G., Fanfani F. et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept // *Gynecol. Oncol.*— 2015.— Vol. 139, N 1.— P. 5–9.
 24. Querleu D., Planchamp F., Chiva L. et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2017.— Vol. 27.— P. 1534–1542.
 25. Rutten M. J., van Meurs H. S., van de Vrie R. et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial // *J. Clin. Oncol.*— 2017.— Vol. 35, N 6.— P. 613–621.
 26. Tewari K. S., Java J. J., Eskander R. N. et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // *Ann. Oncol.*— 2016.— Vol. 27, N 1.— P. 114–121.
 27. Vergote I., Trope C., Amant F., et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363.— P. 943–953.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-15-20

Цитирование: Савец В.В., Важенин А.В., Ульрих Е.А., Мухин А.А., Таратонов А.В., Шмидт А.В. Диагностика и лечение распространённых форм рака яичников III–IV стадии. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 15–20

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ

Савец В.В.^{1,2}, Важенин А.В.^{1,2}, Ульрих Е.А.^{3,4,5}, Мухин А.А.¹, Таратонов А.В.¹, Шмидт А.В.¹

1. ГБУЗ ЧОКЦОияМ, Челябинск, Россия

2. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

3. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

5. НИЛ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Злокачественные опухоли яичников занимают 9 место в структуре заболеваемости и 6 место по смертности среди опухолей репродуктивной системы у женщин. Выживаемость больных раком яичников зависит от стадии опухолевого процесса, объема хирургического лечения, величины остаточной опухоли и от выбора метода лечения на первом этапе. В настоящее время при лечении злокачественных опухолей яичников на первом этапе следует стремиться к «агрессивной» хирургической тактике, направленной на удаление всех макроскопически определяемых опухолевых очагов с последующей химиотерапией. Однако при некоторых особенностях распространённости опухолевого процесса не всегда на первом этапе возможно выполнить данный вид хирургического лечения, что диктует необходимость выполнения тщательного инструментального обследования, позволяющего оценить возможность выполнения максимальной циторедукции. В данной работе проведен обзор оптимальных методов инструментальной диагностики и лечения пациентов с распространёнными формами рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, ПЭТ-КТ, максимальная циторедукция.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день рак яичников (РЯ) в мире занимает 9 место в структуре заболеваемости и 6 место по смертности среди опухолей репродуктивной системы у женщин. Выживаемость больных раком яичников зависит от стадии опухолевого процесса, объема выполненного хирургического лечения на первом этапе, раннего начала проведения противоопухолевой лекарственной терапии в адъювантом режиме.

В Российской Федерации (РФ) РЯ занимает 9-е место, что соответствовало 4,2% в 2018 году. «Грубый» показатель заболеваемости РЯ в России в 2018 году составил 18,19 на 100 тысяч женского населения, что в абсолютном выражении составило 14 318 новых случаев заболевания. Средний возраст женщин на момент установления диагноза — 59,3 года. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составил 11,14 случаев на 100 тысяч женского населения. Прирост показателя заболеваемости РЯ за предшествующие 10 лет (с 2008 года) составил 4,66% [1].

В Челябинской области показатель заболеваемости РЯ в 2018 году среди опухолей женского населения составляет 20,97 на 100 тысяч населения, что составило 2,35%. Среди первичных больных преобладали пациентки с III клинической стадией (34,57%). На сегодняшний день при злокачественных опухолях яичников не разработан единый стандартный скрининг рака яичников, данное заболевание

имеет «скрытое» течение, что характеризуется длительным отсутствием клинического проявления болезни, в связи с чем диагностируется в большинстве случаев в распространённых формах на III–IV стадии опухолевого процесса. Одногодичная летальность на протяжении десятилетия составляет стабильно 22%.

В связи с этим, необходимо уделять особое внимание современным методам инструментальной диагностики, которая позволяет отобрать категорию пациентов на первичное хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции. Данная опция в ведущих клиниках позволила увеличить медиану продолжительности жизни с 30 месяцев до 5 лет [2].

ЦЕЛЬ

Выбор оптимального метода инструментальной диагностики и лечения пациентов с распространёнными формами рака яичников.

МЕТОДЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения (МЗ) РФ «Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины» от 2020 года, при злокачественных опухолях яичников показано выполнять на

Онкогинекология

амбулаторном этапе компьютерную томографию с целью уточнения локализации метастатических очагов перед хирургическим лечением. Однако в настоящее время для диагностики рака яичника применяют и другие методы инструментального обследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным (в/в) контрастированием у больных с очаговыми мозговыми симптомами, либо при множественных метастазах в легких компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (у пациенток при подозрении на наличие метастазов по данным рентгенографии или УЗИ после завершения химиотерапии), сцинтиграфию костей скелета (при наличии жалоб или повышенном уровне щелочной фосфатазы). При подозрении на рак яичников или гистологически подтвержденном диагнозе на диагностическом этапе возможно выполнить МРТ органов малого таза с в/в контрастированием или без него в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения. МРТ позволяет визуализировать первичную опухоль, метастатическое поражение органов, оценить возможность выполнения оптимальной циторедуктивной операции. При противопоказаниях к МРТ исследованию или его недостаточной информативности, а также при отсутствии возможности выполнить МРТ, показано КТ с в/в контрастированием или без него. При подозрении на отдаленное метастазирование возможно выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ — КТ).

С учетом множества предложенных методов диагностики порой трудно выбрать наиболее подходящий метод инструментальной визуализации, так как каждый метод имеет свои плюсы и минусы. В данной статье будет проведена оценка каждого метода диагностики.

На современном этапе остается потребность в более доступных методах диагностики злокачественных опухолей яичников. Так одним из наиболее доступных и финансово экономичных методов является УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства на УЗИ сканере экспертного класса. В 2017 году опубликована статья из Чехии, авторами которой являются D. Fischerova et al. о роли ультразвукового исследования в предоперационной оценке распространенности рака яичников в брюшной полости и полости малого таза [3]. До недавнего времени ультразвуковая визуализация редко использовалась для установления распространенности рака яичников. Разработка эндовагинальных зондов высокого разрешения позволяет в ходе исследования детально рассмотреть анатомические образования таза, что сравнимо по качеству визуализации с МРТ. Трансабдоминальное сканирование дополнительно предоставляет подробную информацию о состоянии паренхиматозных органов, лимфатических узлов и брюшины в брюшной полости. УЗИ обладает дополнительными преимуществами: оно дешевле, общедоступно и не представляет риска для

пациента. Таким образом, представленное исследование было направлено на проспективную оценку диагностической эффективности УЗИ у всех пациентов, поступивших в гинекологический онкологический центр для лечения рака яичников, определения точности и возможных ограничений метода при установлении стадии рака яичников. В данное исследование было включено 578 больных с 2008 по 2013 год, с включением в выборку 394 пациенток в соответствии с критериями, большинство из них — 293 (74%) пациентки имели распространенный опухолевый процесс. Первичное хирургическое вмешательство было выполнено у 242 (61%) пациенток, а интервальная частичная циторедукция после неоадьювантной химиотерапии — у 152 (38,6%) больных. Полная резекция всех макроскопических образований при первичной операции или интервальной частичной циторедукции была достигнута у 306 (78%) пациенток. Всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование в предоперационном периоде. Ультразвуковое сканирование включало в себя оценку первичной опухоли яичника, а также системную оценку распространения опухоли, исключающих возможность проведения первичной циторедукции (например, нерезектабельные метастазы в паренхиме печени; опухоль, вовлекающая двенадцатиперстную кишку и большие части поджелудочной железы; опухоль, инфильтрирующая крупные сосуды чревного ствола, гепатодуоденальной связки и метастазы с врастанием в воротную вену; опухолевое поражение верхней брыжеечной артерии и корня брыжейки тонкой кишки; диффузный и сливной карциноматоз желудка и тонкой кишки (длина оставшейся части тонкой кишки после резекции не менее 1,5 метров)). Обследования проводились тремя экспертами, имеющими опыт проведения трансвагинальных и трансабдоминальных ультразвуковых исследований. Ультразвуковое сканирование выполняли с датчиком Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Австрия) с датчиком RIC5–9 с частотой 5–9 МГц, матричным выпуклым датчиком с частотой 3,5–7 МГц и ультразвуковым датчиком с линейной решеткой с 4 по 13 МГц. Специальной подготовки к обследованию пациентов не требовалось. Плюсами ультразвукового метода исследования являлась доступность, отсутствие противопоказаний для пациента, высокая специфичность метода, а также высокая чувствительность в предоперационной оценке глубины инфильтрации прямой и сигмовидной кишки, поражения паховых лимфоузлов, обнаружения свободной жидкости в брюшной и плевральной полости и канцероматоза брюшины. Минусами данного метода являлась низкая чувствительность выявления поражений большого сальника, брыжейки тонкой и толстой кишки, диафрагмы, селезенки, латеральных каналов, лимфоузлов. На сегодняшний день это самое крупное исследование по диагностике рака яичников и оценки распространенности опухолевого процесса с использованием УЗИ.

Согласно литературным данным высокой чувствительностью и специфичностью обладает МРТ малого таза

и брюшной полости. В 2017 году была опубликована статья из Бельгии, посвященная сравнению диффузионно-взвешанных изображений МРТ и компьютерной томографии в предоперационной диагностике у пациенток с подозрением на рак яичников [4].

Специфичность КТ и МРТ по данным исследования оказалась одинаково высока (от 94,9 до 100%), в то время как чувствительность у МРТ была значительно выше (93,8–100% против 37,5–86,7% у КТ), особенно в определении карциноматоза брюшины. Точность у метода МРТ оказалась также выше точности при использовании компьютерной томографии (95,7% против 80,1% у КТ). Таким образом, результатом исследований бельгийских авторов, стало то, что по всем параметрам диффузионно-взвешанных изображений МРТ более точно определяет распространение болезни по сравнению КТ. Однако следует сказать, что МРТ более дорогостоящий метод визуализации и требует более длительного нахождения пациента в процессе исследования [5].

С целью оценки распространенности опухолевого процесса при подозрении на генерализацию с отдаленными метастазами широко внедрен в практику в некоторых регионах РФ, например, в Челябинской области, ПЭТ-КТ [2]. Согласно литературным данным, исследования с применением ПЭТ-КТ более применимы для пациенток с поздними стадиями РЯ для оценки распространённости метастатического процесса [5,6]. Такие данные были получены в ходе нескольких крупных исследований. Так, в 2016 году была опубликована статья об эффективности диагностики ПЭТ-КТ [7]. Было показано, что МСКТ в сравнении с ПЭТ-КТ обладал лучшими диагностическими возможностями, с целью подтверждения канцероматоза брюшины. ПЭТ-КТ является наиболее информативным методом при диагностике метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов, что влияет на объем хирургического вмешательства и планирование лечения [7].

В сентябре 2019 года были опубликованы данные датского исследования коллективом авторов Sara E. et al. [8]. В исследовании было оценено клиническое влияние предоперационной фтордезоксиглюкозы (ФДГ) с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ) у пациенток с раком яичников, маточной трубы или перитонеальным раком. Был проведен ретроспективный обзор ФДГ-ПЭТ-КТ сканирований у 209 женщин в Университетской клинике Оденсе в Дании с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2012 г. Специалисты ПЭТ-КТ были высокоспециализированными врачами в области оперативной онкогинекологии и клинической онкологии, клинической патологии, ядерной медицины и радиологии. Выборка больных представляла из себя пациенток с недавно диагностированными случаями рака яичника, маточной трубы, брюшины независимо от их гистологического строения, проходивших лечение в Университетской клинике Оденсе в течение периода исследования. Результаты исследования показали, что данные ФДГ ПЭТ-КТ были сопоставимы

с данными КТ, но при этом срок ожидания исследований способствовал отсрочке пациенток для проведения операции [8]. В 2020 году была опубликована статья китайского коллектива авторов Bingxin Gu et al., целью которой стала оценка способности предоперационной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ — КТ) прогнозировать распространенность опухолевого процесса при эпителиальном раке яичников [9]. Тридцать одна женщина с подозрением на распространенный рак яичников была зарегистрирована в этом проспективном исследовании с июля 2016 года по декабрь 2017 года. ПЭТ — КТ было проведено за 2 недели до операции. Оценка ПЭТ-КТ было суммой каждой оценки радиологических критериев из модели Suidan et al.. Была предложена прогностическая модель на основе компьютерной томографии (КТ), содержащей 8 количественных радиологических критериев, которые показали высокую точность для прогнозирования полной циторедукции в проспективном нерандомизированном многоцентровом исследовании. Все ПЭТ-КТ изображения были двукратно интерпретированы. В результате исследования установлено, что ПЭТ-КТ позволяет неинвазивно определить распространённость опухолевого процесса и спрогнозировать полную резекцию в объеме R0 у пациенток с раком яичников, обеспечивая реальный механизм отбора пациентов, которым возможно провести полную циторедукцию.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

В ноябре 2019 года была опубликована статья Stefania Rizzo и соавторов, посвященная эффективности визуализации опухолевого поражения с целью оценки возможности выполнения циторедуктивной операции [10]. В исследовании было продемонстрировано, что КТ является методом выбора для предоперационной оценки распространенности опухолевого процесса. Усовершенствованная МРТ применяется у пациентов с противопоказаниями к применению йодированного контрастного вещества. При МРТ всего тела, включая функциональную диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI), оценивается диагностическая точность в определении: местоположения метастазов, а также для прогнозирования резектабельности опухоли. Рентгенологически-хирургическая корреляция позволила выявить высокое совпадение опухолевых участков. Было показано, что МРТ, включая диффузно-взвешенную визуализацию, превосходила КТ в оценке перитонеального карциноматоза. ПЭТ-КТ в настоящее время не является рутинным методом предоперационной оценки распространенности, обеспечивает высокую точность выявления пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов и превосходит КТ при узловых и отдаленных метастазах (табл. 1).

Одним из возможных информативных методов визуализации для оценки распространенности опухолевого процесса является диагностическая лапароскопия. Данный метод имеет свои преимущества в рутинной клинической

Онкогинекология

практике, такие как морфологическая верификация злокачественного процесса и позволяет выполнить интраоперационное срочное гистологическое исследование с последующей конверсией и возможностью выполнения на первом этапе максимальной циторедукции.

Говоря о диагностической лапароскопии, следует сказать, что за последние десятилетия подходы к лечению пациенток с распространенным раком яичников претерпели значительные изменения. До сих пор выполнение первичной циторедуктивной операции у данной группы больных остается краеугольным камнем в лечении, а неоадьювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедуктивной операцией стала ценным терапевтическим методом в случаях, не подходящих для выполнения полной циторедукции.

В 2015 году была опубликована статья М. Petrillo и соавторов, посвященная проблеме этапной диагностической лапароскопии в диагностике и лечении пациенток с раком яичников [11]. Целью работы стала оценка эффективности этапной диагностической лапароскопии и разработка диагностической модели для прогнозирования выполнения полной циторедуктивной операции. В период с июня 2007 года по июнь 2014 года проведено исследование, в которое включено 272 пациентки с подозрением на

распространенный эпителиальный рак яичников. Больные были госпитализированы в онкогинекологическое отделение Католического университета, для этапного лапароскопического исследования и первичной циторедуктивной операции. В 28 (10,3%) случаях окончательное гистологическое исследование не подтвердило эпителиальный рак яичников. Этапное лапароскопическое обследование было невозможно у 10 (3,6%) пациенток из-за наличия обширного спаечного процесса. Таким образом, 234 (86%) пациенткам была выполнена лапароскопия с последующей стандартной продольной лапаротомией одними и теми же хирургическими бригадами. Хирурги оценивали наличие «сальникового пирога», обширного перитонеального карциноматоза, диафрагмального карциноматоза, инфильтрации кишечника, желудка, селезенки и поверхностных метастазов по паренхиме печени. У подавляющего большинства женщин диагностировали серозный рак яичника в 86% случаев III с стадии заболевания. Лапаротомная первичная циторедуктивная операция без остаточной опухоли была достигнута в 135 (57,7%) случаях, у 54 (23,1%) женщин показатель остаточной опухоли ≤ 1 см, а у остальных 45 (19,2%) пациентов была субоптимальная циторедукция. Отсутствие макроскопически определяемой опухоли после первичной циторедуктивной операции было достигнуто в 135 (57,5%) случаях. Среди них операция на верхних отделах брюшной полости потребовалась в 72 (53,3%) случаях. Авторы наблюдали соответствие между этапной лапароскопией и результатами лапаротомии, которое варьировало от 74,7%. В результате исследования была разработана модель прогностического индекса, позволяющая правильно определить терапевтический выбор между первичной циторедуктивной операцией и неоадьювантной химиотерапией с последующей интервальной циторедукцией. Таким образом, этапная лапароскопия подтверждена как точный инструмент в прогнозировании полной циторедукции при планировании первичной операции у женщин при запущенном эпителиальном раке яичников с точностью до 74,7% случаев [11].

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 2020 года по лечению распространенных форм рака яичников рекомендуется проведение хирургического вмешательства в объеме полной или оптимальной циторедукции на первом этапе с последующим проведением адьювантной химиотерапии препаратами платины в комбинации с таксанами [12–14]. При невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе рекомендуется начинать лечение с неоадьювантной химиотерапии. Данная опция показана у пациенток с тяжелым соматическим статусом, а также пациенткам с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, что делает

Таблица 1.

| Метод визуализации | Показания к применению | Преимущество | Ограничения |
|--------------------|---|---|--|
| КТ | Современные методы выбора визуализации для оценки карциноматоза грудной клетки, живота и таза | Доступность | Оценка брыжеечного вовлечения и ретракции. Оценка небольших перитонеальных отложений на серозном отделе кишечника. |
| МРТ | Аллергия на йодное контрастное вещество. Оценка трудных для резекции участков заболевания. | Оптимальный контраст мягких тканей. Обнаружение мелких перитонеальных метастазов. Прогнозирование резектабельности. | Продолжительность исследования. Ограниченность специализированными центрами |
| ПЭТ-КТ | Подозрение на рецидив, отдаленные метастазы | Быстрая идентификация месторасположения рецидивов | Лучевая нагрузка |
| ПЭТ-МРТ | Не определено | Оптимальный контраст мягких тканей и быстрая идентификация месторасположения рецидивов | Продолжительность исследования. Ограниченность несколькими центрами. Недостаток опыта |

невозможным выполнение оптимальной циторедукции. Эти пациентки нуждаются в промежуточной циторедуктивной операции в максимально короткие сроки после 2–3 циклов предоперационной химиотерапии, так как согласно исследованию, Robert E., Dennis S. Chi начиная с 4 цикла НАПХТ с каждым дополнительным курсом медиана продолжительности жизни пациенток сокращается на 4,1 месяц. Соответственно, чем меньше курсов платиносодержащей неоадъювантной химиотерапии, тем дольше живут пациенты.

В настоящее время ведется активная дискуссия между сторонниками и противниками первичной циторедукции при распространенных формах рака яичников. Однако онкологу предстоит принять судьбоносное решение, которое в последующем определит прогноз у пациенток. На сегодняшний день опубликованы 4 крупных рандомизированных исследования. Два из них всем известные европейские рандомизированные исследования CHORUS и EORTC-NCIC, в которых сравнивали результаты первичных и интервальных циторедуктивных операций. Целью исследований было определить прогноз после первичных и интервальных операций. В исследования включено 1222 пациентки, которые были разделены на две группы в зависимости от лечения. Первой группе проведено первичное хирургическое лечение с последующим проведением 6 циклов противоопухолевой лекарственной терапии в адъювантном режиме, второй группе — интервальная операция после проведенных предоперационных 3 циклов лекарственной терапии. Медианы выживаемости в обеих исследуемых группах не отличались. Однако исследования CHORUS и EORTC имели недостаток: короткая длительность операций с низкой полнотой циторедукций 19% и 15%. Таким образом, одной из вероятных причин крайне низких показателей выживаемости пациенток в исследованиях CHORUS и EORTC является низкое качество проведенного хирургического лечения [15].

В 2018 году на ASCO было представлено японское рандомизированное исследование JCOG0602 двух групп пациентов с проведением первичной и интервальной циторедукции [16]. Целью данного исследования было доказать, что операция в интервале между циклами лекарственной терапии не хуже, чем хирургическое лечение, выполненное на первом этапе. Трети больных выполнена интервальная операция. Всего было запланировано проведение 8 циклов химиотерапии. Из всех случаев 65% закончили запланированное лечение. Обращает на себя внимание, что интервальная операция была по времени дольше, чем первичная. Однако время до прогрессирования в обеих группах не различалось. Был выполнен поданализ в отношении пациенток, которые перенесли первичную циторедукцию в объеме R0. По результатам было выявлено, что у этой группы пациенток медиана продолжительности жизни не достигнута, в отличие от группы с интервальной циторедуктивной операцией в объеме R0–67 месяцев. Таким образом, данное исследова-

ние продемонстрировало преимущества выполнения лечения в полном объеме.

В настоящее время весь мир ожидает результаты одного из самых крупных европейских исследований-TRUST (Trial on Radical Upfront Surgical Therapy). Целью исследования является оценить и сравнить общую выживаемость у пациенток после первичных и интервальных операций. Критерии включения центров для исследования — выполнение более 50% полных циторедукций и не менее 36% циторедуктивных операций в год. Результаты исследования обещают опубликовать в 2024 году.

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что целью хирургического лечения РЯ должно быть выполнение полной циторедукции на первом этапе лечения больных. Предоперационная химиотерапия с целью повышения вероятности достижения полной циторедукции не представляется оправданной в связи с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости пациенток. При этом системная терапия на первом этапе лечения больных может быть оправдана, но только в том случае, когда исходное состояние больных или выраженная диссеминация опухолевого процесса не позволяют выполнить радикальное хирургическое лечение. Предоперационная химиотерапия с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции является вынужденным подходом, применение которого должно быть строго ограничено [17–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время для оценки, распространенности опухолевого процесса представлено большое количество методов инструментальной диагностики, таких как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ. Однако каждый метод имеет как достоинства, так и недостатки. Так, ПЭТ-КТ является информативным методом, с высокой стоимостью и значимой лучевой нагрузкой, что не позволяет его постоянно применять в рутинной клинической практике, однако в условиях COVID-19 с учетом выраженной загруженности КТ — парка может быть методом выбора в регионах, имеющих данную установку. Чувствительность КТ невысока для оценки висцерального канцероматоза, однако метод экономически приемлемый и может быть использован в рутинной клинической практике при оценке канцероматоза. МРТ метод с высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с КТ и ПЭТ — КТ и отсутствием радиологической нагрузки, однако метод имеет ряд недостатков в виде высокой стоимости, длительным временем исследования и наличием абсолютных противопоказаний. УЗИ имеет низкую чувствительность и специфичность при оценке распространенности опухолевого процесса, однако данный метод не может быть рекомендован как экспертный метод визуализации. Диагностическая лапароскопия может быть рекомендована как метод морфологической верификации опухолевого процесса, однако не позволяет

Онкогинекология

полноценно оценить распространённость опухолевого процесса и требует предварительного дообследования методом КТ или МРТ.

Хирургическое лечение пациенток с распространенным опухолевым процессом должно выполняться в учреждениях третьего уровня, имеющего опыт выполнения циторедуктивных операций, включающих мультидисциплинарную команду, которая позволяет выполнить хирургическое вмешательство в максимальном объеме на первом этапе лечения, что способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. - 236 с.
2. Саевец В.В., Важенин А.В., Чернова Л.Ф., Таратонов А.В. Мухин А.А., Ульих Е.А. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением ГИИХ под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт. Журнал Злокачественные опухоли. - 2019. - Т.9. - №3. - С. 48-56.
3. Fischerova D, Zikan M, Semeradova I, Slama J, Kocian R, Dunder P. et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; 49(2): 263–274.
4. Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, De Keyzer F, Amant F. et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. // *European Journal of Cancer*, 2017; (83): 88-98.
5. Roze J. F. et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 10.
6. Nam E. J. et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI // *Gynecologic oncology*. 2010; (116), 3: 389-394.
7. Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, Gil J, Frutos L, Andrade RJ, Fuster-Quíñero M et al. Use of (18)F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue // *European Journal of Radiology*. 2016; 85 (10): 1824–1828.
8. Sara E. Sponholtz, Ole Mogensen, Malene G. Hildebrandt Pernille T. Jensen. Clinical impact of pre treatment FDG PET/CT staging of primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica (AOGS)*, 2019.
9. Bingxin Gu Lingfang Xia Huijuan Ge Shuai Liu. Preoperative PET/CT score can predict complete resection in advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020; 10(3): 743-753.
10. Stefania Rizzo, Maria Del Grande, Lucia Manganaro, Andrea Papadia, Filippo Del Grande. Imaging before cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients // *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(1): 133–138.
11. M. Petrillo, G. Vizzielli, F. Fanfani, V. Gallotta, F. Cosentino, V. Chiantera, F. Legge, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. // *Gynecol. Oncol*. 2015; (139): 5-9.
12. Elattar A. et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer // *Cochrane database of systematic reviews*. 2011; 8: 2A.
13. Huo Y.R. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015; 41 (12): 1578-1589.
14. Cardenas-Goicoechea J. et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: systematic review and meta-analysis // *Journal of robotic surgery*. 2019; 13 (1): 23–33.
15. Chi D.S., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) // *Gynecol. Oncol*. 2012; 124: 10–14.
16. Xiao Y. et al. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Surgery in Ovarian Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics Stages IIIc and IV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Gynecologic and obstetric investigation*. 2018; 83 (3): 209-219.
17. Yang L. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome // *PloS one*. 2017; 12 (10): e0186725.
18. Тюляндина А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. <https://www.ronc.ru/upload/iblock/58f/1.-Dissertatsiya-Tyulyandina-A.S.pdf> (дата обращения: 29.11.2019).
19. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer*. 2009; 115 (6): 1234–1244.
20. González MA. et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncology*. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215.
21. Grimm C. et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial. SGO Meeting 2020, Abstract 34.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-21-24

Цитирование: Карачун А. М., Пелипась Ю. В., Асадчая Д. П. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 21–24

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

А. М. Карачун^{1,2}, Ю. В. Пелипась^{1,3}, Д. П. Асадчая^{1,3}

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

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

3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Darya.asadchaya@mail.ru

Резюме: В настоящее время все еще ведутся дискуссии об оптимальном объеме хирургического вмешательства при раке желудка (РЖ), особенно об объеме лимфодиссекции. Гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 является стандартным методом лечения операбельного РЖ. Однако при раннем РЖ без метастазов в лимфатические узлы (ЛУ) гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 может быть избыточной, более того, она может увеличить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность, значительно снизить качество жизни пациентов (QOL). Следовательно, концепция сигнального ЛУ может быть применена при РЖ. Но из-за сложности лимфооттока желудка, по-прежнему, обсуждается множество нерешенных проблем, таких как выбор красителя, метод идентификации и забора ЛУ, а также онкологическая безопасность этой манипуляции. Кроме того, две основные причины ложноотрицательных случаев — «пропуск» метастазов и низкая чувствительность интраоперационной патоморфологической диагностики.

В наше исследование вошло 86 пациентов с ранним РЖ. Сигнальный ЛУ был обнаружен у 73 (84,9%) пациентов. Из 14 (16,3%) пациентов с метастазами в регионарных ЛУ, метастаз в сигнальном ЛУ был обнаружен у 11 (12,8%). У двух больных с «незасветившимися» ЛУ, вероятно, имело место нарушение лимфооттока в следствие блока лимфатических протоков опухолевыми эмболами, что препятствовало распространению красителя. В одном случае (1,2%) имел место ложноотрицательный результат.

Ключевые слова: сигнальный лимфатический узел; рак желудка; навигационная хирургия.

Сокращения: БСЛУ — биопсия сигнальных лимфатических узлов; РЖ — рак желудка; ЛУ — лимфатический узел; ESD — эндоскопическая диссекция в подслизистом слое; ICG — индоцианин зеленый.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время стандартом лечения рака желудка (РЖ) является комплексная терапия, основу которой составляет хирургическое лечение. Оптимальный объем оперативного вмешательства, а в частности объем лимфодиссекции все еще обсуждается. Тем не менее, результаты исследований показали, что частота рецидивов у пациентов с местнораспространенным РЖ после лимфодиссекции D2 была значительно ниже, чем у пациентов после лимфодиссекции D1, что позволило утвердить D2 лимфодиссекцию «золотым стандартом» при лечении операбельного распространенного рака желудка. (10). Известно, что частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) при раннем РЖ составляет 2–20% (1). Другими словами, для большинства пациентов с РЖ на ранней стадии без метастазов в регионарные ЛУ лимфодиссекция

D2 является слишком агрессивной и не обоснованной с онкологической точки зрения, которая увеличивает риск хирургического вмешательства. Принимая во внимание вышесказанное, Японские рекомендации по лечению РЖ допускают ограниченную лимфодиссекцию (D1/D1+) для пациентов с ранним РЖ (4). Более того, концепция сигнального ЛУ постепенно внедряется и при РЖ с целью более точной диагностики состояния регионарных ЛУ, избегая чрезмерно агрессивных хирургических вмешательств, а также для разработки индивидуализированных подходов лечения.

Сигнальный ЛУ определяется как первая «преграда», на которой происходит лимфодренаж от первичной опухоли, а соответственно первое появление опухолевых клеток предполагается именно в этих ЛУ. Состояние сигнального ЛУ может отражать состояние остальных регионарных ЛУ. Это означает, что если сигнальный ЛУ не поражен опухолевыми

Вопросы онкохирургии

клетками, то метастазов в других регионарных ЛУ не будет. В 1960 году Gould и др. впервые описал сигнальные ЛУ при раке околоушных слюнных желез (2). В 1992 году Morton и др. впервые выступил с концепцией сигнального ЛУ и применил ее к меланоме кожи (6). Более того, биопсия сигнального ЛУ в настоящее время играет важную роль в лечении рака молочной железы. Применение концепции сигнального ЛУ при РЖ началось в конце 20 века (6–8). В 1999 году Palaia и др. сообщили о применении биопсии сигнального ЛУ с использованием патентованного синего в качестве красителя у пациентов с РЖ T1-T2 (9). В 2001 году Hiratsuka и др. успешно выполнили биопсию сигнальных ЛУ с применением индоцианина зеленого (ICG) у пациентов с РЖ, а затем оценили ее точность в прогнозировании метастазов в регионарные ЛУ, достигнув высокой чувствительности у пациентов с РЖ T1 (3). В 2002 году Kitagawa и др. применили радиоизотопы (коллоид 99mTc-олова) для обнаружения сигнальных ЛУ при РЖ (5). Наличие или отсутствие метастазов в сигнальных ЛУ было внесено в 6-е издание классификации стадий TNM (AJCC) для РЖ и 14-е издание Японской классификации РЖ (7). Не смотря на успехи в освоении и разработке данной методики, все еще остается много дискуссий по поводу применения концепции сигнальных ЛУ при РЖ.

Система лимфооттока желудка очень сложна, и применение биопсии сигнальных ЛУ при РЖ остается спорным. Многие одноцентровые исследования показали, что частота обнаружения, чувствительность и точность биопсии сигнальных ЛУ для РЖ составляли 55–100%, 40–100% и 70–100% соответственно (12). А для раннего РЖ частота обнаружения и точность картирования сигнальных ЛУ составляли 90–100% и 85–100% соответственно, что является сопоставимым с меланомой и раком молочной железы (11). В 2002 г. Wang и др. сообщили о метаанализе диагностической ценности биопсии сигнальных ЛУ при РЖ (14). Анализ подгрупп показал, что частота обнаружения и чувствительность были выше у пациентов с ранней стадией T и подгрупп, с применением двойного метода контрастирования, подслизистой инъекцией и иммуногистохимическим исследованием образцов. С другой стороны, результаты мета-анализа биопсии сигнального ЛУ, проведенного Ryu и др. показали, что частота обнаружения составила 97,5%, а чувствительность — 87,7%. Дальнейшее исследование показало, что чувствительность метода может зависеть от количества удаленных ЛУ и было рекомендовано удалять как минимум 4 ЛУ во время биопсии сигнального ЛУ или использовать метод диссекции сигнального лимфатического бассейна (13).

В настоящее время существует несколько многоцентровых проспективных исследований биопсии сигнального ЛУ при РЖ, в основном из Кореи и Японии. В 2004 году Японская группа клинической онкологии (JCOG) провела многоцентровое проспективное исследование (JCOG0302), в котором оценивалась чувствительность биопсии сигнального ЛУ при РЖ T1. В исследование были включены пациенты без показаний к эндоскопической резекции.

В качестве красителя использовался ICG и статус сигнальных ЛУ определялся с помощью интраоперационного исследования замороженных срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Однако, это исследование было приостановлено из-за высокого уровня ложноотрицательных результатов (46,4%), что в основном объяснялось ненадежностью интраоперационного одноплоскостного морфологического исследования (8).

Таким образом, требуется больше доказательств, для того чтобы активно внедрять в клиническую практику применение биопсии сигнального ЛУ при раннем РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 86 пациентов с ранним РЖ, прооперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2015 по 2020 годы.

Критериями включения явились ранние опухоли желудка с промежуточным риском регионарного лимфогенного метастазирования в тех случаях, когда выполнение эндоскопической диссекции в подслизистом слое было технически возможно. К опухолям с промежуточным риском регионарного лимфогенного метастазирования относили внутрислизистые неизъязвленные дифференцированные опухоли диаметром более 2 см, внутрислизистые дифференцированные опухоли с изъязвлениями диаметром до 3 см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой на глубину до 500 мкм (pT1sm1) размерами до 3 см; недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления диаметром до 2 см. Критериями невключения в исследование являлись пациенты, которым эндоскопическая резекция была показана по абсолютным показаниям и пациенты с клинически определяемых метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным компьютерной томографии и эндосонографии. Ни один из пациентов не получал неоадьювантной терапии. Предоперационное обследование больных включало в себя гастроскопию с биопсией и морфологическим исследованием биоптатов, эндосонографию и компьютерную томографию груди и живота с внутривенным контрастированием и пневмогастрографией.

В группу исследуемых пациентов вошли 40 мужчин и 46 женщин в возрасте от 26 до 83 лет (средний возраст 61 14,2 года).

По результатам эндоскопического исследования и КТ-пневмогастрографии, опухоль располагалась в верхней трети желудка у 16 (18,6%) пациентов, в средней трети желудка у 21 (24,4%) пациентов и в нижней трети желудка у 49 (57%) пациентов.

По данным эндосонографии и компьютерной томографии, глубина инвазии T1a была у 64 (74,4%) пациентов, T1b у 22 (25,6%) пациентов. Средний диаметр опухоли составил 29,56 мм (от 6 до 70 мм). Опухоль с изъязвлением была диагностирована у 14 (16,3%) пациентов.

По данным морфологическом исследовании биоптатов опухоли желудка, у 62 (72%) пациентов верифици-

рована аденокарцинома: высокодифференцированная аденокарцинома у 32 (37,2%) пациентов, умеренно дифференцированная аденокарцинома у 21 (24,4%) пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома у 9 (10,5%) пациентов. У 24 (27,9%) больных был верифицирован перстневидноклеточный рак.

Ни у одного пациента по результатам предоперационного обследования не было данных о метастатическом поражении регионарных ЛУ (клиническая стадия — cN0 согласно TNM классификации злокачественных опухолей. 8-е издание).

Больные случайным образом были разделены на две группы: дистальная субтотальная резекция желудка/гастрэктомия с биопсией сигнального ЛУ и лимфодиссекцией в объеме D1+/D2 была выполнена 16 пациентам. В группу больных, которым было выполнено эндоскопическое удаление опухоли методом диссекции в подслизистом слое с лапароскопической биопсией сигнального лимфатического бассейна вошли 70 пациентов.

В качестве красителя использовался индоцианин зеленый-ПУЛЬСИОН (ICG-PULSION, Германия). Флуоресцентную визуализацию ICG проводили в режиме реального времени с использованием операционного лапароскопа VISERA ELITE system by Olympus (Япония) либо KARL STORZ Endoscopic NIR/ICG Fluorescence Imaging System (Германия) с фильтром, используемым для фильтрации света с длиной волны ниже 820 нм.

Первый «засветившийся» лимфатический узел считался сигнальным и удалялся единым блоком с жировой клетчаткой и лимфатическими узлами соответствующего лимфатического бассейна.

Выполнялось плановое патоморфологическое исследование операционного материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 86 пациентов, включенных в исследование, свечение сигнальных ЛУ отмечено у 83 больных. У 3 пациентов из группы ESD+биопсия сигнального ЛУ не отмечено распространение ICG по лимфатическим протокам. Биопсия сигнального ЛУ этим пациентам не выполнялась. У одного из этих больных по результатам патоморфологического исследования операционного материала верифицирована высокодифференцированная внутрислизистая опухоль. Пациент находится под динамическим наблюдением в течение трех лет без признаков прогрессирования. Двум пациентам вторым этапом лечения была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка и гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При патоморфологическом исследовании лимфатического коллектора желудка выявлены метастазы в лимфатических узлах и опухолевые эмболы в лимфатических протоках, что, вероятнее всего, явилось причиной отсутствия распространения красителя по лимфатическим протокам.

С целью изучения закономерностей лимфооттока при РЖ нами были исследованы взаимосвязи между лока-

лизацией опухоли и сигнального ЛУ. Так из 16 (18,6%) пациентов с опухолями, локализующимися в верхней трети желудка сигнальный ЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии в 12 (75%) случаев, в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии в 1 (8,3%) случае и в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии в 2 (16,7%) случаях. У 21 (24,4%) пациента с опухолью в средней трети желудка сигнальный ЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии в 8 случаях (38,1%), в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии в 9 случаях (42,9%), в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии в 4 случаях (19%). У 16 (32,6%) из 49 пациентов, у которых опухоль локализовалась в нижней трети желудка сигнальный ЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии, у 2 пациентов (4,1%), в бассейне правой желудочной артерии, у 20 пациента (40,8%) в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии, у 9 пациентов (18,4%), в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии у 16 пациентов (47%).

По крайней мере один СЛУ был обнаружен у 73 (84,9%) пациентов. Среднее число обнаруженных СЛУ составляло 7,08 (от 1 до 19 лимфатических узлов). Среднее время до начала «свечения» ЛУ составило 3,52 минут. Все СЛУ, обнаруженные с помощью флуоресцентной визуализации ICG, не были четко видны в белом свете и не могли быть определены как сигнальные ЛУ при исследовании невооруженным глазом.

Таким образом, из 14 (16,3%) пациентов с метастазами в регионарных ЛУ, метастаз в сигнальном ЛУ был обнаружен у 11 (12,8%) пациентов. У двух больных с «не засветившимися» ЛУ, вероятно, имело место нарушение лимфооттока в следствие блока лимфатических протоков опухолевыми эмболами, что препятствовало распространению красителя. В одном случае (1,2%) имел место ложноотрицательный результат.

Чувствительность метода составила 78,8%.

В представленном исследовании не было пациентов с осложнениями или побочными явлениями, связанными с введением индоцианина зеленого.

ВЫВОДЫ

Чтобы улучшить качество жизни пациентов и обеспечить индивидуализированное лечение, концепция сигнального ЛУ узла постепенно внедряется в клиническую практику для больных РЖ. Однако из-за сложности лимфооттока желудка многие проблемы еще предстоит решить. Во-первых, двойные методы контрастирования являются наиболее эффективными, но продолжают развиваться красителя, который будет сочетать в себе все преимущества двойного метода. Во-вторых, хотя биопсия сигнального лимфатического бассейна может эффективно повысить чувствительность обнаружения сигнальных ЛУ и снизить частоту ложноотрицательных результатов, это всего лишь компромисс в отношении «пропуска» метаста-

Вопросы онкохирургии

зов. В-третьих, необходима разработка точного и быстрого интраоперационного морфологического исследования ЛУ. Кроме того, еще предстоит изучить онкологическую безопасность применения метода биопсии сигнального ЛУ при РЖ.

В настоящее время следует признать методику биопсии сигнального ЛУ при раннем РЖ несовершенной, но перспективной и требующей дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3: 219–225, 2000.
2. Gould EA, Winship T, Philbin PH and Kerr HH: Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer* 13: 77–78, 1960.
3. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al: Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129: 335–340, 2001.
4. Japanese Gastric Cancer A: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 20: 1–19, 2017.
5. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y and Kitajima M: Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 89: 604–608, 2002.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative ymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392–399, 1992.
7. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al: Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* 20: 5685–5693, 2014.
8. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al: High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 17: 316–323, 2014.
9. Palaia R, Cremona F, Delrio P, Izzo F, Ruffolo F and Parisi V: Sentinel node biopsy in gastric cancer. *J Chemother* 11: 230–231, 1999.
10. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M and van de Velde CJ: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11: 439–449, 2010.
11. Takeuchi H and Kitagawa Y: Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg* 30: 104–111, 2013.
12. Takeuchi H and Kitagawa Y: Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Cancer J* 21: 21–24, 2015.
13. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al: Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 104: 578–584, 2011.
14. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ and Liu JL: Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 19: 1541–1550, 2012.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-25-29

Цитирование: Шатова Ю.С., Максимова Н.А., Ващенко Л.Н., Шевченко Н.А.. Возможности использования перемещенных перфорантных лоскутов (LICAP/LTAP и AIAP/MICAP) в онкопластической хирургии рака молочной железы (обзор литературы). Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 25–29

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ПЕРФОРАНТНЫХ ЛОСКУТОВ (LICAP/LTAP И AIAP/MICAP) В ОНКОПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.С. Шатова, Н.А. Максимова, Л.Н. Ващенко, Н.А. Шевченко

ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Онкологии МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: shat5@rambler.ru

Резюме: На современном этапе органосохраняющее и функционально-щадящее хирургическое лечение рака молочной железы является приоритетным. Внедрение в клиническую практику различных онкопластических резекций позволило расширить группу больных, которым можно выполнить органосохраняющую операцию при этом достигнув хорошего эстетического результата и повысить онкологическую безопасность. Для восполнения объема и реконструкции молочной железы относительно недавно начали применять перемещенные перфорантные лоскуты передней грудной стенки, ранее широко используемые в реконструктивно-пластической хирургии для закрытия дефектов верхней половины туловища. В статье приведен обзор актуальной на данную тему литературы, отражающий возможности методики, ее достоинства и недостатки. Описаны возможные варианты локальных перфорантных лоскутов, особенности их анатомии и практического использования.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкопластические резекции молочной железы, перфорантные лоскуты (ICAP, TDAP, LICAP, LTAP, AIAP, MICAP), органосохраняющее лечение рака молочной железы, реконструкция молочной железы.

Органосохраняющее и функционально-щадящее лечение рака молочной железы (РМЖ) на современном этапе является приоритетным, вне зависимости от биологических характеристик опухоли [1]. Клинические рекомендации во всем мире относительно выбора тактики хирургического лечения больных РМЖ звучат приблизительно одинаково. В первую очередь рассматривается возможность выполнения органосохраняющей операции, а при невозможности выполнения таковой по онкологическим позициям или при невозможности достичь достойного эстетического результата — мастэктомия с одномоментной/отсроченной реконструкцией. В последние годы ситуация изменилась кардинальным образом ввиду внедрения в клиническую практику различных онкопластических резекций [2; 3], что позволило расширить группу больных, которым можно выполнить органосохраняющую операцию при этом достигнув хорошего эстетического результата [4] и повысить онкологическую безопасность [5; 6]. Одним из таких вариантов, является применение локальных лоскутов, перемещенных с передней грудной стенки [7]. Данные лоскуты применяются в реконструктивно-пластической хирургии для закрытия дефектов верхней половины туловища достаточно давно [8]. Однако для частичной реконструкции молочной железы стали применяться относительно недавно, после опубликования работ по изучению их ана-

томо-физиологических особенностей [9]. При этом для кровоснабжения лоскута могут использовать различные перфоранты [10], что находит терминологическое отражение в названии лоскута [11]. Учитывая, что применение этих лоскутов позволяет восстановить объем молочной железы, утраченной в ходе резекции, то их применение наиболее обоснованно именно при малом/среднем объеме молочных желез [12; 13; 14; 15]. При возможности сохранения кожного проекционного лоскута предпочтительным является применение перфорантных лоскутов на межреберных перфорантных артериях (ICAP) [16; 17]. Методика отвечает требованиям, так называемой «невидимой хирургии» [18]. Для разметки перфорантов, возможных к использованию, большинство авторов рекомендует УЗИ с Допплером [18, 19, 20], в том числе интраоперационно [21], но возможно использование и компьютерной томографии/MPT с контрастированием [22].

TDAP-лоскут получает питание от вертикальной или горизонтальной ветвей торако-дорзальной артерии. Hamdi M. с соавт. (2008) привел результаты успешного использования подобных лоскутов у 99 больных [23]. Однако авторами отмечена анатомическая нестабильность данного перфоранта, что в ряде случаев может потребовать переход на вариант TDAP-MS. Наряду с этим с этим TDAP — лоскут имеет несомненное преимущество по сравнению

Вопросы онкохирургии

со стандартным торакодорзальным лоскутом поскольку при его применении не страдает функция широчайшей мышцы спины, образуется небольшой дефект донорской зоны с минимальным риском формирования серомы, существенно ниже уровень послеоперационной боли и короче длительность пребывания больной в стационаре [24]. Более того, в литературе имеются данные о небольшом количестве применения TDAP-лоскута для полной реконструкции молочной железы малого/среднего объема [25]. Анатомические особенности лоскутов на перфорантах, отходящих от торако-дорзальной артерии, довольно хорошо изучены [26]. Преимуществом является возможность забора достаточно большого объема тканей, достаточная ротационная способность и возможность комбинации его с LICAP-лоскутом для улучшения его перфузии [27, 28]. Описанные выше достоинства, позволяют закрыть не только дефект молочной железы, образовавшийся после удаления опухоли, но и подкрыльцовой области после аксиллярной лимфодиссекции [29]. Тем не менее удаленность перфоранта от образовавшегося дефекта молочной железы и соответственно, необходимость получения достаточно длинной питающей ножки, заставляет выделять мышечную часть перфоранта на существенном продолжении, зачастую вплоть до соединения торакодорзальной артерии и вены, что повышает частоту послеоперационных осложнений [15].

Помимо лоскутов, получающих питание от торакодорзальной артерии, в хирургии молочной железы широко применяются ICAP-лоскуты на межреберных перфорантах. Еще в 2012 году J. Yang с соавторами представили результаты применения данной техники у 17 больных [30]. При этом могут быть использованы различные перфоранты. Предпочтение следует отдавать ближайшему к сформированному дефекту молочной железы перфоранту с целью полного его перемещения [31].

LICAP — лоскут. Перфорант имеет достаточно стабильное анатомическое расположение в 5–8 межреберном промежутке, 0,8–3,5 см от переднего края широчайшей мышцы спины [32; 33]. Достоинствами лоскута являются адекватная длина питающей ножки, возможность ротации лоскута на 180° без натяжения [34; 35] и отсутствие необходимости диссекции перфоранта в межреберном промежутке [36]. Кроме того, в большинстве случаев формирование и перемещение лоскута возможно без интраоперационного изменения положения больной [37]. Немаловажным является возможность его использования в тех ситуациях, когда предшествующая операция на аксиллярной области или грудной стенке привела к повреждению торакодорзальных сосудов, что делает LD и TDAP-лоскуты непригодными для применения. Тем не менее длина ножки позволяет замещать дефекты только латеральных квадрантов [38; 33; 39]. Длина лоскута напрямую зависит от дефекта, образовавшегося в молочной железе после резекции. И, в ряде случаев, латеральный край лоскута при необходимости может достигать задней подмышечной и даже подлопаточной линии [16].

Достаточно близок по анатомии и своим характеристикам **LTAP-лоскут**, получающий кровоснабжение из латеральной грудной артерии. Необходимые перфоранты определяются в 3–4 межреберных промежутках в среднем в 2 см от латерального края молочной железы [26]. Преимущества: возможность большей мобилизации (ротационная способность лоскута до 90° и возможность комбинации лоскутов для лучшего кровоснабжения, в частности с LICAP-лоскутом [10]. С другой стороны, по нашему мнению, и мнению многих других авторов LTAP-лоскут является более предпочтительным по сравнению с TDAP-лоскутом, поскольку расстояние от перфоранта до дефекта в молочной железе не требует его выделения на большом протяжении, что минимизирует осложнения [34].

Лоскуты на перфоранте внутренней грудной артерии также достаточно хорошо изучены и являются анатомически достаточно стабильными. Исследование на трупах показало, что его средний диаметр 1.0 ± 0.4 мм, средняя длина 51.8 ± 16.1 мм, а среднее расстояние между ним и краем грудины — 7 ± 1.4 мм [40]. IMAP-лоскуты позволяют компенсировать дефект молочных желез в нижних и верхне-внутреннем отделах [9]. Преимуществом этих лоскутов является расположение донорской зоны ниже субмаммарной складки, что позволяет расположить рубец в ней. При этом в зависимости от возможности сохранения кожного проекционного лоскута, выкроенный кожно-жировой лоскут может быть полностью или частично деэпидермизирован. Несмотря на то, что речь идет об одной из наиболее сложных локализаций для замещения дефекта молочной железы, авторами представлены хорошие эстетические результаты [41].

Большинство авторов предпочитают использовать перемещенные перфорантные лоскуты для одноэтапной реконструкции. Однако, описаны методики и 2х-этапного подхода [42]. Кроме того, в литературе представлен опыт использования различных локальных перфорантных лоскутов у больных с неудовлетворительными эстетическими результатами после ранее проведенного комплексного лечения, включающего органосохраняющую операцию и лучевую терапию [21].

Все авторы отмечают незначительную частоту осложнений при использовании локальных перемещенных перфорантных лоскутов. «Чистота» краев резекции является общей проблемой для всех ОСО операций и по данным литературы отмечается в 10% — 11,5% случаев, жировой некроз — 3,3–7,5% [42; 43; 21], частичный некроз САК — 3,3% [21], диастаз краев раны — 12% [15]. Однако, есть и опыт отдельных хирургов, свидетельствующий о более высокой частоте «положительных» краев резекции [44]. Кроме того, на частоту послеоперационных осложнений, в частности на частоту жирового некроза оказывает влияние и техника перемещения лоскута. Некоторые авторы считают, что поворотное перемещение лоскута более предпочтительно по сравнению с пропеллерным методом, так как не подразумевает столь тщательное скелетирование перфоранта и не вызывает его сдавления вследствие перекута [15].

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе выполнение органосохраняющей операции преследует следующие цели: достижение «чистых» краев резекции, сохранение формы молочной железы, оптимальное расположение рубца и, выполнение операции на контрлатеральной молочной железе при необходимости для достижения симметрии. И по данным литературы, и по нашему опыту, «volume replacement» онкопластические резекции являются перспективной опцией для органосохраняющего лечения у больных с малым/средним объемом молочных желез позволяющей избежать мастэктомии и, соответственно, необходимости реконструкции молочной железы [45]. К недостаткам техники можно отнести необходимость проведения лучевой терапии, невозможность улучшить первоначальное состояние молочных желез и ограничение по замещаемому объему [46]. Последняя проблема может быть решена путем добавления липофиллинга на втором этапе [21]. Однако, данные литературы, о применении данной техники на сегодняшний момент носят разрозненный характер. Не определены четко показания или противопоказания к использованию того или иного лоскута в зависимости от расположения опухоли, объема удаляемых тканей, необходимой длины питающей ножки, степени необходимой ротации и перемещения лоскута, состояния донорской зоны, исходного состояния молочных желез и перфорантов, предполагаемых к использованию. Кроме того, даже при использовании одного перфоранта, каждый раз моделирование лоскута может отличаться в зависимости от клинической ситуации. Высокая вариабельность исходного состояния молочной железы, расположения опухоли в молочной железе и анатомических особенностей перфорантов подразумевает индивидуальный подход и к формированию лоскута. Собственный опыт выполнения демонстрирует высокую эффективность данной методики по сравнению с другими вариантами операций у больных с малым/средним объемом молочных желез. Основным недостатком стандартно применяемой радикальной резекции и лампэктомии с БСЛУ/лимфаденэктомией у больных с малым/средним объемом молочных желез являются: удаление более 20% ткани молочной железы, что приводит к неудовлетворительному эстетическому результату, оказывающему крайне негативное влияние на качество жизни больной и относительно высокий риск «+» краев резекции, что влияет на онкологическую безопасность операции. Применение алломатериалов для одномоментной реконструкции сопряжено с повышением риска осложнений на фоне проведения лучевой терапии, частой необходимостью выполнения симметризирующих операций. Реконструкция свободными перфорантными лоскутами достаточно сложна в техническом плане и несопоставима по частоте и степени выраженности послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

Использование локальных перемещенных перфорантных лоскутов для восполнения дефекта молочной железы после ее резекции является малотравматичным, относительно простым методом, при котором соблюдается принцип «невидимой» хирургии, сшиваются однородные ткани и не требуются симметризирующие операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuznetsov O.I., Frantsiyants E.M., Bandochkina V.A., Shatova Yu.S., Komarova E.F., Vereskuhnova M.I., Kuchkina L.P. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 7–3. С. 560–564. /Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandochkina V.A., Shatova Y.S., Komarova E.F., Vereskuhnova M.I., Kuchkina L.P. The sex hormone's and prolactin's level in the tissue of breast cancer among the patients of different age. *Fundamental-research*. 2013. № 7–3. p. 560–564.
2. Clough K.B., Kaufman G.J., Nos C., Buccimazza I., Sarfati M. Improving Breast Cancer Surgery: A Classification and Quadrant per Quadrant Atlas for Oncoplastic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:1375–1391. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0792-y>
3. Clough KB, Lewis JS, Couturand B, Fitoussi A, Nac S, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237:26e34.
4. Behluli I. et al. Oncoplastic breast surgery versus conventional breast-conserving surgery: a comparative retrospective study. *ANZ Journal of Surgery*. 89 (10):1236–1241, OCTOBER 2019. DOI: 10.1111/ans. 15245
5. Losken A., Dugal C., Styblo T. et al. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann. Plast Surg* 2014; 72: pp. 145–149.
6. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, et al: Oncoplastic breast-conserving surgery for tumors larger than 2 centimeters: is it oncologically safe? A matched-cohort analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: pp. 1852–1859
7. Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А. Торакоэпигастральный лоскут для реконструкции молочной железы при раке. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11 (4):35–38. [Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Rasskazova E.A. Thoraco-epigastric flap for breast reconstruction in cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2015;11 (4):35–38. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-35-38>
8. J. Esser. *Biological or artery flaps of the face Institut Esser de Chirurgie Structrice, Monaco (1931)*
9. Hamdi M., Van Landuyt K., de Frene B., Roche N., Blondeel P., Monstrey S. The versatility of the inter-costal artery perforator (ICAP) flaps. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2006;59 (6):644–652. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.01.006>
10. Macmillan R.D., McCulley S.J. *Breast Surgery: A companion to specialist surgical practice*. 2019: 105–121.

Вопросы онкохирургии

11. Blondeel, Ph. N., Koen H. I. Van Landuyt, Monstrey S. J. M., Hamdi M. et al., The «Gent» Consensus on Perforator Flap Terminology: Preliminary Definitions () SURGERY PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE, Vol. 112, No. 5: 1378–1383; quiz 1383, 1516; discussion 1384–1387.
12. Munhoz A. M., Montag E., Arruda E., Pellarin L., Filassi J. R., Piato J. R., et al. Assessment of immediate conservative breast surgery reconstruction: a classification system of defects revisited and an algorithm for selecting the appropriate technique. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121 (3):716–727. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000299295.74100.fa>
13. Clough K., Kroll S., Audretsch W. An Approach to the Repair of Partial Mastectomy Defects. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1999;104 (2):409–420. <https://doi.org/10.1097/00006534-199908000-00014>
14. Meshulam-Derazon S, Kaufman T, Grubstein A, Ad-El D. Chest Wall-Based Flap for Repairing Partial Mastectomy Defects: A Multipurpose Flap. *Ann Plast Surg*. 2018 Sep;81 (3):284–289. doi: 10.1097/SAP.0000000000001490.
15. Kim J. B., Kim D. K., Lee J. W., Choi K. Y., Chung H. Y., Cho B. C., Park H. Y., Lee J. Y. and Yang J. D. The usefulness of pedicled perforator flap in partial breast reconstruction after breast conserving surgery in Korean women. *Arch Plast Surg*. 2018 Jan; 45 (1): 29–36. doi: 10.5999/aps.2017.01200
16. Munhoz A. M., Montag E., Arruda E., Brasil J. A., Aldrighi J. M., Gemperli R., Filassi J. R., Ferreira M. C. Immediate conservative breast surgery reconstruction with perforator flaps: New challenges in the era of partial mastectomy reconstruction? *The Breast*. 2011;20 (3):233–240. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.01.001>
17. Zhygulin A., Palytsia V., Vinnytska D., Nediichev V. «Invisible surgery» — concept of oncoplastic breast conserving surgery for selected patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45 (2):e38. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.162>
18. Hamdi M., Van Thielen J. Pedicled and free flaps in oncoplastic surgery. *Plastic Surgery: Volume 5: Breast*, 23.3, 442–457. 2018
19. Gunnarsson G. L., Holm J., Duus N., Børsen-Rindom M., Tos T., Bille C., Hölmich L., Sørensen J. A. u Thomsen J. B. Propeller TAP flap breast reconstruction: A simplified surgical technique. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2018-10-01, Том 71, Выпуск 10, Страницы 1424–1431.
20. Максимова Н. А., Пржедецкий Ю. В., Хохлова О. В., Позднякова В. В., Ильченко М. Г., Максимова М. И. Ультразвуковое исследование при планировании операций по поводу меланомы кожи конечностей. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18 (1):95–102. [Maksimova N. A., Przhedetsky Yu. V., Khokhlova O. V., Pozdnyakova V. V., Ilchenko M. G., Maksimova M. I. Ultrasound scan in planning surgery for cutaneous melanoma of the extremities. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2019;18 (1):95–102. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-95-102>
21. Youssif S., Hassan Y., Tohamy A., Eid S., Ashour T., Malahias M. and Khalil H. Pedicled local flaps: a reliable reconstructive tool for partial breast defects. *Gland Surg*. 2019 Oct; 8 (5): 527–536. doi: 10.21037/gS.2019.09.06
22. Kim J. B, Eom J. R., Lee J. W., Lee J., Park H. Y., Yang J. D. Utility of Two Surgical Techniques Using a Lateral Intercostal Artery Perforator Flap after Breast-Conserving Surgery: A Single-Center Retrospective Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*: March 2019 — Volume 143 — Issue 3 — p 477e–487e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005374
23. Hamdi M. D., Van Landuyt, Koenraad, Hijjawi, J. B. M. D.; Roche, Nathalie M. D.; Blondeel, Phillip M. D., Ph. D.; Monstrey, Stan M. D., Ph. D. Surgical Technique in Pedicled Thoracodorsal Artery Perforator Flaps: A Clinical Experience with 99 Patients *Plastic and Reconstructive Surgery*: May 2008 — Volume 121 — Issue 5 — p 1632–1641 doi: 10.1097/PRS.0b013e31816c3bfa
24. Jaume Masia u Jordi Riba Vilchez. Local Flap Techniques for Oncoplastic Breast Reconstruction. *Oncoplastic Surgery of the Breast*, Second Edition, © 2020, Elsevier Limited, 10, 66–78
25. Santanelli F.; Longo B., Germano S. et al. Total Breast Reconstruction Using the Thoracodorsal Artery Perforator Flap without Implant. *Plastic and Reconstructive Surgery*: February 2014 — Volume 133 — Issue 2 — p 251–254. doi: 10.1097/01.prs.0000436843.15494.ad
26. McCulley S. J., Schaverien M. V., Tan V. K., et al. Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2015; 68 (5): 686–691. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.01.008>
27. Hamdi M. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. *The Breast*. 2013;22 (S2):S100–S105. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.019>
28. Hamdi M. Giunta G. Partial Breast Reconstruction With Flaps. *Atlas of Reconstructive Breast Surgery*, 15, 173–188.
29. Yamamoto M., Yano T., Shimizu D., Yokoyama A., Ito O. L-positioned Perforator Propeller Flap for Partial Breast Reconstruction with Axillary Dead Space. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Jun; 4 (6): e762. doi: 10.1097/GOX.0000000000000789
30. J. Yang, J. Lee, J. Lee, K. Nam, W. Kim, J. Jung, H. Park, Y. Lee. Partial Breast Reconstruction Using Intercostal Artery Perforator Flap (ICAP) in Breast Cancer Patients. *European Journal of Cancer*, Volume 48, Supplement 1, March 2012, Pages S214–S215
31. Carrasco Lopez C., Julian Ibanez J. F., Vil a J., et. al.: Anterior intercostal artery perforator flap in immediate breast reconstruction: anatomical study and clinical application. *Microsurgery* 2017; 00: pp. 1–8.
32. Losken A. and Hamdi M.: Partial breast reconstruction: current perspectives. *Plast Reconstr Surg* 2009, 124: pp. 722–736.
33. Hamdi M., Spano A., Landuyt K., et al. The Lateral Intercostal Artery Perforators: Anatomical Study and Clinical Application in Breast Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121 (2):389–396. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000298317.65296.cf>
34. Hamdi M., Van Landuyt K., Monstrey S., Blondeel P. Pedicled perforator flaps in breast reconstruction: a new concept. *British Journal of Plastic Surgery*. 2004;57 (6):531–539. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2004.04.015>
35. Carolyn Kerrigan; Rollin Daniel; Carolyn Kerrigan. The Intercostal Flap: an Anatomical and Hemodynamic Approach. *Annals of Plastic Surgery*. 2 (5):411–421, MAY 1979

36. Hamdi M., Wolfli J., Van Landuyt K. *Partial Mastectomy Reconstruction. Clinics in Plastic Surgery*, 2007-01-01, Том 34, Выпуск 1, Страницы 51–62. doi:10.1016/j.cps.2006.11.007
37. Meybodi F. et al. *The Modified Lateral Intercostal Artery Perforator Flap. Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7: e2066; doi: 10.1097
38. Macmillan R.D., Carstensen L., Tan V., et al. *Local perforator flaps in oncoplastic breast conserving surgery: Nottingham's experience. In: Losken A., Hamdi M. (eds). Partial breast reconstruction: techniques in oncoplastic surgery. Quality Medical Publishing, 2017.*
39. Bhattacharya S., Bhagia S.P., Bhatnagar S.K., Aabdi S.M., Chandra R. *The anatomical basis of the lateral thoracic flap. European Journal of Plastic Surgery*. 1990;13 (6):238–240.
40. Gillis J., Prasad V. and Morris S. *Three-Dimensional Analysis of the Internal Mammary Artery Perforator Flap. Plastic and Reconstructive Surgery*. 128 (5):419e — 426e, NOVEMBER 2011. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31822b7541.
41. Van Huizum M.A., Hage J.J., Oldenburg H.A., and Hoornweg M.J. *Internal Mammary Artery Perforator Flap for Immediate Volume Replacement Following Wide Local Excision of Breast Cancer. Arch Plast Surg*. 2017 Nov; 44 (6): 502–508. doi: 10.5999/aps.2016.00458
42. Roy P.G. *One-stage vs. two-stage approach for partial breast reconstruction with lateral chest wall perforator flaps. Cancer Treatment and Research Communications*, 2016-01-01, Том 9, Страницы 56–61.
43. Merh R., Devalia H. u Dani M. *Pedicled perforator flaps (LICAP, MICAP) are safe and economical alternatives to mastectomy and complex reconstruction in a select group of patients. European Journal of Surgical Oncology*, 2019-05-01, Том 45, Выпуск 5, Страницы 880–880.
44. Patel A., Ezepeue O. u Mathew J. *Short Term Outcome of Partial Breast Reconstruction With Local Perforator Flaps. European Journal of Surgical Oncology*, 2019-11-01, Том 45, Выпуск 11, Страницы 2220–2220.
45. Шатова Ю.С. Ващенко Л.Н., Максимова Н.А., Черникова Е.Н., Ратиева А.С. *Онкопластические резекции с использованием перемещенных перфорантных лоскутов у пациентов с раком молочной железы и малым/средним объемом молочных желез. Казанский медицинский журнал* 2020, Т. 101, № 1, стр. 119–123. // Shatova Yu.S., Vashchenko L.N., Maksimova N.A. *Oncoplastic resection with trasferred perforator flaps for breast cancer patients with small/moderate volume breasts. Kazan medical journal*. 101 (1): 119–123. DOI: 10.17816/KMJ2020–119.
46. Schaverien M.V., Kuerer H.M., Caudle A.S., Smith B.D., Hwang R.F., Robb G.L. *Outcomes of Volume Replacement Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Using Chest Wall Perforator Flaps: Comparison with Volume Displacement Oncoplastic Surgery and Total Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg*. 2020 Jul; 146 (1):14–27. doi: 10.1097/PRS.0000000000006911.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-30-38

Цитирование: Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Терещенко И.В., Ключникова И.А.. Бактериальные возбудители инфекций у онкологических больных: куда мы движемся? Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 30–38

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: КУДА МЫ ДВИЖЕМСЯ?

И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹, В.В. Агинова², Н.В. Дмитриева¹, И.В. Терещенко¹, И.А. Ключникова¹

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

2. ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж №6», Москва, Россия

Для корреспонденции: irinapet@list.ru

Резюме: В работе обсуждается проблема бактериальных инфекций, вызывающих осложнения у онкологических больных. Продемонстрированы данные, полученные в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ о частоте выявления резистентных грамотрицательных и грамположительных бактерий из биоматериалов от больных клиники. Приводятся данные исследований механизмов резистентности, которые проводились на молекулярно-генетическом уровне. Отмечено относительное увеличение доли грамположительных микроорганизмов, в частности, коагулазонегативных стафилококков. Резистентность стафилококков обусловлена наличием генов *mecA*. В то же время ген резистентности к антибиотикам *cfr* отсутствует. Однако, выявленная у коагулазонегативных стафилококков мутация 23SrRNA свидетельствует о формировании резистентности. Среди мультирезистентных грамотрицательных микроорганизмов преобладают *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. 88,2% изолятов клебсиелл имеют гены продукции сериновых карбапенемаз OXA-48. 46,7% изолятов синегнойных палочек имеют гены продукции металло-β-лактамаз VIM. 97,1% изолятов *Acinetobacter baumannii* имеют гены продукции сериновых карбапенемаз OXA-23. В большинстве случаев продукция карбапенемаз сопутствовал механизму нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку. Знание механизмов резистентности основных возбудителей инфекции дает возможность врачу выбирать оптимальные комбинации антибиотиков. Увеличение разнообразия выделяемых от больных бактериальных микроорганизмов косвенно говорит о возможности появления новых резистентных возбудителей, таких как *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* и др. Также возможен рост числа резистентных штаммов среди обычно чувствительных возбудителей — кишечной палочки, энтеробактеров и протеев.

Ключевые слова: резистентные бактерии, онкологические больные, молекулярно-генетические механизмы резистентности

Наличие онкологического заболевания является независимым фактором риска развития инфекций у онкологических больных. Высокой частоте инфекций способствует снижение иммунитета в результате опухолевого заболевания и проводимого лечения, наличие осложнений течения опухолевого процесса (свищи, стриктуры), осложнений лечения (нейтропения, фебрильная нейтропения), выполнение расширенных и комбинированных операций, различных инвазивных манипуляций, установка инородных материалов (эндопротезов, сеток, стентов) и др. [1–7].

Бактериальные инфекции — наиболее частая причина инфекционных осложнений у онкологических больных. В отличие от инвазивных грибковых и вирусных инфекций, которые достаточно редко встречаются у больных солидными опухолями, бактериальные инфекции существенно осложняют лечение как пациентов с солидными новообразованиями, так и онкогематологических больных.

Обращает на себя внимание, что длительное время в спектре возбудителей бактериальных инфекций преобладали грамотрицательные микроорганизмы, однако по данным ежегодного микробиологического мониторинга в последние годы существенно возрос процент грамположительных микроорганизмов (табл. 1).

Так, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, являвшиеся в течение целого ряда лет (с 2010 по 2016 гг.) ведущими возбудителями в клинике, сдают свои позиции. Так, в 2016 г. доля *K. pneumoniae* среди всех выделенных микроорганизмов составляла 18,8%, а в 2020–9,0%. Отмечено также уменьшение доли синегнойных палочек с 8,8% до 4,5%. Наиболее драматическое снижение мы наблюдали в отношении *A. baumannii* — с 12,5% до 0,8%. Параллельно с этим наблюдается некоторое увеличение относительного количества выделенных коагулазонегативных стафилококков: *Staphylococcus epidermidis* (максимально до 16,7% в 2018 г.), *Staphylococcus hominis*

(максимально 7,1% в 2018 году), *Enterococcus faecalis* (максимально 7,6% в 2019 году), однако их доля, как и доля других грамположительных микроорганизмов, значительно колеблется год от года (Петухова И.Н., неопубликованные данные).

Важнейшее значение имеет не только и не столько относительная частота выделения того или иного микроорганизма, сколько абсолютное и процентное количество выделенных резистентных штаммов. Так, несмотря на увеличение доли *E. coli* среди всех выделенных микроорганизмов, большая ее часть представлена чувствительными к антибиотикам штаммами (табл. 1).

В данной работе мы сосредоточимся на резистентных к антибиотикам бактериях, которые представляют собой одну из важнейших причин неэффективности антибактериальной терапии, и представим результаты исследований, проведенных в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ микробиологическими и молекулярно-генетическими методами в последние несколько лет.

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Как уже было сказано выше, в последнее время отмечается нарастание количества грамположительных возбудителей, выделенных при инфекционных осложнениях у различных групп онкологических пациентов. В значительной степени это обусловлено тем, что в течение длительного периода времени в клинике использовались преимущественно антибиотики, обладающие активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (в частности — цефалоспорины, карбапенемы), что способствовало селекции грамположительной микрофлоры, не чувствительной к этим антибиотикам [8–9].

Наиболее часто выделяемыми грамположительными микроорганизмами являются стафилококки и энтерококки. Стрептококки регистрируются достаточно редко, причем

Таблица 1. Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных от онкологических и онкогематологических больных с инфекционными осложнениями в 2016–20 гг.

| N | 2016 г. N=1581 | 2017 г. N=1235 | 2018 г. N=1606 | 2019 г. N=2057 | 2020 г. (9 мес) |
|----|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | <i>K. pneumoniae</i> 18,8% | <i>S. epidermidis</i> 14,4% | <i>S. epidermidis</i> 16,7% | <i>E. coli</i> 12,6% | <i>E. coli</i> 10,4% |
| 2 | <i>A. baumannii</i> 12,5% | <i>K. pneumoniae</i> 11,4% | <i>K. pneumoniae</i> 7,8% | <i>S. epidermidis</i> 10,5% | <i>S. epidermidis</i> 9,0% |
| 3 | <i>S. epidermidis</i> 12,0% | <i>P. aeruginosa</i> 8,4% | <i>S. aureus</i> 7,4% | <i>K. pneumoniae</i> 8,1% | <i>K. pneumoniae</i> 9,0% |
| 4 | <i>P. aeruginosa</i> 8,8% | <i>E. coli</i> 7,6% | <i>S. hominis</i> 7,1% | <i>E. faecalis</i> 7,6% | <i>C. albicans</i> 7,5% |
| 5 | <i>S. aureus</i> 6,9% | <i>A. baumannii</i> 7,6% | <i>P. aeruginosa</i> 6,8% | <i>P. aeruginosa</i> 6,4% | <i>E. faecalis</i> 5,2% |
| 6 | <i>E. coli</i> 5,6% | <i>S. aureus</i> 7,4% | <i>E. coli</i> 6,7% | <i>S. aureus</i> 6,4% | <i>S. aureus</i> 5,2% |
| 7 | <i>S. maltophilia</i> 4,2% | <i>E. faecalis</i> 6,9% | <i>E. faecalis</i> 6,7% | <i>C. albicans</i> 6,1% | <i>E. cloacae</i> 4,9% |
| 8 | <i>E. faecalis</i> 3,6% | <i>C. albicans</i> 4,9% | <i>C. albicans</i> 5,5% | <i>S. haemolyticus</i> 4,6% | <i>P. aeruginosa</i> 4,5% |
| 9 | <i>C. albicans</i> 3,5% | <i>S. haemolyticus</i> 4,5% | <i>A. baumannii</i> 5,3% | <i>E. cloacae</i> 4,5% | <i>S. haemolyticus</i> 4,2% |
| 10 | <i>S. haemolyticus</i> 3,3% | <i>S. hominis</i> 4,5% | <i>S. haemolyticus</i> 4,1% | <i>S. hominis</i> 4,3% | <i>S. hominis</i> 3,9% |
| 11 | <i>S. hominis</i> 3,1% | <i>S. maltophilia</i> 3,0% | <i>E. faecium</i> 4,0% | <i>E. faecium</i> 4,1% | <i>E. faecium</i> 3,8% |
| 12 | <i>E. faecium</i> 2,8% | <i>E. faecium</i> 2,2% | <i>S. maltophilia</i> 2,3% | <i>A. baumannii</i> 3,5% | <i>S. maltophilia</i> 2,2% |
| | Прочие 14,9% | Прочие 17,2% | Прочие 19,9% | Прочие 21,3% | Прочие 30,2% |

Примечание: микроорганизмы расположены в порядке убывания их относительного количества. Доля *A. baumannii* в 2020 году составила всего 0,8% (за 9 месяцев было выделено 15 штаммов).

Инфекции в онкологии

обычно — это представители нормальной микробиоты человека (например, стрептококки группы «*viridans*»).

Энтерококки, которые, наряду с энтеробактериями, являются нормальной микробиотой кишки, часто выделяются из различных биоматериалов, в первую очередь из дренажей из брюшной полости. Среди множества видов значение имеют 2 основных вида энтерококка — *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Первый из них, как правило, чувствителен к антибиотикам, в частности к ампициллину (и «защищенным» пеницилинам), и не представляет существенных проблем для лечения. *Enterococcus faecium* резистентен к ампициллину, но в большинстве случаев чувствителен к ванкомицину, линезолиду и тигециклину. Тем не менее, в связи с широким использованием ванкомицина и линезолида, энтерококки могут быть к ним резистентны [10].

По неопубликованным данным лаборатории ванкомицин-резистентными являются 2% штаммов *E. faecalis* и 14% штаммов *E. faecium* (2020 г.). Также обращает на себя внимание появление и постепенное нарастание числа энтерококков, резистентных к линезолиду. В 2020 г. количество линезолид-резистентных *E. faecalis* составило 4,0%, *E. faecium* — 4,3%. Причиной их появления было широкое, не всегда адекватное случаю, использование линезолида.

Золотистые стафилококки стабильно составляют 5–7% от общего числа возбудителей инфекции в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Однако известная их вирулентность позволяет говорить об их этиологической значимости в каждом конкретном клиническом случае. Количество штаммов *S. aureus*, резистентных к метициллину (оксациллину) (англ.— methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), в 2020 г. составило 17,3%. Штаммы MRSA, выделенные в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», в 100% случаев имеют ген *mecA*, что определяется положительным скринингом с цефокситином при микробиологическом исследовании. Особенностью MRSA является то, что они

не чувствительны к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином I-IV поколений, карбапенемам). При этом в отношении них, как правило, активны ванкомицин, линезолид, даптомицин, клиндамицин, тигециклин и некоторые другие антибиотики, а также специально созданный цефалоспорин V поколения с анти-MRSA-активностью (цефтаролин).

К сожалению, высокая степень иммуносупрессии у части онкологических больных способствует тому, что для больного патогенными становятся даже коагулазо-негативные стафилококки (КНС), основными представителями которых являются *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*. По данным анализа, проведенного в микробиологической лаборатории в 2018 году, *S. epidermidis* составлял 57,2% (431/753) всех выделенных КНС, *S. hominis* — 24,4% (184/753) и *S. haemolyticus* — 14,2% (106/753). На долю остальных выделенных КНС (8 видов) приходилось 4,2% (32/753) [11, 12].

Широкое распространение КНС в микробиологических отчетах может быть связано с тем, что фиксируются все случаи выделения данных микроорганизмов из биоматериалов. Однако, в части случаев КНС могут представлять собой контаминацию образца, поэтому об их клинической значимости можно говорить только при повторном (не менее чем в 2 образцах) выделении одного и того же микроорганизма из одного и того же локуса.

К сожалению, в отношении КНС играют роль все те же факторы, которые способствуют росту числа резистентных штаммов золотистых стафилококков. При этом частота метициллин-резистентных изолятов КНС (MR-КНС) значительно выше, чем у золотистого стафилококка и составляет 76–98% в зависимости от вида КНС.

Сравнительные результаты определения резистентности основных видов КНС в 2016–2018 гг. по годам представлены в табл. 2.

Таблица 2. Анализ резистентности *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *S. hominis* в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за 4-месячные периоды в 2016–2018 гг. (*Vitek-2 and Microscan Walkaway*)

| Антибиотики | Количество резистентных штаммов (%) | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|------|------|------------------------|------|------|-------------------|------|------|
| | <i>S. epidermidis</i> | | | <i>S. haemolyticus</i> | | | <i>S. hominis</i> | | |
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2016 | 2017 | 2018 | 2016 | 2017 | 2018 |
| Оксациллин | 84,6 | 81,3 | 77,6 | 98,0 | 91,1 | 88,9 | 78,7 | 87,5 | 76,6 |
| Ванкомицин | 3,3 | 1,6 | 0 | 2,0 | 4,3 | 2,8 | 0 | 0 | 0 |
| Линезолид | 14,9 | 13,0 | 9,9 | 4,0 | 14,3 | 0 | 6,4 | 14,3 | 6,3 |
| Даптомицин | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Тигециклин | 5,3 | 5,7 | 0 | 8,5 | 11,6 | 0* | 0 | 0* | 0* |
| Моксифлоксацин | 26,3 | 14,5 | 7,2 | 42,0 | 36,0 | 13,2 | 29,8 | 28,0 | 32,8 |
| Число проанализированных штаммов | 152 | 133 | 154 | 50 | 52 | 38 | 47 | 50 | 64 |

* Проанализировано менее 10 штаммов

В том же году в микробиологической лаборатории «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ совместно с лабораторией медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-Петербург, проф. С.В. Сидоренко) исследовали механизмы резистентности коагулазонегативных стафилококков [11].

Методом серийных разведений у 24 штаммов метициллин-резистентных КНС были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков. Для оксацилина они составили 32 — ≥512 мкг/мл, что свидетельствует о высоком уровне резистентности. Также были определены МПК ванкомицина, которые в 6 случаях были равны 1 мкг/мл, в 16 случаях — 2 мкг/мл и в 2 случаях — 4 мкг/мл. Несмотря на то, что штаммы с МПК ванкомицина, равной 2–4 мкг/мл (в исследовании их было 66,7%) относятся к категории чувствительных, лечение ванкомицином может быть неэффективным. В то же время, данная выборка слишком мала, чтобы экстраполировать ее данные на весь пул КНС, циркулирующих в клинике «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Также были отмечены высокие значения МПК для линезолида (16 — ≥32 мкг/мл) и для тедизолида (2–32 мкг/мл), свидетельствующие о резистентности выделенных микроорганизмов к препаратам из группы оксазолиденонов.

МПК даптомицина составляли 0,125–0,5 мкг/мл, тигециклина — 0,06–0,25 мкг/мл, цефтаролина — 0,25–1 мкг/мл, что свидетельствует о чувствительности протестированных штаммов микроорганизмов к этим антибиотикам в соответствии с клиническими пороговыми значениями (clinical breakpoints) EUCAST v. 10 (2020) [11, 12].

Также в совместном исследовании с лабораторией медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-

Петербург) молекулярно-генетическими методами было проведено исследование механизмов резистентности метициллин-резистентных КНС (MR-КНС) по отношению к другим антибиотикам, в частности к линезолиду (табл. 3). Метициллин-резистентность исследованных штаммов была подтверждена наличием гена *mecA* у всех исследованных штаммов.

По результатам исследования было выявлено отсутствие *Cfr* — гена резистентности к антибиотикам, включая линезолид. Однако была выявлена мутация 23SrRNA, что может говорить о формирующейся резистентности [11–14].

При этом, несмотря на относительное увеличение частоты выделения грамположительных микроорганизмов из биоматериалов от онкологических больных с инфекционными осложнениями, в целом ситуация с вызываемыми ими инфекциями достаточно контролируема благодаря тому, что существует большое количество антибиотиков, активных в отношении резистентных грамположительных микроорганизмов.

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ — ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Несмотря на относительное уменьшение числа грамотрицательных возбудителей инфекции, они по-прежнему являются одними из наиболее опасных микроорганизмов ввиду развития множественной лекарственной резистентности (англ.— multidrugresistance, MDR), которая в ряде случаев проявляется в виде экстремально высокой резистентности с сохранением чувствительности только к 1–2 классам антибиотиков (англ.— extreme-drugresistance, XDR), либо резистентности ко всем имеющимся антибиотикам (англ.— pandrugresistance, PDR). Особенную проблему в лечении

Таблица 3. Генотипическая резистентность штаммов *S. epidermidis* к линезолиду (2017–2018) методом полногеномного секвенирования (Miseq, Illumina) (совместно с С.В. Сидоренко)

| № | Биоматериал | MLST | <i>mecA</i> ген | <i>Cfr</i> ген | Виды мутаций 23SrRNA |
|----|-----------------------|------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| 1 | Мокрота | 2 | POS | NEG | G2576T (G2602T) |
| 2 | Мазок с кожи | 2 | POS | NEG | G2576T (G2602T) |
| 3 | Мазок с кожи | 22 | POS | NEG | C2534T (C2560T), T2504 (C2530A) |
| 4 | Катетер | 2 | POS | NEG | G2576T (G2602T) |
| 5 | Катетер | 22 | POS | NEG | C2534T (C2560T), T2504 (C2530A) |
| 6 | Кровь из вены | 22 | POS | NEG | C2534T (C2560T), T2504 (C2530A) |
| 7 | Кровь из катетера | 2 | POS | NEG | G2576T (G2602T) |
| 8 | Отделяемое из дренажа | 22 | POS | NEG | C2534T (C2560T), T2504 (C2530A) |
| 9 | Кровь из катетера | 2 | POS | NEG | G2576T (G2602T) |
| 10 | Кровь из катетера | 2 | POS | NEG | G2576T (G2602T) |

Примечание: MLST — мультилокусное секвенирование-типирование; POS — положительный; NEG — отрицательный

Инфекции в онкологии

создают штаммы, резистентные к антибиотикам резерва (Car-R, карбапенем-резистентные граммотрицательные микроорганизмы) [15–18].

В настоящее время важнейшую роль играет определение механизмов резистентности основных микроорганизмов к антибиотикам, на основании которых планируется патоген-ориентированная терапия, как правило, включающая комбинации антимикробных препаратов [19–20].

Основными механизмами резистентности граммотрицательных возбудителей к карбапенемам являются продукция ферментов, гидролизующих карбапенемы (для каждого вида микроорганизма характерны «свои», наиболее часто встречающиеся виды этих ферментов); нарушение функции белков-поринов и гиперфункция эффлюксных систем [21–23]. Последние два механизма приводят к нарушению проникновения и/или повышению выведения антибиотика из микробной клетки. Важнейшую роль играет сочетание и синергидная природа различных механизмов резистентности.

В 2018 г. на ограниченном материале (14 штаммов *K. pneumoniae* и 15 штаммов *A. baumannii*), выделенных от

онкологических больных, находившихся в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», у которых в послеоперационном периоде развились тяжелые госпитальные пневмонии и которые находились в ОРИТ, методом ПЦР были определены преимущественные механизмы резистентности. Исследование проводилось совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск, Московская область).

Анализ штаммов *K. pneumoniae* показал, что все исследованные штаммы (100%) обладали генами продукции бета-лактамаз (bla) SHV, CTX-M, а 92,9% штаммов также обладали генами bla TEM, что клинически проявлялось в виде резистентности к пенициллинам и цефалоспорином.

Что касается резистентности к карбапенемам, то все изученные штаммы имели гены, обуславливающие продукцию карбапенемаз OXA-48, а 2 штамма (28,6%) имели гены, отвечающие за продукцию металло-бета-лактамаз NDM. Также в этом исследовании было обнаружено нарушение механизма проникновения карбапенемов в микробную клетку за счет нарушения/потери поринового белка OmpK36. Изученный регулятор эффлюксного насоса AdeR задействован не был (табл. 4) (Григорьевская З.В., неопубликованные данные).

Таблица 4. Механизмы резистентности *K. pneumoniae*, выделенных от больных в 2018 году в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск, МО)

| Вид микроорганизма | Гены бета-лактамаз | | | | | Проницаемость, Omp |
|----------------------|--------------------|-----|-------|--------|-----|--------------------|
| | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | NDM | |
| <i>K. pneumoniae</i> | – | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | NDM | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | NDM | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEM | SHV | CTX-M | OXA-48 | – | OmpK36 |

TEM, SHV, CTX-M — бета-лактамазы расширенного спектра действия;

OXA-48 — карбапенемаза класса D;

NDM — карбапенемаза класса B (металло-бета-лактамаза);

Omp — пориновые белки.

Таблица 5. Механизмы резистентности *A. baumannii*, выделенных от больных в 2018 году в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск, МО)

| Вид микроорганизма | Карбапенемазы | | Проницаемость | |
|---------------------|---------------|--------|---------------|------|
| | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | Omp |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |
| <i>A. baumannii</i> | OXA-23 | OXA-51 | AdeR | OmpA |

OXA-23 и OXA-51 — карбапенемазы класса D;

AdeR — регулятор эффлюксного насоса;

Omp — пориновые белки

В том же исследовании совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболensk, MO) было изучено 15 штаммов *A. baumannii*, выделенных от больных с тяжелой госпитальной пневмонией, которые находились в ОРИТ (табл. 5).

Исследование показало, что все изученные штаммы *A. baumannii* имели гены, обуславливающие продукцию карбапенемаз OXA-23 и OXA-51, а 2 штамма (28,6%) имели гены, отвечающие за продукцию металло-бета-лактамаз NDM. Также в этом исследовании было обнаружено нарушение механизма проникновения карбапенемов в микробную клетку за счет изменения поринового белка OmpA и активность эффлюксного насоса AdeR (табл. 5) (Григорьевская З.В., неопубликованные данные).

Полученные данные позволили выявить присутствие нескольких основных механизмов резистентности у двух важнейших грамотрицательных микроорганизмов (*K. pneumoniae* и *A. baumannii*), однако количество исследованных микроорганизмов было невелико и не давало возможности оценить распространенность подобных штаммов в клинике.

В связи с этим микробиологической лабораторией «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ было проведено исследование изолятов *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, выделенных в течение 9 месяцев 2019 года (n=85, 113 и 39, соответственно) [24]. Микроорганизмы от каждого пациента учитывались только один раз, повторное выделение тех же возбудителей с той же степенью резистентности считалось дубликатом и не учитывалось.

Целью исследования являлось изучение преобладающих механизмов резистентности и частота их регистрации у вышеперечисленных микроорганизмов.

Идентификацию возбудителей проводили с использованием масс-спектрометра MS Maldi-ToF (Bruker, Germany). Чувствительность к антибиотикам определяли с помощью автоматического анализатора Vitek-2 (BioMerieux, Франция). Использовали Advanced Expert System (AES) TM с набором параметров Global European — based Phenotypic. Чувствительность к карбапенемам вручную была приведена в соответствие с EUCAST Breakpoints, v. 9.0 (2019).

В результате исследования были получены следующие данные. Карбапенем-резистентными (Car-R) были 34/85

(40,0%) изолятов *P. aeruginosa*. Среди 34 Car-R изолятов *P. aeruginosa* МПК к имипенему либо меропенему составляла 8 мкг/мл в 6 из 34 (17,6%) случаев, ≥ 16 мкг/мл — в 28/34 (82,4%) случаев.

В 24 из 34 (70,6%) случаев была выявлена продукция карбапенемаз (без уточнения типа, VITEK-2). Во всех этих случаях (100%) продукция карбапенемаз сопутствовал механизм нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку, как правило, в сочетании с продукцией бета-лактамаз расширенного действия (БЛРС) или цефалоспориноаз.

Кроме того, в оставшихся 10 из 34 случаев (29,4%) наблюдали только механизм нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку. То есть количество резистентных к карбапенемам *P. aeruginosa* составило 100% [24].

Среди проанализированных штаммов *Klebsiella pneumoniae* карбапенем-резистентными были 35/113 (31,0%) изолятов. Из 35 Car-R изолятов *K. pneumoniae* МПК к имипенему либо меропенему составляла: 8 мкг/мл в 13 из 35 (37,1%) случаев, ≥ 16 мкг/мл — в 22/35 (62,9%) случаев. В 35 (100%) случаях наблюдалась продукция карбапенемаз (без уточнения типа, VITEK-2).

В значительном проценте случаев наблюдали сопутствующую продукцию БЛРС и гиперэкспрессию цефалоспориноаз (AmpC). В 32 из 35 (91,4%) случаев продукции карбапенемаз сопутствовал механизм нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку.

Что касается *A. baumannii*, то карбапенем-резистентными были 39/39 (100%) изолятов *A. baumannii*. Среди 39 Car-R изолятов *K. pneumoniae* МПК к имипенему либо меропенему составляла: 8 мкг/мл в 2 из 39 (5,1%) случаев, ≥ 16 мкг/мл — в 37/39 (94,9%) случаев. В 39 (100%) случаев наблюдали продукцию карбапенемаз (без уточнения типа, VITEK-2). Данных о том, что выделенные штаммы имели механизмы устойчивости, связанные с нарушением проницаемости, в данной выборке не было [24].

Таким образом, 9-месячный анализ (2019) показал, что продукция карбапенемаз изолятами *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* отмечалась в 70,6% и 100% случаев, соответственно. Продукция карбапенемаз у *A. baumannii* отмечалась в 100% случаев. Параллельно с продукцией карбапенемаз у *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* наблюдалось

Таблица 6. Результаты генотипирования штаммов с целью определения способности к продукции сериновых карбапенемаз и металло-бета-лактамаз в 2017–2018 гг. (совместно с Институтом Антимикробной химиотерапии, г. Смоленск)

| Вид микроорганизма | Сериновые карбапенемазы | | | | | Металло-бета-лактамазы | | |
|-----------------------------------|-------------------------|------|--------|--------|--------|------------------------|-----|------|
| | OXA-48 | KPC | OXA-23 | OXA-40 | OXA-58 | VIM | IMP | NDM |
| <i>A. baumannii</i> (n=35) | NS | NS | 97,1% | 2,9% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>P. aeruginosa</i> (n=25) | 0 | 0 | NS | NS | NS | 46,7% | 0 | 0 |
| <i>K. pneumoniae</i> (n=36) | 88,2% | 2,1% | NS | NS | NS | 0 | 0 | 2,1% |
| <i>E. coli</i> (n=11) | 9,1% | 0 | NS | NS | NS | 0 | 0 | 0 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (n=5) | 0 | 0 | NS | NS | NS | 0 | 0 | 2/5 |

NS — определение нецелесообразно.

Инфекции в онкологии

нарушение проникновения карбапенемов в микробную клетку в 100% и 91,4% случаев, соответственно.

Сочетание продукции карбапенемаз с нарушением проницаемости делает нецелесообразным использование высоких доз и продолжительных инфузий карбапенемов, а требует лечения с использованием новейших ингибитор-защищенных цефалоспоринов.

Важнейшее значение для определения подходов к лечению инфекционных осложнений, обусловленных карбапенем-резистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, имеет определение типа карбапенемаз методом ПЦР, что было выполнено нами в совместном исследовании с НИИ антимикробной терапии (г. Смоленск).

Результаты оценки всего пула микроорганизмов, исследованных в 2017–2018 гг. молекулярно-генетическим методом, представлены в табл. 6.

Согласно данным исследования, которое проходило в рамках международного проекта MARAPHON, распространенные в клинике «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» штаммы *A. baumannii* в 97,1% случаев имели ген резистентности blaOXA23 и в 2,9% — ген резистентности blaOXA40 и продуцировали соответствующие карбапенемазы. Штаммы *K. pneumoniae* характеризовались наличием генов и продукцией сериновых карбапенемаз OXA-48 в 88,2% и КРС — 2,1% случаев. Кроме того, *K. pneumoniae* продуцировали металло-беталактамазы NDM (2,1%). Синегнойные палочки являлись продуцентами металло-беталактамаз типа VIM [25–27].

Данная информация имеет крайнюю степень важности, так как в зависимости от типа карбапенемаз пациенту может быть выбрана оптимальная комбинация антимикробных препаратов [27–30].

Кроме того, вышеуказанное исследование показало, что у 9,1% кишечных палочек обнаружена способность к продукции карбапенемазы OXA-48, а у 2 из 5 штаммов *Enterobacter cloacae* — к продукции металло-беталактамаз типа NDM [31].

КАКОВЫ ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ?

Как уже было сказано выше, таксономическая структура выделенных микроорганизмов меняется год от года. Мы являемся свидетелями того, что *A. baumannii* оставляет свои позиции в качестве одного из главных нозокомиальных возбудителей инфекции. В структуре возбудителей увеличивается количество грамположительных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 1).

Косвенно о возможности появления новых резистентных возбудителей говорит увеличение разнообразия выделяемых микроорганизмов в последние пару лет. Так, в 2018 году было выделено 55 видов, а в 2020 году — 143 вида аэробных микроорганизмов. Это также может при-

водить к снижению доли основных микроорганизмов при анализе таксономической структуры, что может ошибочно быть принято за их уменьшение.

Среди энтеробактерий не может не настораживать появление *Enterobacter cloacae* в числе первого десятка наиболее часто выделяемых микроорганизмов, доля которого в 2019 и 2020 гг. составила 4,5% и 4,9%, соответственно. Особенно тревожно, что у ряда штаммов *E. cloacae* выявлена способность к продукции металло-беталактамаз (табл. 6). Кроме того, этот вид грамотрицательных палочек способен продуцировать и сериновые карбапенемазы.

Еще одним потенциально серьезным возбудителем могут стать *E. coli*. Уже сейчас периодически встречаются мульти- и экстремально-резистентные штаммы кишечной палочки. Скорее всего, спектр продуцируемых ими карбапенемаз будет таким же, как у *K. pneumoniae*.

Также возможно появление мульти- и панрезистентных *Proteus spp.* В настоящее время, это крайне редкие возбудители, однако они обладают природной низкой чувствительностью к тигециклину и полимиксинам, что еще больше сужает спектр антибиотиков, которые могут быть назначены для лечения инфекций, обусловленных мультирезистентными карбапенем-резистентными штаммами *Proteus spp.*

Успешная борьба с *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* может привести к появлению и распространению редко встречающихся неферментирующих грамотрицательных палочек: *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Elizabethkingia spp.* и др. Особенности этих микроорганизмов является высокая природная резистентность и необычный спектр чувствительности к антибиотикам. Так, в отношении *B. cepacia*, как и в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*, может проявлять активность триметоприм-сульфаметоксазол, а в отношении грамотрицательных палочек *A. xylosoxidans* и *Elizabethkingia spp.* активны антибиотики, как правило, эффективные при лечении грамположительных инфекций (ванкомицин, рифампицин).

Каковы бы не были новые бактериальные возбудители госпитальных инфекций, только своевременная диагностика и меры инфекционного контроля позволят предотвратить их распространение и оказать эффективную помощь пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Милюкова И. А., Гельфанд Е. Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // *Инфекции в хирургии*. — 2014. — N 4 (12). — С. 24–36.
2. Григорьевская, З. В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике / З. В. Григорьевская // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. — 2013. — Т. 24. — № 3–4. — с. 46–49.
3. Spellberg, B. *The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases*

- Society of America [Текст] / Spellberg, B, Guidos R, Gilbert D // *Clin Infect Dis.*— 2008. —46.— С. 155–64.
4. Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Винникова В.Д. Анализ инфекционных осложнений у онкологических больных в 2014–2016 гг. // *Сибирский онкологический журнал.*— 2019.— Т. 18, № 4.— С. 43–49.
 5. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Шильникова И. И., Терещенко И. В., Григорьевский Е. Д., Дмитриева Н. В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности / З. В. Григорьевская, И. Н. Петухова, Н. С. Багирова, И. И. Шильникова, И. В. Терещенко, Е. Д. Григорьевский, Н. В. Дмитриева // *Сибирский Онкологический Журнал.*— 2017.— VOL. 16 (1)— С. 91–97.
 6. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Шильникова И.И., Варлан Г.В., Терещенко И.В. Послеоперационные инфекции у онкологических больных. // «Злокачественные опухоли», №4, спецвыпуск 1–2016 (21), с. 48–53
 7. Дмитриева, Н. В. Нозокомиальные инфекции: проблема нарастающей резистентности микроорганизмов [Текст] / Дмитриева Н. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Кулаза Е. В. // В книге *Сенсис: избранные вопросы диагностики и лечения.* Под ред. Дмитриевой, Петуховой, Громовой, Москва.— 2018.— С. 93–134, 416 стр., тираж 500 экз., ISBN 978–5–903018–55–0.
 8. Агинова, В. В., Дмитриева, Н. В., Григорьевская, З. В., Петухова, И. Н., Багирова, Н. С., Терещенко, И. В., Ключникова, И. А. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных / В. В. Агинова, Н. В. Дмитриева, З. В. Григорьевская, И. Н. Петухова, Н. С. Багирова, И. В. Терещенко, И. А. Ключникова // *Сибирский Онкологический Журнал.*— 2017.— Т 16.— № 5.— с. 12–17.
 9. Багирова Н. С., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Ключникова И. А., Дмитриева Н. В., Терещенко И. В. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей нозокомиальной пневмонии у онкологических больных // *Лабораторная служба.*— 2019.— Т. 8, №1.— С. 73–80.
 10. Aginova, V. Strategy for treatment of nosocomial infections, caused by *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*) in cancer patients [Текст] / Aginova V, Petukhova I, Dmitrieva N, Grigoryevskaya Z // *Материалы 29-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 21 апреля 2018 г., Мадрид, Испания, Абстракт 2442*
 11. Petukhova I., Dmitrieva N., Sidorenko S., Gostev V., Bagirova N., Tereshenko I., Aginova V., Grigoryevskaya Z. Phenotypic and genotypic resistance of coagulase-negative staphylococci, isolated from hospitalised cancer patients, to oxazolidinones, and some other anti-Gram-positive antimicrobials. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.— Amsterdam, Netherlands, 2019. PO2832 (in English).
 12. Bagirova, N. Resistance to linezolid of *Staphylococcus* spp. strains, isolated from blood of cancer patients [Текст] / Bagirova N, Dmitrieva N, Petukhova I., Sydorenko S, Gostev V. // *Материалы 29-th ECCMID, 21 апреля 2018 г., Мадрид, Испания, Абстракт 2039*
 13. LaMarre, J. The Genetic Environment of the *cfr* Gene and the Presence of Other Mechanisms Account for the Very High Linezolid Resistance of *Staphylococcus epidermidis* Isolate 426–3147L [Текст] / Jacqueline LaMarre, Rodrigo E. Mendes, Teresa Szal, Stefan Schwarz, Ronald N. Jones, Alexander S. Mankin // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2013.— 57 (3).— С. 1173.
 14. Tewhey, R. Mechanisms of Linezolid Resistance among Coagulase-Negative *Staphylococcus* Determined by Whole-Genome Sequencing [Текст] / Ryan Tewhey, Bing Gu, Theodoros Kelesidis // *mBio.*— 2014.— 5 (3).— С. 894–14.
 15. Сидоренко, С. В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков // *Успехи биологической химии.* 2004. № 44. С. 263–306.
 16. Toye, B. Carbapenem resistance in Canada / Toye B, Krajden S, Fuksa M, Low DE, Pillai DR [Текст] // *CMAJ.*— 2009.— 180.— С. 1225–1226.
 17. Guh, AY. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in 7 US Communities, 2012–2013 [Текст] / Guh, AY, Bulens SN, Mu Y // *JAMA.*— 2015.— 314 (14).— С. 1479–1487.
 18. Sekirov, I. Epidemiologic and genotypic review of carbapenemase-producing organisms in British Columbia, Canada, between 2008 and 2014 [Текст]. / Sekirov, I, Croxen MA, Ng C, Azana R, Chang Y, Mataseje L, Boyd D, Mangat C, Mack B, Tadros M, Brodtkin E, Kibsey P, Stefanovic A, Champagne S, Mulvey MR, Hoang LMN // *J Clin Microbiol.*— 2016.— 54.— С. 317–327.
 19. Петухова, И. Н. Антимикробная терапия сенсиса: основные подходы к эмпирической и целенаправленной терапии [Текст] / Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В. // В книге *Сенсис: избранные вопросы диагностики и лечения.* Под ред. Дмитриевой, Петуховой, Громовой, Москва.— 2018.— С. 161–202, 416 стр., тираж 500 экз., ISBN 978–5–903018–55–0.
 20. Grigoryevskaya, Z. Strategy for the treatment of infections, caused by extreme-drugresistant (XDR) strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients [Текст] / Grigoryevskaya Z Dmitrieva N, Petukhiva I, Aginova V, Kulaga E, Dmitrieva A // *Материалы 29-th ECCMID, 21 апреля 2018 г., Мадрид, Испания, Абстракт 2393*
 21. Tzouveleki, LS. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions [Текст] // Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. *Clin Microbiol Rev.*— 2012.— 25.— С. 682–707.
 22. Nordmann P., Naas T., Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* // *Emerging infectious diseases* — 2011.— Vol. 17, No. 10. P. 1791–1798.
 23. Kaase, M. Carbapenemases in gram-negative bacteria: Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres [Текст] / M. Kaase // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.*— 2012.— 55 (11–12).— P. 1401–1404.
 24. Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Распространенность карбапенем-резистентных нозокомиальных штаммов в онкологической клинике // *Лабораторная служба* 2020, Т. 9, № 1, стр. 51–52.
 25. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Григорьевская З.В., Агинова В.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Карба-

Инфекции в онкологии

- пенем-резистентная *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая ОХА-48, в Национальном медицинском научно-исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (Российская Федерация). Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии, Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Тезисы // Проблемы медицинской микологии.— 2019.— Т. 21, № 2.— С. 114.
26. Терещенко О., Винникова В., Григорьевская З. В., Эйдельштейн М. В., Петухова И. Н., Терещенко И. В., Багирова Н. С., Агинова В. В., Дьякова С. А., Дмитриева Н. В. Металло-бета-лактамазы / карбапенемазы, продуцируемые штаммами *Pseudomonas aeruginosa* в условиях стационара НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии, Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Тезисы // Проблемы медицинской микологии.— 2019.— Т. 21, № 2.— С. 137.
27. Дмитриева Н. В., Эйдельштейн М. В., Агинова В. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Терещенко И. В., Багирова Н. С., Дьякова С. А., Калинин Т. А., Дмитриева А. И., Шек Е. А., Склеенова Е. Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал.— 2019.— Т. 18, № 3.— С. 26–33.
28. Терещенко И. В., Дмитриева Н. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Винникова В. Влияние инфекций, вызванных полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, на течение послеоперационного периода в онкологическом стационаре. XXI Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, 22–24 мая, Москва. Тезисы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2019.— Т. 21.— Приложение 1.— С. 62.
29. Дмитриева Н. В., Эйдельштейн М. В., Агинова В. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Кулага Е. В., Ключникова И. А., Соколова Е. Н., Шек Е. А., Склеенова Е. Ю. Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в онкологической клинике // Сибирский онкологический журнал.— 2019.— Т. 18, № 2.— С. 28–34.
30. Дмитриева Н. В., Агинова В. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Дмитриева А. И., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Хмаладзе Е. Н. Нозокомиальные инфекции, вызванные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в онкологической клинике // Сибирский онкологический журнал.— 2019.— Т. 18, № 1.— С. 36–42.
31. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Эйдельштейн М. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Агинова В. В., Шек Е. А., Склеенова Е. Ю., Дмитриева Н. В. Энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазы / металло-β-лактамазы и вызывающие инфекции у онкологических больных. Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии, Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Тезисы // Проблемы медицинской микологии.— 2019.— Т. 21, № 2.— С. 60.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-39-48

Цитирование: Багирова Н.С.. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 39–48

ИНВАЗИВНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ: ПЕРЕСМОТР ОПРЕДЕЛЕНИЙ, НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПО ДАННЫМ EORTC/MSGERC

Н.С. Багирова

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

Для корреспонденции: nbagirova@mail.ru

Резюме: Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) остаются важными причинами заболеваемости и смертности. Анализ международных данных в отношении ИГИ из отчетов по аутопсиям показывает, что несмотря на все наши усилия по профилактике, диагностике и лечению ИГИ все еще имеют значительную распространенность и связаны с низким уровнем прижизненной диагностики. ИГИ на аутопсии выявляют примерно в 4–5% случаев, причем с высокой распространенностью среди пациентов с острым лейкозом и миелодиспластическим синдромом (21,7%), что почти в шесть раз выше общей распространенности ИГИ. Консенсусные определения ИГИ согласно Европейской организации по изучению и лечению рака и Консорциума образовательных и исследовательских групп по микозам (EORTC/MSGERC) были в последний раз обновлены в 2008 году. Назрела необходимость пересмотра и обновления этого документа, и в 2019 г. были опубликованы результаты такой работы, которые и представлены в данной статье.

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции; инвазивный микоз; диагностика; доказанный инвазивный микоз; вероятный инвазивный микоз; возможный инвазивный микоз.

ВВЕДЕНИЕ

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) способствуют значительной заболеваемости и смертности. Частота этих инфекций повышается, в основном из-за увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с нейтропенией, ВИЧ, хронической иммуносупрессией, постоянными протезами, ожогами и сахарным диабетом, а также тех, кто принимает антибиотики широкого спектра действия. Грибковые инфекции могут поражать различные системы органов, включая такие состояния, как менингит, синусит, остеомиелит и энтерит. По мере роста осведомленности об этих инфекциях своевременная диагностика и лечение ИГИ становится все более важными. Визуализация играет решающую роль в оценке активности заболевания, реакции на терапию и связанных с ней осложнений.

Использование компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ), позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии и ультразвукового исследования (УЗИ) для ознакомления с проявлениями этих инфекций позволяет своевременно и точно ставить диагноз. Будущий успех в диагностике доказанной ИГИ на более раннем этапе будет стимулировать и поддерживать разработку новых терапевтических препаратов. Текущее состояние диагностики,

в том числе развитие лабораторных тестов для оказания медицинской помощи на месте (point-of-care, POC), использование новых молекулярных и иных технологий, а также новых противогрибковых соединений может повлиять на улучшение ухода за пациентами [1].

Анализ международных данных в отношении ИГИ из отчетов по аутопсиям показывает, что, несмотря на все наши усилия по профилактике, диагностике и лечению ИГИ все еще имеют значительную распространенность и связаны с низким уровнем прижизненной диагностики [2–4]. По данным Dignani M.C. [2] из 193095 аутопсий в 9187 (4,8%) случаях были выявлены ИГИ в определенных группах пациентов (табл. 1).

По данным японских авторов [3, 4], ИГИ на аутопсии были обнаружены в 4,4% случаев от общего числа аутопсий (7756 из 175615), причем инвазивные микозы имели непропорционально высокую распространенность среди пациентов с острым лейкозом и миелодиспластическим синдромом (21,7%), что почти в шесть раз выше общей распространенности ИГИ. *Aspergillus spp.* был наиболее преобладающим возбудителем (45,0%), а *Candida spp.* — вторым (22,7%) по частоте среди подтвержденных случаев заражения одним патогеном. Распространенность *Candida spp.* снизилась примерно на 50% из-за широкого использования профилактики флуконазолом, что может привести

Инфекции в онкологии

Таблица 1. Частота выявления ИГИ при аутопсии в зависимости от основного заболевания [адаптировано из Dignani M. C., 2014]

| Распространенность ИГИ Возбудитель | Основное население (%) | Онкогематология (%) | ТГСК (%) | Синдром приобретенного иммунодефицита (%) |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------|----------|---|
| Распространенность ИГИ | 4.8 | 25.4 | 23.8 | 18.2 |
| <i>Aspergillus spp</i> | 45–46 | 55.5 | 66.5 | 29.0 |
| <i>Candida spp.</i> | 28–37 | 28.5 | 27.5 | 5 |
| <i>Cryptococcus spp.</i> | 4–19 | 0 | 0 | 22 |
| <i>Mucormycosis</i> | 2.6–8.3 | 6 | 12.5 | 0 |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 0 | 0 | 0.3 | 45 |

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

в будущем к удвоению заболеваемости *Mucormycetes* по сравнению с 30-летней давностью.

Таким образом, инвазивные микозы остаются важной причиной заболеваемости и смертности, и особенно у онкологических больных. Тем не менее, в России до сих пор не разработаны Рекомендации по определению ИГИ и их лечению в данной группе пациентов, хотя и были недавно опубликованы рекомендации относительно отдельных групп больных инвазивным аспергиллезом [5].

Консенсусные определения ИГИ согласно Европейской организации по изучению и лечению рака и Консорциума образовательных и исследовательских групп по микозам (EORTC/MSGERC) были в последний раз обновлены в 2008 году [6]. Они имели огромное значение для исследователей, которые проводят клинические испытания противогрибковых препаратов, оценивают диагностические тесты и проводят эпидемиологические исследования. С появлением новых диагностических методов стало ясно, что обновление этих определений имеет важнейшее значение. Консенсусные определения 2008 г. были приняты регулирующими органами для оценки противогрибковых средств и использовались для оценки диагностических тестов и проведения эпидемиологических исследований. Важно отметить, что критерии определения «доказанной», «вероятной» и «возможной» ИГИ были специально предназначены только для этих целей, а не в качестве руководства по лечению пациентов. Важно различать определения ИГИ, необходимые для клинических исследований, и определения, которые влияют на клиническую практику. Определения 2008 года имели свои недостатки, в частности, их полезность не распространялась на реципиентов стволовых клеток,

или при трансплантации солидных органов. Они не были проработаны в отношении пациентов с ИГИ в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) или в педиатрии, так как данных было недостаточно для установления соответствующих порогов для выявления антигена галактоманна (GM) *Aspergillus spp.*, и была неопределенность в отношении роли (1,3)- β -D-глюкана как теста для диагностики ИГИ. Кроме того, амплификация нуклеиновых кислот, включая тесты на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), были исключены из-за отсутствия стандартизации и валидации. Диагностика криптококкоза и эндемических микозов также нуждалась в уточнении, а методы выявления пневмоцистоза отсутствовали. Назрела необходимость пересмотра и обновления данного документа, и в 2019 г. были опубликованы результаты этой работы [7].

ПЕРЕСМОТР ОПРЕДЕЛЕНИЙ И ОБНОВЛЕНИЯ

Педиатрия и пациенты ОРИТ в рекомендациях 2019 г. были рассмотрены экспертами как особые группы пациентов.

Педиатрия

Клинические и рентгенологические проявления ИГИ у детей, то есть пациентов в возрасте до 18 лет, могут значительно отличаться от таковых у взрослых, и очень важно, что частота инвазивного кандидоза (ИК) выше у новорожденных, нежели в других возрастных группах [8–10]. Степень недоношенности является уникальным фактором риска среди новорожденных; гематогенный кандидозный менингоэнцефалит непропорционально поражает недоношенных детей и имеет серьезные последствия, включая судороги, внутрижелудочковое кровоизлияние и задержку развития. Факторы риска инвазивных плесневых микозов включают врожденные иммунологические дефекты, причем *Aspergillus nidulans* ассоциируется с хроническим гранулематозным заболеванием, тогда как *Aspergillus fumigatus* чаще встречается у других групп пациентов.

У новорожденных с ИК часто наблюдаются неярко выраженные клинические проявления и отсутствие роста при посевах биоматериалов, включая образцы спинномозговой жидкости от новорожденных с кандидемией и сопутствующим кандидозным менингитом. Диагноз на практике часто определяется на основании нечувствительных и неспецифических суррогатных тестов, таких как повышенный уровень С-реактивного белка или тромбоцитопения. Посев мочи и получение при этом роста *Candida spp.* у новорожденных имеет большое значение, сходное по важности с положительным посевом крови в качестве показателя ИК [11]. А вот рентгенологические результаты менее специфичны для детей в сравнении со взрослыми пациентами [12]. Сканирование грудной клетки (КТ) у детей

с доказанным инвазивным аспергиллезом легких обычно показывает неспецифические изменения, а не признак ореола (halo), образование воздушного полумесяца или кавитацию, наблюдаемые у взрослых [13].

Группа пациентов ОРИТ

Появляется все больше доказательств того, что рентгенологические проявления ИГИ плесневой природы в данной группе пациентов более разнообразны, чем считалось ранее [7]. Повышенная чувствительность новых методов визуализации позволяет увидеть большее количество и глубину аномалий в разных анатомических областях. Последние данные, относящиеся к роли визуализации в диагностике инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) и мукомикоза (МЛ) легких у взрослых, свидетельствуют о том, что КТ высокого разрешения предпочтительнее рентгенограмм грудной клетки, МРТ и ПЭТ. Среди пациентов с ИАЛ узлы или инфильтраты с признаком ореола (знак halo) по-прежнему считаются информативными относительно пациентов с нейтропенией, но они неспецифичны для ИАЛ в других группах. Кроме того, знак воздушного полумесяца является поздним и неспецифическим признаком. Среди пациентов без нейтропении могут быть обнаружены множественные легочные узелки и различные неспецифические признаки, включая бронхопневмонию, консолидацию, кавитацию, выпот в плевральной полости, помутнение типа матового стекла, помутнение рисунка бронхиального дерева и ателектаз. В целом, консолидация является наиболее частым проявлением МЛ, за которым следуют массивные поражения, узелки и кавитация. Множественные узелки (более 10) и плевральные выпоты встречаются чаще при МЛ, чем при ИАЛ. Более того, признак обратного ореола (halo) более специфичен для МЛ, чем для ИАЛ, хотя дифференциальная диагностика включает и другие заболевания, в том числе туберкулез [14].

«ДОКАЗАННАЯ» ИНВАЗИВНАЯ ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

В обновленном документе 2019 г. в классификации категорий «доказанный», «вероятный» и «возможный» инвазивный микоз нет никаких изменений, но определение «вероятный» было расширено, а область действия категории «возможный» уменьшена.

Категория «доказанной» ИГИ может применяться к любому пациенту, независимо от того, относится ли пациент к группе с ослабленным иммунитетом.

«Вероятные» и «возможные» категории ИГИ предлагаются только для пациентов с ослабленным иммунитетом, за исключением эндемических микозов. Но «вероятная» ИГИ требует как минимум по 1 фактору хозяина, клиническому признаку и микологическому доказательству.

Для «возможного» инвазивного микоза достаточно хотя бы 1 фактор хозяина и клинический признак, доказательства микологического характера не требуются.

В табл. 2 сгруппированы критерии определения категории «доказанной» ИГИ.

Гистологическая диагностика требует наличия грибковых элементов в фиксированной формалином парафиновой ткани и означает доказанное грибковое заболевание, но не позволяет идентифицировать возбудителя. Для достижения этой цели рекомендована амплификация грибковой ДНК методом ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК, но только тогда, когда грибковые элементы обнаружены с помощью гистопатологического метода.

Имеется недостаточно данных, подтверждающих клиническое использование грибковых биомаркеров без культурального метода (посев), у новорожденных и детей, хотя тест на GM выполняется аналогично у детей и взрослых при использовании в качестве дополнительного инструмента для диагностики инвазивного аспергиллеза (ИА). Аналогичным образом, в педиатрии имеется мало данных об использовании биомаркера (1,3)- β -D-глюкана, антигена маннана и антител против маннана *Candida spp.* [15]. Последние данные подтверждают полезность определения (1,3)- β -D-глюкана в ликворе для диагностики и терапевтического мониторинга детей с кандидозным менингоэнцефалитом [16, 17]. В 2013 году была создана диагностическая панель T2Candida, в которой используют магнитный резонанс T2 и специальную инструментальную платформу (T2Dx) для амплификации и обнаружения ДНК *Candida spp.* непосредственно в цельной крови (т. е. не подвергавшейся какой-либо предыдущей инкубации или экстракции нуклеиновых кислот). Система T2Candida — единственный на сегодняшний день ПЦР-метод для обнаружения *Candida spp.*, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Система T2Candida обнаруживает пять наиболее распространенных видов *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*), имеет предел обнаружения 1 КОЕ/мл, приводит к снижению в 10 раз времени получения результата (по сравнению с культурами крови — посевами) и разработана так, чтобы не амплифицировать свободно циркулирующую, не связанную с клетками, ДНК. В недавно завершеном многоцентровом исследовании DIRECT с тестированием 1801 образца, общая чувствительность и специфичность этого метода составляли 91,1% и 99,4%, соответственно, с чувствительностью обнаружения 1–3 КОЕ/мл (в зависимости от вида *Candida*), отрицательной прогностической ценностью 99,5% в популяции с 5% распространенностью и средним временем до отрицательного результата 4,2+0,9 час. Очень важно, что с применением панели T2Candida можно выявить присутствие нежизнеспособных или ингибированных лекарственными средствами дрожжевых грибов рода *Candida*, если пациент находится на противогрибковой терапии [1, 18]. Что касается педиатрии,

Инфекции в онкологии

Таблица 2. Критерии «доказанной» инвазивной грибковой инфекции (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019)

| Грибы | Микроскопия: стерильный материал | Культуральный метод (посев биоматериала): стерильный материал | Кровь | Серология | Ткань: диагностика нуклеиновой кислоты |
|------------------------|---|---|--|--|--|
| Плесневые ^a | Гисто-, цитологическое или прямое микроскопическое исследование ^b образца, полученного путем аспирации иглой или биопсии, при которой наблюдаются гифы или меланизированные формы, подобные дрожжам, сопровождаемые повреждениями ткани | Выделение гиалиновой или пигментированной плесени путем культивирования образца, полученного в результате стерильной процедуры из обычно стерильного и клинически или радиологически аномального участка, соответствующего инфекционному процессу, за исключением жидкости БАЛ, образца полости параназальной или сосцевидной пазухи и мочи | Положительная гемокультура для некоторых видов плесневых грибов ^c (например, <i>Fusarium spp.</i>) в контексте совместимого процесса инфекционного заболевания | Не применимо | Амплификация грибковой ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК при обнаружении плесени в фиксированной в формалине парафиновой ткани |
| Дрожжевые ^a | Гисто-, цитологическое или прямое микроскопическое исследование образца, полученного путем аспирации иглой или биопсии из обычно стерильного участка (кроме слизистых оболочек), с обнаружением клеток дрожжей, например, <i>Cryptococcus spp.</i> , демонстрирующее инкапсулированные почкующиеся дрожжи или псевдогифы или истинные гифы ^d <i>Candida spp.</i> | Выделение дрожжей путем культивирования образца, полученного стерильной процедурой (включая недавно помещенный дренаж [< 24 часа назад]) из обычно стерильного участка, показывающего клиническую или радиологическую аномалию, соответствующую процессу инфекционного заболевания | Положительная гемокультура дрожжей ^e (например, <i>Cryptococcus spp.</i> или <i>Candida spp.</i>) или дрожжеподобные грибы (например, <i>Trichosporon spp.</i>) | Криптококковый антиген в спинномозговой жидкости или крови подтверждает криптококкоз | Амплификация грибковой ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК при обнаружении дрожжей в фиксированной в формалине парафиновой ткани |
| Пневмоцисты | Микроскопическое обнаружение гриба в ткани, жидкости БАЛ, в свободно откашливаемой мокроте с использованием обычного или иммунофлуоресцентного окрашивания | Не применимо | Не применимо | Не применимо | Не применимо |
| Эндемичные микозы | Гистологический метод или прямая микроскопия образцов, полученных из пораженного участка, демонстрирующих характерную форму гриба | Рост культуры гриба из образцов из пораженного участка | Культура крови, которую можно получить | Не применимо | Не применимо |

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж;

ПЦР — полимеразная цепная реакция.

^a Если культура доступна, добавьте идентификацию на уровне рода или вида.

^b Ткань и клетки, представленные для гистопатологических или цитопатологических исследований, должны быть окрашены по методу Grocott-Gomori methenamine или Шиффа для облегчения проверки грибковых структур. По возможности, влажные образцы образцов из очагов, связанных с инвазивным грибковым заболеванием, следует окрашивать флуоресцентным красителем (например, калькофлюором).

^c Рост *Aspergillus spp.* из крови редко указывает на инфекцию кровотока и почти всегда является контаминацией.

^d *Trichosporon spp.* и дрожжеподобные виды *Geotrichum* и *Blastoschizomyces capitatus* также могут образовывать псевдогифы или настоящие гифы.

то данных относительно полезности для диагностики ИК у детей методом T2Candida недостаточно.

Относительно инфекций, обусловленных *Aspergillus spp.*: рост этих плесневых грибов из образцов дыхательных путей, полученных путем индукции мокроты или из образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), имеет низ-

кую положительную прогностическую ценность (около 72%), которая может быть еще ниже у негематологических пациентов или тех, кто уже получает противогрибковые препараты.

Иммунохроматографический тест (ИХТ), в котором моноклональные антитела используются для обнаружения

антигена внеклеточного гликопротеина (маннопротеина), секретируемого активно растущими видами *Aspergillus* для диагностики ИА, представляет собой экспресс-тест, который продемонстрировал убедительную клиническую эффективность, в частности, с образцами БАЛ. Хотя этот тест также можно использовать и для работы с образцами сыворотки, жидкости БАЛ, которые имеют то преимуще-

ство, что их можно тестировать без какого-либо предварительного лечения, и на них меньше влияет системная противогрибковая профилактика/терапия по сравнению с образцами сыворотки [19, 20]. Анализ обобщенных данных по эффективности ИХТ в отношении жидкости БАЛ показал его чувствительность 73% и специфичность 90% для вероятного/доказанного ИА [21]. Хотя сейчас доступна

Таблица 3. «Вероятный» инвазивный легочный плесневый микоз (адаптировано из Donnelly JP. et al, 2019).

| Фактор хозяина | Клинические признаки | Микологические доказательства |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения ($< 0,5 \times 10^9$ neutr/l в течение > 10 дней), во времени связанная с началом ИГИ • Онкогематология^a, аллотГСК, трансплантация солидных органов • Применение кортикостероидов (за исключением пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом) в терапевтической дозе $\geq 0,3$ мг/кг длительно-стью ≥ 3 недель в течение последних 60 дней • Лечение другими Т-клеточными иммунодепрессантами (ингибиторы кальциневрина, блокаторы ФНОс, лимфоцит-специфические моноклональные антитела, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней • Лечение В-клеточными иммунодепрессантами (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, например, ибрутиниб) • Наследственный тяжелый иммунодефицит (хроническое гранулематозное заболевание, дефицит STAT 3, дефицит CARD9, усиление функции STAT-1 или тяжелый комбинированный иммунодефицит) • Острая болезнь трансплантат против хозяина III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, которая не поддается лечению стероидами первой линии | <ul style="list-style-type: none"> • Легочный аспергиллез: наличие 1 из следующих 4 признаков на КТ: плотные, хорошо очерченные поражения с признаком обратного ореола (halo) или без него, знак полумесяца, полость, клинообразное и сегментарное или доленое уплотнение • Другие плесневые микозы легких: как и аспергиллез легких, но еще включает признак обратного ореола (halo) • Трахеобронхит: трахеобронхиальное изъязвление, узелок, псевдомембрана, бляшка или струп, наблюдаемые при бронхоскопии • Сино-назальные заболевания: острая локализованная боль (в том числе иррадирующая в глаза), язва слизистой носа с черными струпами, протяженность от околоносовых пазух через костные барьеры, в том числе на орбиту • Инфекция центральной нервной системы: 1 из следующих 2 признаков: очаговые поражения при визуализации и/или накопление контрастного вещества в оболочках головного мозга на МРТ или КТ | <ul style="list-style-type: none"> • Любой вид плесени (<i>Aspergillus spp.</i>, <i>Fusarium spp.</i> и проч.), выделенный из мокроты, БАЛ, бронхоскопия с помощью защищенных щеток или аспират (получен рост) • Обнаружение при микроскопии грибковых элементов в мокроте, БАЛ, в материале, полученном при бронхоскопии с помощью защищенных щеток или в аспирате • При трахеобронхите: рост <i>Aspergillus spp</i> из БАЛ или из материала, полученного при бронхоскопии с помощью защищенных щеток, с идентификацией; при микроскопии обнаружение грибковых элементов в образцах из БАЛ или из материала, полученного при бронхоскопии с помощью защищенных щеток • Сино-назальные заболевания: рост плесени из образцов аспирата из синуса; при микроскопии обнаружение грибковых элементов в образцах аспирата из синуса с идентификацией • Только аспергиллез: <ol style="list-style-type: none"> а) GM (в плазме, сыворотке, БАЛ или ликворе). Любое 1 из следующего: <ul style="list-style-type: none"> – одна сыворотка или плазма: ≥ 1.0 – БАЛ: ≥ 1.0 – одна сыворотка или плазма: ≥ 0.7 и жидкость БАЛ ≥ 0.8 б) <i>Aspergillus</i> ПЦР. Любое 1 из следующего: <ul style="list-style-type: none"> – плазма, сыворотка или цельная кровь: 2 или более последовательных ПЦР-теста положительны – жидкость БАЛ: 2 или более дубликатов теста ПЦР положительны – по крайней мере 1 тест ПЦР положителен в плазме, сыворотке или цельной крови и 1 тест ПЦР положителен в жидкости БАЛ в) рост <i>Aspergillus spp.</i> из мокроты, БАЛ, из материала, полученного при бронхоскопии с помощью щеток или аспирата |

Вероятные ИГИ требуют наличия по крайней мере 1 фактора хозяина, клинического признака и микологического доказательства и предлагаются только для пациентов с ослабленным иммунитетом, тогда как доказанные ИГИ могут применяться к любому пациенту, независимо от того, имеет ли пациент иммунодефицит. Случаи, которые соответствуют критериям фактора хозяина и клинической особенности, но для которых не было обнаружено микологических доказательств, считаются возможными ИГИ. GM, (1,3)- β -D глюкан — не считаются микологическими доказательствами какой-либо плесневой ИГИ.

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж;

КТ — компьютерная томография;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

ПЦР — полимеразная цепная реакция;

ФНО — фактор некроза опухоли;

аллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

GM — галактоманнан.

^a Гематологическое злокачественное новообразование, при лечении этого злокачественного новообразования/находящееся в стадии ремиссии в недавнем прошлом. Это пациенты в основном с острыми лейкозами и лимфомами, а также множественной миеломой, тогда как пациенты с апластической анемией представляют собой более разнородную группу лиц и не включаются.

Таблица 4. «Вероятный» инвазивный кандидоз (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019).

| Фактор хозяина | Клинические признаки | Микологические доказательства |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения (< 0,5 × 10⁹ neutr/l в течение > 10 дней), во времени связанная с началом ИГИ • Онкогематология, аллоТГСК^а, трансплантация солидных органов • Применение кортикостероидов (за исключением пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом) в терапевтической дозе ≥ 0,3 мг/кг длительностью ≥ 3 недель в течение последних 60 дней • Лечение другими Т-клеточными иммунодепрессантами (ингибиторы кальциневрина, блокаторы ФНОс, лимфоцит-специфические моноклональные антитела, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней • Наследственный тяжелый иммунодефицит (хроническое гранулематозное заболевание, дефицит STAT3, дефицит CARD9, усиление функции STAT-1 или тяжелый комбинированный иммунодефицит) • Острая болезнь трансплантат против хозяина III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, которая не поддается лечению стероидами первой линии | <p>По крайней мере, 1 из следующих 2 после эпизода кандидемии в течение предыдущих 2 недель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небольшие, похожие на мишени абсцессы в печени или селезенке («бычий глаз»), или в головном мозге, или накопление контрастного вещества в оболочках головного мозга • экссудат сетчатки или помутнение стекловидного тела при офтальмологическом исследовании | <ul style="list-style-type: none"> • (1,3)-β-D-глюкан (Fungitell) ≥ 80 нг/л (пг/мл) обнаружен как минимум в 2х последовательных образцах сыворотки при условии, что другие этиологии были исключены • Положительный результат «T2Candida»^б |

Вероятная ИГИ требует наличия по крайней мере 1 фактора хозяина, клинического признака и микологического доказательства и предлагается только для пациентов с ослабленным иммунитетом, тогда как доказанное инвазивное грибковое заболевание может применяться к любому пациенту, независимо от того, является ли пациент с ослабленным иммунитетом. За исключением эндемических микозов, вероятная ИГИ требует наличия фактора хозяина, клинического признака и микологического доказательства, тогда как случаи, которые соответствуют критериям фактора хозяина и клиническому признаку, но для которых микологические доказательства не были обнаружены, считаются возможными ИГИ.

^а аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

^б T2Candida одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для обнаружения в крови *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

^с ФНО — фактор некроза опухоли.

коммерческая версия ИХТ, эти результаты являются предварительными и требуют дальнейшей оценки с большим количеством клинических образцов.

В отличие от *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, обнаружение криптококкового антигена (CrAg), компонента глюкуроноксилманнана в капсуле криптококкового полисахарида, имеет неоценимое значение для установления инфекции, обусловленной *Cryptococcus spp.*. Метод латексной агглютинации для обнаружения CrAg, один из первых иммуноанализов для диагностики инфекционных заболеваний, все еще используется в рутинной клинической практике. Тем не менее, недавно этот метод был усовершенствован (lateral flow immunoassay, LFA) и одобрен FDA как лабораторный тест для определения CrAg в биологических жидкостях, и который может быть отнесен к РОС-методам. Поскольку CrAg LFA удовлетворяет большинству доступных, чувствительных, специфических, удобных для пользователя, быстрых и надежных, не требующих оборудования тест, этот анализ был предложен в качестве скрининга сыворотки или плазмы у пациентов из группы риска (100 клеток CD4/мм³ и ВИЧ). Кроме того, тестирование CrAg LFA с использованием цельной крови из пальца в условиях ограниченных ресурсов может упростить скрининг большого числа па-

циентов и облегчить выявление пациентов, которым следует выполнить диагностическую люмбальную пункцию. Положительный результат CrAg позволяет лечащему врачу начать профилактику/лечение флуконазолом, тем самым предотвращая развитие тяжелого криптококкоза у многих пациентов этой группы [22, 23].

«ВЕРОЯТНАЯ» ИНВАЗИВНАЯ ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Некоторые изменения были внесены в определения «вероятных» ИГИ (табл. 3–6). Например, факторы хозяина были расширены, чтобы включить наследственный тяжелый иммунодефицит и низкое количество лимфоцитов CD4. Рентгенографические признаки были расширены, чтобы включить клиновидную и сегментарную или долевою консолидацию, а также признак обратного ореола (halo) (зона матового стекла, окружённая по периферии плотной консолидацией серповидной или кольцевидной формы толщиной от 2 мм). Впервые термин введён после начала использования КТ высокого разрешения и указывает на плесневый микоз с локализацией в нижних отделах дыхательных путей.

Таблица 5. «Вероятный» инвазивный криптококкоз (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019).

| Факторы хозяина ^a | Клинические признаки | Микологические доказательства |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ • Трансплантация солидных органов или ТГСК • Онкогематология • Дефицит антител (например, общий переменный дефицит иммуноглобулина) • Иммуносупрессивная терапия (включая моноклональные антитела) • Последняя стадия заболевания печени или почек • Идиопатическая CD4 лимфоцитопения | <ul style="list-style-type: none"> • Менингеальное воспаление • Рентгенологическое поражение соответствует криптококковому микозу | <ul style="list-style-type: none"> • Рост <i>Cryptococcus spp.</i> из образца, полученного из любого нестерильного локуса |

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

^a Криптококкоз также встречается у фенотипически нормальных хозяев.

В последние годы количество доказательств использования ГМ для диагностики ИА значительно возросло, и рекомендовано применять значения cut off (точка разделения нормы и патологии) ГМ в зависимости от исследуемого биоматериала, а не группы пациентов. Кроме того, предложенные значения cut off теперь заменяют cut off производителя.

Что касается ПЦР для диагностики *Aspergillus spp.*, то рабочая группа Международного общества микологов (FPCRI; www.fpcr.eu) добилась значительного прогресса в установлении стандарта для этой методики после активной проверки [24]. Коммерческие ПЦР-тесты, проводимые с использованием методологии в соответствии с рекомендациями FPCRI, обеспечивают стандартизированный подход, который независимо связан с улучшением производительности. Уникальной особенностью ПЦР является ее способность обнаруживать как род, так и вид *Aspergillus*, что имеет значение при выборе терапии. ПЦР также позволяет идентифицировать определенные мутации, связанные с резистентностью к триазолу, непосредственно из клинических образцов [25–27]. ПЦР для диагностики *Aspergillus spp.* с 2019 г. рекомендована как микологическое доказательство «вероятного» ИА. Кроме того, определены также микологические критерии диагностики пневмоцистоза, не связанного с ВИЧ-пациентами [7].

Поскольку на территории Российской Федерации оба теста, которые служат микологическим доказательством «вероятного» ИА, не зарегистрированы, точный дифференциальный диагноз на основе рекомендованных критериев между «вероятным» и «возможным» инвазивным кандидозом, как правило, невозможен.

КРИПТОКОККОВЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ

Более широкое понимание природы этого микоза и факторов хозяина, связанных с криптококковой болезнью, вызвали необходимость обновления существующих определений. Рекомендации 2019 г. поддерживают предыдущие определения «доказанных» и «вероятных» криптококко-

вых заболеваний у любого хозяина. Вместе с тем криптококковая инфекция среди лиц в группах высокого риска зачастую протекает бессимптомно или с незначительным количеством симптомов, но с положительным тестом на CrAg сыворотки (бессимптомная криптококковая антигенемия). Это состояние может быть более распространенным, чем симптоматическое заболевание, и у пациентов может развиваться криптококковое заболевание уже с клиническими симптомами, если его не лечить, и это необходимо было учесть при разработке новых определений [28]. Термин «диссеминированный криптококкоз» в отличие от криптококкоза центральной нервной системы (ЦНС) был исключен в пользу терминов «легочный», «ЦНС» и «другие внелегочные участки». Термин «колонизация» *Cryptococcus spp.* больше не включен в определения, так как он еще до конца не понятен и его природа не известна.

Идентификация на уровне видов для *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* становится все более важной, основываясь на сообщениях, которые предполагают различные клинические проявления, исходы и ответы на противогрибковую терапию между этими двумя видами. Для дифференциальной диагностики этих видов рекомендуется использовать агар СГВ (L-канаванин, глицин, бромтимоловый синий) или времяпролетную масс-спектрометрию (MALDI-ToF). Исходы криптококкоза, связанного с ВИЧ, вызванного *C. neoformans* и *C. gattii*, сходны, и идентификация на уровне вида в данном случае не важна.

Совокупность определений при «вероятном» инвазивном криптококкозе представлена в табл. 5.

ИНВАЗИВНЫЙ ПНЕВМОЦИСТОЗ

Включение диагноза *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PP) в обновленные рекомендации было ограничено пациентами без ВИЧ. Диагностика PP была более сложной среди этих пациентов, возможно, из-за более частого очагового поражения легких, более низкого подозрения на заболевание и более низкой чувствительности традиционных гистологических и микроскопических диагностических тестов [29]. В связи с этим было важно более полно опреде-

Таблица 6. «Вероятный» инвазивный пневмоцистоз (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019)

| Факторы хозяина ^а | Клинические признаки | Микологические доказательства |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Низкое количество лимфоцитов CD4 — < 200 кл/мм³ (200 × 10⁶ кл./л) по любой причине Воздействие лекарств (противоопухолевая терапия, противовоспалительное или иммуносупрессивное лечение), связанных с дисфункцией Т-клеток Использование терапевтических доз ≥ 0,3 мг/кг преднизолона в течение ≥ 2 недель за последние 60 дней трансплантация солидных органов | <ul style="list-style-type: none"> Любые непротиворечивые рентгенологические особенности (двусторонние изменения в виде «матового стекла», уплотнения, небольшие узелки или односторонние инфильтраты, инфильтрат в долях, узловой инфильтрат с кавитацией или без нее, мультифокальные инфильтраты, милиарные образования^б Респираторные симптомы с кашлем, одышкой и гипоксемией, сопровождающиеся рентгенологическими особенностями, включая уплотнения, небольшие узелки, односторонние инфильтраты, плевральные выпоты или кистозные поражения, выявленные при рентгенографии грудной клетки или КТ | <ul style="list-style-type: none"> Определение (1-3)-β-D-глюкана (Fungitell) ≥ 80 нг/л (пг/мл) в ≥ 2 последовательных образцах сыворотки при условии исключения других этиологий Обнаружение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени в образце дыхательных путей |

^а Определения пневмоцистоза, ассоциированного с вирусом иммунодефицита человека, сюда не включены.

^б билатеральные диффузные помутнения в виде матового стекла с интерстициальными инфильтратами встречаются чаще, чем другие признаки, такие как уплотнения, небольшие узелки, тонкостенные полости и односторонние инфильтраты.

лить факторы хозяина для пациентов с повышенным риском развития РР (табл. 6). Наиболее важными из них были признаны получение терапевтических доз кортикостероидов в течение не менее 2 недель в течение последних 60 дней; противоопухолевое, противовоспалительное или иммуносупрессивное лечение; низкое количество лимфоцитов CD4. Это относится в первую очередь к пациентам с первичными иммунодефицитами, гематологическими злокачественными новообразованиями, злокачественными новообразованиями солидных органов, а также реципиентам аллогенной ТГСК. Клинические критерии в этой популяции, как правило, неспецифичны и включают кашель, одышку и гипоксемию. Рентгенологические аномалии включают двусторонние помутнения в виде матового стекла и, реже, уплотнение, небольшие узелки, односторонние инфильтраты, плевральные выпоты и кистозные поражения [29–31]. Амплификация ДНК *P. jirovecii* (прежнее название *P. carinii*) с помощью количественной ПЦР в реальном времени в образцах БАЛ, мокроты или в образцах смывов из полости рта предпочтительнее качественной ПЦР и полезна для установления «вероятного» заболевания. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы проверить пороговые значения для определения положительного результата. Точно так же 2 или более положительных

результата определения (1–3)-β-D-глюкана в сыворотке крови (≥ 80 нг/л) полезны для диагностики «вероятного» заболевания в соответствующем клиническом контексте при условии, что другие ИГИ были исключены.

ИНВАЗИВНЫЕ ЭНДЕМИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Эндемические микозы вызываются экологическими грибами, которые обычно ограничены географически и вызывают заболевания как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных хозяев. Возбудители включают *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* и *H. capsulatum* var. *duboisii*, комплекс видов *Blastomyces* (например, *B. dermatitidis*, *B. gilchristii*, *B. Helicus*, *B. silverae* и *B. parvus*), *Coccidioides immitis* / *Coccidioides posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* / *Paracoccidioides lutzii*, *Sporothrix* разновидностей комплекс (*S. S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa* и *S. luriei*), *Talaromyces* (ранее *Penicillium*) *marneffeii* и виды *Emergomyces* (*E. pasteurianus*, *E. africanus*, *E. orientalis*, *E. canadensis* и *E. europaeus*). «Вероятные» эндемические микозы определяются на основании данных о контакте с грибковым возбудителем в окружающей среде, о соответствующем клиническом заболевании и наличии антигена *Histoplasma* или *Blastomyces* в любой жидкости организма или антител к ви-

Таблица 7. «Вероятные» инвазивные эндемические микозы (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019)

| Факторы хозяина | Клинические признаки | Микологические доказательства |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Не применимо, так как эти заболевания поражают как здоровых, так и ослабленных хозяев | <ul style="list-style-type: none"> Доказательства географического или профессионального контакта (в том числе отдаленного) с возбудителем и соответствующие клинические заболевания | <ul style="list-style-type: none"> Антиген <i>Histoplasma spp.</i> или <i>Blastomyces spp.</i> в моче, сыворотке или жидкости организма. Антитело к кокцидиоидам в ликворе или 2-кратное увеличение в 2 последовательных образцах сыворотки |

дам *Coccidioides* в сыворотке или спинномозговой жидкости, при получении роста при посеве биоматериалов от пациента и гистопатологического доказательства инфекции. Но этих данных не хватает. Не существует утвержденных серологических тестов в отношении *T. marneffei*, *S. schenckii* species complex или *P. brasiliensis*. Воздействие одного из этих грибов определяется как проживание ранее в эндемичной зоне, независимо от ее удаленности, путешествие в эндемичный район или контакт с объектами, такими как почва или растительность из эндемичной зоны (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пересмотренные определения представляют собой консенсусное мнение экспертов, основанное на наилучших имеющихся доказательствах
2. Включение пациентов с раком, реципиентов стволовых клеток, пациентов при трансплантации солидных органов расширило возможности диагностики ИГИ.
3. Группы пациентов ОРИТ и педиатрии рассмотрены как особые группы.
4. Определения «доказанной» и «вероятной» ИГИ оказались надежными в исследованиях и вызвали мало разногласий в группе экспертов, чего нельзя сказать о категории «возможной» ИГИ.
5. Уточнены различия между понятиями фактор хозяина и фактор риска: фактор хозяина был определен как характеристика людей, явно предрасположенных к ИГИ, а не просто подверженных риску.
6. Зависимость от факторов хозяина, клинических особенностей и микологических доказательств в определении категории ИГИ в выбранных популяциях доказала свою ценность для клинических испытаний, эпидемиологических исследований и оценки диагностических тестов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurizio Sanguinetti, Brunella Posteraro, Catherine Beigelman-Aubry, Frederic Lamothe, Vincent Dunet, Monica Slavin8 and Malcolm D. Richardson. *Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead*. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 Suppl 2: ii27 — ii37 doi:10.1093/jac/dkz04
2. Dignani M.C. *Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports*. *F1000Prime Reports* 2014, 6. doi:10.12703/P6-81
3. Tomiteru Togano, Yuhko Suzuki, Fumihiko Nakamura, William Tse and Hikaru kume. *Epidemiology of visceral mycoses in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome: Analyzing the national autopsy database in Japan*. *Medical Mycology*, 2020. doi:10.1093/mmy/myaa029. Downloaded from <https://academic.oup.com/mmy/advance-article-abstract/doi/10.1093/mmy/myaa029/5836560> by National Center for Global Health and Medicine user on 13 May 2020
4. Kume H, Yamazaki T, Togano T et al. *Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan*. *Med Mycol J*. 2011; 52: 117–127
5. Солопова Г.Г., А.А. Масчан, Г.А. Новичкова. *Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2020; 19 (1): 158–166. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813–21
7. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. *Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [published online December 5, 2019]*. *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciz1008
8. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. *Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States*. *Clin Infect Dis* 2014; 58:74–7
9. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al; International Pediatric Fungal Network. *Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates*. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:1252–7
10. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. *Epidemiology of invasive fungal disease in children*. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: S3–11
11. Robinson JL, Davies HD, Barton M, et al. *Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care — a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study*. *BMC Infect Dis* 2009; 9:183
12. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. *Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases*. *Pediatrics* 2008; 121: e1286–94
13. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. *The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review*. *Pediatr Radiol* 2003; 33:453–60
14. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. *Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients*. *Chest* 2012; 141:1260–6
15. Warris A., T. Lehrnbecher, E. Roilides, E. Castagnola, R.J. M. Brüggemann, A.H. Groll. *ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children*. *Clinical Microbiology and Infection*; 25 (2019) 1096–1113
16. Salvatore CM, Chen TK, Toussi SS, et al. (1→3) — 8-d-Glucan in cerebrospinal fluid as a biomarker for *Candida* and *Aspergillus* infections of the central nervous system in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5:277–86
17. Thomas J. Walsh, Aspasia Katragkou, Tempe Chen, Christine M. Salvatore and Emmanuel Roilides. *Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis,*

- and Treatment. *J. Fungi* 2019; 5, 11; doi:10.3390/jof5010011. (www.mdpi.com/journal/jof)
18. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part 2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1678–86
 19. Lim C, Seo JB, Park SY, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clin Radiol* 2012; 67:1179–86
 20. Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2018; 28:788–95
 21. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, Bal C, Kumar R. Potential role of 18FFDG PET/CT in patients with fungal infections. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203:180–9
 22. World Health Organization. 2011. Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children. World Health Organization, Geneva, Switzerland. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502979_eng.pdf.
 23. Jarvis JN, Percival A, Bauman S et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1019–23
 24. White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al; European Aspergillus PCR Initiative. Aspergillus PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1231–40
 25. Schauwvlieghe AFAD, Vonk AG, Buddingh EP, et al. Detection of azolesusceptible and azole-resistant *Aspergillus* coinfection by cyp51A PCR amplicon melting curve analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:3047–50
 26. Chong GL, van de Sande WW, Dingemans GJ, et al. Validation of a new *Aspergillus* real-time PCR assay for direct detection of *Aspergillus* and azole resistance of *Aspergillus fumigatus* on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol.* 2015; 53:868–74
 27. White PL, Posso RB, Barnes RA. Analytical and clinical evaluation of the PathoNostics AsperGenius assay for detection of invasive aspergillosis and resistance to azole antifungal drugs directly from plasma samples. *J Clin Microbiol* 2017; 55:2356–66
 28. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis* 2009; 48:856–62
 29. McKinnell JA, Cannella AP, Kunz DF, et al. *Pneumocystis pneumonia* in hospitalized patients: a detailed examination of symptoms, management, and outcomes in human immunodeficiency virus (HIV)—infected and HIV-uninfected persons. *Transpl Infect Dis* 2012; 14:510–8
 30. Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol*; 117:379–86.
 31. Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al; Groupe de recherche respiratoire en reanimation en onco-hematologie (Grrr-OH). Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect* 2014; 44:185–98

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-49-53

Цитирование: Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. Автоматизация микробиологической лаборатории — путь к снижению летальности онкологических больных. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 49–53

АВТОМАТИЗАЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ — ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ ЛЕТАЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.В. Дмитриева¹, В.В. Агинова², И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹

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

2. ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж №6», Москва, Россия

Для корреспонденции: prof.ndmitrieva@mail.ru

Резюме: Онкологические больные являются группой риска в отношении возникновения внутри- и внебольничных инфекций вследствие ряда факторов. Автоматизация микробиологической лаборатории позволяет снизить частоту ошибок, связанных с человеческим фактором, ускорить выдачу антибиотикограммы и своевременно начать антибиотикотерапию, что приведет к снижению летальности и повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: автоматизация микробиологической лаборатории, онкологические больные, лекарственная устойчивость

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические и особенно онкогематологические больные вследствие иммунодефицита, вызванного самим заболеванием или проводимой цитостатической или лучевой терапией, являются группой высочайшего риска возникновения инфекционных осложнений [1, 2, 3]. Этому способствуют кахексия, опухолевая интоксикация, анемия, большой объем кровопотери при оперативных вмешательствах, использование глюкокортикоидов, миелосупрессия и другие факторы. Анализ причин смерти онкологических больных выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной смерти по данным 28,6–32,0% аутопсий. Однако, ряд инфекционных осложнений остаются нераспознанными, чему свидетельствует тот факт, что при анализе результатов аутопсии данный показатель может достигать 50% [4]. В целях ограничения возникновения инфекционных осложнений и распространения антимикробной резистентности к настоящему времени проведена большая работа, включающая изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и системный мониторинг ее распространения, создание специальных служб, контролирующих стационары, расширение перечня и актуализация различных противоэпидемических мероприятий, обеспечение межведомственных взаимодействий по вопросам предотвращения возникновения нозокомиальных инфекций и пр. [5].

Однако, несмотря на проводимые мероприятия, люди продолжают умирать от инфекций, вызванных, в первую очередь резистентными госпитальными штаммами ми-

кроорганизмов. Только по официальным данным нозокомиальные инфекции в России переносят ежегодно 40–60 тыс. человек [6].

По мнению многих специалистов, необходимы глубокие изменения в стратегии борьбы с нозокомиальными инфекциями, которые могут повлиять на сложившуюся ситуацию. Очевидно, наряду с совершенствованием противоэпидемических мероприятий следует обратить внимание и на клинично-микробиологический аспект этой проблемы.

В настоящее время убедительно доказано, что нерациональная антибиотикотерапия способствует формированию резервуаров мультирезистентных госпитальных штаммов с повышенными вирулентными свойствами, бороться с которыми становится все труднее по мере развития эпидемического процесса. В то же время очень сложно оценить динамику распространения резистентности среди различных госпитальных штаммов в больницах не только Москвы, но и России в целом.

Наиболее часто этиологическими агентами нозокомиальных инфекций становятся бактерии группы ESCAPE, которая включает в себя ряд бактерий, обладающих множественной (MDR) и экстремальной (XDR) лекарственной устойчивостью, таких как: кишечная палочка, золотистый стафилококк, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, синегнойная палочка, энтерококки [7, 8, 9, 10, 11].

Однако, не только высоко- и множественно резистентные возбудители нозокомиальных инфекций увеличивают летальность и влияют на финансовые затраты клиники, но и своевременное начало адекватной антибиотикотерапии, независимо от того идет ли речь о бактериальной или

Инфекции в онкологии

грибковой инфекции. Своевременно начатая адекватная антибиотикотерапия инфекций достоверно снижает летальность при сравнении с неадекватной терапией или с адекватной, но начатой отсрочено.

Поэтому, разработка новейших различных автоматических микробиологических анализаторов, позволяющих получить идентификацию «чистой» культуры в течение нескольких минут, а антибиотикограмму в течение 16–24 часов, в первую очередь направлена на ускорение получения результатов микробиологических анализов, доведение результатов до сведения лечащего врача, что, в конечном итоге, приведет к снижению летальности и улучшению качества жизни онкологических пациентов [12].

Целью данного обзора является показать преимущество использования автоматизированных систем для микробиологических исследований, позволяющих в минимальные сроки идентифицировать возбудителей инфекционных заболеваний, определить их лекарственную чувствительность, а также выявить мутации в генетическом аппарате возбудителей нозокомиальных инфекций, позволяющие сделать прогноз о резистентности.

Основным преимуществом микробиологических исследований в общей системе клинической лабораторной службы следует считать то, что их результаты могут иметь важное, а нередко и жизненно важное значение не только для того пациента, у которого они проводились, но и для окружающих больных в палате, отделении и в стационаре в целом.

С точки зрения госпитальной эпидемиологии часто имеет значение не столько клиническая выраженность осложнений микробной этиологии у данного конкретного больного, сколько некоторые клинически значимые биологические свойства штамма-возбудителя. Это и множественная лекарственная устойчивость (полирезистентность) штаммов грамотрицательных бактерий, и устойчивость к метициллину (оксациллину) стафилококков или устойчивость к ванкомицину энтерококков. Важнейшим признаком эпидемиологического неблагополучия в данном конкретном стационаре является длительная циркуляция подобных штаммов микроорганизмов, что может спровоцировать вспышку внутрибольничной инфекции. Отсюда следует, что бактериологические исследования в стационаре должны проводиться у всех пациентов с признаками заболевания микробной этиологии [13].

Эта специфика микробиологических исследований определяет три основных направления деятельности клинической микробиологической лаборатории в любом стационаре:

1. Исследование биологического материала от больных с признаками инфекционного заболевания.
2. Проведение санитарно-микробиологических исследований внутрибольничной среды.
3. Оценка эпидемиологической ситуации в отделениях стационара на основе анализа результатов микробиологических исследований биологического материала

от больных за определенный период времени, а также данных, полученных при санитарно-микробиологических исследованиях отделений за тот же период времени.

Большое количество ручного труда, без которого не может существовать микробиологическая лаборатория, влияет не только на финансовые затраты клиники, но и на скорость проведения анализов, а также и на частоту встречаемости ошибок внутрилабораторного этапа исследований, которые, прежде всего, обусловлены человеческим фактором.

Поэтому, автоматизация микробиологических исследований, применение микробиологических анализаторов, позволяет значительно сократить время получения безошибочных результатов анализа, что, в свою очередь, дает возможность лечащему врачу в кратчайшие сроки назначать рациональную антибиотикотерапию, что приведет к снижению летальности и улучшению качества жизни пациентов.

В большинстве лабораторий микробиологии сохранена ручная работа практически на всех этапах проведения анализа. Так, при получении биологического материала производится первичный посев на питательные среды, согласно Приказу Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 [14]. Данный вид исследований производится вручную техникой штрихового посева. Посев исследуемого материала — очень ответственный и трудоемкий процесс. Квалификация медицинского персонала должна быть достаточно высокой, чтобы произвести посев, а затем, выделить «чистую» культуру. Существующие принципы выделения «чистой» культуры, основанные на технике штрихового посева по Дригальскому или методе серийных разведений являются крайне трудоемкими, требует больших экономических и временных затрат, что в условиях практической лаборатории не осуществимо. Что касается метода штрихового посева — он является наиболее распространенным в подавляющем большинстве лабораторий и направлен на получение отдельных колоний микроорганизмов. По статистике, самый большой процент ошибок внутрилабораторного этапа исследований приходится именно на этап первичного посева биологического материала и выделение чистой культуры микроорганизмов [15]. Прошло уже более 100 лет с того момента, когда Р. Кох впервые опубликовал работу «Методы изучения патогенных микроорганизмов», где предложил использовать плотную питательную среду для выращивания микроорганизмов. Штриховая линия вследствие ее ширины при получении роста нескольких культур сильно затрудняет выделение «чистой» культуры, возможен вариант ее «зарастания» микроорганизмами. Длина такой линии на чашке Петри составляет около 1 м. Современный уровень развития технологий позволяет автоматизировать самые сложные ручные процессы. Так, автоматическая посевная, роботизированная мультифункциональная платформа для микробиологических исследований BD Kiestra (Becton

Dickinson) обладает запатентованной технологией посева крутящимся магнитным шариком, что позволяет получить тонкую линию посева длиной около 10 м и снизить вероятность того, что какой-либо микроорганизм не будет увиден врачом-бактериологом. Кроме того, автоматическое перемещение «выросших» чашек Петри в термостат и управление посевом дистанционно с удаленного компьютера позволяет сократить количество дней на производство анализа путем маркировки нужных для посева колоний с удаленного доступа (например, в выходные дни или вечернее время).

Автоматизация позволяет: оптимизировать труд и освободить высококвалифицированный персонал от рутинной работы; уменьшить время работы с тестами и сократить сроки получения результатов; снизить влияние человеческого фактора, тем самым минимизировать количество ошибок при выполнении лабораторных исследований; повысить безопасность работы медперсонала, так как контакт с потенциально опасным биологическим материалом становится минимальным. Автоматизация дает возможность оценивать и контролировать состояние лабораторного процесса в режиме онлайн.

Автоматизированные микробиологические системы, предназначенные для обнаружения наличия микроорганизмов в клинических образцах крови (бактериемии и фунгемии) и других в норме стерильных жидкостей (например, микробиологические анализаторы BacT/Alert (bioMerieux), BacTec (Becton Dickinson) являются незаменимыми помощниками в современной клинике и позволяют в минимальные сроки от нескольких часов до 3–5 суток (в зависимости от количества микроорганизмов в крови) получить ответ. Необходимо отметить, что для достоверной диагностики сепсиса целесообразно провести исследование крови на содержание биомаркера прокальцитонина, повышение уровня которого свидетельствует о наличии бактериальной или грибковой инфекции [16]. Определение уровня прокальцитонина в крови проводят с помощью современного анализатора VIDAS (bioMerieux). Для исследования крови с помощью автоматизированных систем BacT/Alert, BacTec кровь собирают во флаконы с питательной средой. Существуют различные флаконы с питательными средами как универсальными, так и отдельно для роста аэробов, грибов и анаэробов. Универсальные среды позволяют выделять микроорганизмы из образцов разного типа, включая кровь и другие в норме стерильные биологические жидкости. Также разработаны стандартные и специализированные питательные среды с усиленной нейтрализацией антибиотиков (FAN Plus). Колориметрический метод детекции, применяемый в данных анализаторах, с использованием тщательно разработанных алгоритмов позволяют минимизировать количество ложно-отрицательных результатов. В некоторых системах флаконы для аэробов и грибов объединены. Автомат выполняет постепенную проверку флаконов на наличие микробной метаболической активности путем измерения уровней флуоресценции, излучаемой

специально разработанным детектором на дне флакона. Светодиодные индикаторы на передней панели прибора, а также светодиоды, расположенные над каждой позицией, предоставляют сведения о наличии или отсутствии роста микрофлоры во флаконе. Сорбент (латексные частицы) инактивирует антибиотики, что повышает вероятность выделения возбудителя и сокращает время детекции. Предельно простая схема работы с анализаторами требует минимального времени для обучения персонала и повышает производительность. Даже при условии отсроченной загрузки флаконов, визуальная оценка изменения цвета дна флакона позволяет предварительно идентифицировать положительный флакон даже до загрузки его в прибор. Таким образом, можно быть уверенным в точном и быстром выявлении микробного роста разных типов образцов.

Естественная среда обитания практически всех микроорганизмов способствует размножению различных комбинаций микроорганизмов. Однако для того чтобы установить этиологию заболеваний инфекционного характера посредством использования бактериологических методов, необходимо выделить «чистой» культуры. Далее выделенная культура рассеивается на ряд питательных сред (жидких и плотных), где определяют культуральные свойства микроорганизма. Биохимическую активность и метаболизм микроорганизмов изучают на дифференциально-диагностических средах. Одновременно определяют отношение микробов к кислороду и углекислоте, а также их гемолитическую активность. Антигенную структуру изучают при помощи различных серологических реакций. Все эти манипуляции, выполняемые вручную, требуют временных затрат, поэтому в прошлые десятилетия результат бактериологического анализа был доступен для врача спустя 7–10 дней. Идеальным решением для оснащения лаборатории, занимающейся клинической микробиологией и функциональной геномикой являются настольные MALDI-TOF масс-спектрометры серии Microflex™. Их отличают: высокая чувствительность, достоверное определение олигонуклеотидов и биомаркеров, подробный анализ малых молекул и полимеров, инновационная скорость и точность идентификации вида и рода микроорганизмов. Такая система оптимальна для решения основных задач лаборатории. Компактные настольные приборы работают в линейном режиме и обладают высокой производительностью. Устройство состоит из источника ионов, TOF-анализатора и азотного лазера. Введение в микробиологическую практику системы MALDI-TOF MS можно считать прорывом в микробиологии, так как позволяет за 5–10 минут (необходима «чистая» культура) идентифицировать микроорганизмы (бактерии или грибы) с минимальным количеством ошибок. Идентификация проводится по принципу «отпечатка пальцев» и основывается на сравнении полученных масс-спектров с масс-спектрами из баз данных. При этом следует учитывать отсутствие необходимости в расходных материалах, что является финансово выгодным для современной клиники [17].

Инфекции в онкологии

Введение в практику лабораторных исследований автоматизированных систем (Phoenix (Becton Dickinson), Vitek-2 (bioMerieux), MicroScan WalkAway (Beckman Coulter) и др.) позволяет в течение 18–24 часов получить антибиотикограмму с определением минимальных ингибирующих концентраций и их интерпретацией. Полностью закрытые системы безопасны для оператора и снижают риск перекрестной контаминации образцов.

Стратегической задачей здравоохранения является создание безопасной среды обитания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность [18]. Автоматизация и стандартизация бактериологических исследований — один из способов реализации профилактических мероприятий, предусмотренных данным документом. Кроме того следует учитывать полное устранение человеческого фактора при проведении этих исследований и, как следствие, уменьшение связанных с этим частоты ошибок. С точки зрения трудозатрат, используя функциональный потенциал аппарата, можно повысить производительность лаборатории без увеличения числа персонала, а также нагрузки на персонал.

Современные требования к микробиологии диктуют необходимость не только определять чувствительность к антибиотикам, но и выявлять карбапенемазы бактерий. Автоматическая картриджная система GeneXpert предназначена для экспресс-диагностики инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Время получения результата составляет 30–60 минут. Анализатор позволяет проводить весь цикл этапов ПЦР в одном приборе, работает в режиме «по требованию» и проводит анализ для каждого отдельного пациента. В приборе полностью исключена возможность контаминации окружающих помещений и не требуется наличие 3-х индивидуальных комнат и специальной вентиляции. Система позволяет в режиме экспресс-анализа определять генетические маркеры карбапенем-резистентности патогенов, вызывающих инфекции бактериальной этиологии у пациентов. Предполагается детекция основных карбапенемаз — blaKCP, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48 и blaIMP — у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, ведущих возбудителей гнойно-воспалительных осложнений. Кроме того, система позволяет проводить генетический анализ грамположительных микроорганизмов и *Clostridium difficile* — возбудителя псевдомембранозного колита, а также выделять гены резистентности у золотистого стафилококка и энтерококков к оксациллину и ванкомицину, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, автоматизация микробиологической лаборатории позволяет оптимизировать труд и освободить высококвалифицированный персонал от рутинной работы; уменьшить время работы с тестами и сократить

сроки получения результатов. Кроме того, она позволяет снизить влияние человеческого фактора, тем самым минимизировать количество ошибок при выполнении лабораторных исследований.

Автоматизация позволяет повысить безопасность работы медперсонала, так как контакт с потенциально опасным биологическим материалом становится минимальным. Давая возможность оценивать и контролировать состояние лабораторного процесса в том числе в режиме он-лайн, автоматизация позволяет ускорить выдачу антибиотикограммы, что особенно важно для онкологических больных, а также уменьшить количество персонала и обеспечить финансовую выгоду для клиники. А являющаяся результатом качественной и своевременной диагностики рациональная антибиотикотерапия, позволяет не только вылечить больного в конкретном случае, но и уменьшить резистентность микроорганизмов вследствие устранения полипрагмазии, а в конечном итоге снизить летальность и улучшить качество жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В., Багирова Н. С., Григорьевская З. В., Шильникова И. И., Варлан Г. В. и др. Послеоперационные инфекции у онкологических больных, 2016; 4 (21), специальный выпуск 1: 48–53.
2. Давыдов, М. И. Инфекции в онкологии / М. И. Давыдов, Н. В. Дмитриева. — М.: Практическая медицина, 2009. — 472 с.
3. Дмитриева Н. В., Эйдельштейн М. В., Агинова В. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Багирова Н. С. и др., Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в онкологической клинике. Сибирский онкологический журнал. — 2019; 18 (2): 28–34. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-28-34>
4. Дмитриева, Н. В. Инфекционные осложнения в Онкологической клинике / Н. В. Дмитриева, И. Н. Петухова, А. З. Смоленская // Практическая Онкология. — 2001. — № 1 (5). — С. 18–20.
5. СТРАТЕГИЯ предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р
6. Козлов, Р. С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Козлов Р. С. // КМАХ — 2000. — Том 2. — № 1. — С. 16–30
7. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Григорьевский Е. Д. Полимиксин в клинической практике онколога. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 88–93. — doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-88-93.
8. Демиховская, Е. В. Неферментирующие бактерии в аспекте множественной антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных инфекций / Демиховская Е. В. // Болезнь и антибиотик. — 2012. — № 1 (6) — С. 88–95.
9. Гончаров, Е. А. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* в ожоговом и реанимационном отделении: автореф. дис...

- канд. мед. наук: 14.00.30/Е.А. Гончаров.— Санкт-Петербург, 2005.— С. 151.
10. Горбич, Ю.Л. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике/Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И.// Медицинские новости — 2011-№ 5 — С. 31–39.
 11. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика.— 2018.— Т. 16.— № 3.— С. 4–17. doi: 10.17816/ecogen1634–17.
 12. Ледебур Н.А., Даллас С.Д. Автоматизированная лаборатория клинической микробиологии: факт или фантазия? *J Clin Microbiol.* 2014; 52 (9): 3140–3146. DOI: 10.1128/JCM.00686–14
 13. Митрохин, С.Д. Концепция профилактики инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных с использованием иммунобиологических препаратов/Митрохин С.Д.//Русский медицинский журнал.—2011.—№32—С. 20–32.
 14. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 г. N 535 об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.
 15. Меньшиков В.В. Зачем клинической лаборатории нужна стандартизация и как ее применить на практике?: учебно-методическое пособие. М.: Лабора; 2012.— 71с.
 16. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство.— Т. 1.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.— 928 с.
 17. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 842–848. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848>
 18. Покровский, В.И. Национальная концепция профилактики инфекций связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям/В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишена и др.-Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Поволжье»,— 2012.— 84с.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-54-59

Цитирование: Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Казимов А.Э., Багирова Н.С., Петухова И.Н., Мудунов А.М. и соавт. Микробиота полости рта и ее значение в генезе рака орофарингеальной зоны. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 54-59

МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ГЕНЕЗЕ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

З.В. Григорьевская¹, И.В. Терещенко¹, А.Э. Казимов¹, Н.С. Багирова¹, И.Н. Петухова¹, А.М. Мудунов¹, В.Д. Винникова², В.А. Вершинская², Н.В. Дмитриева¹

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

2. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: in.ter68@inbox.ru

Резюме: Статья посвящена определению микробиоты полости рта и ее различиям у больных с плоскоклеточным раком слизистой полости рта и здоровых людей. Также дан обзор литературы по данной проблеме. Согласно полученным собственным данным выявлено, что у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны суммарное количество анаэробных бактерий, выделенных с поверхности опухоли и слизистых полости рта было достоверно выше, чем аэробных бактерий и грибов (58% против 42%, $p \leq 0,0001$). Наиболее частым микроорганизмом в группе пациентов с опухолями орофарингеальной области был *Prevotella spp.* который высевался достоверно чаще, чем у здоровых лиц (35,9% против 4,0% соответственно, $p < 0,0001$). Также в группе больных с опухолями достоверно чаще, чем у здоровых лиц высевали *Fusobacterium spp.* (14,7% против 0%, соответственно, $p < 0,0001$) и *Porphyromonas spp.* (5,9% против 0%, $p < 0,002$). *Veillonella spp.* напротив, высевали чаще в контрольной группе нежели в группе больных с опухолями (42% против 16,5%, соответственно, $p < 0,001$). Среди аэробных микроорганизмов, в обеих группах преобладали *Streptococcus spp.* (52,0% против 65,9%). Разница в частоте их выделения недостоверна ($p > 0,05$). В контрольной группе значимо чаще выделялись *Neisseria spp.* ($p < 0,05$), а в группе больных с опухолями слизистой полости рта *Candida spp.* ($p < 0,01$), хотя абсолютные значения были не столь велики (14–16 штаммов каждого вида в совокупности). Выявленные в биоматериалах от больных с опухолями микробы отражали наличие дисбиоза в микробиоте полости рта. В то же время, являются ли выделенные микроорганизмы одними из этиологических агентов развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, нуждается в более глубоком изучении.

Ключевые слова: рак слизистой полости рта, микробиота, анаэробные бактерии, дисбиоз

Общеизвестными факторами риска рака орофарингеальной зоны являются табакокурение и употребление алкоголя. Однако, в последние годы получено множество данных о том, что микробиота полости рта и ее изменения могут играть опосредованную роль в развитии рака этой локализации [1–5].

Считается, что воздействие микробиоты, способствующее развитию рака, может быть трояким: 1) стимуляция бактериями хронического воспаления (воспалительные медиаторы, продуцируемые при этом процессе вызывают или облегчают пролиферацию клеток, мутагенез, активацию онкогенов и ангиогенез); 2) влияние бактерий на патогенез рака посредством воздействия на пролиферацию клеток (через активацию NF- κ B и ингибирование клеточного апоптоза); 3) продукция бактериями веществ, которые действуют как канцерогены [6].

Высокая частота опухолей орофарингеальной области с вовлечением в процесс соседних анатомических структур (III–IV стадия опухоли по местному распространению) требует комплексного подхода с использованием химио- и лучевой терапии, выполнения расширенных и комбиниро-

ванных оперативных вмешательств с замещением дефектов реваскуляризованными лоскутами, что, несомненно, ведет к повышенной частоте местных инфекций, которые в свою очередь могут приводить к несостоятельности послеоперационных швов, образованию оростом и свищей, развитию флегмон, сепсиса [7–9]. По литературным данным частота раневых инфекций при хирургическом лечении опухолей орофарингеальной зоны колеблется в значительных пределах и составляет от 22,7 до 73,0% [10–12]. Развитие инфекционных осложнений затрудняет реабилитацию пациентов, приводит к ухудшению качества жизни, отодвигает сроки начала противоопухолевой терапии. Кроме того, послеоперационные инфекционные осложнения, как правило, приводят к увеличению койко-дней и финансовых затрат клиники.

По данным литературы наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений у данной категории больных являются *Staphylococcus aureus* — 26,6–32,6%, *Enterococcus spp.* — 12,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 14,1%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%, *Candida spp.* — 9,3%, а также анаэробные бактерии — 4%. Причем ассоциации аэробных и анаэробных бактерий имеют место в 88% случаев [6, 13, 14].

Различные острые и хронические воспалительные процессы (кариес, гингивиты, периодонтиты и т. д.) ведут к изменению микробного пейзажа, дисбиозу, что, в свою очередь, ведет к ослаблению местного иммунитета в этой области. На сегодняшний день существует ряд работ, в которых представлена доказательная база, подтверждающая возможность отдельных микроорганизмов способствовать развитию опухолевого процесса, в частности, плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и глотки [15–18].

По литературным данным бактерии, колонизирующие слизистые полости рта, могут вызывать хронический инфекционный процесс, продуцируя различные токсины, вызывая пролиферацию клеток, внутриклеточное накопление патогена, репликацию ДНК, воздействуя на сигнальные пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) контролирующие транскрипцию генов, пролиферацию, апоптоз и метаболизм клеток, что приводит к увеличению частоты трансформации клеток и развитию различных мутаций [19]. В связи с этим в настоящее время обсуждается роль бактериального фактора как одного из основных в развитии опухолей слизистых полости рта [4–6, 16, 20].

Целью исследования явилась оценка микробиоты полости рта у больных орофарингеальным раком в сравнении с таковой у здоровых лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериям включения в исследование отвечали 75 человек: 45 больных раком слизистой оболочки полости рта III–IV ст. и 30 человек, не имевших злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта (контрольная группа). Исследование проводилось в 2018–2019 гг. на базе отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование микробиоты полости рта осуществлялось в микробиологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Характеристики больных отражены в табл. 1.

Средний возраст 45 больных раком орофарингеальной области составил 56,5 лет (от 31 до 82 лет). Соотношение мужчин и женщин было 21:24. Распределение больных по диагнозам представлено в табл. 1.

У 26 (57,8%) больных имела место первичная опухоль, у 19 (42,2%) пациентов — рецидив/продолженный рост опухоли, которому предшествовала полихимиотерапия (n=3), лучевая терапия (n=2), химиолучевая терапия (n=5), операция + лучевая терапия (n=4), комплексное лечение (n=5).

Контрольная группа включала 30 человек, средний возраст — 29,9 лет (от 26 до 59 лет) и была представлена лицами обоего пола (17 мужчин и 15 женщин). В одном случае (6,77%) в анамнезе у участника контрольной группы был рак щитовидной железы, оперирован в 1990 году, на момент включения в исследование без рецидива.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

| Характеристика | n/N (%), где N = 45 |
|---|---------------------|
| Средний возраст (пределы) | 56,5 (31–82) |
| Пол: | |
| Мужчины | 21/45 (46,7%) |
| Женщины | 24/45 (53,3%) |
| Диагноз | |
| Рак языка | 13/45 (28,9%) |
| Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти | 13/45 (28,9%) |
| Рак слизистой оболочки дна полости рта | 9/45 (20,0%) |
| Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти | 5/45 (11,1%) |
| Рак слизистой оболочки нижней губы | 2/45 (4,4%) |
| Рак слизистой оболочки щеки | 2/45 (4,4%) |
| Рак слизистой оболочки твердого неба | 1/45 (2,2%) |
| Классификация по стадиям и системе TNM | |
| III стадия | 27/45 (60,0%) |
| T3N0M0 | 9/45 (20,0%) |
| T1N1M0 | 7/45 (15,6%) |
| T2N1M0 | 6/45 (13,3%) |
| T3N1M0 | 5/45 (11,1%) |
| IV стадия | 18/45 (40,0%) |
| T2N2M0 | 5/45 (11,1%) |
| T3N2M0 | 4/45 (8,9%) |
| T4N0M0 | 9/45 (20,0%) |
| Сопутствующие заболевания | |
| Гипертоническая болезнь I–III ст. | 8/45 (17,8%) |
| Сахарный диабет II типа | 4/45 (8,9%) |
| Ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз) | 2/45 (4,4%) |
| Язвенная болезнь 12-перстной кишки/желудка | 2/45 (4,4%) |
| Послеоперационные осложнения | |
| Инфекционные: | 1/45 (2,2%) |
| Пневмония | 1/45 (2,2%) |
| Неинфекционные: | 8/45 (17,8%) |
| Послеоперационное кровотечение | 3/45 (6,7%) |
| Частичный или полный некроз лоскута | 2/45 (4,4%) |
| Образование свища | 2/45 (4,4%) |
| Несостоятельность швов в области п/о раны | 1/45 (2,2%) |

Инфекции в онкологии

Всем пациентам (n=45) до начала противоопухолевого лечения проводили забор биоматериала с поверхности опухоли, у 10 из них параллельно производили заборы биоматериала с «визуально здоровой» слизистой оболочки полости рта.

В контрольной группе (30 чел., здоровые лица) забор биоматериала выполнялся только со слизистой оболочки полости рта.

Забор биологических материалов осуществляли стерильными тампонами и доставляли в лабораторию в стерильных контейнерах транспортной средой. Исследовали аэробные и анаэробные компоненты микробиоты. Для получения роста аэробных микроорганизмов использовали жидкие искусственные питательные среды, бульоны на основе сердечно-мозгового экстракта и плотные питательные среды (5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Эндо и Сабуро). Для идентификации анаэробных микроорганизмов первичный посев биоматериала производили на агар Шедлера (с добавлением гемина, менадиона и 5% дефибринированной крови крупного рогатого скота) и тиогликолевый бульон. Инкубация осуществлялась в строго анаэробных условиях с использованием газогенерирующих пакетов GasPak или системы AnaeroGen при температуре 37 °С в течение 48–72 часов. После получения роста колоний на агаре Шедлера, штаммы повторно засеивали на чашки с агаром Шедлера и чашки с 5% кровяным агаром. Далее инкубировали в течение 24 часов: чашки с агаром Шедлера — в анаэробных условиях, с 5% кровяным агаром — в аэробных. Рост колоний на 5% кровяном агаре через 24 часа свидетельствовал об отсутствии строго анаэробной микрофлоры в данном материале. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-ToF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию производили в соответствии с инструкцией производителя. Во всех случаях микроорганизмы идентифицировали до вида, однако учитывая многообразие выделенных видов при статистической обработке материала, подсчеты в большинстве случаев производили с учетом рода микроорганизмов. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов MicroScan WalkAway 40/96 Plus (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) и Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе у 45 пациентов с поверхности опухоли (включая 10 пациентов, которым параллельно производили заборы биоматериала с визуально неизменной слизистой оболочки полости рта) всего было выделено 293 микроорганизма, в контрольной группе (30 чел.) со слизистой оболочки полости рта было выделено 123 микроорганизма.

Учитывая отсутствие достоверных различий между микрофлорой с поверхности опухоли (45 больных) и с визуально неизменной слизистой щеки (10 больных), было решено сравнить эти данные в совокупности с микрофлорой, выделенной у здоровых лиц (контрольная группа, 30 человек).

Сравнение видового состава и количества микроорганизмов в двух группах отражено в табл. 2. Как видно из таблицы, у исследуемых пациентов и лиц в контрольной группе имели место различия в частоте выделяемой микрофлоры и соотношении анаэробных и аэробных микроорганизмов.

Следует отметить, что у пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта доля анаэробных бактерий статистически значимо выше доли аэробных бактерий и грибов (170/293, 58% против 123/293, 42,1%, соответственно, $p < 0,001$). В контрольной группе наблюдалась противоположная картина: частота выделения анаэробных бактерий была статистически значимо ниже аэробных бактерий и грибов (50/123, 40,7% против 73/123, 59,4%, соответственно, $p < 0,01$).

Анаэробная микрофлора, выделенная из биоматериалов от пациентов с орофарингеальным раком (n=170) была представлена 111 штаммами, рост которых был получен с опухоли, а также 59 штаммами, рост которых был получен со слизистой оболочки полости рта. Наиболее частым микроорганизмом в группе пациентов с опухолями орофарингеальной области был *Prevotella spp.* который высевался достоверно чаще, чем у здоровых лиц (61/170, 35,9% против 2/50, 4,0% соответственно, $p < 0,0001$). Также в группе больных с опухолями достоверно чаще, чем у здоровых лиц высевали *Fusobacterium spp.* (25/170, 14,7% против 0/50, 0%, соответственно, $p < 0,0001$) и *Porphyromonas spp.* (10/170, 5,9% против 0/50, 0%, $p < 0,002$). *Veillonella spp.* напротив, высевали чаще в контрольной группе нежели в группе больных с опухолями (21/50, 42% против 28/170, 16,5%, соответственно, $p < 0,001$).

Достоверных различий в относительном количестве других анаэробных микроорганизмов в группе пациентов и в контрольной группе, а именно: *Gemella spp.* (5,9% и 4,0%, соответственно), *Granulicatella spp.* (4,7% и 4,0%, соответственно), *Actinomyces spp.* (4,1% и 4,0%, соответственно), а также прочих анаэробных микроорганизмов отмечено не было. Во всех случаях разница статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Род *Prevotella* преимущественно был представлен *Prevotella melaninogenica* (38,3%). Реже выделяли *P. nigrescens*, *P. intermedia*, *P. intermedia*, *P. denticola*, *P. histicola*, *P. salivae*. Среди *Veillonella spp.* в 42,9% регистрировали *V. parvula*, в остальных случаях — *V. dispar* и *V. atypica*. Род *Fusobacterium spp.* в 64,0% случаев был представлен *F. nucleatum*. Среди штаммов *Porphyromonas spp.* были выделены *P. endodontalis*, *P. uenonis* и *P. gingivalis*. *Actinomyces spp.* были преимущественно представлены *Actinomyces odontolyticus*, а *Granulicatella spp.* — исключительно *Granulicatella adiacens*.

Таблица 2. Виды и количество микроорганизмов, выделенных со слизистой полости рта у пациентов с орофарингеальным раком (с поверхности опухоли 45 больных и со слизистой полости рта 10 больных) и у 30 больных контрольной группы

| Микроорганизмы | Количество выделенных микроорганизмов/% | | |
|----------------------------------|---|---|----------|
| | В исследуемой группе с поверхности опухоли (45 больных) + со слизистой полости рта (10 больных) | В контрольной группе — со здоровой слизистой полости рта (30 больных) | p |
| Анаэробные микроорганизмы | | | |
| <i>Prevotella spp.</i> | 61 (35,9%) | 2 (4,0%) | < 0,0001 |
| <i>Veillonella spp.</i> | 28 (16,5%) | 21 (42,0%) | < 0,001 |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 25 (14,7%) | - | < 0,0001 |
| <i>Porphyromonas spp.</i> | 10 (5,9%) | - | < 0,002 |
| <i>Gemella spp.</i> | 10 (5,9%) | 2 (4,0%) | Н. Д.* |
| <i>Granulicatella spp.</i> | 8 (4,7%) | 2 (4,0%) | Н. Д. |
| <i>Actinomyces spp.</i> | 7 (4,1%) | 2 (4,0%) | Н. Д. |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 5 (2,9%) | 4 (8,0%) | Н. Д. |
| <i>Rothia spp.</i> | 4 (2,4%) | 3 (6,0%) | Н. Д. |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | 3 (1,8%) | 3 (6,0%) | Н. Д. |
| <i>Bifidobacterium spp.</i> | - | 3 (6,0%) | Н. Д. |
| Прочие | 9 (5,3%) | 8 (16,0%) | Н. Д. |
| Всего анаэробных микроорганизмов | 170 (100%) | 50 (100%) | |
| Аэробные микроорганизмы | | | |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 64 (52,0%) | 48 (65,8%) | Н. Д. |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | 14 (11,4%) | 7 (9,6%) | Н. Д. |
| <i>Haemophilus spp.</i> | 9 (7,3%) | 5 (6,8%) | Н. Д. |
| <i>Neisseria spp.</i> | 7 (5,7%) | 12 (16,4%) | < 0,05 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 (2,4%) | - | Н. Д. |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 (2,4%) | - | Н. Д. |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 2 (1,6%) | - | Н. Д. |
| <i>E. coli</i> | 2 (1,6%) | - | Н. Д. |
| Прочие бактерии | 3 (2,4%) | - | Н. Д. |
| Грибы рода <i>Candida (spp.)</i> | 16 (13,0%) | 1 (1,4%) | < 0,01 |
| Всего аэробных микроорганизмов | 123 (100%) | 73 (100%) | |

* Н. Д. — недостоверно.

Аэробная микрофлора (n=123) в группе больных с опухолями и в контрольной группе включала *Streptococcus spp.* (52,0% и 65,8%, соответственно), *Haemophilus spp.* (7,3% и 6,8%, соответственно), *Staphylococcus spp.* (11,4% и 9,6%, соответственно), *Neisseria spp.* (5,7% и 16,4%, соответственно), *Candida spp.* (13,0% и 1,4%, соответственно), а также прочие аэробные микроорганизмы. Разница в частоте их выделения в обеих группах во всех случаях недостоверна (p > 0,05), за исключением *Neisseria spp.* (p < 0,05) и *Candida spp.* (p < 0,01). Причем, нейссерии достоверно чаще выделя-

ли в контрольной группе, а *Candida spp.* — в группе больных с опухолями слизистой полости рта.

Streptococcus spp. были представлены преимущественно видами, обычно населяющими глотку — *Streptococcus mitis* (21,4%), *Streptococcus oralis* (28,6%) и другими стрептококками группы «viridans». Из рода *Haemophilus* определено 2 вида — *H. parahaemolyticus* и *H. parainfluenzae*. *Staphylococcus spp.* включали группу коагулазо-негативных стафилококков. *Neisseria spp.* была представлена *N. perflava*, *N. subflava* и *N. cinerea*. Грамотрицательные палочки рода

Инфекции в онкологии

Klebsiella spp. регистрировали двух видов: *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*. Дрожжевые грибы *Candida spp.* были представлены также двумя видами: *C. albicans* и в одном случае — *C. dubliniensis*. Следует отметить, что дрожжеподобные грибы нередко колонизируют полость рта, в первую очередь, при наличии стоматологических конструкций — протезов. Кроме того, повышенная частота выделения *Candida spp.* со слизистых полости рта также наблюдается у больных, перенесших лучевую терапию по поводу орорфарингеального рака.

Существенных различий в видовом составе микробиоты у пациентов орорфарингеальным раком в зависимости от локализации опухоли выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время считается, что микробиота полости рта композиционно и функционально ассоциирована с мутационными изменениями при раке полости рта [15]. Полагают, что это происходит в результате повреждения слизистой, гиперпролиферации эпителиальных клеток и воспаления [21, 22].

По данным культуральных и молекулярно-биологических методов исследования, в состав микробиоты ротовой полости входят представители свыше 700 видов бактерий [23]. Изменения в их соотношении приводят к дисбиозу. Кроме того, существует прямая взаимосвязь между микробным пейзажем полости рта (микробиотой) и обменными процессами в организме человека, а также местным иммунитетом.

К сожалению, большинство исследований идентифицируют тот или иной компонент дисбиоза, а данные, полученные с помощью хроматографических исследований, регистрирующие такое огромное количество микроорганизмов в биоматериалах из полости рта, практически не сравнимы с данными микробиологических исследований, которые не могут показать все многообразие микроорганизмов, населяющих слизистую орорфарингеальной области. Большую роль также играют значительные различия в методологии исследований (так, например, Mager D. L. et al. (2005) изучали слюну больных), что тоже вносит вклад в оценку роли микробиоты в канцерогенезе опухолей полости рта [21, 24, 25].

Наше исследование выполнялось путем культурального исследования и в нем было показано, что наиболее часто выделяемыми из биоматериалов, полученных с поверхности опухоли, были анаэробные микроорганизмы *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.* Среди аэробных микроорганизмов преобладали *Streptococcus spp.*

Существенных различий в частоте микроорганизмов, выделенных из мазков с опухоли и из мазков с визуально неизменной слизистой щеки у больных раком слизистой полости рта, не было.

В то же время выявлены выраженные различия микробиоты полости рта у больных раком фарингеальной зоны

(статистически значимо чаще были выделены анаэробные бактерии *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.* и *Prevotella spp.* и дрожжевые грибы *Candida spp.*) и у здоровых лиц (статистически значимо чаще были выделены анаэробные бактерии *Veillonella spp.* а также аэробные бактерии *Neisseria spp.*).

Некоторые авторы приходят к выводу, что *Fusobacterium nucleatum* является микроорганизмом, ассоциированным с опухолевым процессом в полости рта. Это в определенной степени согласуется с полученными нами данными о том, что в мазках с опухоли количество выделенных *Fusobacterium spp.*, включая *Fusobacterium nucleatum*, было достоверно большим, чем у здоровых пациентов.

В то же время пока не до конца ясно, являются ли наблюдаемые изменения в микробном сообществе слизистой полости рта ассоциированными с опухолью, промотирующими ее развитие или вовлеченными в патогенез опухоли [21].

Также следует отметить, что результаты сравнения состава микробиоты в образцах с опухоли с нормальной тканью слизистой при орорфарингеальном раке в различных исследованиях нередко являются конфликтующими, при этом сходство микробиоты наблюдается только в парных образцах, полученных от одного и того же пациента, как и в нашем исследовании [22].

Как видно из данных литературы, и из данных нашего исследования, вопрос о том, являются ли выделенные микроорганизмы одними из этиологических агентов развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта нуждается в более глубоком изучении [6, 21].

ЛИТЕРАТУРА

1. La Rosa G.R. M., Gattuso G., Pedulla E., Rapisarda E., Nikolosi D., Salmeri M. Association of oral dysbiosis with oral cancer development (Review) // *Oncology Letters*, 2020; 19: 3045–3058. Doi: 10.3892/ol.2020.11441
2. Ling Zhang, Yan Liu, Hua Jun Zheng, Chen Ping Zhang. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer // *Front. Cel. Infect. Microbiol*, 2020; 9: 476. Doi: 10.3389/fcimb.2019.00476
3. Лебедев С. Н., Богатов В. В., Червинец В. М., Червинец Ю. В., Червинец А. В., Трошин А. В. Микробиоценоз основных биотопов полости рта у пациентов с карциномой языка на этапах комплексного лечения. *Стоматология*, 2015, N1, с. 30–34. Doi: 10.17116/stomat201594130–34
4. Raghavendra Byakodi, R Krishnappa, Vaishali Keluskar, Anjana Bagewadi, Arvind Shetti. The Microbial Flora Associated with oral carcinomas // *Quintessence Int*, 2011, 42 (9):e118–23
5. Mok S.F., Karuthan C., Cheah Y.K., Ngeow W.C., Rosnah Z., Yap S.F., Ong H.K. A. The Oral Microbiome Community Variations Associated with Normal, Potentially Malignant Disorders and Malignant Lesions of the Oral Cavity // *Malays J Pathol* 2017; 39 (1):1–15
6. Karpiński T.M. Role of Oral Microbiota in Cancer Development // *Microorganisms*.— 2019.— 7 (1): 20. Doi: 10.3390/microorganisms7010020

7. Матякин Е.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М. В// Хирургическая реабилитация больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта.— Инфекции в хирургии.— 2013.— т. 11., N4.— С. 40–43.
8. Girod D. A., McCulloch T. M., Tsue T. T., Weymuller E. J. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 1995; 17 (1):7–13
9. Anjali K, Arun A. B., Bastian T. S., Parthiban R, Selvamani M, Adarsh H. Oral Microbial Profile in Oral Cancer Patients Before And After Radiation Therapy in A Cancer Center — A Prospective Study // *J Oral Maxillofac Pathol* 2020; 24 (1):117–124
10. Кропотов М.А., Матякин Е.Г., Желтова А.В., Дмитриева Н.В.// Гнойные осложнения при хирургическом лечении больных раком полости рта и их профилактика.— Антибиотики и химиотерапия.— 1999.— т. 4, N5.— С. 29–32.
11. So Yeon Park, Mi Suk Kim, Joong Sik Eom, Jin Seo Lee, Young Soo Rho. Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer // *Korean J Intern Med* 2016; 31 (1): 162–169. Doi: 10.3904/kjim. 2016.31.1.162
12. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N., Ozawa T., Hyodo I., Suzuki M. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013; 270 (3): 1115–23. Doi: 10.1007/s00405-012-2128-y
13. Yasusei Kudo, Hidesuke Tada, Natsumi Fujiwara, Yoshiko Tada, Takaaki Tsunematsu, Yoichiro Miyake, Naozumi Ishimaru. // *Oral environment and cancer. Genes Environ.*— 2016.— 38 (1): 13. Doi: 10.1186/s41021-016-0042-z
14. Belusic-Gobic M., Car M., Juretic M., Cerovic R., Gobic D., Golubovic V. // Risk factors for wound infection after oral cancer surgery.— *Oral Oncol.*— 2007.— 43 (1) — 77–81. Doi: 10/1016/j.oraloncology. 2006.01.006
15. Shun-Fa Yang, Hsien-Da Huang, Wen-Lang Fan, Yuh-Jyh Jong, Mu-Kuan Chen, Chien-Ning Huang, Chun-Yi Chuang, Yu-Lun Kuo, Wen-Hung Chung, Shih-Chi Su. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol* 2018; 7: 1–8. Doi: 10.1016/j.oraloncology. 2017.12.005
16. Chia-Yu Yang, Yuan-Ming Yeh, Hai-Ying Yu, Chia-Yin Chin, Chia-Wei Hsu, Hsuan Liu, Po-Jung Huang, Song-Nian Hu, Chun-Ta Liao, Kai-Ping Chang, Yu-Liang Chang / *Oral Microbiota Community Dynamics Associated with Oral Squamous Cell Carcinoma Staging* // *Front. Microbiol*, 2018; 9: 862/Doi:10.3389/fmicb. 2018.00862
17. Nezar Noor Al-hebshi, Akram Thabet Nasher, Mohamed Yousef Maryoud, Husham E. Homeida, Tsute Chen, Ali Mohamed Idris, Newell W. Johnson. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. // *Scientific Reports*, 2017; 7: 1834. Doi: 10.1038/s41598-017-02079-3
18. Mukherjee P.K., Wang H, Retuerto M, Zhang H, Burkey B, Ghanmoun MA, et al, 2017 Bacteriome and Mycobiome associations in oral tongue cancer. *Oncotarget* 8: 97273–97289
19. Yang S. H., Sharrocks A. D., Whitmarsh A. J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation // *Gene*— 2013; 513: 1–13.
20. Indranil Chattopadhyay, Mukesh Verma, Madhusmita Panda. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. // *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2019, 18:1–19 Doi: 10.1177/1533033819867354
21. Divya Gopinath, Rohit Kunat Menon, Moinak Banerjee, Richard Su Yuxiong, Michael George Botelho, Newell W. Johnson. Culture independent studies on bacterial dysbiosis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol.*— 2019; 139: 31–40. Doi: 10.1016/j.critrevonc. 2019.04.018
22. Wang H, Funchain P. Bebek G, Altemus J, Zhang H, Niazi F, et al. 2017, Microbiomic differences in tumor and paired-normal tissue in head and neck squamous cell carcinomas. *Genome Med* 9 (1):14
23. Aas JA., Paster BJ, Stokes L. N., Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity // *J of Clin Microbiol* 2005; 45 (11) — 5721–5732
24. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В. Микробиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22 (11):3–8. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-11-00>
25. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. // *Journal of Translational Medicine*, 2005; 3: 27

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-60-62

Цитирование: Карасев И.А., Малихова О.А., Давыдкина Т.С. Роль кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака. Обзор литературных данных. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 60–62

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.

И.А. Карасев, О.А. Малихова, Т.С. Давыдкина

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

Для корреспонденции: gonc-karasev@yandex.ru

Резюме: Толстая кишка демонстрирует самую высокую бактериальную плотность и разнообразие на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, что может указывать на важную роль пристеночного микробиома в патогенезе колоректального рака (КРР). Механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, остаются важным и не изученным предметом обсуждения в области биологии рака. Исследования данной группы пациентов группы и экспериментальные данные на лабораторных животных связали дисбиоз кишечника с конкретными видами бактерий, которые способствуют онкогенезу. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для анализа механизмов и роли микроорганизмов в колоректального рака, которые могут быть использованы в терапевтических и прогностических целях.

Цель данного обзора является обобщение литературных и экспериментальных данных о том, что дисбиоз толстой кишки является важным прогностическим критерием в развитии опухолей толстой кишки.

Ключевые слова: пристеночная микробиота, дисбиоз, колоректальный рак, канцерогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно, в мире фиксируется более 1 млн новых случаев колоректального рака и 440 тыс. смертельных исходов. Заболеваемость раком ободочной и прямой кишки достигла 11,6 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. — среди женщин, а раком прямой кишки — 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. у женщин [1]. В России за минувшие 50 лет количество первичных случаев колоректального рака выросло в 7 раз.

Этиологические факторы КРР, помимо генетических мутаций, хронического воспаления, воздействия канцерогенов включают эпигенетический дисбаланс, изменение характера питания, дисфункцию иммунной системы. [2] В последние годы все больше исследований в контексте посвящения патогенеза КРР микробиоте, под которой подразумевается популяция микроорганизмов (бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы), заселяющих наш организм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль и механизмы влияния нормальной микрофлоры на организм человека исследуются в течении нескольких столетий. На данный момент не вызывает сомнений тот факт, что микробиота отражает целую биологическую экосистему, которая интенсивно взаимодействует с хозяином.

Активные фундаментальные исследования позволили определить состав и большинство функции кишечной микробиоты. Текущие оценки предполагают, что желудочно-кишечный тракт содержит столько же бактериальных тол, сколько клеток, составляющих организм человека. [3].

Слизистую оболочку толстой кишки регулярно колонизирует колоссальное число микробных ассоциаций (17 семейств, 45 родов, более 1000 видов). Большая часть из них — это облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и др.) — вплоть до 90%; еще 8–9% — это факультативные аэробы (лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки и др.). На часть факультативной и транзитной микрофлоры (кlostридии, клебсиеллы, протей, стафилококки и др.) приходится не более 1–2% [4].

Нормобиоценоз толстой кишки выполняет ряд значимых для человека функций: резистентность, иммунологическую защиту; принимает участие в метаболических процессах, синтезирует определенные витамины, медиаторы и др. При угнетении зубиоза толстой кишки (прием антибиотиков; острые кишечные инфекции, иммунодефицитные состояния, паразитозы и др.) в толстой кишки начинают размножаться, а потом и доминировать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, — формируется толстокишечный дисбиоз разной степени [5].

Основная масса микробиоты толстой кишки, владея возможностью к адгезии, располагается пристеночно, образуя микроколонию, защищенные от внешних влияний экзо-полисахаридно-муциновой биопленкой. Наимень-

шая часть микроорганизмов остается в просвете толстой кишки. [6].

Свнедрением методики секвенирования 16S РНК кишечной микробиоты получены достоверные данные связи дисбиоза с канцерогенезом. По результатам исследования [7], микробиота больных колоректальным раком содержит существенно меньше разновидностей бактерий, чем у здоровых лиц. Сравнительная населенность кишечного тракта *Clostridium* у здоровых добровольцев составила 77,8%, а у пациентов с колоректальным раком — 68,6% [8,9]. В то же время, у больных с злокачественными опухолями отмечалось достоверно повышенное содержание *Fusobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Кроме того при сравнительной оценке представленности бактерий вида *Firmicutes* авторами выявлено значительное сокращение присутствия *Clostridium* и *Sporosoccus* в группе лиц с колоректальным раком по сравнению со здоровой популяцией. Непосредственно этот тип бактерий отвечает за ферментативное преобразование углеводов и пищевых волокон в бутират, который обладает противовоспалительной активностью и угнетает канцерогенез. Итоги исследования говорят о том, что дисбаланс микробного сообщества является важным фактором риска бактериального канцерогенеза [10,11].

Главными механизмами неопластической трансформации клеток хозяина считаются синтез кишечными бактериями патологических метаболитов и продукция генотоксинов (токсических активных форм кислорода и реактивного азота), в следствии которой нарушаются механизмы репарации и процессы апоптоза [12].

Хроническое воспаление считается ведущим условием развития КРР, ряд исследований показали, что 5 летний накопительный риск наличия воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) составляет 33% — 54% [13,14].

Прослеживается связь с воспалительными медиаторами, таким как фактор некроза опухоли, цитокины — IL6, IL1b, которые активируют транскрипционный ядерный фактор (NF-kB), который тесно связан с канцерогенезом колоректального рака [15]. Помимо этого, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), риск формирования КРР в 2–4 раза выше, чем без воспалительного агента [16,17]. Больные с распространенным и активным колитом имеют более серьезный риск развития рака по сравнению с пациентами с ограниченным и менее интенсивным колитом. [18,19]

Достоверно установлено, что снижение биологического многообразия и богатства микробной составляющей с повышением разновидностей *Fusobacterium* (*Fn*), *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteobacteria*, *Prevotella* и *Clostridium* отмечалось у пациентов с КРР [20,21].

Fusobacterium (*Fn*)

Fn чаще при злокачественных новообразованиях толстой кишки по сравнению с доброкачественными поражениями (гиперпластические полипы 24% и сидячие

зубчатые аденомы 35%) [22]. Содержание *Fusobacterium* увеличивается от прямой кишки (2,5%) до слепой кишки (11%), этот бактериальный штамм может в большей степени быть ассоциирован с расположением опухоли [23].

В другом клиническом исследовании *Fn* был обнаружен в ткани КРР в 76 (13%) из 598 случаев и связан с плотностью CD3+Т-клеток, подтверждая идею о том, что механизмы заболевания включают регуляцию иммунных реакций [24]. Примечательно, что КРР-ассоциированная микробиота, включая *Fn*, может быть обнаружена в метастазах [24,25,26].

В то время как *Fn* является одним из наиболее распространенных пристеночных бактериальных штаммов слизистой оболочки у пациентов с КРР, а его значение подтверждается как клиническими, так и доклиническими исследованиями, данные по *E. coli* главным образом основаны на доклинических исследованиях. [27] *E. coli* является комменсалом в кишечнике, некоторые штаммы приобрели способность к стимулированию воспаления слизистой оболочки кишечника. Одной из основных способностей *E. coli* является возможность продуцировать токсины, такие как колибактин с онкогенным потенциалом [28,29]

Интересно, что патогенные штаммы *E. coli*, экспрессирующие колибактин, были более распространены при запущенном заболевании, а колонизация штамма *E. coli*, ассоциированного с раком толстой кишки, у мышей *Arc^{Min/+}* приводила к заметному увеличению числа эпителиальных опухолей, что позволяет предположить, что некоторые штаммы *coli* действительно могут способствовать онкогенезу [30,31]

В значительной степени экспериментальные данные подтверждают роль *Bf*. В канцерогенезе КРР *Bf* составляет около 1–2% комменсальной микробиоты у здоровой популяции. *Bf*-полученный токсин (BFT) вызывает воспалительную диарею и связанный с воспалением онкогенез [32]. Исследование [33,34] выявили, что энтеротоксигенный *Bf* (ETBF), также вызывает колит и участвует в образовании опухолей толстой кишки у мышей *Arc^{Min/+}*. [35].

ВЫВОД

На сегодняшний день все больше сведений свидетельствуют о том, что кишечная микробиота является одним из ведущих факторов, сопряженных с канцерогенезом колоректального рака. Механизмы, с помощью которых бактерии оказывают влияние на слизистую оболочку толстой кишки, трудны и не до конца изучены. Несомненно, что трансформация слизистой оболочки и деформация ее клеточных структур — это поэтапный и многофакторный процесс, ассоциированный с генетическими механизмами, воспалительными процессами, воздействием канцерогенов, дисрегуляцией иммунной системы и дисбиозом микробиома.

Комбинированное использование эпигенетических, микробиологических и метаболических технологий позволят в будущем достичь революционного прорыва в лечении, профилактике и прогнозировании развития КРР.

ЛИТЕРАТУРА

- Хакимова Г. Г., Трякин А. А., Заботина Т. Н., Цуканов А. С., Алиев В. А., Гуторов С. Л. Роль кишечной микробиоты при иммунотерапии рака толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2019;9 (2):5–11.
- Neish AS. *Microbes in Gastrointestinal Health and Disease*. *Gastroenterology* 2009;136:65–80.
- Li J., Jia H., Cai X. et al.; MetaHIT Consortium, Bork P Wang J MetaHIT Consortium // *Nat Biotechnol*. 2014 Aug. Vol. 32 (8). P. 834–841.
- Humphries A, Daud A. *The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors*. *Hum Vaccin Immunother* 2018: 1–14.
- Backhed F., Ding H., Wang T. et al. *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage* // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101 (44). P. 15718–15723.
- Dejea, C. M. et al. *Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria*. *Science* 359, 592–597 (2018).
- Clarke S.F. et al. *The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights* // *Gut. Microb*. 2012. Vol. 3 (3). P. 186e202.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101 (44):15718–15723.
- Coker O.O. et al. *Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer* // *Gut*. — 2018 Nov 24. — pii: gutjnl-2018–317178
- Shibolet O, Podolsky DK. *TLRs in the gut. Negative regulation of Toll-like receptors and intestinal homeostasis: addition by subtraction*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:1469–73.
- Dzutsev A., Goldszmid R. S., Viaud S. et al. *The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy* // *Eur. J. Immunol.* — 2015. — 45 (1). — P. 17.
- Pignone M. *Is population screening for colorectal cancer cost effective?* // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol*. 2005 Jul;2 (7):288–9
- Yu J, et al. *Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards non-invasive biomarkers for colorectal cancer*. *Gut* 2017; 66: 70–8.
- Wong SH, et al. *Quantitation of faecal Fusobacterium improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia*. *Gut* 2017; 66: 1441–8.
- Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. М., 2004. — 25 с.
- Захараш М. П., Харченко Н. В., Музыка С. В. Скрининг предраковых заболеваний и рака толстой кишки. Методические рекомендации. Киев. Медицина 2010. — с. 18
- Осадчук А. М., Давыдкин И. Л., Гриценко Т. А., и др. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2018. — 153 (5). — С. 133–139.
- T. Tahara, E. Yamamoto, H. Suzuki, R. Maruyama, W. Chung, J. Garriga, J. Jelinek *Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma*. *Cancer Res*. 74, 1311–1318 (2014).
- Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. *Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes*. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28; 20 (48):18121–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18121.
- Kaupilla JH, Karttunen TJ, Saarnio J et al. *Short DNA sequences and bacterial DNA induce esophageal, gastric, and colorectal cancer cell invasion*. *APMIS* 2013;121:511–22.
- Hooper LV. *Epithelial cell contributions to intestinal immunity*. *Adv Immunol* 2015;126:129–72.
- Ito M., Kanno S., Noshio K., et al. *Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway* // *Int. J. Cancer*. — 2015. — 137 (6). — P. 1258–1268.
- Rubinstein M. R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesion* // *Cell Host Microbe*. — 2013. — 14 (2). — P. 195–206.
- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. *Brain – Gut – Microbe Communication in Health and Disease*. *Front Physiol* 2011;2:94
- Lundberg J. O., Weitzberg E., Cole J. A. et al. *Nitrate, bacteria and human health* // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2004. — 2 (7). — P. 593–602.
- Ye X., Wang R., Bhattacharya R., et al. *Fusobacterium nucleatum subspecies Animalis influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors* // *Cancer Prev. Res.* — 2017. — 10 (7). — P. 398–409.
- K. Mima, Y. Cao, A. T. Chan, Z. R. Qian, J. A. Nowak, Y. Masugi, Y. Shi, M. Song and etc., *Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue according to tumor location*. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 7, e200 (2016).
- K. Mima, Y. Sukawa, R. Nishihara, Z. R. Qian M. Yamauchi, K. Inamura, *Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma*. *JAMA Oncol*. 1, 653–661 (2015).
- Irrazabal T., Belcheva A., Girardin S. E. et al. *The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer* // *Molecular Cell*. — 2014. — 54 (2).
- Uronis J. M., Muhlbauer M., Herfarth H. H., et al. *Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal susceptibility* // *PloS One*. — 2009. — 4 (6). — e6026.
- C. L. Sears, D. M. Pardoll *Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer*. *J. Infect. Dis.*, 203 (2011), pp. 306–311
- W. S. Garrett, G. M. Lord, S. Punit, G. Lugo Villarino, S. K. Mazmanian, S. Ito, J. N. Glickman, L. H. Glimcher *Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system*. *Cell*, 131 (2007), pp. 33–45
- Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. *Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome*. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 35: 828–38.
- M. E. Hope, G. L. Hold, R. Kain, E. M. El-Omar *Sporadic colorectal cancer — role of the commensal microbiota*. *FEMS Microbiol. Lett*. 244, 1–7 (2005).
- Chan YK, Estaki M, Gibson DL. *Clinical consequences of diet-induced dysbiosis*. *Ann Nutr Metab*. 2013;63 Suppl 2:28–40.

ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

- 64 Меланома и опухоли кожи
- 65 Рак молочной железы
- 74 Рак легкого
- 77 Опухоли желудочно-кишечного тракта
- 84 Онкогинекология
- 89 Онкоурология
- 94 Онкохирургия
- 96 Нейроонкология
- 101 Опухоли головы и шеи
- 107 Онкогематология
- 108 Онкогенетика
- 109 Сопроводительная терапия
- 110 Экспериментальная онкология
- 118 Морфология опухолей
- 120 Детская онкология
- 120 Лучевая терапия
- 121 Эпидемиология
- 126 Другое

■ Меланома и опухоли кожи

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

Авторы: Г.Е. Тур, А.В. Прохоров, И.Н. Лабунец, Ю.С. Шумякова, В.Н. Сторчак

Место работы: Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Эл. почта: getur@tut.by

Цель: Изучить результаты лечения больных увеальной меланомой.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ историй болезни 138 пациентов, которым проводилось лечение за период 2000–2018 г. В связи с жалобами на ухудшение зрения, выпадение полей зрения, метаморфопсию пациентам выполнялась визометрия, диафаноскопия, гониоскопия, УЗИ глазного яблока, флуоресцентная ангиография, тонкоигольная аспирационная биопсия. Лечение проводилось в виде лазерной фотодеструкции ($n=5$), контактной лучевой терапии ($n=28$) и хирургической операции в объеме энуклеации глазного яблока ($n=105$) больным, у которых не было признаков отдаленных метастазов на момент установления диагноза. У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически. Выбор тактики лечения зависел от стадии заболевания и возраста пациента. Средний возраст составил $58,6 \pm 7,7$ (25–85) лет. Среди пациентов было 79 (57%) женщин и 59 мужчин.

Результаты: Согласно классификации по системе TNM в категории T1 диагноз был установлен у 5%, T2 — у 43%, T3 — у 45%, и T4 — у 7% пациентов, соответственно. У 2,2% пациентов увеальная меланома сочеталась с меланомой кожи. При применении лазерной фотодеструкции медиана выживаемости составила 74 месяца, контактной лучевой терапии — 143 месяца, хирургического метода — 189 месяцев. Прогрессирование опухолевого процесса проявлялось в виде метастазов в головной мозг у 24,3% пациентов, в печень — у 16,5%. В общей группе пациентов медиана безрецидивной выживаемости составила 204 месяца, однолетняя летальность — 3,6%, трехлетняя выживаемость — 84%, пятилетняя выживаемость — 70,3%.

Заключение: По данным нашего исследования наиболее часто диагноз был установлен во II–III стадии заболевания при наличии достаточно выраженных клинических проявлениях. Хирургический метод в объеме энуклеации глазного яблока является основным, применялся наиболее часто — у 76,1% пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для совершенствования методов ранней диагностики и разработки эффективных методов нехирургического, органосохраняющего лечения.

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ПОДНОГТЕВОЙ МЕЛАНОМОЙ

Авторы: М.Ю. Мяснянкин¹, М.А. Емельянова², В.В. Анисимов³

Место работы: 1. Лечебно-диагностический центр «Медика», Санкт-Петербург; 2. ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург

Эл. почта: oncologmisha@gmail.com

Цель: Изучение молекулярных, клинических и морфологических маркеров подногтевой меланомы (ПМ), позволяющих улучшить диагностику, лечение и прогноз заболевания.

Материалы и методы: В исследование включены данные патологоанатомического архива НИИ онкологии им. Петрова за период 1991–2019 гг. Выявлено 44 случая с диагнозом ПМ. Для исследования были рассмотрены только случаи с сохраненными клиническими данными ($n=40$). Выделение ДНК было успешной для 33 из этих 40 образцов. С помощью биологических микрочипов была установлена частота соматических мутаций в генах BRAF, NRAS, KIT, GNAQ и GNA11.

Образцы с мутацией анализировали на наличие амплификации измененного аллеля путем оценки отношения мутантного/нормального сигнала секвенированием в электрофореграммах. Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых (TC) и иммунных клетках (IC) с применением метода иммуногистохимического исследования (ИГХ) срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклональных антител Anti-PD-L1 antibody SP263 (Ventana), 22C3 (Dako), SP142 (Ventana), BCDdx1020 (Biokad).

Микросателлитная нестабильность (MSI) определялась с помощью ИГХ экспрессии MSH6, PMS2. Определение опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) проведено маркерами локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелпер CD4, Т-киллер CD8). Отдаленные результаты лечения изучены с помощью метода Kaplan–Meier. Для определения независимых факторов, использованы методы однофакторного (Log-rank test) и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox).

Результаты: Наиболее важными клинико-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ являются значительная длительность анамнеза, распространение на ногтевой валик (32,5%), локализация новообразования на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентигинозного типа (67,5%), IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Образцы с мутацией BRAF существенно не отличались от мутационных негативных опухолей по отношению к пролиферативному индексу Ki-67 или иммуногистохимическому признаку для экспрессии BRAF. Частота мутаций в гене NRAS достоверно

не отличается, однако при ПМ выше доля в соматических мутаций во 2 экзоне, а при меланоме кожи в 3 экзоне ($P = 0,04$). Во всех исследованных случаях не наблюдались микросателлитная нестабильность (MSI) и дефицит MMR. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), отвечающих за формирование адаптивного иммунного ответа при ПМ выявлен в 60% случаев $\geq 5\%$. В 68% случаев выявлена позитивная экспрессия PD-L1 в опухолевых и/или иммунных клетках $\geq 1\%$ клеток. Показатель 5-летней общей выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47% (безрецидивной выживаемости — 40%).

Заключение: 1. Высокие уровни экспрессии PD-L1, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), мутационная нагрузка опухоли, низкий процент терапевтических драйверных мутаций являются предикторами ответа на ингибиторы «контрольных точек». 2. Факторами прогноза заболевания являются возраст пациента, уровень инвазии по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги. 3. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи ($p = 0,0001$).

■ Рак молочной железы

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПЦИДИНА 25, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИХ РОЛЬ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы: В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, М. Н. Хагажеева, Г. Н. Зубрихина, Ю. А. Нестерова, Т. В. Давыдова, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, И. Б. Кононенко, А. В. Снеговой

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

Эл. почта: bld51@list.ru

Цель работы: Комплексное исследование метаболизма железа на основе современных методов феррокинетики для прогнозирования развития анемического синдрома (АС), раннего его выявления и адекватной коррекции АС у онкологических больных до неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы: Исследование гепцидина 25 (ГП-25), интерлейкина-6 (ИЛ-6) проведено у 22 пациенток РМЖ до неoadъювантной химиотерапии и у 27 здоровых женщин контрольной группы. Возраст больных от 31 до 89 ($61,5 \pm 5,7$) лет. II стадия выявлена у 7 чел., III — у 15 чел., из них IIIc — у 3 чел. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Определение ГП-25 выполнено с помощью ИФА, наборами Peninsula Laboratories International, Inc. (США). Определение ИЛ-6 проводили в сыворотке крови при использовании

тест-системы Elecsys IL-6 на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e601 (Roche). Уровни ферритина (ФР) и С-реактивного белка (СРБ) были получены иммунотурбидиметрическими методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем Tina-quant Ferritin Gen 4 и C-Reactive Protein Gen, соответственно.

Результаты: У 27,2% (6 чел.) онкологических больных РМЖ без АС диагностирован латентный дефицит железа (ФР < 20 нг/мл). У 31,8% (7 чел.) онкологических больных РМЖ выявлен АС. У пациенток РМЖ отмечалась значительная экспрессия белка ГП-25 (> 25 нг/мл), по сравнению с контролем ($4,3 \pm 0,7$) нг/мл. Показатели были высокими как у пациенток с АС, так и без него ($p < 0,01$). Латентный дефицит железа, АС, ЖДА и функциональный дефицит железа (ФДЖ) чаще выявлялись у пациенток с III стадией заболевания. Отмечено значительное различие по параметрам ГП-25 и ИЛ-6, показатели были выше у пациенток с III стадией ($p < 0,01$). Не выявлено тесной корреляционной связи между ИЛ-6, ГП-25 и другими острофазными белками (ФР, СРБ) на начальных этапах формирования АС, при латентном дефиците железа. Напротив, отмечалась положительная корреляционная связь у пациенток с ЖДА и ФДЖ между ИЛ-6 и всеми острофазными белками (ГП-25, ФР, СРБ).

Выводы: Небольшое число наблюдений не позволяют сделать однозначное заключение о роли экспрессии ГП-25, ИЛ-6 в развитии АС онкологических больных РМЖ и требует дальнейшего изучения.

УРОВЕНЬ ТИОЛОВ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Автор: А. В. Марковский

Место работы: Читинская государственная медицинская академия, Чита

Эл. почта: sorcerer-asy@mail.ru

Цель: Оценить уровень цистеина, глутатиона, цистеинилглицина и глутамилцистеина в опухолевой ткани молочной железы у женщин с пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ).

Материалы и методы: В исследование вошли 60 больных с доброкачественными опухолями молочной железы (ДОМЖ) (фиброаденома, $45,5 \pm 10,4$ лет) и 122 пациентки с раком молочной железы (РМЖ, $53,3 \pm 7,6$ лет) с морфологически верифицированным диагнозом. Контрольную группу (КГ) составили 16 относительно здоровых неродственных женщин ($43,0 \pm 12,3$ лет), не имеющих на момент исследования онкологической патологии. Все обследованные — представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Определение тиолов в ткани молочной железы осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0 и Statistica

Рак молочной железы

6.0. При проведении описательной статистики вычисляли медиану и процентилю (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна–Уитни. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: У больных с ДОМЖ концентрация общей и восстановленной фракции цистеина и глутатиона в опухолевой ткани молочной железы (МЖ), в 2–9 раз превосходит значения КГ ($p < 0,05$), с максимальными различиями в случае с общим глутатионом — 12,7 [4,3;33,7] нмоль/мг. Среди аминокислот окисленной формы, повышенный уровень в сравнении с КГ, наблюдался у цистеинилглицина и глутатиона в 3 и 15 раз, соответственно ($p < 0,05$). В группе больных РМЖ, в сравнении с контролем, наблюдалось повышение уровня глутатиона (общего в 16,5, восстановленного в 2,7 и окисленного в 50 раз) ($p < 0,05$) и общего глутамилцистеина в 1,6 раз. При сравнении между подгруппами больных с ПЗМЖ отмечено, что значения концентрации общего и восстановленного цистеина и цистеинилглицина в опухолевой ткани МЖ в группе с ДОМЖ в 2,5–3 раза превосходят значения при РМЖ ($p < 0,05$), где выявлялась явная тенденция к нарастанию окисленного глутатиона от 0,4 в контроле до 20 нмоль/мг у больных РМЖ ($p < 0,05$), а также наименьшая величина тиол-дисульфидного коэффициента (соотношение восстановленного/окисленного глутатиона), равная 0,01 в сравнении с контролем (1,75 ус. ед.) и при ДОМЖ (0,34 ус. ед., $p = 0,001$).

Заключение: Таким образом, у больных ПЗМЖ относительно резидентов контрольной группы, при исследовании тиолов в опухолевой ткани молочной железы отмечался значительный дисбаланс в сторону увеличения концентрации всех форм глутатиона и глутамилцистеина: при этом, важно отметить у данных пациентов более высокий уровень окисленного глутатиона, который очень токсичен для биологических молекул, в то время как содержание восстановленного глутатиона значимых различий в данных группах не имело, но тенденция к его уменьшению с опухолевой прогрессией, наблюдалась.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ GATA3, FOXA1, ELF5 В ОПУХОЛИ — ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: Д. В. Васильченко^{1,2}, С. В. Вторушин^{1,2}, Н. В. Крахмаль¹, М. В. Завьялова^{1,2}

Место работы: 1. Сибирский государственный медицинский университет, Томск; 2. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Эл. почта: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Цель: Изучить клинико-морфологические параметры первичной опухоли и экспрессионные характеристики факторов транскрипции GATA3, FOXA1 и ELF5 при люминаль-

ном субтипе рака молочной железы (РМЖ), сопоставить полученные данные с показателями различных вариантов опухолевой прогрессии.

Материалы и методы: Группу исследования составили 101 пациентка с подтвержденным диагнозом РМЖ стадии заболевания T1–4N1–3M0. Пациентки проходили лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2015–2019 гг. Неоадъювантную терапию пациентки не получали, объем оперативного этапа во всех случаях соответствовал радикальной мастэктомии либо секторальной резекции молочной железы. В адъювантном режиме во всех случаях применялись тамоксифен и ингибиторы ароматазы, динамическое наблюдение осуществлялось в течение 5 лет. Средний возраст пациенток составил $54,9 \pm 10,4$ лет. В 68% случаев было отмечено состояние менопаузы. Определение молекулярно-биологического субтипа опухоли проводилось на основании иммуногистохимической оценки сорбиопсии ткани молочной железы (ER, PR, Ki-67, Her2/neu статус). Среди критериев включения в группу исследования были выделены люминальный РМЖ (люминальный А, B1, B2 субтипы) и отсутствие неоадъювантного лечения, критерием исключения явилась IV стадия заболевания. Морфологический этап осуществлялся по стандартной методике с оценкой первичной опухоли и удаленных аксиллярных лимфоузлов. Гистологический тип РМЖ диагностировали в соответствии с классификацией ВОЗ (2012), степень злокачественности карциномы определяли по Ноттингемской шкале (Bloom–Richardson–Elston grading). Иммуногистохимический этап исследования проводился по стандартным протоколам с применением антител к GATA3 (polyclonal rabbit antibody «Flarebio»; 1:200), FOXA1 (polyclonal rabbit antibody «Flarebio»; 1:100), ELF5 (polyclonal rabbit antibody «Flarebio»; 1:150). Положительный контроль — ткань молочной железы без патологии. Оценка препаратов включала следующие параметры: наличие экспрессии маркера (позитивная либо негативная), процент позитивно окрашенных опухолевых клеток (на 1000 клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$), характер распределения экспрессии анализируемых маркеров в опухоли (гомогенный или гетерогенный). В лимфатических узлах оценивали наличие фокусов метастатического поражения. На этапах динамического наблюдения проводилась оценка наличия местного рецидива, наличие и локализация отдаленных метастазов. Статистический анализ данных производился программой Statistica 10 с применением дисперсионного анализа и критерия χ^2 , непараметрического критерия U-критерий Манна–Уитни. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты: Проведенный на первом этапе анализ экспрессии изучаемых маркеров в зависимости от клинико-морфологических параметров (возраст пациенток, состояние менструальной функции, вариант люминального подтипа, стадия заболевания) показал, что частота позитивной экспрессии и процент экспрессии GATA3, FOXA1, ELF5 не имеют статистически значимых различий в зависимости от представленных выше характеристик. Частота позитивной экспрес-

сии маркера ELF5 в опухоли достоверно отличалась в зависимости от размера первичной опухоли. При негативной экспрессии данного маркера размер новообразования был значимо больше по сравнению со случаями, в которых отмечалась позитивная экспрессия ($2,45 \pm 0,9$ см и $1,8 \pm 0,8$ см, $F=5,2$, $p=0,02$ соответственно). Подобная закономерность была выявлена при оценке фактора FOXA1 ($2,43 \pm 1,08$ см и $1,9 \pm 0,8$ см, $F=3,7$; $p=0,05$ соответственно). В отношении маркера GATA3 описанной зависимости обнаружено не было ($1,8 \pm 0,8$ см и $1,9 \pm 0,8$, $F=0,08$; $p=0,76$ соответственно). При исследовании наличия взаимосвязи между процентом экспрессии маркеров GATA3, FOXA1, ELF5 и размером карциномы, статистически значимых данных получено не было. К наиболее значимым прогностическим критериям при РМЖ относится степень злокачественности карцином. Согласно полученным результатам экспрессия исследуемых транскрипционных факторов не имела статистически значимой связи с данным гистологическим параметром. Вторым этапом проводился анализ взаимосвязей между экспрессионными характеристиками изучаемых маркеров и частотой различных вариантов опухолевой прогрессии. Исследование частоты лимфогенного метастазирования у пациенток с люминальным РМЖ в исследуемой группе от особенностей экспрессии маркеров позволило определить наличие взаимосвязи с характером их экспрессии в опухоли. Было установлено, что гомогенный характер экспрессии факторов GATA3 и ELF5 в клетках карциномы отмечался чаще в группе пациенток с наличием метастазов в лимфатических узлах. Процент случаев с гетерогенным характером экспрессии маркера GATA3 при наличии метастазов в лимфоузлах был статистически значимо меньше в сравнении с аналогичным показателем гомогенного окрашивания клеток (17% и 42% соответственно; $\chi^2=5,8$; $p=0,01$). В отношении маркера ELF5 была обнаружена идентичная закономерность (18% и 42% соответственно; $\chi^2=4,0$; $p=0,04$). Анализ характера экспрессии фактора транскрипции FOXA1 с частотой лимфогенного метастазирования выявил тенденцию аналогичной направленности ($\chi^2=3,6$; $p=0,05$). Анализ первичной медицинской документации показал, что при динамическом наблюдении локальные рецидивы опухоли были зарегистрированы у 9 пациенток (8,9%), в 8 (88,9%) случаях — в области послеоперационного рубца, в 1 (11,9%) случае — в оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющей операции. Оценка зависимости экспрессии маркеров GATA3, FOXA1, ELF5 в опухоли не выявила существенно значимых закономерностей с частотой развития локальных рецидивов в данной группе. Возникновение отдаленных метастазов было подтверждено в 15 случаях ($n=101$), что составило 14,8%. Пациентки были разделены на группы в зависимости от локализации метастатических очагов с определением срока их возникновения. Изолированные метастазы в кости были обнаружены в 9 (60%; $n=15$) случаях, в 6 (40%) случаях отмечено множественное опухолевое поражение костей и висцеральных органов. Исследование экспрессии FOXA1 и ELF5 в клетках опухоли показало, что при разви-

тии отдаленных метастазов процент экспрессии указанных факторов был достоверно ниже в сравнении с теми случаями, в которых признаки прогрессии болезни отсутствовали (Ме Q1÷Q3. 70 (42÷76) $p=0,000015$ и 76 (65÷100), $p=0,000002$ соответственно). Гетерогенный характер экспрессии маркеров FOXA1 и ELF5 в опухоли обнаруживался значимо чаще у пациенток с гематогенными метастазами в кости и висцеральные органы ($\chi^2=6,42$, $p=0,01$ и $\chi^2=14,46$, $p=0,0001$ соответственно). Экспрессия маркера GATA3 не была ассоциирована с особенностями гематогенной диссеминации.

Заключение: Результаты исследования отчетливо показывают значимость факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 в отношении оценки риска развития разных вариантов опухолевой прогрессии у пациенток с люминальным субтипом РМЖ и, соответственно, могут быть представлены в качестве прогностических маркеров. Анализ экспрессионных характеристик изучаемых транскрипционных факторов может выполняться на дооперационном этапе при проведении стандартного иммуноморфологического исследования, что позволит учитывать их значение при планировании тактики ведения и прогнозировании течения заболевания.

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАСТНОЙ ДВУЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ МАММОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МУЛЬТИЦЕНТРИЧНОГО И БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Авторы: В.В. Диденко, И.В. Смирнов

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Эл. почта: didenko.vero4ka@yandex.ru

Цель: Определить эффективность контрастной маммографии в диагностике мультицентричных форм рака молочных желез, при выборе оптимальной лечебной тактики на этапе предоперационного планирования.

Материалы и методы: За период с 11.2018 по 02.2019 гг., в рамках предоперационного планирования, для проведения органосохраняющего лечения было обследовано 42 женщины в возрасте от 25 до 70 лет с верифицированным впервые выявленным односторонним раком молочной железы. Всем пациенткам была проведена контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (CESM). Анализ изображений контрастной маммографии проводили, независимо друг от друга, два врача рентгенолога, имеющие опыт работы с контрастной маммографией более двух лет. Все выявленные дополнительные патологические находки были верифицированы при помощи Core-биопсии

Рак молочной железы

под рентгенологическим либо ультразвуковым контролем, с последующим гистологическим и ИГХ исследованием. В дальнейшем все выявленные изменения были сопоставлены с результатами патоморфологического исследования операционного материала. Исследование проводилось на цифровом маммографическом аппарате Senographe Essential с использованием специального программного обеспечения Senobright, GE Healthcare.

Результаты: По данным контрастной маммографии среди 42 пациенток у 19 человек (45% случаев) было выявлено подозрение на мультицентричное поражение молочных желез, у 23 человек (55% случаев) был подтвержден только одиночный опухолевый узел, у 6 человек (14% случаев) было выявлено билатеральное поражение молочных желез. Чувствительность метода составила 100%, специфичность — 88%, PPV — 86%, NPV — 100%, точность метода — 93%. К истинно положительным результатам были также отнесены выявленные в 7% случаев (3 человека) низкодифференцированные атипические протоковые гиперплазии (ADH), так как данные изменения влияют на объем планируемого оперативного вмешательства.

Заключение: Таким образом, контрастная маммография (CESM) является эффективным методом с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, а также с отсутствием ложно отрицательных результатов в диагностике множественного поражения молочных желез. Применение CESM позволит снизить количество рецидивов за счет уточнения критериев для органосохраняющих операций на этапе предоперационного планирования.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА В ТКАНЯХ ОПУХОЛЕВОГО ОКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: Е.А. Кудинова, М.В. Захаренко, Т.М. Кулинич, В.К. Боженко

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Эл. почта: dockudinova@mail.ru

Цель: Анализ экспрессии молекулярно-биологических маркеров иммунного ответа при раке и фиброаденома молочной железы в тканях опухоли и морфологически неизмененных тканях опухолевого окружения.

Материалы и методы: Анализ выполнен с помощью метода ПЦР-РВ (наборы реагентов и оборудование «ДНК Технология», Россия) и включал определение относительного уровня экспрессии генов CD68, CD56, CD69, CD45, являющихся маркерами активности иммунокомпетентных клеток. Всего было проанализировано 359 образцов тканей МЖ, из которых 146 — ткань РМЖ; 162 — морфологически неизменная ткань МЖ, полученная в ходе оперативного вмешательства при РМЖ (МНТ-РМЖ); 11 — ткань фиброаденомы молочной железы

(ФА); 40 — морфологически неизменная ткань МЖ, полученная в ходе оперативного вмешательства при ФА (МНТ-ФА).

Результаты: Исследуемые гены являются маркерами активности разных иммунокомпетентных клеток, так CD45 — общий лейкоцитарный антиген, CD68 используется в качестве маркера моноцитов и макрофагов, CD56 — маркер NK-клеток, CD69 является самым ранним маркером активации и пролиферации лимфоцитов, сочетанный анализ данных показателей позволяет оценить состояние разных звеньев клеточного иммунитета. Уровень экспрессии всех исследуемых маркеров был наиболее высоким в группе МНТ-РМЖ, что, возможно, указывает на активацию местного иммунитета при РМЖ. При сравнении групп образцов тканей обнаружены достоверные отличия ($p < 0,02$) в уровне экспрессии CD68, CD56 в CD45 между РМЖ и МНТ-РМЖ, а также достоверные отличия этих маркеров между группами МНТ-РМЖ и МНТ-ФА. При сравнении групп по *t*-критерию Стьюдента показано, все исследуемые маркеры (CD45, CD68, CD56, CD69) достоверно ($p < 0,02$) отличаются в группах МНТ-РМЖ/МНТ-ФА и РМЖ/МНТ-РМЖ, однако, достоверных отличий при сравнении групп РМЖ/ФА и ФА/МНТ-ФА получено не было. Т. о. показано, что в тканях, окружающих злокачественную опухоль, происходит активация разных звеньев клеточного иммунитета и данный эффект отсутствует при доброкачественных новообразованиях молочной железы.

Заключение: Дальнейшее исследование местного иммунного ответа при РМЖ имеет большое значение не только для понимания фундаментальных механизмов канцерогенеза, но и для определения стратегии лечения с учетом иммунологических особенностей болезни, а также для поиска вариантов иммунотерапии опухолей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: В.А. Макаров, М.В. Банников, Э.К. Возный, Д.И. Гриднев, Д.Ф. Исламова, А.Ю. Попов

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Эл. почта: drmakarov@list.ru

Цель: Изучить эффективность применения фулвестранта в неоадъювантной эндокринной терапии у больных старше 75 лет с местнораспространенным раком молочной железы.

Материалы и методы: С 2015 года в анализ включены 28 пациентов с местнораспространенным, гормональным () раком молочной железы, получивших фулвестрант в неоадъювантном режиме. Средний возраст составил

79,9 года, с более чем тремя сопутствующими заболеваниями, ECOG 1–2. Терапия не была прервана ни у одного из пациентов из-за непереносимости фулвестранта или декомпенсации общего состояния из-за сопутствующих заболеваний. Предоперационный период составил 6 месяцев, за это время больные получили 8 инъекций Фулвестранта по 500 мг. Далее проведен хирургический этап лечения. 2 пациента прервали терапию из-за прогрессирования заболевания, 3 пациента отказались от хирургического лечения, 4 пациента не были прооперированы. Прооперировано было 19 пациентов. Лекарственный патоморфоз 4 степени был у одного пациента, 3 степени — у двух, 2 степени — у 13, 1 степени — у трех. Все прооперированные пациенты живы и продолжают наблюдение. Режим лечения: 1–15–28 день, а затем каждые 28 дней. Клинический контроль каждые 3 месяца. Хирургическое лечение проводили через 3–4 недели после последнего введения препарата.

Результаты: 2 пациента прервали терапию из-за прогрессирования заболевания: один после 4 введения Фулвестранта, второй после 3 введения и были переведены на ингибиторы ароматазы. 3 пациента отказались от хирургического лечения и продолжил приём анастрозола. 4 пациента не оперировали из-за сопутствующей патологии, а затем продолжили эндокринотерапию. Было прооперировано 19 пациентов. Из них патоморфоз в опухоли и лимфатических узлах составил 4 степени у одного пациента, 3 степени — у двух пациентов, 2 степени — у 13 пациентов, 1 степени — у трех пациентов. В дальнейшем эндокринотерапия продолжалась по выбору врача. Все прооперированные пациенты живы и продолжают наблюдение с августа 2016 года по настоящее время. 8 пациентов получили интраоперационную лучевую терапию, 11 нет.

Заключение: Фулвестрант 500 мг снижает среднее значение Ki-67, а также снижает уровень экспрессии ER и PgR. Фулвестрант хорошо переносился без значительных побочных эффектов. Фулвестрант в неoadъювантном режиме у пожилых пациентов с местнораспространенным раком молочной железы, с сопутствующими заболеваниями, по нашему мнению, применялся на небольшом количестве пациентов, что требует дальнейшего продолжения исследования и увеличения количества пациентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА РЕЦЕПТОРОВ TIM -3 И PD -1 НА ПОВЕРХНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: М.С. Кузнецова^{1,2}, Ю.Н. Хантакова¹, В.П. Терещенко^{1,2}, А.А. Христин^{1,3}, Ю.А. Шевченко^{1,2}, С.В. Сенников^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск; 2. Новосибирский государственный университет,

Новосибирск; 3. ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск

Эл. почта: aalex.khristin@gmail.com

Цель: Злокачественная опухоль привлекает в свое микроокружение и способствует активации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток с иммуносупрессивным фенотипом. Опухолевые клетки экспрессируют множество мембрано-связанных и растворимых молекул, которые изменяют функциональное состояние инфильтрирующих иммунных клеток, в результате чего они начинают действовать в качестве поддерживающих опухоль клеток. Определение количества молекул PD -1 и TIM -3 поможет определить пороговый уровень истощения функциональных свойств клеток и нарушения цитотоксических функций у пациентов, больных раком молочной железы.

Материалы и методы: В качестве объекта исследования использовалась венозная кровь 20 пациенток с первичным РМЖ, а также условно-здоровых женщин без клинически и инструментально диагностированной патологии молочных желез (15 человек) после подписания информированного согласия. Забор крови проводился в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Венозную кровь у пациенток с первично выявленным РМЖ (T1–3N0–2M0) забирали перед операцией (радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы). Образец периферической крови делили на две части: для тестирования цитотоксической активности и для определения фенотипических характеристик и количества рецепторов на поверхности клеток. Оценка фенотипических характеристик проводилась методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител: CD3, CD4, CD8, TIM -3, PD -1. Для оценки цитотоксической активности МНК против опухолевой линии ZR -75-1 использовали не-радиоактивный цитотоксический тест CytoTox96 (Promega, США). Оценка фенотипических характеристик проводилась методом многоцветной проточной цитометрии. Определение абсолютного количества поверхностных рецепторов на клетках проводилось с использованием калибровочных бус QuantiBRITE PE (BD Biosciences). Определение абсолютного количества клеток проводилось с использованием бус Precision Count Beads (Biolegend). Для расчета корреляционных взаимосвязей использовался коэффициент Спирмена и коэффициент r . Наличие связи между величинами считалось достоверным при $p < 0,05$, что соответствовало коэффициенту Спирмена от 0,4 до 1 (умеренная и высокая теснота связи).

Результаты: При определении абсолютного количества клеток показаны достоверные различия между абсолютным количеством PD-1-позитивных CD4 и CD8 Т-клеток у здоровых доноров и больных РМЖ. Для TIM -3 достоверные различия по абсолютному количеству клеток показаны только для CD8-позитивных клеток. Для оценки распределения молекул PD-1 и TIM-3 на поверхности CD4 и CD8 Т-клеток мы вычислили параметр количество молекул/клетку. Для PD-1-позитивных клеток оказалось, что количество

Рак молочной железы

молекул/клетку у больных РМЖ достоверно ниже, чем у здоровых доноров, а для TIM-3 такая закономерность наблюдается только для TIM-3-позитивных CD8 T-клеток. Цитотоксическая активность у здоровых доноров достоверно выше по сравнению с больных РМЖ. Показано отсутствие корреляционных связей между цитотоксической активностью и различными параметрами субпопуляций PD-1- и TIM-3-позитивных CD4 и CD8 T-клеток. При этом у больных РМЖ цитотоксическая активность коррелирует с относительным количеством PD-1- и TIM-3-позитивных CD4 и CD8 T-клеток, абсолютным количеством TIM-3-позитивных CD4 и CD8 T-клеток, PD-1-позитивных CD8 T-клеток, и количеством молекул на клетку для TIM-3-позитивных CD8 T-клеток и PD-1-позитивных CD4 T-клеток.

Заключение: Таким образом, на текущем этапе показано, что у пациентов, больных раком молочной железы наблюдаются достоверные различия по абсолютному количеству клеток, несущих иммунорегуляторные молекулы PD-1- и TIM-3 и по распределению этих молекул на поверхности клеток, а именно наблюдается повышенное количество клеток с меньшим числом молекул. У больных РМЖ отмечается снижение цитотоксической активности против опухолевых клеток, что коррелирует с количеством PD-1- и TIM-3-позитивных клеток и распределением этих молекул на поверхности клеток.

Работа поддержана Грантом Президента. Соглашение № 075-15-2019-281.

МЕТАХРОННЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы: Т.П. Чуприк–Малиновская, Н.Н. Виноградова, Д.Б. Денисов, С.Н. Заев

Место работы: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Эл. почта: tp@ссчр.ru

Цель: Оценить частоту развития метакхронных опухолей после комплексной терапии рака молочной железы.

Материалы и методы: Проведен анализ данных наблюдений Канцер-регистра Управления делами Президента РФ за больными со злокачественными новообразованиями за период 1980–2018 гг. Общее число онкологических больных, состоящих на учете в указанный период в системе поликлиник и стационаров, подведомственных Управлению делами Президента РФ, составило 14 719. В регистр внесены данные о 3621 больной раком молочной железы, которым проводились различные варианты комплексного лечения.

Результаты: За период наблюдения метакхронные злокачественные новообразования возникли у 1765 из 14719 больных (11,9%), среди них рак кожи — 30%, рак молочной железы — 20%, рак женских половых органов — 8,8%, лимфомы — 5,6%. Среди 3625 больных с излеченным раком молочной железы вторые опухоли наблюдались у 526 больных (14,5%).

Основные локализации: рак молочной железы — 30%, рак кожи — 19%, рак женских половых органов — 12%, лимфомы — 6%. В группе из 1736 больных раком молочной железы, получавших лучевую терапию в составе комплексного лечения, вторые опухоли развились у 274 (15,7%). Среди них: рак молочной железы — 29%, рак кожи — 21%, рак женских половых органов — 11%, лимфомы — 6,5%. При анализе группы больных раком молочной железы (1885 пациентов), которым проведена операция в самостоятельном варианте, или в сочетании с химиотерапией, без облучения, метакхронные опухоли развились у 252 больных (13,3%). Также отмечается высокая частота рака молочной железы — 32,5%, рака кожи — 29%, рака женских половых органов — 16,6%, лимфомы наблюдались у 5,5% пациенток.

В период наблюдения до 5 лет вторые опухоли отмечены у 34,6% больных, при этом в группе с лучевой терапией — 31,7%, без лучевой терапии — 37,7%. Различия статистически не значимы ($p > 0,05$). При наблюдении от 6 до 10 лет различия нивелировались и составили 27,7% — среди всех пациентов, 27,3% — в группе с облучением и 28,1% — без лучевой терапии. Эта же тенденция сохраняется и в более отдаленный период (более 15 лет): 21,2% — среди всех пациентов, 22,9% — с облучением и 19,4% — без облучения ($p > 0,05$).

Заключение: У больных РМЖ после комплексного лечения метакхронные опухоли развиваются у 14,5% пациентов, наиболее частыми локализациями являются рак молочной железы — 30%, рак кожи — 19%, рак женских половых органов — 12%, лимфомы — 6%. Проведение лучевой терапии в составе комплексного лечения не увеличивает частоту вторичных опухолей, составляя 15,7% против 13,3% в группе без облучения. Наибольшая частота случаев повторных опухолей наблюдается в первые пять лет (34,6%). При улучшении результатов лечения и ожидаемом росте продолжительности жизни профилактика метакхронных злокачественных опухолей требует повышенного внимания, поскольку онкологические больные относятся к группе риска на протяжении всей жизни.

АНАЛИЗ КОДИРУЮЩИХ ОБЛАСТЕЙ ГЕНА BRCA1 У ПАЦИЕНТОВ С ЛЮМИНАЛЬНЫМ В РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЛЕЧЕННЫХ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ

Авторы: М.М. Цыганов, А.М. Певзнер, М.К. Ибрагимова, Е.Ю. Гарбуков, Д.С. Долгашева, Н.В. Литвяков

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Эл. почта: TsyganovMM@yandex.ru

Цель: Более 25 лет назад было показано, что герминальная мутация BRCA1 5382insC в 20 экзоне сопряжена с высоким риском развития рака молочной железы (РМЖ) и рака яичника. Пациенты, имеющие данную мутацию, облада-

ют высокой чувствительностью к препаратам платины. В предыдущих наших исследованиях было установлено, что дефицит гена BRCA1 (не обусловленного герминальной мутацией), а именно низкая экспрессия, наличие потери гетерозиготности или делеции, связан с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания. В частности, было показано, что при делеции BRCA1 пациенты особенно чувствительны к препаратам платины. Таким образом, целью данного исследования явился анализ мутации генов BRCA1/2 у больных РМЖ до и после неоадъювантной химиотерапии препаратами платины, оценка связи с прогнозом заболевания и эффектом химиотерапии.

Материалы и методы: В исследование было включено 14 больных с люминальным В РМЖ IIA–IIIB стадии. Все больные получали 6 курсов неоадъювантной химиотерапии по схеме CP (циклофосфан/цисплатин). Материалом для исследования служили биопсийные и операционные опухолевые образцы. Секвенирование NGS проводилось на приборе MiSeq Sequencing System (Illumina, USA). Подготовка библиотек опухолевой ДНК и ДНК крови пациента (в качестве контроля герминальных мутаций) производилась при помощи набора Human BRCA1 and BRCA2 Panel; GeneRead QIAact BRCA1/2 Panel (Qiagen, Germany). Статистическая обработка данных проводилась при помощи биоинформатических методов анализа данных NGS.

Результаты: Был проанализирован опухолевый материал до и после лечения от 14 пациентов на наличие различных соматических мутаций генов BRCA1/2. Сравнение с ДНК из крови здорового человека показало отсутствие герминальных мутаций во всех образцах. В гене BRCA1 было обнаружено 19 мутаций, охватывающие с 3 по 22 экзоны и в основном сосредоточенные в 12 и 13 экзонах. 9 делеций и 6 инсерций frameshift, и 4 инсерции nonframeshift. При исследовании гена BRCA2 выявлено 28 мутаций, 16 делеций и 8 инсерций frameshift, 1 делеция и 4 инсерции nonframeshift. Ранее была описана лишь одна мутация. По всем мутациям преобладал гетерозиготный генотип. На данный момент клиническая значимость мутаций остается не выявленной. Далее было выделено три группы пациентов в зависимости от ответа опухоли на проводимую неоадъювантную химиотерапию (НХТ): с полной регрессией опухоли, частичной и стабилизацией заболевания. В первой группе в опухолевом материале до лечения была отмечена самая высокая частота мутаций гена BRCA1 (16/19 зарегистрированных мутаций). У всех пациентов до лечения были отмечены фазированные инсерции с. 2471_2472insCCCCAA и с. 2470_2471insGGGACTAAGATCGGAA, а также делеция с. 62delT, входящие в рамку считывания. В процессе НХТ произошла почти полная элиминация мутаций в BRCA1. В гене BRCA2 до и после была зарегистрирована лишь одна миссенс мутация с. 3824T>C. Во второй группе число мутаций в гене BRCA1 упало на 55% (с 9 до 5 мутаций), количество мутаций в BRCA2 было значительно выше, чем в первой группе и не изменилось после проведения терапии (11 мутаций). В третьей группе больных частота нарушений в обоих генах выросла.

Заключение: Таким образом, было обнаружено 18 неописанных ранее мутаций в гене BRCA1, а также 28 в BRCA2. Клиническая значимость остается не выявленной. У пациентов с полной регрессией опухоли наблюдалось резкое снижение мутаций в BRCA1, а также незначительное количество изменение в гене BRCA2 в сравнение с другими группами пациентов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-75-00027.

ОБЪЕМЫ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Авторы: Н. С. Романенков², А. Г. Курчиков¹, К. Н. Мовчан^{1,2}, А. В. Жарков¹, Б. С. Артюшин¹, О. И. Яковенко², Р. М. Гедгафов², К. И. Русакевич¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Эл. почта: nickrom@inbox.ru

Цель: Оценить базисные параметры оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВтВМП) жителям Санкт-Петербурга в случаях злокачественных новообразований (ЗНО) молочных желез (МолЖ).

Материалы и методы: По базам данных Санкт-Петербургского медицинского информационно-аналитического центра отобраны сведения о женщинах, больных раком молочных желез (РМолЖ), которым обследование и лечение осуществлено в 2014–2019 гг. в формате оказания ВтВМП. Всего проанализированы данные о 7 353 наблюдениях предоставления ВтВМП этому контингенту пациенток. Статистическая обработка полученных результатов проведена посредством программ Statistica 12, Microsoft Excel. Различия в группах исследования считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: В 2014–2019 гг. удельный вес случаев оказания жительницам Санкт-Петербурга ВтВМП за счет субвенций из фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) по поводу РМолЖ не превышал 8,7% (3 212 из 36 931) от численности клинических наблюдений предоставления квот, выделяемых для лечения больных ЗНО. Аналогичный параметр при ВтВМП за счет субсидий из федерального бюджета (ФБ) зарегистрирован на уровне 8,2% — 4 141 из 50 606 ($p > 0,05$). Всего за анализируемый период на оказание ВтВМП больным РМолЖ предоставлено 7 353 квоты. В 2014–2019 гг. в Санкт-Петербурге количество случаев оказания ВтВМП ОМС больным ЗНО МолЖ возросло в 19,3 раз с 60 до 1 157 клинических наблюдений, а ВтВМП ФБ увеличилось на 60% с 491 до 789 случаев в 2014 и 2019 гг. Суммарное количество хирургических

Рак молочной железы

вмешательств, выполненных больным РМолЖ при оказании им ВтВМП ОМС в 2014–2019 гг., на 53% превышает таковые при предоставлении ВтВМП ФБ, составляя 3 119 и 2 039 клинических наблюдений, соответственно.

Заключение: Анализ основных параметров оказания МП больным РМолЖ, позволяет считать, что в Санкт-Петербурге ВтВМП — неотъемлемая часть обследования и лечения пациенток с ЗНО МолЖ. Значительные потребности в осуществлении ВтВМП больным РМолЖ сохраняются. Объемы оказания ВтВМП больным злокачественными неоплазиями МолЖ ежегодно увеличиваются, тем не менее отмечается и количественная ограниченность квот.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКЦИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУБМУСКУЛЯРНОМ И ПОДКОЖНОМ ВАРИАНТЕ УСТАНОВКИ ЭНДОПРОТЕЗОВ

Авторы: И.В. Овчинникова, А.М. Гимранов, Г.Р. Тагиева

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Цель: Анализ частоты послеоперационных осложнений при реконструкции молочной железы с использованием экспандеров и имплантатов, установленных субмулярно и подкожно, для определения оптимального варианта установки эндопротезов.

Материалы и методы: Работа основана на наблюдении за 315 пациентками с РМЖ, которым была выполнена мастэктомия и реконструкция молочной железы экспандерами и имплантатами в отделении маммологии ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ г. Казани в 2016–2020 гг. Среди них мы выделили 3 основные группы. Первая группа — пациентки с одномоментной реконструкцией имплантатом. Вторая группа — пациентки с одномоментной реконструкцией экспандером, с последующей заменой на имплантат (двухэтапная методика). Третья группа — это пациентки с отсроченной одномоментной реконструкцией экспандером, с последующей заменой на имплантат. В каждой группе выделены 2 подгруппы — субмулярная и подкожная установка эндопротезов.

Результаты: Количество гематом в послеоперационном периоде было максимальным в 1 группе (6,6% при субмулярной установке, 4,6% при подкожной). Серомы наблюдались в 1 (25% при субмулярной установке и 21% при подкожной) и 2 группах (19,5% при субмулярной и 19% при подкожной установке). Воспалительные явления также чаще наблюдались в 1 (8,3% при субмулярной установке и 4,6% при подкожной) и 2 группах (9,7% при субмулярной установке и 4,7% при подкожной), но при субмулярной установке значительно чаще, чем при подкожной. Количество экстраузис экспандеров и имплантатов было больше при одномоментных реконструкциях, особенно в подгруппе с субмулярной установкой (в 1ой группе:

10% при субмулярной, 6,2% при подкожной установке, во 2 группе: 7,3% и 4,7% и в 3 группе: 3,3% и 0% соответственно). Количество фиброзных контрактур было несколько выше при субмулярной установке имплантатов, особенно при отсроченной реконструкции (в 1 группе: 28,3% при субмулярной, 14% при подкожной установке, во 2 группе: 23,1% и 9,5%, в 3 группе: 33% и 5,2% соответственно).

Заключение: Подкожная установка экспандеров и имплантатов при одномоментной и отсроченной реконструкциях молочной железы не лишена осложнений. Однако их количество либо не превышает, либо значительно меньше, чем количество подобных осложнений при субмулярной установке. По нашему мнению, подкожная установка экспандеров и имплантатов является предпочтительной.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» МИНЗДРАВА ЧУВАШИИ

Авторы: С.А. Агафонкин^{1,2}, В.А. Поляков¹, П.Ф. Герасимов¹, Н.В. Федорова²

Место работы: 1. АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары; 2. ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

Эл. почта: fedorovanv95@mail.ru

Цель: Анализ результатов использования технологии биопсии сторожевого лимфатического узла в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии за 2018–2020 г.

Материалы и методы: 140 пациенткам республиканского онкологического диспансера Чувашской Республики выполнено хирургическое вмешательство по поводу рака молочной железы с клинической стадией T1–2N0M0 с использованием технологии биопсии сторожевого лимфатического узла. Определение сторожевого лимфатического узла выполнялось с использованием зарегистрированных в Российской Федерации радиофармпрепаратов. Визуализация сигнального лимфоузла осуществлялась методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией. Во время операции поиск сторожевого лимфатического узла осуществлялся с помощью гамма-детектора. Оценивалось количество обнаруженных сторожевых лимфатических узлов. Выполнялось плановое морфологическое исследование удаленных сторожевых лимфатических узлов. При обнаружении метастазов в сторожевые лимфоузлы выполнялась аксиллярная лимфодиссекция.

Результаты: Лимфатические узлы, накапливающие радиофармпрепарат, найдены у 133 (95%) пациенток. У 7 пациенток (5%) сторожевые лимфатические узлы обнаружены

не были — выполнена аксиллярная лимфаденэктомия. При лимфосцинтиграфии определялось от 1 до 8 лимфатических узлов, среднее количество — 3. Во время операции было выявлено от 1 до 13 лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат. Среднее количество сторожевых лимфатических узлов, обнаруженных во время операции составило 5,3. У 20 пациенток диагностировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (15%) и выполнена аксиллярная лимфаденэктомия, после которой у 7 (35%) пациенток выявлено метастатическое поражение несторожевых подмышечных лимфоузлов. **Заключение:** Технология биопсии сторожевого лимфатического узла, применяемая в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии обеспечивает сопоставимую с литературными данными информативность в диагностике метастазов в регионарные лимфатические узлы при раке молочной железы и может эффективно использоваться в рутинной клинической практике.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЕНОЗНОГО СТАЗА ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIEAP-ЛОСКУТОМ ПУТЕМ НАЛОЖЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО АНАСТОМОЗА С ПОВЕРХНОСТНОЙ НИЖНЕЙ ЭПИГАСТРАЛЬНОЙ ВЕНОЙ ЛОСКУТА

Авторы: И.В. Овчинников, А.М. Гимранов, М.А. Бусыгин

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Цель: Наиболее частым осложнением при реконструкции молочной железы DIEAP-лоскутом является венозный стаз. Одним из методов решения этой проблемы считается наложение дополнительного венозного анастомоза с поверхностной нижней эпигастральной веной лоскута. Целью данного исследования является выявление факторов, которые бы указывали на необходимость обязательного наложения дополнительного венозного анастомоза.

Материалы и методы: Работа основана на наблюдении за 112 пациентками с РМЖ, которым была выполнена реконструкция молочной железы DIEAP-лоскутом в отделении маммологии ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ г. Казани в 2016–2020 гг. Дополнительные венозные анастомозы с поверхностной нижней эпигастральной веной лоскута накладывались у 19 пациенток, у всех из них проводился забор лоскута на 1 питающей ножке и использовалась контрлатеральная поверхностная нижняя эпигастральная вена. Пациентки поделены на 3 группы. Первая группа — пациентки с большим объемом молочных желез (и соответственно большим объемом лоскута) — 15 случаев. Была также выделена контрольная группа — пациентки с большим объемом молочных желез, у которых DIEAP-лоскут забирался на 1 сосудистой ножке без

наложения дополнительного венозного анастомоза — 25 случаев. Вторая группа — пациентки после ниже-срединной лапаротомии, у которых при заборе лоскута на 1 сосудистой ножке отмечался венозный стаз в контрлатеральной половине лоскута — 2 случая. Третья группа — пациентки без лапаротомий в анамнезе, у которых при заборе лоскута отмечался тотальный венозный стаз (случаи истинного доминирования поверхностной венозной сети) — 2 случая. **Результаты:** В первой контрольной группах пациенток интраоперационно венозного стоаза лоскута не наблюдалось до и после наложения дополнительного венозного анастомоза. В послеоперационном периоде отмечался 1 случай (6,6%) краевого некроза лоскута, а в контрольной группе — 2 случая (8%) краевого некроза лоскута. Полных некрозов лоскутов не было. Таким образом наложение дополнительного венозного анастомоза значительно не повлияло на результаты операций в 1 группе. Во второй и третьей группах некрозов лоскутов не наблюдалось. Но интраоперационно в этих группах до наложения дополнительного венозного анастомоза отмечался выраженный венозный стаз, который проходил после наложения дополнительного венозного анастомоза. **Заключение:** В нашем исследовании абсолютная необходимость в наложении дополнительного венозного анастомоза наблюдалась у 4 пациенток (3,5% случаев) при абсолютно доминировании поверхностной венозной сети (2 случая) и у пациенток после ниже-срединной лапаротомии и нарушении венозного оттока в контрлатеральной половине лоскута (2 случая). В других случаях статистически выявить необходимость дополнительного венозного анастомоза не удалось, поэтому при переносе лоскутов больших объемов на 1 питающей ножке наложение дополнительного венозного анастомоза можно назвать желательным, но не обязательным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПОДКОЖНОЙ МАСТЭКТОМИИ С БИОПСИЕЙ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ПРЕПЕКТОРАЛЬНОЙ УСТАНОВКИ ПОЛИУРЕТАНОВОГО ЭНДОПРОТЕЗА

Авторы: А.Е. Орлов, О.И. Каганов, С.В. Козлов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Эл. почта: m9277477577@mail.ru

Цель: Оценить ближайшие результаты хирургического лечения больных с диагнозом рак молочной железы при выполнении подкожной мастэктомии с биопсией сигнального лимфатического узла при препекторальной установке полиуретанового эндопротеза.

Материалы и методы: В 2020 г. в отделении общей онкологии ГУЗ СОКОД выполнено 15 подкожных мастэктомий

Рак легкого

с БСЛИ при ПУПЭ. Средний индекс массы тела составил $289,3 \pm 4,8$ кг/м². Среднее время операции составило $74,8 \pm 13,3$ минут. Интраоперационная кровопотеря во всех случаях не превышала 50 мл. Сроки удаления дренажей — $8,4 \pm 1,5$ дней. Антибактериальная терапия проводилась в течении 5 суток после оперативного лечения. Сроки наблюдения составили от 3 до 6 месяцев.

Результаты: Послеоперационные осложнения в виде воспаления послеоперационной раны, образование гематом, либо протрузии эндопротеза не наблюдалось ни в одном случае. Через 1 месяц после операции больные полностью восстановили функциональность руки на стороне поражения.

Заключение: Выполнение подкожной мастэктомии с биопсией сигнального лимфатического узла при препекторальной установке полиуретанового эндопротеза является безопасной методикой, что дает ей право быть включенной в стандарты планирования объема хирургического лечения.

НОВЫЙ СПОСОБ РЕКОНСТРУКЦИЯ СОСКОВО-АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ПОСЛЕ ЭТАПНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: А. Е. Орлов, О. И. Каганов, С. В. Козлов, В. Н. Савельев, М. В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Эл. почта: m9277477577@mail.ru

Цель: Оценить результаты использования нового способа реконструкция сосково-ареолярного комплекса (САК) после этапного протезирования у больных с диагнозом рак молочной железы.

Материалы и методы: Проведено спланированное проспективное исследование 12 больных с диагнозом РМЖ. Пациенты проходили этапное хирургическое лечение — радикальная мастэктомия с установкой экспандера, затем замена экспандера на эндопротез, и как завершающий этап — это реконструкция САК новым способом. Все комплексное лечение проводилось в условиях Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2017 по 2020 годы. Реконструкция САК проводилось за счет собственных тканей ареолы котролатеральной молочной железы по уникальной методике отделения.

Результаты: Среднее время операции составило $32,7 \pm 10,2$ минут. Послеоперационный койко-день в контрольной группе составил $2,7 \pm 1,2$ дня. Качество жизни у больных после реконструкции САК по шкале психологического здоровья было значимо выше, чем при отсутствии САК (Критерий Пирсона 10,883; $p = 0,004$).

Заключение: Применение нового способа реконструкция САК позволяет улучшить качество жизнь больных с диагнозом рак молочной железы после этапного протезирования.

■ Рак легкого

МУТАЦИИ ГЕНА EGFR ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Авторы: А. В. Султанбаев, А. Ф. Насретдинов, Л. М. Хасаншина, К. В. Меньшиков, Ш. И. Мусин, Н. И. Султанбаева, Д. У. Фаттахова

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа

Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель: Целью нашего исследования явилось определение частоты различных типов EGFR мутаций в исследуемом нами регионе.

Материалы и методы: Драйверные мутации влияют на канцерогенез рака легкого (РЛ) и его чувствительность к противоопухолевым препаратам, что представляет сложную и многогранную проблему клинической онкологии. Известно, что РЛ ассоциирован с возрастом и имеет многофакторную природу развития, обусловленную генетическими и эпигенетическими изменениями, что определяет ландшафт проявления соматических мутаций. Исходя из выше изложенного, в работе оценивались результаты исследования EGFR мутаций среди пациентов, проживающих в регионе расположенной на юго-востоке Европейской части России. У всех пациентов за 2016–2019 годы верифицирован метастатический неплоскоклеточный и немелкоклеточный рак легкого. Материалом для исследования служили биоптаты опухоли и плазма крови, когда тканевая биопсия была невозможна. Исследование диагностического материала выполнялось путем ПЦР анализа на основные мутации ex19del, L858R и редкие мутации L861Q, G719X, ex20ins и S768I. Всего было протестировано 1135 образцов.

Результаты: Из 1135 образцов в 195 (17,2%) случаях обнаруживалась EGFR мутация. При анализе различных мутаций в гене EGFR, ex19del выявилась у 97 пациентов (49,7%), L858R — у 83 (42,6%), L861Q — у 3 (1,5%), G719X — у 4 (2,1%), ex20ins — у 1 (0,5%). Мутация S768I определялась в 2 случаях (1,03%) и в обоих — совместно с ко-мутацией L858R. Также еще у 3 пациентов обнаружилась комбинация мутаций ex19del T790M, L858R G719X и L858R L861Q. Среди пациентов никогда не получавших лечение у 2 (1,03%) обнаружилась мутация T790M.

Заключение: В канцерогенезе злокачественных новообразований важную роль играют генетические факторы и внешние канцерогены, что определяет частоту мутаций в рассматриваемом регионе. Из полученных результатов мутационного ландшафта EGFR-мутаций при аденокарциноме легкого следует, что возникновение соматических мутаций обусловлено территориальной особенностью населения и особенностью воздействия канцерогенных факторов. По результатам анализа частоты выявления мутаций в гене EGFR для рассматриваемого региона характерны территориальные особенности. Учитывая вы-

сокую эффективность терапии препаратами анти-EGFR, при выявлении конкретных мутаций в гене EGFR следует назначать соответствующие ингибиторы тирозинкиназ с учетом драйверных мутаций.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЕМАТОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Авторы: О.Е. Савельева¹, Д.С. Письменный^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}, А.С. Бойко³, Л.А. Таширева¹, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер¹, Н.В. Крахмаль²

Место работы: 1. НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск; 2. ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск; 3. НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск

Эл. почта: Olga_chechina@mail.ru

Цель: Оценить роль цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17a, IL-33, TNF α , IFN γ), хемокинов (CXCL-8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES) и CXCL-12 (SDF-1)) и фактора роста (VEGFA) в формировании премеаггистических ниш и гематогенном метастазировании немелкоклеточного рака лёгкого.

Материалы и методы: В исследовании участвовали 35 больных в возрасте от 48 до 77 лет (27 (77,1%) мужчины и 8 (22,9% женщин), прооперированных в 2014–2018 гг. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ по поводу немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) T1–4N0–XMO стадии. В предоперационном периоде 17 больным было проведено 2–3 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день, интервал между курсами — 3 недели. Морфологический диагноз рака лёгкого устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» (ВОЗ, 2015). В 20 (57,1%) случаях был диагностирован плоскоклеточный рак, в 14 (40,0%) — аденокарцинома лёгкого различной степени дифференцировки, в 1 случае (2,9%) — мукоэпидермоидная карцинома. У мужчин чаще встречался плоскоклеточный рак — в 74% случаев. У 7 женщин, вошедших в исследование, была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 1 — мукоэпидермоидная карцинома. У 6 пациентов развились гематогенные метастазы. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая утром натощак накануне операции. Концентрация воспалительных цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17a, IL-33, TNF α , IFN γ), хемокинов (CXCL-8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES) и CXCL-12 (SDF-1)) и фактора роста (VEGFA) в периферической крови оценивалась мультиплексным методом xMAP с помощью наборов MILLIPLIX Human Cytokine/Chemokine Panel I и MILLIPLIX Human Cytokine/Chemokine Panel II (Merck, США). Содержание клеток-предшественников костномозгового происхождения оценивали методом проточной цитометрии. Клетки окрашивали коктейлем антител против CD45, CD34, CD133, CD202, VEGF-R1, CD90, CDD11b (Sony Biotechnology, США). Оценивали содержа-

ние гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток (HSPC), эндотелиальных клеток-предшественников (EPC), клеток-предшественников макрофагов (MPC) и мезенхимальных стволовых клеток (MSC). Статистический анализ проводился с использованием программы GraphPad Prism 8.3.0 (GraphPad Software, США). Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро–Вилка. Для оценки участия цитокинов в формировании премеаггистических ниш и гематогенных метастазов использовали многофакторный анализ (метод логистической регрессии). Пороговый уровень показателей определялся с помощью ROC-анализа. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи концентрации цитокинов и клеток-предшественников в периферической крови использовали метод корреляции Спирмена. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p \leq 0,1$.

Результаты: Воспаление является неотъемлемой частью опухолевого микроокружения. Цитокины, участвующие в воспалении, могут способствовать также формированию премеаггистических ниш, где в последствие, согласно теории Д. Лайдена, возникают отдаленные метастазы. Так, хемокины вовлечены в рекрутирование клеток-предшественников из костного мозга — ключевой процесс образования премеаггистической ниши. Важным фактором хоминга клеток-предшественников является также наличие очага хронического воспаления, в поддержании которого участвуют такие цитокины как IL-1b, IL-18, IL-33, IL-6, IL-8, TNF α и др. Биологическим смыслом создания премеаггистической ниши является обеспечение оптимальных условий для роста метастаза. В связи с этим в крови больных НМРЛ была проведена оценка содержания воспалительных цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17a, IL-33, TNF α , IFN γ), хемокинов (CXCL-8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES) и CXCL-12 (SDF-1)) и фактора роста (VEGFA), а также уровня клеток-предшественников HSPC, EPC, MPC и MSC.

Проведение предварительного сравнения сыровоточных концентраций изучаемых цитокинов в зависимости от возраста, пола и гистологического варианта НМРЛ не показало статистических различий. Логистический регрессионный анализ позволил выявить среди воспалительных цитокинов основных участников формирования премеаггистических ниш и гематогенных метастазов. Так, было установлено, что у пациентов, не получавших НАХТ, снижение уровня CCL-2 (MCP-1) и CCL-5 (RANTES) и увеличение концентрации CXCL-8 (IL-8) и в крови CXCL-12 (SDF-1) было сопряжено с высоким риском развития гематогенных метастазов ($\chi^2 = 15,6$; $p = 0,004$). Кроме того, была установлена обратная корреляционная связь между концентрацией CCL-5 (RANTES) и количеством HSPC ($R = -0,8$, $p = 0,007$).

Интересно отметить, что НАХТ снижала сыровоточную концентрацию CXCL-12 (SDF-1) ($p = 0,008$) и увеличивала концентрацию CCL-5 (RANTES) ($p = 0,1$), у пациентов без гематогенных метастазов. Иная картина наблюдалась у пациентов с гематогенными метастазами. У этих больных

Рак легкого

НАХТ способствовала повышению уровня CXCL-12 (SDF-1) ($p=0,083$) и снижению уровня CCL-5 (RANTES) ($p=0,1$).

Таким образом снижение сыровоточного уровня CCL-5 (RANTES) и увеличение концентрации CXCL-12 (SDF-1) могло способствовать рекрутированию HSPC и формированию премеастиатических ниш и, впоследствии, гематогенных метастазов у пациентов.

Заключение: При НМРЛ в периферической крови изменяется содержание цитокинов, участвующих в воспалении и формировании премеастиатической ниши. Высокий риск развития премеастиатических ниш и формирования гематогенных метастазов сопряжен с высокими концентрациями SDF-1 и IL-8 и низкими концентрациями хемокинов MCP-1 и CCL5 (RANTES). Кроме того, необходимо учитывать влияние НАХТ, которая в некоторых случаях способствует созданию благоприятных условий для формирования премеастиатических ниш и гематогенных метастазов.

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента РФ НШ-2701.2020.7 — «Разработка новых подходов к прогнозированию течения карцином молочной железы и легких с учетом морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности опухоли».

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Авторы: А. Ф. Лазарев, С. А. Лазарев

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

Эл. почта: lazarev@akzs.ru

Цель: Разработка более точного метода объективной оценки степени агрессивности течения рака легкого, необходимого для правильного выбора лечения.

Материалы и методы: Известно, что прогноз при раке легкого зависит от агрессивности течения опухолевого процесса. В настоящее время агрессивность опухоли связывают преимущественно с морфологической структурой и ее особенностями. Но хорошо известно также, что ни один из названных факторов не может сам по себе определять прогноз болезни: при высокодифференцированной опухоли течение ее может быть более скоротечным, чем при низкодифференцированной, наличие рецепторов к таргетным препаратам не дает полной гарантии успеха в проводимом лечении, мелкоклеточный рак легкого может поддаваться лечению лучше плоскоклеточного или аденокарциномы (Имянитов Е. Н., 2007; Давыдов М. И., 2015, 2016, 2017 Клин. рекомендации).

Целью исследования явилось: разработка более точного метода объективной оценки степени агрессивности течения рака легкого, необходимого для правильного выбора лечения.

Авторами предложен метод (патент № 2724398), учитывающий все характеристики опухоли, факторы, характеризую-

щие сам организм опухоленосителя, внешних факторов, влияющих на защитно-приспособительные реакции организма и реакцию опухоли на проводимое консервативное лечение. Всего изучалось влияние 31 фактора у 179 больных. Опытным путем установлена статистически значимая степень влияния каждого фактора в баллах: минимальное влияние — 1 балл, двукратное — 2 балла, трехкратное — 3 балла и т. д. Общая сумма полученных баллов у больных колебалась от 31 до 77. Расчет степени агрессивности рассчитывался по оригинальной формуле.

Результаты: Опытным путем (на 179 пациентах) установлено: I степень агрессивности — до 1,5 ед.— возможно радикальное локальное лечение (лучевое, хирургическое); II степень агрессивности — 1,5–2 ед.— возможно радикальное комбинированное или комплексное лечение (хирургическое или лучевое в сочетании с лекарственным); III степень агрессивности — больше 2 ед.— показано паллиативное или симптоматическое лечение.

Заключение: Таким образом, исследование показало, что одновременный учет множества факторов, влияющих на развитие рака легкого, может быть использован для определения степени агрессивности злокачественности опухоли и более четкого выбора лечебной тактики.

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ ВЫСОКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА, ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЛЕГКОГО

Авторы: А. Ф. Лазарев

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

Эл. почта: lazarev@akzs.ru

Цель: Установление степени влияния различных факторов, влияющих на развитие рака легкого и повышение эффективности профилактических мероприятий при этом заболевании.

Материалы и методы: Высокий уровень развития рака легкого среди населения связывают с табакокурением. Вместе с тем, известны факторы развития этого заболевания у некурящих и отсутствие его у ряда злостных курильщиков, что препятствует широкому применению отказа от курения, как эффективной меры профилактики рака легкого. Автором разработан способ отбора пациентов в группу риска рака легкого (патент № 2644703), основанный на составлении индивидуальной карты факторов риска по 45 факторам. На втором этапе пациенту формируется таблица онкорисков с указанием степени влияния каждого фактора. Степень влияния каждого фактора отражается в баллах, которые рассчитаны на каждое значение фактора опытными путем (на 10 000 пациентов).

Все степени влияния статистически значимы. На третьем этапе определяется величина риска по оригинальной формуле. В пилотном проекте (на 10 000 клинических наблюдений) нами

установлено 6 уровней риска рака легкого: 0 уровень — риск отсутствует — 30,0 и менее %, I уровень — риск низкий, — 29,0 — 1,0%, II уровень — риск понижен, 0–9,0%, III уровень — риск среднепопуляционный, 10,0–19,0%, IV уровень — риск повышен, 20,0–29,0%, V уровень — риск высокий, 30,0–69,0%, VI уровень — риск абсолютный, 70% и выше.

Результаты: Метод опробован на 167 пациентах с хроническими заболеваниями легких. Установлено: низкий уровень риска — у 9 (5,5%); пониженный — у 64 (38,9%); среднепопуляционный — у 32 (19,4%); повышенный — у 28 (16,7%); высокий (V–VI) — у 34 (19,5%). При углубленном обследовании (КТ) пациентов с I–III уровнем риска злокачественные новообразования не обнаружены. Среди пациентов с IV–VI уровнями у 8 выявлен рак легкого в I–II стадии. Всем пациентам рекомендовано полностью устранить факторы, приведшие к высокому уровню риска. Динамическое наблюдение за всеми пациентами на протяжении 3 лет новых случаев рака легкого не выявило.

Метод запатентован. Патент № 2644703, дата регистрации в Госреестре изобретений РФ 13 февраля 2018 г.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование показало, что одновременный учет всех факторов, влияющих на развитие рака легкого, позволяет более четко установить степень риска развития данного заболевания у конкретного пациента и конкретизировать рекомендации по его снижению и целевому поиску опухоли.

CHID1 — НОВЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Авторы: Д. В. Самойлова, О. В. Ковалева, М. А. Рашидова, В. В. Мочальникова, А. Н. Грачев

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

Эл. почта: dashasam@mail.ru

Цель: В настоящем исследовании мы провели анализ MAO и их молекулярных маркеров в 100 хирургических образцах НМРЛ. Была оценена связь MAO с прогнозом и клинико-патологическими характеристиками опухолей. Экспрессия маркера MAO CHID1, также была изучена в опухолевых клетках и проведена оценка его связи с прогнозом заболевания.

Материалы и методы: В данное исследование были включены 100 пациентов, оперированных по поводу НМРЛ в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина». Исследование фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы проводилось методом иммуногистохимии с использованием антител к маркерам макрофагов (CD68, CD163, CD204, CD206 и CHID1). Анализ выживаемости проводился путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи логарифмического рангового критерия.

Результаты: Мы использовали CD68 как общий маркер макрофагов и CD163, CD206, CD204 и CHID1 как маркеры

M2. Мы обнаружили, что CD68, CD163, CD206 и CD204 MAO, в основном распределены в строме опухоли и в опухолевых узлах. Как и другие маркеры M2, экспрессия CHID1 была обнаружена во всех макрофагах. Кроме того, экспрессия CHID1 была обнаружена в опухолевых клетках. Для CD204 мы обнаружили статистически значимую корреляцию со степенью дифференцировки опухоли ($p=0,0373$). Не было обнаружено ассоциации общей плотности макрофагов или других маркеров M2 с клинико-патологическими характеристиками. Анализ выживаемости показал, что низкое количество CD163 макрофагов является фактором хорошего прогноза для плоскоклеточного НМРЛ ($HR=0,3438$, $p=0,0302$) и НМРЛ в целом ($HR=0,5008$, $p=0,0392$).

Экспрессия CHID1 в опухолевых клетках была обнаружена в 85% исследованных образцов. В отличие от гранулярного окрашивания CHID1, наблюдаемого в макрофагах, в опухолевых клетках картина экспрессии CHID1 была диффузной цитоплазматической и частично мембранной.

Анализ ассоциации с клинико-патологическими свойствами опухолей показал, что высокая экспрессия CHID1 коррелировала с гистотипом опухоли и ее локализацией ($p < 0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно).

Анализ прогностической значимости CHID1 показал, что его высокая экспрессия является маркером хорошего прогноза аденокарциномы ($HR=0,3197$, $p=0,0127$) и НМРЛ в целом ($HR=0,4019$, $p=0,0115$).

Заключение: В этой работе мы установили, что экспрессия CHID1 в опухолевых клетках НМРЛ является независимым прогностическим маркером для аденокарциномы и НМРЛ в целом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-09069.

■ Опухоли желудочно-кишечного тракта

СФИНКТЕРОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы: Ю. А. Барсуков¹, З. З. Мамедли¹, С. И. Ткачев¹, О. А. Власов², В. А. Алиев¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ФГБУ «РНЦПР» МЗ РФ, Москва

Эл. почта: vlasoff@mail.ru

Цель: Оценить эффективность сфинктеросохраняющих операций при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки в условиях комбинированного лечения с использованием нескольких радиомодификаторов.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Материалы и методы: В исследование включены больные раком отдела прямой кишки стадии T3N0–2M0 с отрицательным циркулярным краем резекции (CRM-). Использован вариант комбинированного лечения с «коротким» курсом облучения разовой дозой 5 Гр до СОД 25 Гр в сочетании тремя модуляторами лучевой терапии (локальная СВЧ-гипертермия, Метронидазол 10 Гр/м² внутриванально в составе полимерной композиции и Капецитабин в суточной дозе 2 Гр/м²) (патент РФ 247764).

Результаты: Из 241 пациента, получивших комбинированное лечение в режиме «короткого» курса облучения в сочетании с представленными модуляторами лучевой терапии и у 79 (32,8%) опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе прямой кишки. Сфинктеросохраняющие операции при данной локализации опухоли выполнялись у тех пациентов, у которых после обследования, проведенных через 6–8 недель после окончания облучения по данным трансректальной сонографии и МРТ, достигалась выраженная регрессии опухоли (Mandard TRG1 и TRG2).

При этом из 79 пациента с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки у 58 (73,4%) выполнены сфинктеросохраняющие операции, а у 21 (26,6%) — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что рецидив рака после выполнения ССО выявлен у 1 (1,7%) из 58 пациентов и у 9 (15,5%) пациентов — отдаленные метастазы. После выполнения БПЭ рецидива рака не выявлено ни у одного пациента, а отдаленные метастазы диагностированы у 5 (23,8%) пациентов из 21. Достоверных различий по показателям безрецидивной выживаемости между двумя вариантами операций не получено — 75,9% и 70,8% ($p = 0,12395$).

Заключение: Созданный вариант комбинированного метода лечения рака прямой кишки при достижении выраженной регрессии опухоли (Mandard TRG1 и TRG2) позволяет выполнять сфинктеросохраняющие операции без ущерба для онкологического радикализма.

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА КОМПОНЕНТОВ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Авторы: О.А. Власов¹, В.А. Солодкий¹, В.Д. Чхиквадзе¹, Ю.А. Барсуков², С.И. Ткачев², Н.Д. Олтаржевская³, М.А. Коровина³

Место работы: 1. ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 3. ООО «Колетекс», Москва

Эл. почта: vlasoff@mail.ru

Цель: Оценить влияние количества используемых радиомодификаторов на отдаленные результаты многокомпо-

нентного комбинированного лечения рака прямой кишки в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса.

Материалы и методы: В исследование включены 241 больных резектабельным раком прямой кишки стадии T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0. Использован вариант комбинированного лечения с «коротким» курсом облучения разовой дозой 5 Гр до СОД 25 Гр в сочетании тремя модуляторами лучевой терапии (локальная СВЧ-гипертермия, Метронидазол 10 Гр/м² внутриванально в составе полимерной композиции и Капецитабин в суточной дозе 2 Гр/м²) или двумя радиомодификаторами (без локальной СВЧ-гипертермии). При этом пациентов со стадией T2–3N1–2M0 среди получивших 2- и 3-компонентное лечение было при в/а локализации соответственно 13 (27,7%) из 47 и 7 (63,6%) из 11 ($p = 0,0356$), при с/а локализации — 29 (52,7%) из 55 и 23 (46,9%) из 49 ($p = 0,5556$), при н/а локализации — 3 (21,4%) из 14 и 21 (32,3%) из 65 ($p = 0,5330$).

Результаты: Всего 2-компонентное лечение применено у 116 пациентов, 3-компонентное — у 125. Рецидив рака выявлен у 1 (0,9%) пациента после 2-компонентного лечения, а после 3-компонентного — рецидивов не выявлено ($p = 0,2982$). Отдаленные метастазы диагностированы соответственно у 20 (17,2%) и 19 (15,2%) пациентов ($p = 0,6672$). Пятилетняя БРВ составила соответственно 79,3% и 80,4% (log-rank test $p = 0,7847$). При в/а локализации 2-компонентное лечение применено у 47 пациентов, а 3-компонентное — у 11. Рецидивов рака не выявлено. Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 5 (10,6%) и 4 (36,4%) пациентов ($p = 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила соответственно 83,9% и 56,6% (log-rank test $p = 0,0289$).

Среди больных со с/а локализацией рака 2-компонентное лечение применено у 55 пациентов, а 3-компонентное — у 49. Рецидивов рака не выявлено. Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 11 (20,0%) и у 2 (4,1%) пациентов ($p = 0,0143$). Пятилетняя БРВ составила соответственно 79,9% и 92,4% (log-rank test $p = 0,03841$).

При н/а локализации рака 2-компонентное лечение применено у 14 пациентов, а 3-компонентное — у 65. Рецидивов рака при 3-компонентном лечении не выявлено, а у 1 (7,1%) пациента после проведения 2-компонентного лечения был выявлен рецидив, однако различие не достоверно ($p = 0,1772$). Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 4 (28,6%) и у 13 (20,0%) пациентов, без достоверных различий ($p = 0,4861$). Пятилетняя БРВ составила соответственно 64,3% и 76,8% (log-rank test $p = 0,4620$).

Независимо от локализации 2-компонентное лечение применено у 71 пациента, а 3-компонентное — у 74 пациентов со стадией T2–3N0M0. Рецидив рака выявлен у 1 (1,4%) пациента после 2-компонентного лечения, а после 3-компонентного лечения рецидивов не выявлено ($p = 0,3056$). Отдаленные метастазы выявлены у 6 (8,5%) и 8 (10,8%) соответственно ($p = 0,6305$). Пятилетняя БРВ составила 87,44% и 87,37% (log-rank test $p = 0,79793$).

Среди пациентов со стадией T2–3N1–2M0 2-компонентное лечение применено у 45 пациентов, а 3-компонентное — у 51. Рецидивов рака не выявлено. Отдаленные метастазы диагностированы соответственно у 14 (31,1%) и 11 (21,6%), без достоверных различий ($p=0,2877$). Пятилетняя БРВ составила 66,3% и 68,4% (log-rank test $p=0,54556$).

Заключение: При раке н/а и с/а отделов прямой кишки лучший локальный и системный контроль обеспечивает 3-компонентное комбинированное лечение, а при раке в/а отдела — 2-компонентное, без включения локальной СВЧ-гипертермии. Возможно СВЧ-гипертермия может способствовать возникновению отдаленных метастазов вследствие затруднительного обеспечения контроля быстрого прогресса тканей опухоли до достаточного температурного уровня при данной локализации рака.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Авторы: С.Н. Щаева¹, А.Г. Эфрон², Е.А. Казанцева³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск; 2. ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск; 3. ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск
Эл. почта: shaeva30@mail.ru

Цель: Проанализировать причины низких показателей 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных раком прямой кишки, осложненным обтурационной непроходимостью и перфорацией.

Материалы и методы: В когортное исследование из проспективно поддерживаемой базы данных включено 150 больных раком прямой кишки, осложненным обтурацией ($n=108$) и перфорацией ($n=42$), в возрасте ≥ 65 лет за период с 2014–19 гг. Все пациенты перенесли экстренные операции в клиниках многопрофильных стационарах.

Учитывались потенциально ревалентные для прогноза характеристики: возраст, индекс коморбидности Charlson, состояние по шкале ECOG, туморассоциированные факторы, вид операции, резекционный статус, количество исследованных лимфатических узлов. БРВ и ОВ анализировали методом Каплана–Мейера. С помощью регрессионного анализа Кокса выявлены факторы, потенциально значимо влияющие на ОВ и БРВ.

Результаты: Периоперационная летальность достоверно коррелировала с возрастом ($p=0,004$) и индексом Charlson ($p=0,009$). В первой группе от 65 до 74 было 106 больных (70,7%), во второй ≥ 75 лет — 44 больных (29,3%). В обеих возрастных группах 17 умерли в периоперационном периоде (7,5% в 1 группе, 20,5% в 2 группе, $p=0,034$). Количество одноэтапных резекционных вмешательств в 1 группе было 54,7% (58/106), во 2 группе 36,3% (16/44)

($p=0,017$). Наблюдаемые показатели 5-летней ОВ в 1 группе — 61,3%, во 2 — 42,3% ($p=0,034$), показатели БРВ в 1 группе — 44,7%, во второй группе — 42,3% ($p=0,51$). При помощи многофакторного анализа установлено, что основные предикторы, влияющие на ОВ — возраст ОР 1,82 (95% ДИ: 1,67–1,98, $p<0,0001$), индекс коморбидности Чарлсона ≥ 2 ОР 0,95 (95% ДИ: 0,92–0,98, $p=0,003$), общее состояние по шкале ECOG ≥ 2 ОР 1,62 (95% ДИ: 1,57–1,69, $p=0,001$), одноэтапное резекционное вмешательство ОР 1,4 (95% ДИ: 1,23–1,61, $p<0,0001$). На БРВ оказывают влияние следующие факторы: перфорация опухоли ОР 1,59 (95% ДИ: 1,47–1,71, $p<0,0001$), стадия заболевания ОР 0,56 (95% ДИ: 0,52–0,60, $p<0,0001$), количество исследованных лимфатических узлов ОР 0,63 (95% ДИ: 0,58–0,61, $p<0,0001$), резекционный статус ОР 1,28 (95% ДИ: 1,13–1,45, $p<0,0001$), адъювантное лечение ОР 0,55 (95% ДИ: 0,50–0,60, $p<0,0001$).

Заключение: Статистически значимое влияние на показатели 5-летней ОВ оказывают возраст, наличие сопутствующей патологии, выполнение одноэтапных вмешательств. На показатели БРВ отрицательно влияют: перфорация опухоли, выполнение R1 резекций, отсутствие адъюванта.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Авторы: А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, А.Д. Новикова, О.А. Тен, М.А. Беляев, А.А. Захаренко

Место работы: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: a.musaelyan8@gmail.com

Цель: Определение клиничко-морфологических особенностей колоректального рака у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI), с наличием мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF.

Материалы и методы: Были собраны 200 образцов колоректального рака. Из них 108 были представлены операционным материалом, а 92 — биопсийным. По распространенности процесса распределение было следующее: локализованный (T1–2N0–2M0) — 115 случаев, местнораспространенный (T3–4N0–2M0) — 52 случая, метастатический процесс (TxNxM1) — 33. Наиболее преобладающей локализацией опухоли являлась прямая кишка — 45%. Для выделения ДНК был использован из парафиновых блоков был использован сорбционный метод с предварительной одномоментной депарафинизацией и лизированием. Определение в исследуемых образцах наличия MSI осуществлялось с использованием мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27) в соответствии с рекомендациями ESMO. Мутация V600E в гене BRAF, а также мутации во 2 экзоне гена KRAS детектировались

Опухоли желудочно-кишечного тракта

с использованием аллель-специфической ПЦР. В свою очередь, мутации в 3 и 4 экзонах гена KRAS и во 2–4 экзонах гена NRAS определялись с помощью мультиплексной аллель-специфической ПЦР.

Результаты: Микросателлитная нестабильность обнаружена в 6% случаев колоректального рака ($n=12$). Данный феномен был обнаружен исключительно у пациентов с правосторонней локализацией опухоли ($p=0,0003$). Распространенность мутаций в гене KRAS составила 44%. При этом наиболее часто мутации отмечались во 2 экзоне (93,18%), в частности мутация G12D (39,77%). Аберрации в 3 и 4 экзонах гена KRAS составили 4,55% и 2,27%, соответственно. Распространенность мутаций в гене NRAS составила 1,5%, обнаружена мутация G12D в гене NRAS. В свою очередь, распространенность мутации V600E в гене BRAF составила 9%. BRAF V600E обнаружен преимущественно у пациентов с правосторонней локализацией опухоли ($p=0,005$).

Заключение: Была показана статистически значимая ассоциация микросателлитной нестабильности, а также мутации BRAF V600E с правосторонней локализацией опухоли.

НАРУШЕНИЯ ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА НУКЛЕОФОЗМИНА В НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ЗНАЧЕНИЕ В ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

Авторы: И.А. Букаева, Е.А. Смирнова, В.В. Делекторская, А.И. Павловская, М.А. Шабанов, М.В. Пономарева

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

Эл. почта: box9939@mail.ru

Цель: Изучение особенностей ядерно-цитоплазматического транспорта нуклеофомина (NPM1) в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (Пан НЭО).

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили 27 наблюдений ПанНЭО, охарактеризованных в соответствии с требованиями классификации ВОЗ, с учетом уровня дифференцировки опухолевых клеток и степени злокачественности опухолей. Иммуногистохимическое исследование NPM1 проводили с применением моноклональных антител (фирма EPITOMICS, клон EP11848Y).

Результаты: При иммуногистохимическом исследовании экспрессии NPM1 на основании особенностей его локализации в опухолевых клетках среди ПанНЭО были выделены две группы опухолей: ПанНЭО с канонической ядерной локализацией белка в 81,4% (21 из 27) случаев и ПанНЭО с aberrантной цитоплазматической локализацией в 18,6% (5 из 27) случаев. В ядрах клеток ПанНЭО с канонической локализацией белка была выявлена высокая экспрессия NPM1. Делокализация NPM1 в цитоплазму опухолевых клеток в этой группе ПанНЭО не наблюдалась. Во второй группе ПанНЭО выраженная

aberrантная цитоплазматическая локализация белка наблюдалась в большинстве клеток и сопровождалась интенсивным его накоплением в цитоплазме. В ядрах клеток этой группы ПанНЭО экспрессия NPM1 была резко снижена. Aberrантная цитоплазматическая локализация ядрышкового NPM1 рассматривалась как фактор, исключительно характерный для группы ОМЛ с нормальным кариотипом, несущих мутации гена NPM1. В солидных опухолях мутации гена NPM1 не были выявлены. Полагают, что ответственными за делокализацию NPM1 в цитоплазму клеток солидных опухолей являются эпигенетические нарушения, связанные с пост-трансляционными модификациями, ключевую роль в которых играет фосфорилирование аминокислотных остатков треонина и серина. Фосфорилирование обеспечивает доступность сигналов ядерного экспорта (NES-сигналов), локализованных в молекуле NPM1, для взаимодействия с рецептором транспорта-экспортом CRM1 и дальнейший экспорт белка в цитоплазму.

Наблюдаемая aberrантная цитоплазматическая локализация NPM1 в клетках ПанНЭО может свидетельствовать об эффективности NES-опосредованном, CRM1-регулируемом экспорте NPM1 в цитоплазму клеток этой группы ПанНЭО. Кроме того, фосфорилирование определенных сайтов NPM1 вызывает изменение конформации молекул NPM1 и переход олигомерных форм белка в мономерную форму и таким образом обеспечивает переход белка в цитоплазму. Локализованный в цитоплазме NPM1 проявляет онкогенное действие, подавляя опухоль-супрессирующий путь Arf-Mdm2-p53 и Arf-зависимую p53-транскрипционную программу, стабилизируя онкоген с-Мус и стимулируя транскрипционную активность РНК-полимеразы II.

Заключение: Механизмы, вызывающие aberrантную цитоплазматическую локализацию белка NPM1 в некоторых ПанНЭО, связаны с двумя факторами — образованием NES-сигналов, доступных для взаимодействия с CRM1 и образованием мономерных форм NPM1. В ПанНЭО с канонической ядерной локализацией NPM1 NES-опосредуемый, CRM1-регулируемый экспорт NPM1 не является эффективным из-за недоступности NES-сигналов.

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Авторы: Д.И. Гриднев¹, М.М. Трандофилов¹, Д.Ф. Исламова¹, В.А. Макаров¹, А.Ю. Попов¹, Э.К. Возный¹, А. Кудрявцева², С.В. Костырев¹, М.Н. Рудакова¹

Место работы: 1. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ, Москва; 2. Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Эл. почта: gridnev1986dan@gmail.com

Цель: Оценить эффективность комбинированного лечения метастатического колоректального рака у пациентов с метастазами в печени.

Материалы и методы: В анализ были включены 132 пациента с диагнозом мКРР, имеющие mts в печени, которых лечили с 2015 по 2020 год. Из них 62 (47%) были мужчинами и 70 (53%) женщинами. Средний возраст пациентов составил 63 года. В начале лечения общее состояние всех пациентов соответствовало ECOG 0–1 баллов. Первичный мКРР был выявлен у 93 (71%) пациентов. У 39 (29%) пациентов прогрессирование первично местнораспространенного заболевания. «Правосторонняя» локализация первичной опухоли у 25 пациентов (18,9%), «левосторонняя» — у 107 (81,1%). У 73 (55,3%) пациентов метастазы были обнаружены только в печени, в остальных 59 (44,7%) других органах, кроме печени, были поражены.

Различные виды хирургического лечения метастазов в печени получили 42 (31,8%) пациента. Решение о выборе химиотерапии было принято лечащим врачом на основании рекомендаций ESMO и RUSSCO с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли. Решение о выборе метода хирургического лечения принималось совместно с хирургом.

Результаты: Из общей популяции пациентов, получающих комплексную терапию, были определены 2 группы, между которыми было проведено сравнение. Первую группу (группу А) составили 42 (31,8%) пациента, которым проводилось хирургическое лечение печени. Вторая группа (группа В) включала 90 (68,2%) пациентов, которые по тем или иным причинам не получали никакого хирургического лечения. Группы достаточно однородны по своим характеристикам. Медиана общей выживаемости (ОС) в группе А составила 40,1 месяца, а в группе В — 22,3 месяца. Аналогичная тенденция сохраняется в анализе подгрупп. Расчет ВДП осложняется тем, что хирургические операции давались на разных этапах комплексного лечения. Трехлетняя выживаемость в группе А составляет примерно 50%, а в группе В — 28%. Пятилетняя выживаемость (у тех пациентов, которые наблюдались с начала исследования в течение 5 лет) в группе А составляет примерно 15%, а в группе В — 5,5%.

Заключение: Таким образом, включение современных хирургических методов в комплексную терапию мКРР, по возможности, на любом этапе, может значительно увеличить продолжительность жизни пациентов.

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЯХ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ МКРР

Авторы: Д. И. Гриднев¹, Д. Ф. Исламова¹, В. А. Макаров¹, А. Ю. Попов¹, Э. К. Возный¹, А. Кудрявцева², С. В. Костырев¹, М. Н. Рудакова¹, Д. А. Оскирко¹

Место работы: 1. ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ, 2. Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН.

Эл. почта: gridnev1986dan@gmail.com

Цель: Оценить эффективность поддерживающей химиотерапии в первой и второй линиях системного лечения мКРР.

Материалы и методы: В анализ были включены 192 пациента с диагнозом мКРР, которые получали лечение в период между 2014 и 2020 годами. Средний возраст пациентов составил 62 года. В начале лечения общее состояние всех пациентов было ECOG1. Первично диссеминированный КРР был у 129 (67%) пациентов. У 63 (33%) пациентов, которые были включены в исследование после прогрессирования, впервые было диагностировано местно-распространенное заболевание. ВДП и ОВ для всех пациентов были рассчитаны с начала 1 линии. Локализация первичной опухоли у пациентов 42 (22%) была в «правой» части толстой кишки, а в «левой» части — у 149 (78%) и у 1 больного первичная опухоль не обнаружена. Среди пациентов с первичным метастазированием 100 (52%) имели изолированные метастазы, остальные 92 (48%) имели 2 или более локализаций. Различные виды хирургического лечения метастазов в печени получили 41 (21%) пациент. 119 пациентов никогда не получали поддерживающей химиотерапии (с любым количеством линий) и составили группу сравнения (А). 73 пациента получали поддерживающую терапию по крайней мере в одной из линий химиотерапии (В). 12 пациентов получили поддерживающую химиотерапию на 1 и 2 линиях химиотерапии (С). Эти группы являются однородными с точки зрения пола, возраста, ECOG, доступности хирургического лечения отдаленных метастазов, мутационного статуса опухоли и доступности таргетной терапии. Оценка эффекта проводилась с использованием критериев RECIST, с интервалами в 3 месяца или при появлении клинических симптомов прогрессирования. Лечение проводилось до прогрессирования. На момент анализа 93 пациента живы и продолжают получать лечение.

Результаты:

При сравнении в группах

| Группы | А | В | С |
|----------------------------------|------|------|------|
| ОВ (мес.) | 13,3 | 28,6 | 40,8 |
| ВДП I линии химиотерапии (мес.) | 9,4 | 15,1 | 16,2 |
| ВДП II линии химиотерапии (мес.) | 4,7 | 9,6 | 10,1 |

Заключение: Увеличение PFS и OS у пациентов, получавших поддерживающую химиотерапию, по крайней мере, на одном из этапов лечения, и продолжает увеличиваться у пациентов, получающих ее в первых двух линиях химиотерапии. Таким образом, поддерживающий режим химиотерапии является необходимым компонентом лечения мКРР.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Авторы: С.И. Ткачёв¹, С.Б. Алиева¹, С.В. Медведев², А.В. Назаренко³, Д.С. Романов^{1,4}, А.С. Абдужаппаров¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва; 3. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва; 4. ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва
Эл. почта: romanovronc@gmail.com

Цель: Оценка эффективности и безопасности стереотаксической радиотерапии (СРТ) метастазов колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и методы: Мы провели ретроспективный анализ результатов СРТ метастазов в печени у 80 больных КРР, выполненной с июля 2011 по декабрь 2020 года.

Всего у 80 пациентов СРТ были подвергнуты 137 метастазов. Таким образом, среднее их количество у одного пациента составило 1,7 метастаза. У 44 больных (55%) СРТ был подвергнут один метастаз, у 21 (26,25%) — два, у 9 (11,25%) — три, у 6 (7,5%) — четыре. Медиана размеров данных метастазов составила 19 мм, среднее значение — 24,4 мм. 73 метастаза (53,3%) были расположены в сегментах S5–8 (правой доли) печени, 54 (39,4%) — S1–4 (левой), ещё 10 (7,3%) распространялись на сегменты как правой, так и левой долей. 31 метастаз (22,6%) располагался по краю предшествующей резекции печени, 3 очага (2,2%) являлись продолженным ростом после РЧА.

29 очагов (21,2%) были подвергнуты СРТ в момент их частичной регрессии по данным последнего перед облучением обследования после проведённого противоопухолевого лечения. В отношении 11 метастазов (8%) перед СРТ была достигнута стабилизация. У 71 очага (51,8%) перед выполнением СРТ был зафиксирован продолженный рост (увеличение размеров) невзирая на проведённое лечение. Ещё 26 метастазов (19%) не были подвергнуты никакому специфическому лечению (системному или локальному) после того как были выявлены, то есть первым противоопухолевым методом в их отношении стала СРТ.

У 3 пациентов суммарная очаговая доза (СОД) составила 30 Гр, у 12–36 Гр, у 16–45 Гр, у 7–51 Гр, у 38–54 Гр, у одного — 60 Гр. Ещё у 3 пациентов к облучаемому объёму были предписаны различные дозы: от 30 до 36 Гр, от 30 до 45 Гр и от 36 до 54 Гр. Мы разделили пациентов на две группы: «высокой» и «низкой» дозы. В первую вошли пациенты с СОД 51–60 Гр, во вторую — все остальные пациенты.

Результаты: На момент анализа ретроспективных данных живы 44 пациента с медианой продолжительности жизни — 17 месяцев (4,7–72,2), умерли — 36 больных с медианой продолжительности жизни после СРТ — 14 месяцев (3,4–60,4). Причиной смерти лишь у 3 (8,3%) из этих 36 стали метастазы в печени, растущие после СРТ, ещё у 4 (11,1%) такие метастазы могли внести свой вклад в развитие летального исхода наряду с другими причинами; у остальных больных причинами смерти

стали не подвергнутые СРТ метастазы в печени, иные проявления болезни и события, не относящиеся непосредственно к онкологическому процессу.

У 15 (18,75%) пациентов с медианой в 6,9 месяцев (1,2–10,1) был отмечен продолженный рост хотя бы одного из подвергнутых СРТ метастазов. Всего продолженный рост был зафиксирован в отношении 29 метастазов из 137 (21,2%). При анализе групп «высокой» и «низкой» дозы по отдельности были получены следующие результаты: в то время как в группе «низкой» дозы продолженный рост был зафиксирован в отношении 27 (40,2%) метастазов (из 67) у 13 (38,2%) больных (из 34), в группе «высокой» дозы эти показатели оказались ощутимо меньшими — 2 (2,9%) метастаза (из 70) у 2 (4,3%) пациентов (из 46). Стоит отметить, что у 3 пациентов размеры метастазов несмотря на продолженный рост на момент окончания наблюдения оставались меньшими, чем на момент начала выполнения СРТ.

Величины РОД и СОД достоверно определяли показатели локального контроля (ЛК) метастазов, подвергнутых СРТ. Так как все факты продолженного роста метастазов были зафиксированы в течение первого года, к 12 месяцам наблюдения после СРТ были достигнуты показатели локального контроля, сохранившиеся и в период последующего наблюдения: 96,7% в группе «высокой» дозы, 55% в группе «низкой» дозы ($p < 0,001$). Медиана показателя ЛК для 39 метастазов, в которые были подведены 30–36 Гр, составила 10,1 месяца (95% ДИ, 8,8–11,4), для 28 метастазов с СОД 45 Гр и 70 с СОД 51–60 Гр — не была достигнута. Лучшие результаты были получены для метастазов из группы «высокой» дозы ($p = 0,018$ в сравнении с группой 45 Гр; $p < 0,001$ в сравнении с группой 45 Гр), худшие — для группы 30–36 Гр ($p = 0,001$ в сравнении с группой 45 Гр). Также достоверное влияние на показатели ЛК метастазов в печени после СРТ оказывал эффект предшествующего облучению лечения — локального и/или, чаще, системного. Так, 100%-ный показатель ЛК на момент окончания исследования с медианой в 19,3 месяца (5,4–60,2) наблюдался у тех метастазов, СРТ которых была выполнена в момент достигнутой ранее частичной регрессии. Этот результат оказался достоверно лучшим, чем в случае предшествующей СРТ стабилизации ($p = 0,003$), продолженного роста ($p < 0,001$) и отсутствия специфического лечения до СРТ ($p = 0,005$). Различия между результатами в остальных группах исследования оказались недостоверными. Логичным выводом стала бы рекомендация проводить СРТ строго на фоне достигнутой частичной регрессии метастаза за счёт предшествующего лечения, однако высокие показатели ЛК, достигнутые среди пациентов группы «высокой» дозы нивелируют статистическое значение состояния метастаза перед СРТ. Так, в данной группе продолженный рост был отмечен лишь в отношении 2 очагов: со стабилизацией и продолженным ростом на момент выполнения СРТ. Другие факторы, включая размер/объём метастазов, значимый с точки зрения показателей ЛК в ряде зарубежных исследований, посвящённых СРТ метастазов в печени, не оказали значимого влияния на показатели ЛК метастазов, подвергнутых СРТ.

Из поздних лучевых повреждений нами были выявлены и ассоциированы (как минимум, в качестве одного из возможных факторов развития) с СРТ 3 случая изъязвления слизистой желудка (ни один не потребовал хирургического вмешательства, однако одна пациентка умерла от рецидива постлучевой язвы спустя 22,7 месяца после СРТ на фоне начала таргетной терапии регорафенибом; ещё один умер спустя 5,1 месяцев на фоне бурного прогрессирования онкологического процесса; продолжительность жизни ещё одной составила 54 месяца; ещё один случай язвы желудка не коррелирует с дозо-объёмными нагрузками на данный орган и с наибольшей вероятностью был связан с длительным приёмом преднизолона в качестве средства лечения аутоиммунного пульмонита, развившегося на фоне противоопухолевой иммунотерапии), 2 случая холецистита (один потребовал дренирования, впрочем, на фоне бурного течения основного заболевания, что и могло стать причиной нарушения оттока желчи; в другом случае был купирован рутинными консервативными мерами), 2 случая фиброза подкожной жировой клетчатки, по 1 случаю развития межрёберной невралгии, гастрита, эзофагита и правостороннего гидроторакса. Таким образом, несмотря на высокую частоту развития лучевых повреждений (13,75%), только 3 случая развития язв желудка и 1 случай холецистита можно считать значимыми с точки зрения продолжительности жизни больных, как непосредственно, так и за счёт препятствия проведению специфического лечения; остальные же либо купировались консервативной терапией в минимальные сроки, либо имели хронический характер, но не определяли качество жизни пациентов.

Заключение: Стереотаксическая радиотерапия может использоваться в лечении больных КРР в качестве метода элиминации единичных метастазов в печени, обладающего высокой эффективностью при условии использования высоких разовых и суммарных очаговых доз. В случае необходимости использовать более низкие дозы следует проводить СРТ по достижении частичной регрессии метастазов в ответ на предшествующее СРТ лечение. Метод также обладает определённым риском развития лучевых повреждений, однако они, во-первых, могут быть спрогнозированы в зависимости от локализации облучаемых очагов, а во-вторых, за исключением изъязвления стенок полых органов желудочно-кишечного тракта, не вызывают значимое снижение качества и, тем более, продолжения жизни пациентов.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Авторы: Е. А. Каледина, Н. П. Беляк, С. И. Кутукова, Р. В. Орлова, Н. В. Жукова

Место работы: СПб «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
Эл. почта: kate199595@mail.ru

Цель: Оценить уровни тромбоцитов у пациентов с I–III стадиями КРР и при наличии отдаленных метастазов (IV ст.).

Материалы и методы: В исследование было включено две группы пациентов: группа 1 — пациенты с ранним или местно-распространенным КРР, I–III ст. (n = 30), группа 2 — пациенты с метастатической стадией заболевания (n = 30). Учитывался уровень тромбоцитов до радикального хирургического лечения в группе 1, в группе 2 — перед 1 циклом химиотерапии 1 линии.

Результаты: Средний возраст пациентов с локализованной стадией КРР составил $63,8 \pm 9,8$ лет (95% доверительный интервал (ДИ) 59,9–67,7), в группе метастатической стадии — $60,4 \pm 9,2$ лет (95% ДИ 57,0–63,8). Соотношение мужчин и женщин в первой и во второй группах — 1:1 (50% мужчин и 50% женщин). Среднее количество тромбоцитов (ТЦ) в группе с I–III ст. КРР составило $304,48 \pm 18,78 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 266,02–342,94), в группе с метастатическим заболеванием медиана количества ТЦ — $281,00 \times 10^9/\text{л}$ [230,0–319,0], соответственно (p = 0,60). Средние уровни гемоглобина также достоверно не различались между двумя группами: в группе 1 — $114,80 \pm 22,14$ г/л (95% ДИ 106,53–123,07), в группе 2 — $121,23 \pm 17,93$ г/л (95% ДИ 114,54–127,93), соответственно, p = 0,24. Аналогичные по достоверности данные получены при сравнении уровней лейкоцитов: в группе 1 медиана их количества составила $7,00 \times 10^9/\text{л}$ [5,00–8,10], в группе 2 — $6,65 \times 10^9/\text{л}$ [5,70–8,50].

Заключение: Согласно результатам проведенного сравнительного анализа, средние уровни гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов статистически значимо не различаются среди пациентов с ранней или местно-распространенной стадиями и метастатической. Для подтверждения вышесказанных данных и оценки тромбоцитоза как прогностического фактора, возможно, необходимо проведение исследования на более крупных выборках.

Онкогинекология

**ГИГАНТСКИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА****Авторы:** Чернат Мирча¹, Антош Лилиан¹, Мишин Игорь^{2,3}**Место работы:** 1. НИИ онкологии, Кишинев; 2. Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицяну, Кишинев; 3. Институт ургентной медицины, Кишинев**Эл. почта:** mircea2983@yahoo.com

Цель: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) составляют 0,1–3% в структуре мезенхимальных новообразований желудочно-кишечного тракта. Гигантские ГИСО желудка (> 20 см) достаточно редкий феномен и в литературе опубликованы единичные клинические наблюдения или немногочисленные серии пациентов. Цель: Анализ клинических особенностей, гистопатологических и иммуногистохимических характеристик, а так же результатов лечения гигантских ГИСО желудка.

Материалы и методы: Проведен анализ базы данных, включающей 92 случая ГИСО (c-kit/CD117), оперированных в период с 2007 по 2019 гг. Для стратификации риска ГИСО использована классификация Miettinen M., Lasota J. (2006), стадиялизация по TNM (2007). Для иммуногистохимических исследований использованы моноклональные антитела DAKO (Дания).

Результаты: Гигантские ГИСО желудка наблюдались в 14 (15,2%) случаях. Средний возраст составил 59,8±2,4 (95% CI: 54,69–64,87) лет, отношение женщин и мужчин — 1:1,8. Основные симптомы гигантских ГИСО желудка: боли в животе (n=13, 92,9%) и пальпируемая опухоль при первичном осмотре (n=12, 85,7%). В среднем длительность заболевания составила 291,4±182,3 дней (в период 2007–2012) и 109,3±46,8 дней (в период 2013–2019).

При компьютерной томографии (КТ) гигантские ГИСО характеризовались: внепросветные солидные опухоли с неправильным контуром, максимальным размером 23,7±0,8 см (95% CI: 21,93–25,44) и минимальным — 17,6±1,3 см (95% CI: 14,90–20,29) и в большинстве случаев со значительными участками внутриопухолевых некрозов. Выполнены следующие объемы оперативного вмешательства: иссечение опухоли — 2 (14,3%), ограниченные резекции желудка — 7 (50%) и субтотальная резекция — 5 (35,7%). В 7 (50%) выполнялись комбинированные хирургические вмешательства: резекция поджелудочной железы (ПЖ) спленэктомия (СЭ) — 4 (57,1%), резекция ПЖ СЭ резекция диафрагмы — 2 (28,6%) и СЭ — 1 (14,3%).

Во всех случаях оперативные вмешательства оценены как R0 резекции. При гистопатологическом исследовании в большинстве случаев (n=9, 64,3%) установлен веретенообразный вариант ГИСО. По данным иммуногистохимического исследования гигантских ГИСО отмечалась положительная экспрессия: CD117 (c-kit) — 14 (100%), CD34 — 12 (85,7%), десмин — 3 (21,4%), виментин — 10 (71,4%), S — 100-3 (21,4%), SMA — 8 (57,1%), NSE — 2 (14,3%). Среднее количество митозов составило 24,4±6,3 (95% CI: 10,65–38,06), причем опухоли с высоким

митотическим индексом преобладали над неоплазмами с низким митотическим индексом — 11 (78,6%) vs. 3 (21,4%) (p=0,007). Согласно риску ГИСО желудка: средний (гр. 3b) — 3 (21,4%) и высокий (гр. 6b) — 11 (78,6%) (p<0,01). Согласно TNM: II ст. — 3 (21,4%), III В ст. — 7 (50%), IV ст. — 4 (28,6%). Во всех случаях в послеоперационном периоде проводилась таргетная терапия (иматиниб мезилат), однако в 6 (42,9%) случаях отмечено прогрессирование заболевания.

Заключение: Гигантские ГИСО желудка достаточно редкое явление и наблюдаются чаще у мужчин. Клинические манифестации неспецифические и в подавляющем большинстве случаев определяется пальпируемая опухоль при первичном осмотре. При КТ гигантские ГИСО визуализируются как внепросветные солидные опухоли с неправильным контуром и значительными участками внутриопухолевых некрозов. В половине случаев при хирургическом лечении гигантских ГИСО желудка возникает необходимость резекция «en bloc». Принимая во внимание гистологические и иммуногистохимические характеристики гигантских ГИСО желудка следует полагать, что таргетная терапия является обязательной после хирургического лечения.

■ Онкогинекология

**МАРКЕРЫ СТВОЛОВОСТИ В КЛЕТКАХ
ОПУХОЛИ И СТРОМЫ РАКА ЯИЧНИКОВ****Авторы:** С. О. Генинг¹, И. И. Антонева^{1,2}, А. А. Ризванов³**Место работы:** 1. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск; 2. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск; 3. Казанский (При-волжский) Федеральный Университет, Казань**Эл. почта:** sgening@bk.ru

Цель: Концепция опухолевых стволовых клеток (СОК) определяет их как движущую силу развития опухоли. СОК проявляют наиболее агрессивные свойства среди клеточных популяций опухолевого очага, в том числе устойчивость к химиотерапии. Данные о фенотипе и распространенности СОК в опухолевой ткани рака яичников (РЯ) неоднозначны. Целью исследования была оценка экспрессии стволовых маркеров CD44, ALDH1 и CD133 клетками паренхимы и стромы опухоли у первичных пациенток с РЯ. **Материалы и методы:** В ретроспективное исследование включены 16 пациенток с впервые диагностированным РЯ I–IV стадии FIGO (средний возраст 56,5 лет). Всем пациенткам выполнялось хирургическое лечение в объеме оптимальной либо полной циторедукции с последующей адъювантной химиотерапией (ХТ) — 6 курсов по стандартной схеме TP.

Гистологически у 7 пациенток опухоль была низкодифференцированной серозной аденокарциномой, у 3 — не-

дифференцированной, у 1 — низкодифференцированной светлоклеточной, 1 — низкодифференцированной эндометриальной и 1 — высокодифференцированной муцинозной. Образцы фиксированного опухолевого материала были окрашены антителами против CD44 (EPR 1013Y, Abcam); CD133 (clone AC133, Miltenyi Biotec) и ALDH (44/ALDH, BD Transduction Laboratories). Для характеристики анализа использовали % позитивно окрашенных клеток, интенсивность окрашивания в баллах и общий балл по системе Klein M. et al. Для сравнений между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовался коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$) (ПО Statistica 13.0 (StatSoft)).

Результаты: Анализ образцов показал наличие экспрессии ALDH в паренхиме опухоли в 12 (85,71%) образцах. Из них в 5 (42%) позитивно окрашивались $\leq 30\%$ клеток паренхимы, в 5 (42%) — от 30 до 60% клеток, в 2 (16%) — более 60%. Интенсивность окрашивания была средней в большинстве случаев (66,7%). Общий балл ALDH составил 2 в 33% случаев, 3 в 16%, 4 в 16%, 6 в 33%. В строме в большинстве случаев отмечалось умеренное очаговое окрашивание ALDH.

Во всех изученных образцах наблюдалась экспрессия CD44 в паренхиме. 30% и менее клеток окрашивались в 7 образцах, 30–60% — в 3, более 60% — в 6. Интенсивность окрашивания была средней в 10 (62,5%) случаях. Общий балл CD44 составил 2 в 37,5%, 3 — в 25%, 4 — в 12,5%, 6 — в 25% случаев. Окрашивание стромы на CD44 варьировало от слабого до яркого, диффузного. В нескольких образцах была выявлена экспрессия CD44 и ALDH в клетках эндотелия капилляров опухоли, а также строме на границе с паренхимой.

Экспрессия CD133 в паренхиме была выявлена только в 9 случаях, при этом в 8 из них — менее 10% с общим баллом 2–3, и только в 1 случае — 90% с высокой интенсивностью и общим баллом 9. Данный образец был взят у пациентки со светлоклеточной опухолью, у которой, несмотря на Ia стадию болезни, отсутствие асцита и низкий уровень CA125, развился рецидив через 2 месяца после окончания первой линии ХТ. Экспрессия CD133 в строме не наблюдалась ни в одном образце.

Мы установили положительную корреляцию между показателями окрашивания на CD133 и интенсивностью окраски ALDH ($r = 0,73$, $p < 0,05$), а также отрицательную корреляцию между количеством CD44 клеток в паренхиме и стадией РЯ ($r = -0,55$, $p < 0,05$). ALDH-позитивное окрашивание стромы было более выраженным у пациенток, у которых рецидив заболевания развился менее чем через 6 месяцев после окончания ХТ, в сравнении с остальными пациентками ($p = 0,045$).

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о наличии и сочетании различных признаков стволовости в ткани первичной опухоли РЯ. Для характеристики стволовых признаков рекомендуем использование трех стволовых маркеров.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90011.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ 3С СТАДИИ

Авторы: А.В. Шелехов^{1,2,3}, В.В. Дворниченко^{1,2,3}, Р.И. Расулов^{1,2,3}, С.И. Радостев¹, Д.Д. Мориков¹, А.А. Медведников^{1,2}, И.В. Ушакова^{1,3}, С.В. Козьмин¹, С.М. Пленкин¹, А.Г. Захаров¹, Н.А. Николаева¹, А.А. Литвинцев¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Областной диспансер», Иркутск; 2. ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск; 3. Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск

Эл. почта: avshirkru@yandex.ru

Цель: Рациональное составление плана лечения рака яичников 3С стадии.

Материалы и методы: Исследование выполнено на базе ГБУЗ ООД г. Иркутска, период работы 2013–2020 гг. В исследование было включено 121 пациент, с диагнозом рак яичников 3С стадии, которые были распределены на 2 группы:

Группа клинического сравнения (ГКС): пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии — 53 человека, где выполнена интервальная субоптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника.

Основная группа (ОГ) — пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии ($n = 68$), где выполнялась циторедуктивное вмешательство в объеме полной или оптимальной циторедукции, включающее не только экстирпацию матки с придатками, оментэктомия, но и удаление части органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Основная группа подразделялась на основную группу 1 (ОГ 1) и основную групп 2 (ОГ 2).

Основная группа 1 — пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии ($n = 39$), при индексе перитонеального канцероматоза более 14, где выполнялась схема интервальной циторедукции.

Основная группа 2 — пациентки, с диагнозом рак яичников III С стадии, ($n = 29$), при индексе перитонеального канцероматоза менее 14, где выполнялась схема первичной циторедукции с технологией ГИИХ и 6 курсов адъювантной химиотерапии.

Результаты: При анализе продолжительности операции, медианы ИПК, количества послеоперационных дней, в последовательности ГКС — ОГ 1 — ОГ 2, происходит увеличение медианы продолжительности операции ($p = 0,005$), индекса перитонеального канцероматоза ($p = 0,009$), послеоперационного периода ($p = 0,011$), что свидетельствует о более затруднительных условиях для выполнения циторедукции в ОГ 2 и продолжительной процедуре ГИИХ, более продолжительном периоде реабилитации.

Онкогинекология

Рецидив в послеоперационном периоде в контрольной группе наступал на $10 \pm 1,3$ месяц, в то время как в ОГ 1 и ОГ 2 на $13 \pm 1,5$ месяц и $19 \pm 6,3$ месяц соответственно. При попарном анализе полученных результатов по критерию Breslow (Generalized Wilcoxon) $p=0,059$ (ГКС/ОГ 2) и $p=0,046$ (ГКС/ОГ 1).

В случае же удаления из результатов исследования пациентов с платинорезистентным раком в ОГ 1 и ОГ 2, анализ безрецидивной выживаемости показал, что в первые 6 месяцев в группах ГКС — ОГ 1 — ОГ 2 этот показатель составил соответственно 63,2% — 88,0% — 90,4%. Одногодичная безрецидивная выживаемость соответственно равнялась 37,5% — 63,2% — 60,1%, что в абсолютных числах составило 32 человека в группе контроля (у 62,5% в группе рецидив возник в первый год) и 11 7 человек в ОГ 1 и ОГ 2.

Сравнительный анализ результатов показал статистические различия по трем параметрам по всем парам в сравнении с группой контроля: Log Rank (Mantel–Cox) $p=0,013$ (ГКС/ОГ 2) и $p=0,048$ (ГКС/ОГ 1) Breslow (Generalized Wilcoxon) $p=0,004$ (ГКС/ОГ 2) и $p=0,003$ (ГКС/ОГ 1) Tarone–Ware $p=0,006$ (ГКС/ОГ 2) и $p=0,009$ (ГКС/ОГ 1).

Заключение: Индекс перитонеального канцероматоза является важным показателем, определяющим план лечения и прогноз при распространенном раке яичников. Выполнение полной циторедукции с применением процедуры ГИИХ как на 1 этапе комплексного лечения рака яичников, так и в режиме интервальной циторедукции, достоверно увеличивает процент безрецидивной выживаемости в сравнении с выполнением интравальной субоптимальной циторедукции. Однако, процент послеоперационных осложнений и койко-день достоверно увеличивается при выполнении первичной полной циторедукции. Общей выживаемость имеет тенденцию к увеличению при использовании первичной полной циторедукции, однако данное предположение нуждается в увеличении медианы наблюдения.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ: ПОИСК МЕХАНИЗМОВ ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Авторы: О. В. Курмышкина¹, П. И. Ковчур¹, А. А. Богданова^{1,2}, Т. О. Волкова¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск; 2. ФГБУН «Институт биологии КарНЦ» РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск

Эл. почта: studioza@mail.ru

Цель: Сравнить транскриптомные профили раннего инвазивного рака шейки матки (РШМ) и предшествующей

ему пре-инвазивной неоплазии тяжелой степени; выявить гены и сигнальные пути, активность которых различается между инвазивной и неинвазивной стадиями развития РШМ и которые имеют отношение к процессам инвазии и метастазирования, в том числе ангиогенезу, эпителиально-мезенхимальному превращению (ЭМП) и воспалению.

Материалы и методы: В работе были использованы образцы нормального цервикального эпителия, ВПЧ () цервикальных интраэпителиальных неоплазий тяжелой степени (ЦИН2-3, включая рак *in situ*) и плоскоклеточной карциномы шейки матки I–II стадий (включая микроинвазивный рак IA1 стадии), полученные в ходе хирургической операции. Исследование транскриптома проводилось методом РНК-секвенирования на платформе Illumina.

На основе выявленных дифференциально экспрессированных генов (DEG) был проанализирован спектр задействованных сигнальных путей, а также сеть белок-белковых взаимодействий (PPI network) с использованием инструментов Gene Ontology (GO), KEGG PATHWAY, SPEED, STRING. Несколько маркеров ангиогенеза и ЭМП были выбраны для определения уровня экспрессии методами ПЦР в «реальном времени» и проточной цитометрии (с использованием диссоциированных образцов ткани).

Результаты: Обнаружено 201 DEG ($FDR < 0,05$), из них экспрессия 49 генов была повышена, а 152 — понижена в образцах инвазивного РШМ относительно ЦИН2-3. GO анализ показал обогащение 30 сигнальных путей, из которых существенная часть ассоциирована с ангиогенезом, морфогенезом сосудистой системы, эпителиальной дифференцировкой, а также с ответом на стресс и внешние стимулы, в том числе патогенного происхождения. Действительно, значительную долю DEG составляли гены-регуляторы ангиогенеза, ремоделирования цитоскелета и межклеточного матрикса, ЭМП, клеточной адгезии и миграции, в том числе компоненты WNT-, TGFBR-, SHH- и Hippo путей. Также отмечалось вовлечение значительного числа генов, связанных с воспалительным и противовирусным иммунным ответом, в том числе относимых к врожденной системе распознавания нуклеиновых кислот и интерфероновому ответу, что было подкреплено результатами STRING анализа.

Подтверждено избирательное подавление экспрессии маркеров эпителиальной (эпидермальной) дифференцировки и избирательное увеличение экспрессии мезенхимальных маркеров в процессе перехода от ЦИН к инвазивному раку, что может свидетельствовать об эпителиально-мезенхимальной пластичности ВПЧ () РШМ. KEGG анализ выявил 5 значимых сигнальных путей: «DNA replication», «Influenza A», «Axon guidance», «Pyrimidine metabolism», «Renin secretion» ($FDR < 0,05$). В основе наблюдаемых при переходе к инвазивному росту изменений транскриптома, согласно SPEED, были определены TLR-, MAPK-, TNFa-, IL1-и WNT-зависимые механизмы. С помощью цитометрии дополнительно продемонстрирована специфичность изменений клеточной экспрессии трех маркеров ангиогенеза/ЭМП (HGFR, VEGFR3, SNAI2) в зависимости от уровня лимфоцитарного инфильтрата.

Заключение: Полученные данные указывают на ключевую роль про-ангиогенных и про-ЭМП механизмов, ассоциированных с хроническим воспалением, в индукции инвазии и дальнейшем метастазировании РШМ. Описанные сигнальные пути предлагают спектр новых потенциальных молекулярных мишеней, что имеет значение для исследований, направленных на развитие методов диагностики и лечения вирус-ассоциированного рака.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 0752-2020-0007; тема № АААА-А20-120070290151-6).

ЧАСТОТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДРАЙВЕРНЫХ МУТАЦИЙ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ НАРУЖНЫХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНАХ

Авторы: К.В. Меньшиков^{1,3}, А.В. Султанбаев^{1,2}, К.Т. Ахметгареева^{1,3}

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа; 2. ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» МЗ РБ, Уфа; 3. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа

Эл. почта: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com

Цель: Оценить частоту встречаемости драйверных мутаций у пациенток с плоскоклеточным раком вульвы.

Материалы и методы: На базе Республиканского клинического онкологического диспансера в период 2019–2020 гг. оценивались блоки опухолей 53 пациенток с диагнозом плоскоклеточный рак вульвы. Все образцы опухолевой ткани были направлены на генетическое консультирование. Определялось наличие микросателлитной нестабильности (MSIh) и потери гетерозиготности в гене TP53, наличие мутаций в генах KRAS и BRAF.

Результаты: В период январь–май 2020 в 8 хирургическом отделении Республиканского клинического онкологического диспансера были прооперированы 53 пациентки. Средний возраст составил 66,6 лет. Первичные опухоли диагностировались в 46 случаях (86,79%), рецидивные в 7 (13,20%). По системе TNM диагнозы составили следующую картину: T2N0M0 — 45,09%, T1N0M0 — 23,52%, T3N1M0 — 9,80%, T2N1M0 — 3,92%, T2N2M0 — 3,92%, T2NxM0 — 3,92%, T3N0M0 — 1,96%, T3N2M0 — 1,96%, T3N1M1 — 1,96%, T1N2M0 — 1,96%, T2N1M1 — 1,96%. В 30 случаях, в качестве хирургического лечения была выбрана вульвэктомия; вульвэктомия в сочетании с односторонней лимфадэнэктомией была выполнена 19 пациенткам; гемивульвэктомия — в 2 случаях лечения, вульвэктомия с биопсией сторожевого лимфатического узла была проведена у 2 женщин. Послеоперационный период проходил без осложнений. Дистанционная лучевая терапия проводилась у 24 пациенток. Все опухолевые образцы были консультированы генетиком. Наличие мутаций в гене KRAS была определена в 1 случае, BRAF-0. Микросателлитная нестабильность была обнаружена

в 45,3% всех случаев. Мутация в гене TP53 выявлена в 33 случаях (62,3%), из них 19 (57,6%) P72R в гомозиготном состоянии, 11 (33,3%) P72R в гетерозиготном состоянии, 3 (9,1%) R248Q в гетерозиготном состоянии.

Заключение: Опухолевые заболевания женских наружных половых органов являются редкими, однако, характеризуются агрессивным течением и склонностью к быстрому метастазированию. Определение драйверных мутаций является ключевым фактором. Он позволяет персонализировать подход к лечению данной нозологии, предупредить развитие распространенного и метастатического процесса у пациенток.

ОЦЕНКА ОПИОИДСБЕРЕГАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Авторы: И.Е. Седаков^{1,2}, Е.И. Шпаков¹, А.Н. Заика^{1,2}, Я.И. Карпенко¹, Р.А. Аль Барзуги², Шевцов А. А¹

Место работы: 1. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря МЗ ДНР, Донецк; 2. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

Эл. почта: aleksandr.zaika.1973@mail.ru

Цель: Определить зависимость в назначении наркотических анальгетиков и продленной внутривенной инфузии лидокаина у пациентов получивших оперативное лечение в объеме расширенной гистэректомии.

Материалы и методы: На базе РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря за период с 2014 по август 2019 года был проведен ретроспективный анализ 141 истории болезни пациентов онкогинекологического профиля, получивших оперативное лечение в объеме пангистерэктомии либо гистэректомии. Пациентки были распределены на две группы сравнения. Критерием распределения служило назначение в послеоперационном периоде продленной внутривенной инфузии лидокаина.

Между группами пациенток не было статистически значимых различий по возрасту, массе тела, расовой принадлежности и физическому статусу по классификации ASA. Пациенткам первой группы (n=98) проводилась плановая анальгезия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) или парентеральной инфузией перфолгана (при наличии противопоказаний к назначению НПВС), с дополнительным парентеральным назначением промедола по требованию при терапии прорыва болевого синдрома. Женщины второй группы (n=43) дополнительно получали продленную внутривенную инфузию 1% раствора лидокаина в дозировке 1 мг/кг/ч (82,8 ± 16,08 мл/ч) в течение двух послеоперационных суток.

Результаты: Необходимость назначения промедола в группе пациенток, получающих анальгезию НПВС, возникла

Онкогинекология

в 44 случаях (37,28%) в течение 24 ч послеоперационного периода. На фоне продолжающейся инфузии лидокаина пик болевого синдрома в первые послеоперационные сутки и назначение опиоидных анальгетиков регистрировали у 15 больных (27,78%). В течение вторых послеоперационных суток наркотические анальгетики были назначены в 12 случаях (10,16%), в группе лидокаина — 2 (3,7%). Потребность в назначении опиоидных анальгетиков на фоне продленной инфузии лидокаина в первые послеоперационные сутки была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной на 32,84% ($p < 0,034$), в последующие 48 ч — на 47,2% ($p = 0,274$).

Заключение: Назначение продленной внутривенной инфузии лидокаина в послеоперационном периоде достоверно позволяет снизить частоту назначения наркотических анальгетиков и их среднесуточную дозу введения в течение первых послеоперационных суток у пациенток онкогинекологического стационара.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАКА ВУЛЬВЫ У ПАЦИЕНТОВ РЕСПУБЛИКАНСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА Г. УФЫ

Авторы: К.В. Меньшиков¹, А.В. Султанбаев², В.А. Пушкарев², И.А. Меньшикова¹, Д.О. Липатов¹

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

Эл. почта: i-menshikova@bk.ru

Цель: Изучить распространение рака вульвы среди пациентов, наблюдавшихся в онкодиспансере г. Уфы.

Материалы и методы: У 324 пациента гинекологического отделения ГБУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава РБ (г. Уфа) находившихся на стационарном лечении в период с 2015 по 2019 года проведен ретроспективный анализ клинического течения злокачественных опухолей наружных половых органов.

Результаты: По литературным данным и результатам статистических отчетов по изучению онкологической заболеваемости женщин в Республике Башкортостан, показано, что наибольший удельный вес (42,7%) имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. При этом опухоли половых органов составляют 19,6% всех злокачественных новообразований у женщин.

Рак вульвы (РВ) — злокачественное новообразование женских половых органов, поражающее область наружных гениталий. Чаще всего патологический процесс располагается в малых и больших половых губах, клиторе.

За последние 5 лет в Башкортостане было выявлено 324 случая рака вульвы, в среднем 60 случаев заболевания в год. В 2015 году РВ был диагностирован у 64 женщин, в 2016 — у 65. В 2017 году наблюдались 62 пациентки с РВ. Введение ежегодной обязательной диспансеризации на-

селения в возрасте старше 50 лет привело к выявлению различных заболеваний на ранних стадиях. Такие меры повлияли и на выявление РВ в стадии *in situ*, и в I стадии. В 2018–2019 годах РВ был обнаружен у 66 и 67 женщин, соответственно. При исследовании было установлено, что 74% пациенток с РВ были старше 60 лет, у женщин молодого возраста (до 40 лет) — в 2% случаях. Среди всех обследованных больных раком *in situ* был обнаружен у 7% женщин, I стадия выявлялась у каждой пятой больной (22,4%), II стадия — у каждой третьей пациентки (33,4%). Наибольший удельный вес представляла группа больных с III стадией заболевания — 35,6%, IV стадию выявили у 1,5% пациенток.

Заключение: Таким образом, у жителей Республики Башкортостан на долю рака вульвы приходится, в среднем, от 4 до 8% среди всех злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин. Женщины в возрасте старше 50 лет имеют высокие риски развития данной патологии. И своевременная диагностика данного заболевания позволит снизить неблагоприятные прогнозы, повысить продолжительность и качество жизни больных раком вульвы.

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ ПО ДАНЫМ БЕЛОРУССКОГО КАНЦЕР- РЕГИСТРА

Авторы: Т.М. Литвинова¹, А.Е. Океанов², О.П. Матылевич², Л.Ф. Левин², С.А. Демидова¹

Место работы: 1. Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь; 2. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинский радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Эл. почта: doctor.litvinova@gmail.com

Цель: Оценить по Белорусскому канцер-регистру (БКР) эпидемиологические показатели карциносаркомы эндометрия (КЭ) в стране и по её регионам.

Материал и методы: Из БКР взяты данные о 748 больных с гистологически верифицированной КЭ за 1989–2019 гг. В 42,9% случаев была I стадия, в 14,6% — II; 24,7% — III; 10,0% — IV. По стандартным формулам рассчитаны по годам грубый интенсивный показатель заболеваемости (ГИПЗ), грубый интенсивный показатель смертности (ГИПС), одногодичная летальность и 5-летняя скорректированная выживаемость (5-СВ).

Результаты: Заболеваемость КЭ в стране варьировала от 0,13 0/000 до 0,95 0/000, с максимумом 1,13 0/000. Болели женщины в возрасте 51,3–66,8 лет. ГИПС варьировал от 0,09 0/000 до 0,47 0/000, при максимуме — 0,53 0/000. ГИПЗ вырос в 7,3 раза, ГИПС — в 5,2. Одногодичная летальность уменьшилась с 28,6% до 21,1%. Выживаемость в стране была рассчитана за 4 периода с 2000 по 2004 годы (I),

2005–2009 (II), 2010–2014 (III), 2015–2019 (IV). За I период 5-СВ составила 51,9%; II — 37,6%; III — 47,1%; IV — 38,2%. В Брестской области заболело 96 женщин. Первая стадия имела место в 36,5% случаев, II — 13,5%, III — 24,0%, IV — 12,5%. ГИПЗ варьировал от 0,0 0/000 до 0,69 0/000, при максимуме 1,23 0/000. ГИПС увеличился с 0,13 0/000 до 0,27 0/000, при максимуме 0,66 0/000. Показатель 5-СВ был равен в I периоде 0%, во II — 27,9%, III — 45,0%, IV — 50,1%. ГИПЗ вырос в 5,3 раза, ГИПС — в 2,0 раза.

В Витебской области зарегистрировано 82 пациентки с КЭ I стадии в 46,3% случаях, II — 11,0%, III — 36,6%, IV — 6,1%. ГИПЗ варьировал от 0,0 0/000 до 0,8 0/000, при максимуме 1,08 0/000. ГИПС вырос с 0,13 0/000 до 0,48 0/000, при максимуме 0,63 0/000. Показатель 5-СВ составил в I периоде 47,1%; II — 48,0%; III — 46,6%; IV — 41,4%. ГИПЗ вырос в 6,0 раз, ГИПС — 3,7 раз.

В Гомельской области заболело КЭ 92 женщины: I стадия была у 47,8% больных; II — 20,7%; III — 17,4%; IV — 5,4%. ГИПЗ варьировал от 0,45 0/000 до 0,27 0/000, при максимуме 1,71 0/000. ГИПС увеличился с 0,11 0/000 до 0,27 0/000, при максимуме 0,66 0/000. Выживаемость составила за I период 60,0%, II — 38,2%, III — 61,6%, IV — 27,4%. ГИПЗ уменьшился в 1,7 раза, ГИПС — увеличился в 2,2 раза.

В г. Минске обнаружена КЭ у 193 женщин: I стадия имела место в 45,7% случаев, II — 12,2%, III — 24,4%, IV — 15,7%. ГИПЗ варьировал от 0,12 0/000 до 1,66 0/000, при максимуме 1,67 0/000. ГИПС увеличился с 0 0/000 до 0,64 0/000, при максимуме 0,83 0/000. Показатель 5-СВ в I периоде составил 53,0%, II — 13,6%, III — 41,9%, IV — 46,0%. ГИПЗ вырос в 13,8 раз, ГИПС — в 5,8.

В Минской области заболело 146 женщин: I стадия имела место у 40,4% больных, II — 11,0%, III — 25,3%, IV — 12,3%. ГИПЗ варьировал с 0,12 0/000 до 1,33 0/000 с максимумом 1,62 0/000. ГИПС изменялся с 0,12 0/000 до 0,53 0/000 при максимуме 1,33 0/000. В I периоде 5-СВ составила 56,2%; II — 53,0%; III — 55,3%; IV — 37,1%. ГИПЗ вырос в 10,1 раза, ГИПС — в 4,4.

В Могилевской области заболело 55 женщин: I стадия была у 52,7% больных, II — 14,5%; III — 21,8%; IV — 3,6%. ГИПЗ варьировал от 0,15 0/000 до 0,72 0/000, с максимумом 1,43 0/000. ГИПС не превышал 0,53 0/000 и изменился с 0 0/000 до 0,36 0/000. ГИПЗ вырос в 4,8 раза, ГИПС — в 2,4. Показатель 5-СВ за I период составил 50,0%; II — 62,5%; III — 40,8%; IV — 37,1%.

Общее число заболевших в Гродненской области составило 80 женщин: I стадия была у 32,5% больных, II — 25,0%; III — 23,8%; IV — 2,5%. ГИПЗ увеличился с 0,16 0/000 до 0,72 0/000 и вырос в 4,5 раза. ГИПС варьировал с 0,16 0/000 до 0,7 0/000 при максимуме 0,72 0/000. ГИПС вырос в 4,5 раза. Выживаемость за I период составила 54,7%; за II — данных не было; III — 40,6%; IV — 40,8%.

Заключение: За 31 год по данным БКР заболеваемость КЭ в РБ выросла в 7,3 раза, смертность — в 5,2, при максимальном росте в г. Минске. Показатель 5-СВ снизился с 51,9% до 38,2%, что свидетельствует о необходимости создания новых технологий для лечения КЭ.

■ Онкоурология

ВЫБОР МЕТОДА ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Автор: Е. С. Филимонова

Место работы: Белорусский Государственный Медицинский университет, Минск

Эл. почта: elena.filimonova.med@yandex.ru

Цель: Снизить риск развития периоперационных осложнений и улучшить функциональные результаты органосохраняющей операции (ОСО) при планировании хирургической техники методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Материалы и методы: Материалом для проспективного клинического исследования послужили данные о пациентах ($n = 128$) с локализованным почечно-клеточным раком (T1N0M0). Оценка функции почки выполнялась в раннем и позднем постоперационных периодах, а также через 6 и 12 месяцев после проведения операции. Оценка осложнений выполнялась по классификация хирургических осложнений Clavien–Dindo. Изучение основных характеристик опухолевого процесса до операции выполнялось с помощью визуализационных данных МСКТ.

Результаты: Разработан диагностический комплекс оценки основных характеристик опухолевого новообразования почки при выборе метода органосохраняющей операции (резекции или энуклеорезекции), применение которого оказывает статистически значимое влияние на уменьшение показателей длительности хирургического вмешательства ($p = 0,001$), тепловой ишемии почки ($p = 0,002$), объема интраоперационной кровопотери ($p < 0,001$), частоты изменения техники оперативного вмешательства ($p < 0,05$) и развития периоперационных осложнений ($p = 0,042$) при выполнении ЭрП по сравнению с классическим вариантом ОСО.

Заключение: При оценке степени сложности выполнения ОСО и определения вероятности развития периоперационных осложнений при выборе метода ЭрП следует учитывать пороговое значение диаметра опухоли почки, отсутствие поражения медиального края почки и среднего сегмента, наличие неповрежденной плотной псевдокапсулы, оценивать плотностные характеристики внутренней структуры новообразования и распространенность за пределы собственной капсулы почки, а также исследовать компрессию ЧЛС для выделения лиц с низкой вероятностью развития периоперационных осложнений.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО- КЛЕТОЧНОГО РАКА

Авторы: М.Н. Тилляшайхов¹, Р.М. Тилляшайхова², Ш.Х. Юсупов²,
Л.Т. Газиев¹

Место работы: 1. Ташкентская медицинская академия,
Ташкент, Узбекистан; 2. Ташкентский городской филиал Рес-
публиканского специализированного научно-практического
медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент,
Узбекистан

Эл. почта: turgunovich@mail.ru

Цель исследования: Улучшение результатов лечения боль-
ных почечно-клеточным раком посредством разработки
персонализированного подхода к диагностике и лечению,
основанной на определении прогностических факторов.

Материалы и методы: Для изучения причины и условий
генерализации у больных ПКР, проведен 150 больных, ранее
подвергавшихся оперативному лечению. Во время исследо-
вания были изучены такие гистологические показатели как:
степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия,
соотношение паренхимы к строме опухоли, инфильтрация
опухоли лимфоцитами. ИГХ исследование было проведено
в целях определения следующих рецепторов: PD-1/PD-L1,
mTOR, VEGF-A, KIT.

Результаты: Наличие инвазии опухоли в лимфатические
и венозные сосуды органа с высокой вероятностью являлся
признаком способствующим ранней прогрессии опухоли
(RR = -19,771, $p < 0,001$). Еще одним неблагоприятным
признаком обнаруживаемый с опытным патоморфоло-
гом является соотношение стромы к паренхиме опухоли
(RR = -17,693, $p < 0,001$). Инфильтрация опухоли лимфоцита-
ми наоборот является высокодостоверным благоприятным
признаком и чаще встречалась у больных с длительной
ремиссией ПКР (RR = 16,454, $p < 0,001$).

Нами изучались закономерности прогрессирования ПКР.
Предполагалось, что характер корреляционных связей
между клинико-морфологическими, иммуногистохимиче-
скими и молекулярно-биологическими характеристиками
может иметь прогностическое значение в развитии раннего
прогрессирования заболевания ($r = 0,001$).

При ретроспективном анализе имелась корреляционная
связь между такими данными как мультифокальный рост
опухоли, инвазия опухолевой тканью лимфоваскулярной
системы, со скудной стромой и отсутствием инфильтра-
ции опухоли лимфоцитами. Все эти признаки являлись
высоко-достоверными неблагоприятными гистологиче-
скими симптомами. Инфильтрация опухоли лимфоцитами
являлась признаком высокой иммунологической защи-
ты организма, создавая своеобразный барьер экспансии
опухоли. ИГХ позитивный статус: экспрессия PD-1/PD-L1,
mTOR, VEGF-A и KIT, является весьма неблагоприятным
признаком, повышающий риск прогрессирования опухоли
в послеоперативное лечение.

Заключение: Таким образом, в нашей работе показано,
что характер корреляционных отношений между моле-

кулярно-биологическими и клинико-морфологическими
характеристиками опухоли отражает ее биологические
потенци и свидетельствует о способности к раннему
прогрессированию.

ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА В УСЛОВИЯХ ПЕРВОЙ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ COVID-19

Авторы: А.М. Беляев, А.К. Носов, Х.Н. Байрамов, Р.И. Рябинин,
Н.А. Щекутеев, А.Э. Саад, М.В. Беркут

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Москва

Эл. почта: berkutv91@gmail.com

Цель: Оценка краткосрочных результатов и изменений
онкоурологической службы на фоне первой волны пан-
демии COVID-19 на примере работы одного стационара.

Материалы и методы: Проанализированы результаты
госпитализации пациентов в хирургическое отделение
онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
МЗ РФ за период 16 марта по 18 мая 2020 года. Всего выпол-
нено 96 плановых госпитализаций (81,25% мужчин, 18,75%
женщин), из которых плановое хирургическое лечение
онкоурологической патологии выполнено у 76 пациентов
(79,2% случаев).

Конечной точкой исследования стал 30-дневный пери-
од наблюдения, с оценкой частоты летальных исходов
с подтвержденными случаями SARS-CoV-2 после опера-
тивного вмешательства. Дополнительно были проанали-
зированы факторы риска вероятности инфицирования
SARS-CoV-2 в условиях стационара. Статистический ана-
лиз (тест Стьюдента, Манна-Уитни, критерий Фишера,
ROC-анализ) проведен с использованием программы
STATISTICA (версия 10; StatSoft Inc., США), JASP (версия
0.11.1, Нидерланды).

Результаты: За указанный период времени инфекция
COVID-19 выявлена — 11,5% случаев ($n = 11$), из них муж-
чин — 12,82% случаев ($n = 10$), женщин — 5,55% ($n = 1$) слу-
чаев. Смертность за время госпитализации составила
3,13% случаев ($n = 3$), и 2,08% ($n = 2$) после выписки из
стационара в период 30-дневного наблюдения. Средняя
продолжительность пребывания пациента до операции
в группе без подтвержденного диагноза COVID-19 соста-
вила $1,78 \pm 1,74$ койко/дней, после операции $7,32 \pm 7,7$ кой-
ко/дней.

Средняя продолжительность пребывания пациента
до операции в группе с подтвержденным диагнозом
COVID-19 составила $2,22 \pm 1,64$ койко/дней, после опе-
рации $12,2 \pm 8,9$ койко/дней. По результатам ROC-ана-
лиза влияние продолжительности послеоперационного
периода явилось наиболее значимым фактором риска
инфицирования SARS-CoV-2 в стационаре: при продолжи-
тельности послеоперационного периода более 6 — суток

риск присоединения COVID-19 составляет 79,7% (ДИ 95% 0,058–0,743). Остальные факторы риска инфицирования COVID-19 в послеоперационном периоде (пол, ASA балл, индекс массы тела) не показали своего значимого влияния. **Заключение:** Проведение онкоурологических вмешательств в условиях пандемии COVID-19 может быть осуществлено только при пересмотре стратегии сортировки клинических случаев по тяжести основного заболевания при строгом соблюдении клинических рекомендаций и доказательной медицинской базы. Дополнительной опцией для снижения нагрузки на систему здравоохранения и уменьшения вероятности присоединения SARS-CoV-2 могут стать принципы fast track, направленные на ускоренное послеоперационное восстановление пациентов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО И МЫШЕЧНО- НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПОМОЩЬЮ СПЕКТРОСКОПИИ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА (РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ)

Авторы: В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев

Место работы: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Эл. почта: margaritagilmanova@mail.ru

Цель: Провести сравнительную спектроскопическую характеристику мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП) и мышечно-инвазивного рака (МИРМП).

Материалы и методы: Был изучен материал, полученный у 75 пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря (муж. — 57, жен. — 18), находившихся на обследовании и лечении в онкологическом отделении Клиники БГМУ. Были исследованы опухолевые ткани мочевого пузыря, удаленные в ходе операции ТУР мочевого пузыря и радикальной цистпростатвезикулэктомии. Образец опухолевой ткани: без пробоподготовки. Исследование образцов проводилось на аппарате Horiba Scientific. Конфигурация: длина волны 785 нм, решетка 1200 gr/mm, фильтр 100%, конфокальное отверстие 300 мкм. Время интегрирования 50 с. Анализ спектральных данных проводился с использованием программного обеспечения Spectragryph.

Результаты: Было выявлено, что раман-флуоресцентные спектры образцов рака мочевого пузыря содержат ярко выраженные пики в диапазоне 500–2500 см⁻¹. Следует отметить высокую интенсивность пиков 750 см⁻¹ (тимин), 1000 см⁻¹ (фенилаланин), 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот). Кроме того, наблюдается существенное увеличение интенсивности пиков в области 850 см⁻¹, 1250 см⁻¹ (связь C—NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), а также 1660 см⁻¹ (связь амидов I: C=O белков, α-спиральная конформация, C=C-связь липидов). Сравнение полученных данных показало, что интенсивность пиков в образцах ткани с МИРМП значительно выше, чем в образцах с МНИРМП.

При этом особенно яркое различие наблюдается в области 1000 см⁻¹, 1250 см⁻¹, 1660 см⁻¹.

Заключение: Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности использования в алгоритме диагностики опухолей мочевого пузыря метода раман-спектроскопии.

ИММУНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

Авторы: А.С. Калпинский², И.В. Мыслевцев¹, А.Н. Андрианов¹, К.М. Нюшко², М.П. Головащенко², Н.В. Воробьев², Я.Л. Красная¹, И.Х. Ширукова¹, Е.Ю. Усанова¹

Место работы: 1. АНО ЦКБ Святителя Алексия, Москва;

2. МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва

Эл. почта: moi2003@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и переносимости терапии больных мПРК иммуно-онкологическими препаратами.

Материалы и методы: Терапию иммуно-онкологическими препаратами получили 42 больных мПРК в период с июля 2019 года по июль 2020 года. Комбинированную иммунотерапию первой линии получили 18 больных, 7 (39%) больных мПРК неблагоприятного прогноза и 11 (61%) больных промежуточного прогноза.

Монотерапию ниволумабом получили 24 больных: 18 (75%) больных во 2 линии, 6 (25%) — в 3 и более линии. Метастатическое поражение головного мозга диагностировали у 5 (27,7%) больных в группе комбинированной терапии. У всех больных по данным гистологического исследования подтвержден светлоклеточный ПКР. Медиана времени наблюдения составила 8,5 месяцев (1–12 месяцев). Медиана возраста — 61 (39–82) год.

Результаты: За время наблюдения умерло 4 (9,5%) пациента от прогрессирования заболевания: 2 (11%) больных из группы комбинированной терапии и 2 (8,3%) больных из группы монотерапии ниволумабом во 2 линии терапии. Частота объективных ответов в группе комбинированной терапии (после 4 введений): полный ответ — 1 (5%); частичный ответ (ЧО) и стабилизация — у 11 (61%) пациентов, прогрессирование у 4 (22,2%) больных. В группе монотерапии ниволумабом: ЧО и стабилизация у 16 (66,6%), прогрессирование у 8 (33,3%) больных. Иммуно-опосредованные нежелательные явления диагностированы у 5 больных (27,7%), получавших комбинированную терапию: иммуно-опосредованный гепатит 3 степени тяжести у 2 (11,1%) больных после 2 курсов комбинированной терапии; иммуно-опосредованный гипотиреоз 2 степени тяжести у 3 (33,3%) больных диагностирован.

Заключение: Полученные нами результаты соответствуют данным регистрационных клинических исследований у данной группы больных. Комбинированная иммунотерапия первой линии, иммунотерапия 2 и последующих линий продемонстрировали высокий уровень эффективности и безопасности.

Онкоурология

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИАвтор: *Е.Я. Мозерова*Место работы: *ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск*Эл. почта: *e.mozerova@gmail.com***Цель:** Оценка результатов лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.**Материалы и методы:** Для анализа использованы данные медицинской документации 53 пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавшие лучевую терапию в условиях радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (ЧОКЦОияМ) в период с 2016 по 2019 годы. Медиана наблюдения после завершения лучевой терапии составила 26 мес.

Средний возраст пациентов, получавших лучевую терапию, составил 64,9 лет, средний возраст на момент выполнения простатэктомии — 61,0 год. II стадия заболевания имела место у 75,5% больных, III и IV (за счет выявленного при гистологическом исследовании поражения регионарных лимфоузлов) стадии — 15% и 9,5% соответственно. Пациентам с III и IV стадиями заболевания послеоперационная лучевая терапия не проводилась. Медиана максимальных значений ПСА при рецидиве составила 2,32 нг/мл, медиана исходных значений ПСА — 12,85 нг/мл.

Медиана времени от РПЭ до рецидива составила 21 мес. (диапазон от 3 мес. до 8 лет), от РПЭ до начала лучевой терапии — 27 мес. (диапазон от 6 мес. до 15 лет), от момента установления рецидива до начала лучевой терапии — 2,5 мес. (диапазон от 1 дня до 12 лет). Биохимический рецидив имел место у 31 пациента (58,5%), морфологический — у 15 (28,3%). У 7 пациентов (13,2%) через 2–12 лет после установления биохимического рецидива был выявлен патологический очаг в ложе удаленной предстательной железы. Все пациенты получали 3D-конформную лучевую терапию. Суммарная очаговая доза 72 Гр подведена 69,9% пациентов, 70 Гр — 18,8%, 60–64 Гр — 11,3% пациентов.

Результаты: Запланированный курс лучевой терапии смогли завершить 52 пациента (98,1%), у одного пациента развилась острая задержка мочи, не купирующаяся консервативно и потребовавшая наложения цистостомы. Ранние токсические эффекты в виде цистита I–II степени развились у 22 пациентов (41,5%), ректита I–II степени — у 6 (11,3%), поздний геморрагический цистит отмечен у 2 пациентов (3,8%), поздний геморрагический ректит — у 1 (1,9%).

Медиана значений ПСА через 3 месяца после завершения лучевой терапии составила 0,03 нг/мл. Биохимический контроль достигнут у 49 (92,4%) пациентов. Генерализация

процесса за установленный период произошла у одного пациента с IV стадией заболевания (T3N1M0) через 6 лет после РПЭ и через 2 года после завершения лучевой терапии. Продолжающийся рост уровня ПСА после лучевой терапии значимо ассоциирован с исходной распространенностью процесса ($p = 0,001$).**Заключение:** Лучевая терапия при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии является важным методом лечения, позволяющим достигнуть высоких показателей биохимического контроля при приемлемой токсичности. Адекватное дооперационное стадирование и проведение послеоперационной лучевой терапии в случаях, требующих ее назначения, может позволить в дальнейшем уменьшить частоту рецидивов.**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ (ОВ) В ИССЛЕДОВАНИИ III ФАЗЫ ARAMIS, В ХОДЕ КОТОРОГО ИЗУЧАЛИ ПРЕПАРАТ ДАРЛУТАМИД (DARO) В ДОБАВЛЕНИИ К АНДРОГЕННОЙ ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (АДТ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НМКРРПЖ)****Авторы:** *Б.Я. Алексеев¹, Карим Физази², Нил Шор³, Теуво Л. Таммела⁴, Альбертас Улис⁵, Эгилс Вьятерс⁶, С. Поляков⁷, Миндаугас Йевалтас⁸, Мурило Луз⁹, Ирис Кусс¹⁰, Мари-Од Ле Берр¹¹, Оана Петренчук¹², Амир Снапир¹³, Тони Сарапохья¹³, Мэтью Р. Смит¹⁴***Место работы:** *1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 2. Институт Густава Русси, университет Париж–Юг, Вилледжуиф, Франция; 3. Центр исследований в области урологии в Каролине, Миртл-Бич, Южная Каролина, США; 4. Университетская больница Тампере и университет Тампере, Тампере, Финляндия; 5. Национальный онкологический институт, Вильнюс, Литва; 6. Университетская клиническая больница имени Страдыня, Рига, Латвия; 7. Белорусский республиканский научно-практический центр онкологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь; 8. Литовский университет наук о здоровье, медицинская академия, Каунас, Литва; 9. Больница Эраста Гертнера, Куритоба, Бразилия; 10. Байер АГ, Берлин, Германия; 11. Байер Хелскеа САС, Лос, Франция; 12. Байер Хелскеа, Виппани, штат Нью-Джерси, США; 13. Орион Корпорэйшн Орион Фарма, Эспоо, Финляндия; 14. Онкологический центр центральной больницы штата Массачусетс, Бостон, штат Массачусетс, США***Введение:** Препарат даролутамид (DARO) является ингибитором андрогеновых рецепторов (ИАР) с характерным строением и обладающий благоприятным профилем безопасности; препарат одобрили для лечения пациентов с нМКРРПЖ после достижения статистической достоверности увеличения выживаемости без метастазирования по сравнению с плацебо (РВО) в исследовании III фазы

ARAMIS: медиана 40,4 месяца по сравнению с 18,4 месяца, соответственно (ОР 0,41; 95% ДИ 0,34–0,50; $P < 0,0001$). Публикуем окончательные результаты анализа ОВ, других вторичных конечных точек и обновленные результаты оценки безопасности.

Методы: 1509 пациентов с нмКРПЖ рандомизировали в соотношении 2:1 для получения препарата DARO 600 мг два раза в сутки ($n = 955$), либо РВО ($n = 554$) на фоне продолжения применения АДТ. Вторичные конечные точки включали ОВ, время до прогрессирования боли, до проведения первого курса цитотоксической химиотерапии и до первого симптоматического скелетного события. Анализ ОВ планировали проводить после регистрации приблизительно 240 летальных исходов. Вторичные конечные точки оценивали в иерархическом порядке.

Результаты: Финальный анализ проводили после регистрации 254 летальных исходов (15,5% пациентов в группе DARO и 19,1% пациентов в группе РВО). После расслепления результатов первичного анализа 170 пациентов перешли из группы РВО в группу DARO. Применении препарата DARO продемонстрировало статистически достоверный благоприятный эффект в отношении увеличения ОВ, который соответствовал снижению риска смерти на 31% по сравнению с группой РВО (ОР 0,69%; 95% ДИ 0,53–0,88; $P = 0,003$), даже несмотря на то, что большинство пациентов в группе плацебо (56%) получали последующую терапию даролутамидом или другими препаратами, продлевающими жизнь. Показатели остальных вторичных конечных точек были значительно увеличены с применением препарата DARO. Частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения, зарегистрированная у $\geq 5\%$ участников, была аналогична таковой, наблюдавшейся в ходе первичного анализа. Даролутамид продолжал демонстрировать $\leq 2\%$ разницы между группами даролутамида и плацебо для большинства НЯ. Усталость была единственным НЯ с частотой возникновения более 10% в группе даролутамида (13,2% против 8,3% в группе плацебо).

Заключение: Применение препарата DARO достоверно увеличивает показатель ОВ по сравнению с РВО у мужчин с нмКРПЖ. Кроме того, DARO по сравнению с РВО замедляет возникновение опосредованных заболеванием симптомов и увеличивает время до проведения последующей цитотоксической химиотерапии. При долгосрочном наблюдении профиль безопасности и переносимости препарата DARO был благоприятным и соответствовал таковому, установленному в ходе первичного анализа в исследовании ARAMIS.

ИММУНОТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА ПРИ РЕЦИДИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТА С ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Авторы: Е. В. Карабина, А. О. Пушкаренко, К. А. Коломейцев, А. А. Щукина, М. О. Чибисова, Т. М. Кабанова

Место работы: Тульский областной онкологический диспансер, Тула

Эл. почта: kev -251@yandex.ru

Введение: К 2020 году накоплено ряд сведений, указывающих на появление дополнительного предиктивного фактора в виде высокого индекса массы тела (ИМТ), способного лучше идентифицировать когорту пациентов с наибольшим потенциальным выигрышем от ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ). Ожирение, представляющее собой серьезную медицинскую и социальную проблему, до определенного момента практически не изучалось с позиции влияния на противоопухолевый иммунный ответ. В 2019 году Rivadeneira DB и соавторы опубликовали результаты работы, в которой идентифицировали адипокин лептин в качестве мощного ремодулирующего опухолевое микроокружение агента, усиливающего метаболическую функцию Т-клеток (*in vitro* и *in vivo*). Однако в другом доклиническом исследовании было описано парадоксальное (как положительное, так и отрицательное) влияние ожирения на иммунные реакции, выражавшееся в истощении Т-клеток у мышей с разными моделями опухолей при участии лептин-опосредованной передачи сигнала, что в свою очередь приводило к более высокой PD1 экспрессии и увеличивало чувствительность к ИИКТ. Alain Gelibter высказали предположение о том, что ожирение следует рассматривать не как положительный прогностический фактор, а скорее, как посредник иммунной дисфункции и прогрессирования опухоли, на который можно успешно влиять путем ингибирования PD-1/PD-L1. В нескольких исследованиях, включавших пациентов с раком легких, меланомой, раком почек и другими заболеваниями, удалось выявить прямую связь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и улучшением общей выживаемости. К сожалению, сведения о корреляции между исходами применения ингибиторов иммунных контрольных точек и ИМТ при раке мочевого пузыря в настоящее время отсутствуют. Очевидным становится факт того, что ИМТ должен приниматься во внимание при стратификации пациентов в рандомизированных клинических исследованиях с целью снижения риска систематических ошибок при анализе их результатов. Кроме того, не менее важным представляется учет клинических случаев успешного применения ИИКТ у больных, страдающих раком мочевого пузыря, с высоким ИМТ.

Онкохирургия

Цель: Анализ результатов лечения пациента с рецидивным раком мочевого пузыря и высоким ИМТ.

Материалы и методы: Клинический случай. У пациента 62 лет в мае 2019 года выявлен рак мочевого пузыря T2N0M0. В клинике преобладали выраженные дизурические расстройства. По данным МРТ органов малого таза от 05.2019: опухоль купола мочевого пузыря 27 × 34 × 38 мм; 2-сторонняя паховая лимфоаденопатия до 20 мм; регионарные лимфатические узлы не увеличены. 09.07.2019 выполнена ТУР биопсия опухоли мочевого пузыря. Верифицирован папиллярный уротелиальный рак high grade с фокусами, подозрительными на инвазию в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря, CPS = 70. При проведении РКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, данных за наличие метастазов не получено. Пациент страдал сопутствующей патологией: артериальной гипертензией 2 степени, 2 стадии, риск 4; атеросклерозом аорты, атеросклерозом коронарных артерий, НК 2А. ИМТ 39. С июля по сентябрь 2019 года проведено 3 курса химиотерапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно в 1 и 8 дни 21 дневного цикла и карбоплатин в 1 день АUC5 1 раз в 21 день. По данным МРТ органов малого таза от 19.09.2019 зафиксирована положительная динамика: уменьшение размеров опухоли мочевого пузыря до 20 × 27 × 11 мм; уменьшение паховых лимфатических узлов до 10 мм; 1 паховый лимфатический узел 16 × 20 мм. С сентября по ноябрь 2019 года проведено еще 3 курса полихимиотерапии по прежней схеме. Однако по данным МРТ органов малого таза от 12.12.2019 года выявлено прогрессирование заболевания: в левых отделах дна мочевого пузыря солидное образование 51 × 30 мм с вовлечением всех слоев стенок; множественные паховые лимфоузлы с 2 сторон до 10 мм по короткой оси. Учитывая наличие высокого индекса коморбидности, ожирение 4 степени, принято решение о назначении ИИКТ. С 28.12.2019 по 08.02.2020 проведены 3 курса пембролизумаба 200 мг в/в капельно. МРТ органов малого таза (MP томограммы, взвешенные по T1 и T2 ВИ в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях, толщиной срезов 4 мм 3 мм по DWI) от 30.03.2020: стенки мочевого пузыря равномерной толщины, с неровным внутренним контуром, без видимых объемных образований; видимые отделы обоих мочеточников не расширены; увеличенных лимфатических узлов не выявлено. На 8 неделе от начала проведения первой инфузии пембролизумаба появление генерализованной папулезной сыпи с обилием сливных элементов, занимавших более 30% площади поверхности тела, сопровождавшейся зудом, повышение температуры тела до 38 градусов по Цельсию на протяжении 3 дней, снижением общей активности. Назначены системные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 1 мг/кг (с распределением суточной дозы по циркадным ритмам), местные симптоматические средства, антигистаминные препараты, системная симптоматическая терапия. С первых дней применения назначенного лечения отмечалась положительная динамика. Введение пембролизумаба отложено до снижения степени проявления кожной

токсичности. Сразу после достижения положительного эффекта от назначенного лечения использовалось медленное снижение дозы системных ГКС — по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону). В течение 2 месяцев снижение дозы до 10 мг в сутки. Через 2,5 месяца системные ГКС отменены. 6 мая 2020 возобновлено введение пембролизумаба в дозе 200 мг. Проведено еще 3 введения пембролизумаба до 17.06.2020 года. Новых и рецидивирующих иммуноопосредованных нежелательных явлений отмечено не было. При очередном МРТ исследовании с в/в контрастированием от 6.7.2020 отмечена полная регрессия изменений в мочевом пузыре: сигнал от стенок восстановлен; отмечается небольшое утолщение стенки в левых отделах дна, с умеренно-неровным внутренним контуром, без ограничения диффузии; сохраняются множественные паховые и подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон без существенной динамики, до 10 мм по короткой оси, прежним количеством. Цистоскопия 26.08.2020: отек по правой и левой стенкам с переходом на треугольник Льео. Во время терапии преднизолоном отмечалось увеличение массы тела пациента со 110 до 150 кг. В июле 2020 года пациент принял решение о приостановке терапии ИИКТ с последующим динамическим наблюдением и лечением у диетолога и эндокринолога, направленным на снижение массы тела. Убедительных лабораторных, клинических и инструментальных данных за наличие эндокринопатий не получено. Принято решение о проведении дальнейшего динамического наблюдения.

Заключение: Данный клинический случай демонстрирует быстрый и стойкий полный ответ на иммунотерапию рецидивного рака мочевого пузыря у пациента с высокими значениями ИМТ и CPS. Влияние высокого ИМТ в качестве предиктора эффективности ИИКТ при раке мочевого пузыря требует дальнейшего изучения.

■ Онкохирургия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ УСКОРЕННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Авторы: Д. Н. Костромицкий, А. Ю. Добродеев, С. Г. Афанасьев, А. С. Тарасова

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Эл. почта: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Цель: Оценить возможность использования и переносимость методики ERAS у пожилых больных раком желудка.

Материалы и методы: В исследование включено 40 больных с морфологически верифицированным раком желудка,

которые проходили лечение в условиях отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с января 2016 года по декабрь 2018 года. По полу, возрасту, клинко-рентгенологическим параметрам больные обеих групп были сопоставимы. Средний возраст составил 71 (68–75) год. Больные были разделены на 2 группы — I группа с соблюдением протоколов ERAS (20 больных), II группа стандартного ведения послеоперационного периода (20 больных).

Хирургическое лечение в обеих группах проводилось лапароскопическим доступом. Объем оперативного вмешательства включал в себя 2 варианта — лапароскопическая субтотальная дистальная гастрэктомия либо лапароскопическая гастрэктомия. Лимфодиссекция во всех случаях проводилась в объеме D2. Протокол ведения пациентов группы быстрого восстановления был составлен из несколько пунктов, которые были разделены на пред-, интра- и послеоперационные, основанные на общих элементах программы ERAS, с предоперационной оптимизацией факторов риска (в том числе питание), уменьшение объема интра- и послеоперационной инфузии, применение раннего энтерального питания и сипингов, использование мультимодальной анальгезии с исключением опиоидов, удаление назо-гастральных зондов в течение 24 часов после операции и ранняя мобилизация пациентов.

Результаты: При анализе послеоперационного периода было установлено, что в группе ERAS длительность применения обезболивающей терапии была в 2 раза меньше относительно группы со стандартным ведением больных, 3 суток против 6 суток ($p < 0,01$). Так же отмечено более раннее восстановление перистальтики кишечника — через 23 (21 ± 5) часа в I группе и через 33 (27 ± 6) часа во II группе ($p < 0,01$). Благодаря применению протоколов быстрого восстановления средний койко-день составил 6 (5 ± 3) суток относительно группы сравнения — 11 (10 ± 3) суток ($p < 0,05$).

В обеих группах повторных госпитализаций (реадмиссий) выявлено не было. Осложнения, возникающие в послеоперационном периоде в обеих группах, оценивались согласно классификации Clavien–Dindo. Общее число осложнений было статистически ниже в группе ERAS, 10% против 40% ($p < 0,05$). В группе с применением протоколов ERAS у всех больных развились осложнения 1 степени — 2 ($10 \pm 6,7\%$) случая нагноения послеоперационной раны (серома), не потребовавшие повторных хирургических вмешательств и удлинения сроков госпитализации. Во II группе нагноение послеоперационной раны отмечено у 4 ($20 \pm 8,9\%$) больных, пневмония установлена у 3 ($15 \pm 7,9\%$) больных и несостоятельность анастомоза выявлена у 1 ($5 \pm 4,8\%$) больного, потребовавшая экстренного хирургического вмешательства. Стоит отметить, что в проведенном исследовании не выявлено случаев послеоперационной летальности в исследуемых группах.

Заключение: Таким образом, применение лапароскопических вмешательств совместно с протоколами ERAS снижает частоту послеоперационных осложнений, уменьшает

койко-день проведенный пациентами после операции за счет снижения болевого синдрома, более быстрого восстановления перистальтики кишечника, ранней активизации пациентов и снижения числа послеоперационных осложнений. Однако, учитывая малую выборку в исследовании, требуется дальнейшее исследование в данном направлении с увеличением числа пациентов в группах.

РЕЗУЛЬТАТ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: П. Л. Круглова, А. Е. Орлов, М. О. Воздвиженский, О. И. Каганов, В. Н. Савельев, М. В. Ткачев А. Е. Орлов, М. О. Воздвиженский, О. И. Каганов, В. Н. Савельев, М. В. Ткачев.

Место работы: ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Эл. почта: Polina544@list.ru

Цель исследования: Доказать, что радикальная резекция, выполняемая с соблюдением стандартов у больных первично-операбельным РМЖ в плане комплексного и комбинированного лечения, не вызывает увеличения количества рецидивов и не влияет негативно на отдаленные результаты.

Материалы и методы исследования: В отделении общей онкологии ГБУЗ СОКОД за период 2015–2016 гг, выполнено 1263 хирургических вмешательств на молочной железе по поводу злокачественных новообразований. Из них радикальных резекций 77 (4,7%). По стадиям пациенты распределились следующим образом: 0–1 (1,3%), I — 46 (59,7%), II — 30 (38,9%).

Основными критериями для выбора этого варианта хирургического лечения являлись: размер опухоли до 3,0 см; по данным маммографии отсутствует мультицентрический или мультифокальный рост; желание пациентки получить удовлетворительный косметический результат, не прибегая к травматичным реконструктивно-восстановительным операциям (TRAM лоскут, двухэтапная реконструкция). Расположение опухоли не является основным критерием для отказа в радикальной резекции.

Результаты: Результаты исследования и их обсуждения. При локализации опухоли в наружных квадрантах выполняется удаление квадранта с продолжением разреза в подмышечную область для выполнения лимфаденэктомии. При локализации опухоли во внутренних квадрантах возможно выполнение квадрантэктомии, и через отдельный разрез выполнение подмышечной лимфаденэктомии. При подобной локализации, пациенткам выполнялась клиновидная резекция молочной железы, с перемещением латерального контура, и сосково-ареолярного комплекса. В отделении выполнено 31 (40,25%) операций при расположении опухоли в наружных квадрантах. Считается, что расположение опухоли в центральном квадранте вызывает выраженную деформацию, а удаление соска

Нейроонкология

и ареолы делает эстетический результат ниже. При такой локализации опухоли проведено 28 (36,38%) операций. Для восполнения объема молочной железы использовался glandулярный лоскут по Grizotti.

Любая радикальная резекция в обязательном порядке сопровождалась исследованием краев резекции. Радикальная резекция не выполнялась при «позитивном» заключении цитологического и гистологического исследований. За период наблюдения было 2 подобных случая. В плановом гистологическом исследовании в 7 (9%) случаях выявлены опухолевые эмболы в сосудах. План лечения этих пациенток был дополнен адъювантной химиотерапией. Стандартом является облучение оставшейся части молочной железы с целью предотвращения местного рецидива. Лучевая терапия применялась у 74 (96,10%) пациенток. Не проводилось лечение у 1 пациентки с TisN0M0, и у 2 пациенток по сопутствующей патологии. После проведенного радикального хирургического лечения, 65 (84,42%) пациенток оценивают результат как хороший и 12 (15,58%), как отличный.

Выводы: Выполнение органосохранной операции, независимо от локализации опухоли в молочной железе, позволяет получить хороший косметический результат. Выполнение радикальной резекции не ухудшает отдаленные результаты. При использовании этого варианта хирургического лечения не снижается социальная активность пациенток и возрастает эстетическая удовлетворенность результатами лечения.

■ Нейроонкология

МУЛЬТИКОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО
МОЗГА

Авторы: А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин, Д. М. Ростовцев, Г. В. Папаян, Ю. М. Забродская

Место работы: РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Определение эффективности новых методик совместно с методами, входящими в стандарты лечения при лечении злокачественных астроцитарных опухолей путем оценки отдаленных результатов комплексного лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями.

Материалы и методы: Оценивались отдаленные результаты лечения 356 больных со злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями (анапластические астроцитомы, глиобластомы, гигантоклеточные глиобластомы, глиосаркомы).

Из этих больных в дополнение к методам лечения, входящим в стандарты (хирургическая операция, лучевая

терапия и химиотерапия) у 37 была проведена фотодинамическая терапия, у 82 специфическая противоопухолевая иммунотерапия, у 19 обе эти методики. У 201 пациента в структуре комплексного лечения использовались только стандартные методики. В отдельную группу сравнения выделены 17 больных, у которых в качестве хирургического этапа лечения проводилась только стереотаксическая биопсия. Отдаленными результатами считались сведения, полученные через 6 месяцев после операции и позднее.

Результаты: Проведение фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии у больных злокачественными супратенториальными астроцитарными опухолями было безопасно и не привело к увеличению количества осложнений по сравнению с группой контроля. Лучшие результаты достигнуты у группы больных, которым проводилась фотодинамическая терапия. Выявлено, что ее применение увеличивает среднюю продолжительность жизни (у больных анапластическими астроцитомами до 40,5 мес., у больных глиобластомами до 21,8 мес.) и медиану выживаемости (у больных анапластическими астроцитомами до 35 мес., у больных глиобластомами до 20,3 мес.) пациентов, а также снижает риск рецидивирования опухоли. Использование фотодинамической терапии совместно со специфической противоопухолевой иммунотерапией в дополнение к стандартным методам лечения пациентов не имеет преимуществ по сравнению с применением только фотодинамической терапии и стандартных методов лечения.

Применение специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток также увеличивает среднюю продолжительность жизни больных анапластическими астроцитомами — 44,1 мес., больных глиобластомами — 21,2 мес. и медиану выживаемости пациентов (40,4 и 21,3 месяца соответственно) при проведении 3 и более курсов. Проведение 1 или 2 курсов иммунотерапии не оказывает существенного влияния на среднюю продолжительность жизни и медиану выживаемости пациентов.

Заключение: Разработка и использование в клинической практике фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток представляется весьма перспективным направлением для дальнейших исследований, разработка которого позволит улучшить отдаленные результаты лечения пациентов.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

Авторы: А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин, Д. М. Ростовцев, Г. В. Папаян, Ю. М. Забродская

Место работы: РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Целью данного исследования было проведение сравнительного анализа специфичности и чувствительности метода флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с двумя различными индукторами флуоресценции.

Материалы и методы: Проведен сравнительный анализ флуоресцентной навигации у 46 пациентов со злокачественной глиомой, которые проходили лечение в отделении нейроонкологии Российского научно-исследовательского института нейрохирургии им. А. Л. Поленова. В качестве индукторов флуоресценции использовали препарат хлорин Е6 (фотодитазин) и 5 АЛК (5АЛА). Хлорин Е6 был применен у 23 пациентов; 23 пациента получили 5-АЛК. В каждой группе (хлорин Е6 и 5 АЛК) было 9 пациентов с Grade III глиомами и 14 пациентов с Grade IV глиомами. Обе группы были статистически репрезентативными ($p > 0,05$).

Хлорин Е6 вводили внутривенно за 1,5–2 часа до операции, пациенты с 5АЛК получали препарат перорально за 4–6 часов до операции. При наборе в обеих группах учитывались возраст пациентов, расположение опухоли, наличие сопутствующих заболеваний. Флуоресценцию хлорина Е6 оценивали с использованием микроскопа Leica со специальным флуоресцентным модулем (производства LOMO, Санкт-Петербург), флуоресценцию 5 АЛА оценивали с использованием микроскопа Carl Zeiss OPMI Pentero и специального программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Радикальность хирургического вмешательства оценивали по данным послеоперационной МРТ головного мозга в течение первых 24 часов.

Результаты: Для Grade III глиом чувствительность метода составила 83,3% (хлорин Е6), 82,9% (5-АЛА); специфичность 66,7% (хлорин Е6), 65,4% (5АЛА). Для Grade IV глиом чувствительность метода составила 87,5% (хлорин Е6), 87,7% (5АЛА); специфичность — 85,7% (хлорин Е6), 85,3% (5АЛА).

Заключение: Флуоресцентная навигация в хирургии супратенториально локализованных глиальных опухолей позволяет хирургу не только уточнить размер и расположение кортикотомии. Это также позволяет лучше понять степень инвазии и распространения опухоли, что позволяет принимать более правильные решения относительно границ резекции.

Статистический анализ показал высокую эффективность препаратов в хирургии злокачественных глиом. Чувствительность и специфичность метода для флуоресцентных

хлорина Е6 и 5 АЛА не показали статистически значимой разницы в достижении результата ($p > 0,05$).

РОЛЬ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВТОРНОМ ОБЛУЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ВЫСОКО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Авторы: М. М. Сарычева, Е. Я. Мозерова, А. А. Ложков, А. Ю. Максимова, Д. М. Тимохина, Р. Ю. Карабут, Ж. Е. Сабельникова

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

Эл. почта: pimenovamt@mail.ru

Цель: Оценить роль нейтронной терапии при повторном облучении пациентов рецидивами злокачественных глиом головного мозга.

Материалы и методы: С 2005 по 2015 гг. на базе ЧОКЦО и ЯМ и Центра Нейтронной Терапии в г. Снежинск было пролечено 40 больных с рецидивами высоко злокачественных глиом. Средний возраст пациентов составил 45 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Рецидив глиобластомы был зафиксирован в 19 случаях, у 21 пациента возник рецидив анапластической астроцитомы. Нейтронная терапия в самостоятельном варианте проведена 20 пациентам, курс сочетанной нейтронно-фотонной лучевой терапии — в 20 случаях.

Результаты: Медиана общей выживаемости вне зависимости от степени дифференцировки высоко злокачественных глиом головного мозга после проведенного лечения составила 50 мес., 1-летняя общая выживаемость — 94,1%; 2х-летняя — 77,8%; 3х-летняя — 66,7%. Медиана выживаемости после проведенной лучевой терапии составила 27 месяцев.

Основными прогностическими факторами, которые повлияли на результаты лечения, стали время до возникновения рецидива, гистологическое заключение, возраст пациентов. Показатели метод-специфической выживаемости были выше у тех пациентов, которым проводилась сочетанная нейтронно-фотонная терапия — 48 месяцев против 20 месяцев при проведении нейтронной терапии в самостоятельном варианте ($p = 0,05$).

Заключение: Таким образом, увеличение продолжительности жизни пациентов рецидивами высоко злокачественных глиом можно добиться добавлением нейтронного компонента в схему лучевой терапии.

РЕЦИДИВЫ ГЛИОМ: ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ

Авторы: К. Б. Гордон¹, И. А. Гулидов¹, К. Е. Медведева¹, А. В. Семенов¹, Д. В. Гоголин¹, О. Г. Лепилина¹, С. Н. Корякин¹, О. Ю. Голованова¹, С. С. Дюженко¹, С. А. Иванов¹, А. Д. Каприн²

Место работы: 1. МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск; 2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Эл. почта: dr_gordon@yahoo.com

Цель: Оценка эффективности и токсичности протонной терапии у пациентов с рецидивами глиальных опухолей, ранее получавших курс лучевой терапии.

Материалы и методы: В анализ включены результаты лечения 44 пациентов с рецидивами глиальных опухолей головного мозга методом протонной терапии, проведенной в МРНЦ им. А. Ф. Цыба с февраля 2016 г. по декабрь 2019 г. В исследовании принимали участие больные > 18 лет с рецидивами глиом, ранее получавшие лучевую терапию в рамках программ первичного лечения.

Всем пациентам для верификации рецидива, а в последующем для контуринга и планирования протонной терапии, была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионное исследование с ¹⁸F-тирозином или ¹¹C-метионином. Средний уровень накопления аминокислот (SUV) составил 4,05 [1,7–6,1]. У семи пациентов (15,9%) первично были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (G I-II, LGG), у 9 пациентов (20,4%) — анапластическая астроцитома (GIII, AA) и у 28 пациентов (63,7%) выявлена глиобластома (GIV, GBM). Медиана интервала времени с момента предшествующего облучения составила 28,0 месяцев [10–173].

Протонная терапия проводилась на комплексе «Прометеус» активным сканирующим пучком, в режимах по 2,0 и 3,0 Гр-экв за фракцию, со средней EQD2 протонов (a/b=10) 55,0 Гр-экв [46–61,75]. Медиана возраста пациентов составила 43 года, медиана общего соматического состояния по шкале Карновского — 70 баллов. Медиана объема облучения составила 62,7 см³, с медианой покрытия D95–96,7%. Медиана суммарной биологической эквивалентной дозы (BED, a/b=3) за все курсы облучения составила 190 Гр-экв [170–214]. Острые и поздние лучевые реакции были зарегистрированы и оценены в соответствии с критериями шкалы RTOG/ЕОRTC. Системная противоопухолевая терапия была проведена в 86,9% случаев, в соответствии с рекомендациями консилиума, после завершения протонной терапии.

Результаты: Медиана общей выживаемость (ОВ) составила 12 месяцев, при медиане наблюдения в 16 месяцев [2–39]. При этом 1-летняя и 2-летняя ОВ составили 49,6% и 35,1% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9 месяцев, 1 и 2-летняя — 30,5% и 10,2% соответственно. У 20 пациентов (74,0%) был диагностирован рецидив в области мишени, также

у 5 пациентов (18,5%) имелось прогрессирование вне полей облучения, а у 2 пациентов (7,4%) наблюдались как местный рецидив, так и отдаленное прогрессирование. На момент проведения анализа 26 пациентов скончались, при этом 5 больных умерли от причин, не ассоциированных с опухолью (19,2%), также 4 (15,4%) — от токсичности, связанной с химиотерапией.

Переносимость протонного лечения была удовлетворительной, перерывов в лечении отмечено не было. Острые лучевые реакции были локальными, и представлены алопецией (n=14) и радиоэпидермитом в области входных полей облучения, 1–2 степени (n=29). Мы не наблюдали усиление выраженности неврологического дефицита, если таковой ранее был у пациента. Значимые пост-радиационные осложнения (некроз) были отмечены только в 3 случаях (6,8%). Нейрокогнитивные нарушения были зарегистрированы у 4 больных, которые не влияли на качество жизни по оценке самих пациентов. По результатам корреляционного анализа связи гистологии первичной опухоли, ее резектабельности, уровня SUV рецидивной глиомы, параметров облучения или возраста пациентов и результатов лечения был выявлен только 1 фактор (первичный морфологический диагноз, p=0,005), который имел статистически значимое влияние на ОВ.

Заключение: Лечение рецидивов глиом мозга является сложной проблемой нейроонкологии, с крайне лимитированными лечебными опциями. Повторная операция возможна только у пациентов в удовлетворительном соматическом состоянии, а только также в тех случаях, когда рецидив расположен в функционально незначимых структурах головного мозга. Даже с учетом последних успехов в разработке противоопухолевых лекарственных средств, стоит отметить, что значимого прогресса в химиотерапии глиальных опухолей на текущий момент нет. Применение иммунной терапии также крайне ограничено в силу выраженного иммуносупрессивного характера глиом, а также частым использованием кортикостероидов. Также стоит отметить, что длительное применение химиотерапии у данной группы пациентов может приводить к тяжелой системной токсичности, в том числе и к летальным исходам. Повторное облучение опухолей головного мозга исторически проводится крайне редко в виду ожидаемых высоких рисков постлучевых осложнений. Установлено, через 1 год после предшествующего облучения восстанавливается только до 50% толерантности нервной ткани. В этой связи относительно безопасная суммарная доза за два курса при повторном облучении на стандартных фотонных ускорителях невелика, и составляла около 40 Гр. Современные технологии лучевой терапии и диагностики позволяют значительно расширить диапазон терапевтических возможностей, за счет точной визуализации, в том числе и биологического объема рецидивов глиом, и высокопрецизионного облучения. Несмотря на возрастающий интерес к повторному облучению, этот вид лечения на линейных ускорителях наряду с эффективностью, сопряжен с высоким уровнем локальной токсичности.

Особенности пучка протонов, а именно минимальное облучение окружающих мишень области за счет пика Брэгга, позволяют значительно улучшить результаты лечения. При использовании активного сканирующего пучка протонов удается существенно сократить лучевое воздействие на окружающие мишень нормальные ткани, и как следствие появляется возможность эскалации дозы с ожидаемым повышением терапевтической эффективности. Наше исследование также демонстрирует высокий профиль безопасности протонной терапии: частота радионекрозов составила 6,8%, при этом не отмечено иных негативных эффектов, за исключением локальной острой токсичности 1 степени. Медиана суммарной дозы при этом составила 55 Гр-экв, а кумулятивная доза — 190 Гр, что заметно превышает дозы, применяемые при аналогичном лечении на фотонных ускорителях.

Однолетняя общая выживаемость по данным представленного анализа составила практически 50%, а двухлетний рубеж наблюдения пережили более 1/3 больных. При этом стоит отметить, что ряд летальных случаев (9 из 26) был ассоциирован не с прогрессированием глиомы или же с осложнениями системной противоопухолевой терапии. По данным нашего исследования, использование современной протонной терапии сканирующим пучком позволяет минимизировать риски осложнений при облучении рецидивных глиом, при этом появляются возможности эскалации дозы повторного облучения, что отражается в повышении его эффективности. Молекулярные изображения (позитронно-эмиссионная томография с аминокислотами) дает возможность точнее, чем МРТ, определить биологический объем мишени облучения, тем самым снижая риски локального рецидива.

Дальнейшие проспективные исследования с набором большего количества пациентов, а также в комбинации с лекарственными противоопухолевыми агентами необходимы.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Авторы: К. С. Яшин^{1,2}, И. А. Медяник^{1,2}, А. В. Морев¹, А. Ю. Ермолаев¹, Е. А. Тарарова², С. В. Гамаюнов², Н. Н. Карякин¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; 2. ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Эл. почта: jashinmed@gmail.com

Цель работы: Провести анализ первичной диагностики и лечения пациентов с опухолями головного мозга.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ лечения 147 пациента с новообразованиями головного мозга, которые проходили обследование и лечение в лечебных учреждениях Нижегородской области в период с 2000 по 2017 гг. В исследование вошло 58 мужчин и 89 женщин, медиана возраста составила 53 [41; 60] лет. Пациенты были

разделены на три группы согласно гистологическому диагнозу: (1) астроцитомы низкой степени злокачественности Grade I–II — LGG (n=37); (2) злокачественные астроцитомы Grade III–IV — HGG (n=64); (3) менингиомы (n=46).

По каждому пациенту была собрана информация относительно времени начала заболевания, первых симптомов, обращения пациента ко врачу (невролог, врач скорой медицинской помощи, нейрохирург, другие), выполнения МРТ, КТ и оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программа Statistica 10. Количественные данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — значения 25-го и 75-го перцентилей распределения.

Результаты: В ходе работы были проанализированы различные аспекты диагностики в предоперационном периоде. Были выделены факторы, влияющие на диагностику и зависящие от пациентов и к работы первичного диагностического звена.

Обращаемость пациентов. Обращаемость за медицинской помощью при появлении первых симптомов в группах не отличалась и варьировала от 72,9 до 79,6%. Пациенты были осмотрены специалистами первичного звена в группе LGG в течение 5 [0; 19] дней, в группе HGG — 3 [0; 14] дней, в группе менингиом — 6 [1; 36] дней после появления первого симптома. Специфические жалобы, такие как эпилептический приступ, парез в конечностях, заставляли обращаться за медицинской помощью сразу. Так среди тех, у кого первым симптомом был эпилептический приступ за ко врачу обратились 85,3%, парез в конечности — 86,6%. В тоже время только 29% пациентов (54% в группе LGG), у которых первым симптомом была головная боль, за медицинской помощью обратились только при нарастании симптоматики. Неспецифические жалобы возникли у 27,9% пациентов, из них сразу за медицинской помощью обратились 75,6% пациентов.

Также реже незамедлительно обращались ко врачу пациенты более молодого возраста. При сравнении групп пациентов с ранним и позднем обращением медиана возраста составила соответственно 53 [41; 60,6] и 38 [30,5; 47,5] лет, $p=0,01$. Часть пациентов самостоятельно выполняет МРТ в случае появления симптомов или при отсутствие назначения врачом первичного звена, в группах LGG, HGG и менингиом она составила 13,5%, 15,6% и 21,6% соответственно.

Диагностика опухолей головного мозга на этапе первичного медицинского звена. Чаще всего первичный осмотр пациентов, сбор анамнеза и желоб проводили неврологи и врачи скорой медицинской помощи. 37,4% пациентам, после обращения к врачу проводилось консервативное лечение, на МРТ пациенты не были направлены. В группах LGG и HGG удельный вес пациентов составил соответственно 24,3% и 39%, лечение проводилось в течение 15 [9; 20] и 14 [8; 20] дней, ухудшение состояния на фоне проводимого лечения было отмечено у 33,3% и 60% соответственно. На амбулаторном этапе пациентам по направлению врачей МРТ головного мозга от момента появления первых

Нейроонкология

жалоб выполнено на 49, 26 и 61 сутки в группах LGG, HGG и менингиом соответственно. В большинстве случаев для выявления причины симптомов пациенты направлялись сразу на МРТ, в тоже время количество направлений на КТ головного мозга составило 33,1%.

Оперативное лечение в группах LGG, HGG и менингиом было проведено на 45,5 [21; 112], 13 [7; 30] и 18 [10; 47] сутки от выполнения МРТ и на 81,5 [36; 341], 36,5 [17; 82,5] и 248 [48; 839] сутки появления первых симптомов соответственно. Во всех группах было проанализировано количество случаев отказа в оперативном лечении по причине поздней диагностики новообразования: 5%, 6,25% и 2,2% в группах LGG, HGG и менингиом соответственно.

Заключение: Широкое внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации КТ и МРТ окончательно не решает проблему несвоевременной диагностики опухолей головного мозга. Поздняя диагностика связана с большим количеством факторов, среди которых медленный бессимптомный рост ряда новообразований, отсутствие онкологической настороженности у пациентов и врачей первичного звена, особенно в случае головной боли как первого симптома заболевания. В ряде случаев пациентам проводится необоснованная консервативная терапия. По результатам нашего исследования у 37,4% пациентов было проведено консервативное лечение, которое привело к осложнениям в 52,7% случаев. Все это приводит к более позднему проведению оперативного вмешательства и морфологической верификации процесса. На наш взгляд необходимо активно информировать пациентов и врачей о необходимости своевременной диагностики новообразований головного мозга, проявлять онконастороженность при появлении любой общемозговой и неврологической симптоматики.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОДУЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ (ОНКОТЕРМИИ) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы: С. В. Русаков

Место работы: НИИ Галена, Москва

Эл. почта: roussakow@gmail.com

Цель: Мультиформная глиобластома (злокачественная глиома головного мозга стадии IV ВОЗ) относится к наиболее летальным видам рака. Внедрение химиолучевой терапии с темозоломидом (ТМЗ), позволило повысить медиану выживаемости до 15–18 месяцев, но дальнейший прогресс отсутствует, в том числе при применении современных таргетных препаратов. При рецидивной глиобластоме ме-

диана выживаемости находится в диапазоне 3–6 месяцев. Это побудило нас изучить практику применения модулированной электрогипертермии (мЭГТ) при глиобластоме.

Материалы и методы: Выполнено ретроспективное мультицентровое контролируемое исследование на базе двух немецких клиник. Изучалась эффективность мЭГТ-модификации протокола интенсивной химиотерапии темозоломидом в режиме 21/28 дней 100 мг/м²/день при рецидивной глиобластоме (ВОЗ IV). Использовалась сплошная ретроспективная выборка: из общего количества 153 пациентов с опухолями головного мозга, 54 соответствовали критериям включения. Контроль был получен путем систематического обзора и мета-анализа пяти сопоставимых когортных исследований II фазы. мЭГТ выполнялась посредством онкотермической системы ЕНУ2000, назначаемой посредством электрода 20 см 2 раза в неделю по 60 минут с постепенным повышением мощности с 60 до 150 Вт.

Результаты: Сочетание мЭГТ с интенсивным ТМЗ не показало различий по сравнению с одним ТМЗ ($p=0,531$), но этот результат был получен при достоверно меньшем количестве циклов ТМЗ (1,56 мЭГТ-ТМЗ против 3,98 при одном ТМЗ, $p < 0,001$). Анализ «эффект против лечения» показал, что при равных курсах ТМЗ мЭГТ достоверно повышает медиану выживаемости ($p=0,011$) с достоверным снижением тяжелой токсичности ($p < 0,0001$). Оценочная медиана выживаемости при рецидивной глиобластоме с мЭГТ-ТМЗ составила 10 мес. (9,1–11,1). Эконометрический анализ показал, что комбинация мЭГТ-ТМЗ экономически эффективна против применимого порога ВОЗ, в отличие от интенсивного ТМЗ без мЭГТ-модификации.

Заключение: Сравнительный анализ комбинации мЭГТ и интенсивного ТМЗ 21/28 дней против одного ТМЗ при рецидивной глиобластоме показывает, что мЭГТ достоверно улучшает выживаемость при достоверном снижении токсичности, при этом делает интенсивный ТМЗ экономически эффективным против применимых лимитов ВОЗ. В случае подтверждения этих результатов в РКИ, мЭГТ может быть рекомендована для лечения рецидивной ГБМ и, возможно, для терапии первой линии со стандартным протоколом ТМЗ 5/28 дней, а также в качестве терапии последней надежды.

■ Опухоли головы и шеи

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ**

Авторы: С. С. Артемьев, З. А.-Г. Раджабова, Р. А. Нажмудинов,
М. А. Котов, Е. В. Артемьева, М. А. Раджабова

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

Эл. почта: semen_artemiev@mail.ru

Цель: В данном тезисе представлены непосредственные результаты лечения пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной области, с использованием новой методики пункционной криодеструкции и стандартного хирургического лечения. Оценена общая и однолетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком орофарингеальной области. Проведен анализ данных прогрессирования заболевания в основной и в контрольной группе.

Материалы и методы: Клинические исследования были проведены в хирургическом отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ. Проанализированы данные 60 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка, ретромолярной области, дна полости рта, слизистой оболочки щеки (cT1–3No–2Mo), которые получили специализированное комбинированное лечение в период с 2015 г. по 2019 г. в ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова. В основную группу вошли 30 пациентов, которым в качестве хирургического лечения была выполнена пункционная криодеструкция опухоли орофарингеальной области, в контрольную группу вошли 30 пациентов, которым было выполнено стандартное хирургическое лечение. Всем 60 пациентам основной и контрольной групп проводилась неoadъювантная химиотерапия с последующей оценкой эффекта по схеме PF с использованием цисплатина 75–100 мг/м² в/в капельно либо карбоплатина и фторурацила 750–1000 мг/м²/сутки в/в через инфузор 96–120 часов. Интервал между циклами составлял 21–28 дней. У 18 (60%) пациентов из основной группы эффект от проводимой неoadъювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 8 пациентов (26,5%) — стабилизация процесса, а у 4 пациентов (13,5%) — полный регресс. У 23 (76,7%) пациентов из контрольной группы эффект от проводимой неoadъювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 4 пациентов (13,3%) — стабилизация процесса, а у 3 пациентов (10%) — полный регресс.

Результаты: Прогрессирование рака орофарингеальной области после криодеструкции возникло у 8 пациентов (26,6%). При изначальном стадировании первичной опухоли как T1 — у 3 пациентов (10%), T2–2 (6,6%), T3–3 (10%). В случае T1, у 2 пациентов было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1 пациента был местный

рецидив в области боковой поверхности языка. Среднее время до рецидива в основной группе за 12-месячный период составило 10 месяцев. В случае T2, у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области альвеолярного отростка нижней челюсти. При опухоли T3 в трех случаях регионарного метастазирования не было, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1 пациента рецидив после пункционной криодеструкции был в области боковой поверхности языка, у 2 пациентов — слизистая оболочка щеки.

В контрольной группе прогрессирование заболевания было отмечено у 6 пациентов (20%) после лечения опухолей, соответствующих символу T1–2 (6,6%); T2–2 (6,6%); T3–2 (6,6%). В случае T1 у 2 пациентов было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи. Среднее время до рецидива в контрольной группе составило 10,8 месяцев. В случае T2, у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области боковой поверхности языка. При опухоли T3 в 2 случаях по результатам послеоперационного гистологического исследования получен положительный край резекции, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1 пациента рецидив после стандартного хирургического лечения был в области боковой поверхности языка, у 1 пациента — слизистая ретромолярной области. У 1 пациента с распространенностью первичной опухоли T3, опухоль располагалась в области ретромолярного треугольника, размеры опухоли были более 4 см и инвазией в жевательную мышцу и в нижнюю челюсть. У другого пациента (T3) продолженный рост отмечен после удаления опухоли боковой поверхности языка. При анализе прогрессирования заболевания выявлено, что все случаи произошли в первый год после лечения и у 8 пациентов это были местные рецидивы. В основной группе выявлено 5 местных рецидивов, в контрольной группе — 3. При анализе случаев прогрессирования — поражение регионарных лимфатических узлов — в основной группе выявлено 3 таких случая, в контрольной группе — 3. При оценке прогрессирования заболевания в основной группе, эндофитный тип роста был выявлен в 4 случаях (50%), экзофитный — у 2 (25%), смешанный — у 2 (25%). В контрольной группе эндофитный тип роста был выявлен в 3 случаях (50%), экзофитный — у 2 (33,3%), смешанный — у 1 (16,6%). Низкодифференцированный плоскоклеточный рак в основной группе был у 3 пациентов с прогрессированием заболевания (37,5%), умереннодифференцированный рак — 1 случай (12,5%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак — 4 случая (50%). В контрольной группе низкодифференцированный плоскоклеточный рак был у 4 пациентов с прогрессированием заболевания (66,6%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак у 2 пациентов (33,3%).

Заключение: Использование методики пункционной криодеструкции опухоли орофарингеальной области представляется перспективным и позволяет проводить

Опухоли головы и шеи

эффективное лечение больных с данной патологией. Общая выживаемость больных в основной группе была 63,3%, а в контрольной группе — 73,3%. Показатели 1-летней безрецидивной выживаемости у больных перенесших хирургическое вмешательство по разработанному способу (73,3%) отличаются от таковых в контрольной группе (80,0%). Наличие метастазов в лимфатические узлы шеи и степень регрессии опухоли в процессе лечения являются основными факторами, оказывающими негативное влияние на отдаленные результаты лечения.

Таким образом, сопоставление и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, показателей общей выживаемости и 1-летней безрецидивной выживаемости, пункционная криодеструкция у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки демонстрируют достаточно высокую эффективность. Кроме того, пункционная криодеструкция опухоли орофарингеальной области не уступает результатам других исследователей, использующих хирургический, комбинированный и другие методы терапии, не вызывая при этом значимых функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных.

ЛОГОПЕДИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛУЧШЕНИЯ АКУСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗВУЧНОЙ РЕЧИ ПРИ ТРАХЕОПИЩЕВОДНОМ ШУНТИРОВАНИИ С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ

Авторы: Д. В. Уклонская¹, Е. В. Косова²

Место работы: 1. ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва; 2. ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

Эл. почта: d_uklonskaya@mail.ru

Цель: Одной из наиболее важных задач комплексной реабилитации после удаления гортани является восстановление голосовой функции. Пациенты, утратившие возможность вербальной коммуникации в результате удаления гортани, составляют особую категорию, так как перспектива потери голоса после операции расценивается ими как наиболее тяжелое последствие лечения. В настоящее время одним из ведущих методов в голосовой реабилитации после ларингэктомии признано трахеопищеводное шунтирование (ТПШ) с протезированием. Ранее было принято считать, что в отличие от обучения эзофагеальному голосу, логопедическая помощь в случае с ТПШ не требуется, так как пациент сразу после операции способен освоить новый механизм голосообразования почти без ограничений. Однако практический опыт показывает, что звук голоса появляется после ТПШ далеко не всегда, а акустические характеристики речи могут оказаться недостаточного качества. Цель нашего исследования — выявление проблем формирования звучной речи у пациентов после

ТПШ с протезированием и устранение их с применением методов педагогической реабилитации голоса.

Материалы и методы: В исследование были включены 248 пациентов, перенесших ларингэктомию с ТПШ и протезированием в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ (2018–2020 гг.). Всем пациентам были установлены голосовые протезы Provox Vega (Atos Medical, Швеция): одномоментно — у 28 человек (11,3%) и отсроченно — у 220 человек (88,7%). В программе реабилитации методами педагогического воздействия последовательно реализовывались несколько этапов: 1) подготовительный этап (предоперационная консультация с участием хирурга, логопеда и пациента, владеющего звучным голосом с использованием голосового протеза, либо с видеозаписью, демонстрирующей полноценную вербальную коммуникацию данным способом); 2) основной этап (активные тренировки, вызов звука голоса продолжительностью 2–3 занятия (в случае возникновения трудностей «запуска» звука голоса длительность этапа увеличивалась, в среднем, до 5 занятий); повторная консультация и беседы о гигиене голосового протеза; подбор теплообменных фильтров и трубок для трахеостомы; беседы, направленные на оказание поддержки и формирование мотивации пациента к реабилитации); 3) этап улучшения озвученного высказывания (автоматизация сформированного навыка) (до 5 занятий); 4) этап динамического наблюдения (консультация логопеда каждые 3–6 месяцев с целью выявления отсроченных трудностей в процессе голосообразования и приема пищи, а также оценки состояния протеза и принятия решения о его замене).

Наши практические наблюдения показали, что, в отличие от методики Таптаповой С. Л., где для вызова звука голоса рекомендовано использовать взрывные глухие согласные [К] и [Т], при ТПШ эффективнее использовать губно-губные взрывные согласные [П] и [Б]. Акцент на передний фокус артикуляции и временное смещение артикуляционной базы в передние отделы ротовой полости позволяет избежать дополнительного напряжения мышц глотки, анатомически расположенных в непосредственной близости к генератору звука — мышцам трахеопищеводного сегмента. В процессе проведения логопедической работы по восстановлению вербальной коммуникации нами был отмечен ряд трудностей, возникающих на этапах постановки заместительного механизма фонации и его автоматизации. В случае возникновения проблем с обеспечением энергетической базы фонации, во-первых, педагогическое воздействие было направлено на формирование автоматизма координации процессов вдоха и перекрытия стомы, а также своевременного озвучивания выдоха. Кроме того, обеспечению длительности и плавности фонационного выдоха способствовало формирование умения правильной расстановки пауз во время фонации. Высокую эффективность также показало проведение дыхательной гимнастики и специальных упражнений для увеличения длительности фонации и выработки умения успешно распределять выдыхаемый

воздух во время речи. Для преодоления механических трудностей мы проводили разъяснительные беседы с пациентом и его ближайшим окружением о необходимости особых гигиенических мероприятий по уходу за голосовым протезом. При возникновении трудностей на уровне озвучивания воздушной струи в глоточно-пищеводном сегменте мы применяли специальные приемы для преодоления избыточного напряжения констрикторов глотки, либо подбирали компенсаторное положение головы, оптимальное для качественного звучания речи. В некоторых случаях использовались давящие повязки на шею. В случае выявления трудностей на уровне артикуляторной реализации высказывания свою эффективность показал комплекс упражнений для губ, щек, языка. Далее артикуляционные умения и навыки закреплялись на материале слогов, цепочек слогов, коротких фраз и длинных предложений.

Результаты: После проведения курса логопедических мероприятий мы оценили успешность реабилитации голосовой функции после ТПШ с протезированием методами педагогического воздействия по степени восстановления способности к вербальной коммуникации. Пациенты, пользующиеся голосом без усилий и ограничений по длительности звучания фразы с достаточными для вербальной коммуникации акустическими параметрами, без ограничений по фонационному выдоху и координации обтурации, отнесены к группе с полным восстановлением голосовой функции (данная группа составила 132 человека — 53,2%). При наличии видимых мышечных усилий при использовании голоса, если длина звучащей фразы составляла не более 4–6 слов, а также имелись незначительные сложности со своевременной доставкой воздуха к генератору звука, результаты оценивались нами как значительное улучшение (такая группа составила 74 человека — 29,8%). Пациентов со сдавленным, «натужным» голосом и возможностью звучного произнесения отдельных слов, сопровождающихся выраженными трудностями в процессе координации фонационного выдоха и голосообразования, мы отнесли к группе с незначительным улучшением (она составила 25 человек — 10,1%). Сохраняющуюся, несмотря на реабилитационные мероприятия, афонию мы оценили как отсутствие улучшения (группа составила 17 человек — 6,9%).

Заключение: Результаты наших наблюдений за лицами после ТПШ с протезированием позволяют нам утверждать, что в подавляющем большинстве случаев для овладения стойким голосом достаточного для вербальной коммуникации качества необходимо логопедическое сопровождение в послеоперационном периоде. Выявленный ряд трудностей в голосообразовании и голосооформлении препятствует овладению звучной речью, отрицательно влияет на акустические характеристики голоса и спонтанно не нивелируется. Возможность использовать поток воздуха из легких, являясь одним из преимуществ восстановления голоса методом ТПШ с протезированием, открывает дополнительные перспективы для улучшения акустических параметров речи, но требует использования специфических коррекционно-педагогических мето-

дов и приемов, отличных от применяемых при выработке эзофагеального голоса. Своевременная логопедическая диагностика и коррекционно-педагогическое воздействие являются неотъемлемым этапом реабилитации; а применение современных логопедических технологий при восстановлении голоса ларингэктомированных пациентов значительно улучшает качество звучной речи, тем самым восстанавливая утраченную способность к вербальной коммуникации.

РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: А.А. Ляховец¹, Н.П. Зверев¹, И.Л. Плакса^{2,3}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «РязГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань; 2. ООО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», Москва;

3. ГБУЗ ЛОКОД, Санкт-Петербург

Эл. почта: lzinovina@gmail.com

Цель исследования: Оценить эффективность комплексного молекулярного профилирования при выборе терапии для пациентов с метастатическим раком слюнной железы.

Материалы и методы: Для данной работы были проведены гистологические исследования, иммуногистохимические исследования, тесты Foundation One, включающие в себя метод экстракции ДНК из парафинового блока с образцом опухолевой ткани и секвенирование нового поколения (NGS).

Результаты: В исследовании приняло участие 6 пациентов с метастатическим раком слюнной железы. Морфологические подтипы опухолей больных включают в себя: аденокистозную карциному — 3 пациента, полиморфную аденокарциному — 2 пациента, ацинозно-клеточный рак — 1 пациент. У всех исследуемых опухоль не обладает микросателлитной нестабильностью (MSI) и у 5 из 6 больных имеет низкую мутационную нагрузку (TMB). Значения TMB достигают среднего уровня у пациентки с первично-множественным метакронным раком: карцинома слюнной и молочной желез. Оба новообразования имеют Her2-положительный статус.

При PD-L1 тестировании было выявлено, что у трех больных результат отрицательный, у двух — низко-положительный и у одного — высоко-положительный.

При проведении Foundation One у первого исследуемого определили изменения в гене HRAS. У второго пациента присутствуют изменения в гене SETD2. У третьего исследуемого мутации были обнаружены в генах MYC, RAD21, TP53. У четвертого пациента имеются изменения в генах ERBB2 и TP53. У пятого исследуемого подтверждены изменения в генах ARID1A, SF3B1. Шестой пациент не имеет клинически значимых мутаций.

Заключение: На основе полученных данных, опухоль слюнной железы в 100% (6/6) случаев микросателлитно-стабильна, в 83% (5/6 случаев) обладает низкой мутаци-

Опухоли головы и шеи

онной нагрузкой. У 50% (3/6) пациентов положительный результат теста PD-L1, им была назначена иммунотерапия моноклональными антителами.

Были обнаружены мутации в генах HRAS, ERBB2, на которые есть подтвержденное лечение. На изменения в генах ARID1A, SF3B1, MYC, TP-53 подтвержденной таргетной терапии нет, но проводятся клинические испытания. На мутации в генах RAD21, SETD2 нет установленной терапии и актуальных клинических испытаний.

В настоящее время, широко развито лечение опухолей слюнной железы ингибиторами PDL-1 рецепторов, а также препаратами, используемыми при Her2-положительном статусе новообразований. При этом в результате комплексного молекулярного профилирования, 2 пациентам может быть предложена терапия off-label, 3 пациентам — участие в релевантных клинических испытаниях, 1 пациент не имеет дополнительных терапевтических опций.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ И ПОЛОСТИ НОСА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДУКЦИОННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ

Авторы: Т.И. Дешкина, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, П.В. Голубев

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

Эл. почта: golubev194@gmail.com

Цель: Улучшение непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа.

Материалы и методы: С 2012 года в исследование включен 21 пациент. Основной локализацией стала верхнечелюстная пазуха (12 чел). Распределение по стадиям заболевания представлено следующим образом: 16 пациентов с IV ст. T4aN0M0, 5 пациентов — с III ст. T3N0M0. Всем больным в первом этапе комплексного лечения проводилась индукционная ПХТ по схеме TRF.

Результаты: В общей сложности проведено 81 курс ПХТ. Один выбыл из исследования в связи с обострением сопутствующей патологии. У 20 пациентов (95%) оценен промежуточный результат. Полная резорбция зарегистрирована у 3 пациентов (15%), частичный ответ — у 11 (55%), стабилизация заболевания — у 4 (20%) и прогрессирование в процессе ПХТ — у 2 больных (10%). Четырнадцати пациентам (с полным и частичным регрессом) в последующем проведена ДЛТ по радикальной программе или в предоперационных дозах, что позволило избежать операции у 7 из них.

Четырем пациентам после окончания ДЛТ в связи с подозрением на остаточную опухоль была выполнена электро-

хирургическая резекция верхней челюсти. У двоих был выявлен патоморфоз 4 ст. В настоящее время 6 пациентов наблюдаются в течение от 3 мес. до 8 лет без признаков прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования составила 33 месяца. У четверых в сроки 12 до 36 мес. выявлен локальный рецидив, двоим из которых в последующем удалось выполнить радикальную операцию.

Заключение: Проведение индукционной ПХТ позволило достичь контроля над болезнью в 90% случаев: полный ответ зарегистрирован у 15% пациентов, частичный ответ — у 55%, стабилизация — у 20%. Наличие такого выраженного эффекта позволило избежать калечащего хирургического вмешательства у части больных. Дальнейшее изучение индукционной ПХТ в рамках комбинированного лечения позволит оценить отдаленные результаты и выделить группу пациентов, способных получить максимальную выгоду от подобной тактики.

ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СОНОГРАФИЧЕСКИЕ НАХОДКИ

Авторы: А.А. Ильин, Ф.Е. Севрюков, П.А. Исаев, Н.В. Северская, В.В. Полькин, Н.В. Желонкина, П.Д. Беспалов, С.В. Васильков, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербугов, В.С. Медведев

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Эл. почта: ilyin@mrrc.obninsk.ru

Цель: Исследование ультразвуковой картины медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

Материалы и методы: С 1986 по 2020 г. прошли лечение 169 больных с МРЩЖ (мужчин — 54, женщин — 115), в возрасте от 12 до 78 лет. На дооперационном этапе проводилось УЗИ, определение уровня тиреоглобулина (ТГТ), ТАБ с цитологическим исследованием. Больным проведено хирургическое лечение, диагноз подтвержден результатами гистологического и ИГХ исследований. Для исключения семейного характера заболевания выполнено генетическое исследование (RET мутации). Для каждого пациента, проведен анализ ультразвуковой картины, с учетом критериев ТИРАДС.

Результаты: Размер опухолей от 0,3 до 9 см (средний 2,9 см). Уровень ТГТ от 11 до 58000 пг/мл. По данным цитологического исследования у 6 больных — узловой зоб, у 3 — атипия, у 18 — подозрение на РЩЖ, у 137 — РЩЖ. У 105 пациентов высказано подозрение на МРЩЖ (62%). Семейная форма заболевания установлена у 39 больных, спорадическая у 130. По данным гистологического исследования в 47 случаях у опухолей определялась собственная капсула. Множественные фокусы МРЩЖ выявлены в 44 наблюдениях (26%), метастазы в лимфатические узлы шеи в 80 (47%) и отдаленные метастазы в 16 (9,5%). I стадия заболевания установлена у 57 больных, II — у 32, III — у 24, IV — у 56. Опухоль локализовалась в средней трети доли

ЩЖ в 129 случаях (76,3%), в нижней трети — в 22 (13%), в верхней трети — в 8 (4,7%), в перешейке — в 1 (0,6%) и в 9 занимало всю долю. При семейной форме заболевания множественные фокусы определялись у 29 больных (74,4%), при спорадической — у 15 (13%), $p < 0,05$. Ультразвуковая картина образований: структура — солидное строение 159, сложное в 9, в одном — киста; экзогенность — 151 гипозоногенные, 17 изоэзоногенные, 1 анэзоногенное; контуры — неровные 65, ровные 75, нечеткие 29; форма — во всех случаях длина больше высоты; включения — в 93 отсутствовали, в 45 определялись микрокальцинаты (26,6%), в 30 — макрокальцинаты (17,7%). Не было выявлено случаев кальцинации опухоли по периферии. Сумма баллов: 1 больной — 0, 4 — 2, 5 — 3, 64 — 4, 3–5, 33 — 6, 24 — 7, 15 — 8, 21 — 9. Образования были расценены как доброкачественные (0–3 балла) в 10 случаях (5,9%). Подозрение на злокачественные изменения (4–6 баллов) — 99 больных (58,6%). Высокий риск злокачественности (более 7 баллов) — у 60 (35,5%).

Заключение: В большинстве наблюдений МРЩЖ (94%) по данным УЗИ имели место эхографические признаки, позволяющие заподозрить злокачественную природу образования, но симптомы характерные для высокой вероятности риска злокачественности имелись только в 35,5%. Кальцинаты выявлены в 44% опухолей. Наличие периферической кальцинации и «вертикального» роста нехарактерно для данного вида карцином. Кистозные изменения встречается в 6% наблюдений МРЩЖ. Мультифокальный рост опухоли встречается у четверти больных (26%), чаще при наследственной форме заболевания. Опухоли обычно локализуются в средней трети долей ЩЖ.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА С БИОПСИЕЙ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

Авторы: Ю. А. Панасейкин, Ф. Е. Севрюков, М. А. Каплан, В. Н. Капунус, И. С. Спиченкова

Место работы: МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Эл. почта: deus2@bk.ru

Цель: Лечение даже начальных стадий рака полости рта зачастую ведет к функциональным и эстетическим дефектам. При этом остается открытым вопрос о необходимости проведения профилактических лимфадиссекций при клиническом N0 статусе. По данным некоторых авторов при глубине инвазии < 7 мм. проведение лимфадиссекции не показано. В то же время, некоторые авторы, подчеркивают необходимость выполнения селективной лимфаденэктомии для достижения регионарного контроля. Эффективность применения фотодинамической терапии (ФДТ) в самостоятельном варианте при начальных стадиях рака полости рта уже доказана. Остается открытым вопрос о возможности регионарного контроля при подобном виде

лечения. Радиоизотопный метод диагностики сторожевых лимфоузлов широко применяется при меланоме кожи, однако существует возможность его применения при опухолях полости рта. Целью исследования является изучение возможности и эффективности применения фотодинамической терапии в комбинации с биопсией сторожевого лимфоузла при начальных стадиях рака полости рта. Оценить онкологические, функциональные и эстетические результаты данной методики.

Материалы и методы: За период с 2017–2019 года 20 пациентам с раком слизистой оболочки полости рта было выполнено комбинированное лечение: ФДТ на область первичного очага с одномоментной биопсией сторожевого лимфоузла на шее под радиоизотопной диагностикой. Критерии включения: впервые диагностированный плоскоклеточный рак cTis–T2 или рецидивирующий рак слизистой полости рта с глубиной инвазии до 7 мм по данным УЗИ и/или МРТ/СКТ; клинически N0 статус. 15 (75%) — первичные, 5 (25%) — рецидив (после ДЛТ). ФДТ проводилась с препаратом фотолон в дозировке 0,8–1,2 мг/кг массы тела. Локализация сторожевого лимфоузла визуализировалась при помощи ОФЭКТ и радионуклидной диагностики.

Результаты: Количество сеансов ФДТ для полной регрессии первичного очага: 1 сеанс — 17 (85%), 2 сеанса — 1 (5%). Таким образом, полный ответ был получен у 18 (90%) пациентов. У 2 (10%) был отмечен продолженный рост в течение 1 месяца после ФДТ, что потребовало выполнения хирургического лечения. Оба случая продолженного роста были в группе рецидивных больных. Все пациенты отмечали хороший функциональный и эстетический результат лечения. По данным опросников качество жизни в результате проведенного лечения не ухудшилось. У 19 пациентов по данным гистологии не было обнаружено метастазов в сторожевых лимфоузлах. У 1 пациента выявлен микрометастаз рака, что потребовало проведение лимфаденэктомии на шее со стороны поражения. Период наблюдения (IQR) составил 1–25 мес. (10,52 средн.).

Заключение: ФДТ рака полости рта Tis–T2N0M0 в самостоятельном варианте является высокоэффективной методикой лечения, позволяющей добиться хороших функциональных и эстетических результатов, без ущерба онкологическому радикализму. При помощи биопсии сторожевого лимфоузла возможно выявление микрометастазов до стадии их клинического проявления.

Опухоли головы и шеи

**БРАХИТЕРАПИЯ ИСТОЧНИКАМИ Cf —
252 ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА
С БИОПСИЕЙ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ**

Авторы: Ю. А. Панасейкин, Ф. Е. Севрюков, П. А. Исаев, В. В. Польшкин, Д. Н. Дербугуев, С. В. Васильков, В. С. Медведев, Н. В. Михайловский

Место работы: МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Эл. почта: deus2@bk.ru

Цель: Лечение даже начальных стадий рака полости сопряжено с функциональными и эстетическими дефектами, инвалидизацией пациентов. Так же остается открытым вопрос о необходимости проведения профилактических лимфадиссекций при клиническом N0 статусе. По данным некоторых авторов при глубине инвазии < 7 мм. проведение лимфадиссекции не показано. В то же время, некоторые авторы, подчеркивают необходимость выполнения селективной лимфаденэктомии для достижения регионарного контроля. Эффективность применения брахитерапии в самостоятельном варианте при начальных стадиях рака полости рта уже доказана. Остается открытым вопрос о возможности регионарного контроля при подобном виде лечения. Целью исследования является изучение возможности и эффективности применения брахитерапии в комбинации с биопсией сторожевого лимфоузла при начальных стадиях рака полости рта. Оценить онкологические, функциональные и эстетические результаты, чувствительность и специфичность методики, а так же её трудоёмкость и экономическую эффективность в отличие от классических способов лечения.

Материалы и методы: За период с 2018 по 2019 год 17 пациентов, из которых 14 (76,4%) мужчин и 3 (17,6) женщин в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст — 52,5 года) проходили лечение в отделении радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами МРНЦ им. Цыба. Среди них 11 (64,8%) пациентов с раком языка, 5 (20,5%) — с раком нижней губы и 1 (5,8%) — с раком дна полости рта. Из них у 6 (35,3%) — I стадия, 11 (64,7%) — II стадия, по 6 (35,3%) — T1, 11 (64,7%) — T2, у всех клинически N0 статус. 16 (94%) — первичные, 1 (6%) — рецидив. Клинически определялась глубина инвазии от 4 мм до 8 мм по данным УЗИ и/или МРТ/СКТ. Им было выполнено лечение: брахитерапия с препаратом ²⁵²Cf на область первичного очага с биопсией сторожевого лимфоузла на шее. Средний койко-день у пациентов составил 11,6. Брахитерапия проводилась с изотопом ²⁵²Cf, у всех пациентов очаговая доза составила 8 Гр. Продолжительность внутритканевой терапии варьировала от 30 ч 22 минут до 63 ч 24 минут и в среднем составила 39,3 ч.

Результаты: Полный ответ был получен у 14 (82,5%) пациентов. У 3 (17,5%) был отмечен продолженный рост в течении 1–4 месяца после брахитерапии, что потребовало выполнения хирургического лечения. Все пациенты отмечали хороший функциональный и эстетический результат лечения. По данным опросников качество жизни в резуль-

тате проведенного лечения не ухудшилось. У 16 (94%) пациентов по данным гистологии не было обнаружено метастазов в сторожевых лимфоузлах. У 1 (6%) пациента выявлен микрометастаз рака, что потребовало проведение лимфаденэктомии на шее со стороны поражения. Период наблюдения составил от 18 месяцев до 1 месяца.

Заключение: Брахитерапия рака полости рта Tis–T2N0M0 в самостоятельном варианте является высокоэффективной методикой лечения, позволяющей добиться хороших функциональных и эстетических результатов, без ущерба онкологическому радикализму. При помощи биопсии сторожевого лимфоузла возможно выявление микрометастазов до стадии их клинического проявления.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ
ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ВЫСОКИХ КЛЕТОК**

Авторы: И. Л. Пласка^{1,2}, Н. В. Швед³, М. Р. Савчук⁴, Д. Хмелькова², А. А. Исаев²

Место работы: 1. ГБУЗ «ЛОКОД», Санкт-Петербург; 2. ООО ЦГРМ «Генетико», Москва; 3. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 4. РязГМУ имени академика И. П. Павлова, Рязань

Эл. почта: maria.hoffmann@bk.ru

Цель: Оценить молекулярно-генетический профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Материалы и методы: Оценить молекулярно-генетический профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Результаты: В исследование было включено 5 пациентов, средний возраст больных составил 52,6 года (от 48 до 56 лет), распределение по полу — 1 мужчина и 4 женщины. Размеры опухолевого узла варьировались от 0,4 × 0,5 см до 11,0 × 9,0 см (№ 1 — 0,4 × 0,5 см; № 2 — 3,7 × 1,6 см; № 3 — 1,6 × 1,5 см; № 4 — 11,0 × 9,0 см). Все пациенты получали оперативное лечение — у пациента № 1 ввиду небольшого размера узла была выполнена гемитиреоидэктомия (pT1b), у пациента № 2 — тиреоидэктомия (pT3b), у остальных двух — расширенная тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки (№ 3 — pT3b pN0; № 4 — pT3b pN1b; № 5 — pT3b pN1b).

У 3 из 4 пациентов фоновым заболеванием являлся аденоматозный зоб. Средний срок наблюдения за пациентами составил от 3,4 лет до 5,2 лет. Опухоли всех пациентов характеризовались низкой мутационной нагрузкой от 0 до 4 мутаций на 1 млн. нуклеотидов (мегабазу) и отсутствием микросателлитной нестабильности. У 2 пациентов была обнаружена ранее описанная мутация в промоторе гена TERT с.-124C > T. У всех пациентов была выявлена мутация p. V600E в гене BRAF, а также мутации с неизвестным клиническим значением: мутация p. V562I в гене ERBB1 (у 2 пациентов); мутации в генах AR, CREBBP, EP300, ERCC4, FLT1, IKKBE, JAK2, MAF, MLL2, MST1R, MYC, MYCL1, NTRK2, TSC2 (каждая из мутаций — у 1 пациента). У 1 паци-

ента с наибольшим размером опухоли (№ 4) были выявлены амплификации генов *BTG2*, *MAP3K1*, *SMAD2*, *TBX3*.

Заключение: Все случаи папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток характеризовались низкой мутационной нагрузкой, отсутствием микросателлитной нестабильности и наличием мутации р. V600E гена *BRAF*. У пациента с наиболее прогрессирующей формой заболевания были выявлены мутации с неизвестным клиническим значением.

ТРЕПАНОБИОПСИЯ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ: 13-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Авторы: А. А. Яровой, С. С. Клеянкина, А. В. Шацких, Д. Г. Узунян

Место работы: ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова», Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Цель: Представить собственный опыт использования трепанобиопсии (ТБ) опухолей орбиты.

Материалы и методы: За период с 2006 по 2019 г. в МНТК МГ г. Москвы выполнена ТБ 84 новообразований орбиты у 80 пациентов в возрасте от 2 до 85 лет. ТБ проводили с использованием полуавтоматических игл 20G и 18G, в ряде случаев — под контролем УЗИ. В 4 случаях глубоко-расположенных орбитальных образований ТБ выполнена при орбитотомии. Исследование полученных образцов ткани включало гистологическое, цитологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты: Пригодные для морфологического исследования образцы были получены во всех 84 случаях (100%). Гистологическое исследование, проведенное на 96% образцов, позволило выявить злокачественные опухоли орбиты в 56 случаях: лимфому (n=32), рабдомиосаркому (n=10), метастаз рака молочной железы (n=8), аденокарциному слезной железы (n=2), меланому (n=10) и злокачественную шванному (n=1).

Цитологическое исследование 66 образцов оказалось неинформативным в 3 случаях, при этом в 1 случае был получен ложноотрицательный результат — опухолевые клетки в препарате отсутствовали. Чувствительность, специфичность и точность при проведении дифференциальной диагностики между злокачественным и доброкачественным образованием орбиты составила 96%, 100% и 98%, соответственно. Среди осложнений лишь у 4 пациентов из 80 (5%) отмечали появление ретробульбарной гематомы малых размеров. Во всех случаях гематомы самостоятельно разрешились.

Заключение: ТБ образований орбиты является безопасной манипуляцией, позволяющей получить удовлетворительный для гистологического, цитологического и иммуногистохимического исследования материал при малом количестве осложнений. ТБ может являться альтернативой диагностической орбитотомии и тонкоигольной аспирационной биопсии.

■ Онкогематология

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Авторы: Ю. А. Олейник¹, Л. В. Филатова^{1,2}, И. С. Зюзгин¹, А. С. Артемьева¹, Ю. А. Чудиновских¹, С. А. Шалаев¹, А. Д. Лобанов³, Т. Ю. Семглазова^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 3. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: oleinik_yulia@mail.ru

Цель: Изучение неблагоприятных факторов прогноза у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК).

Материалы и методы: Проанализировано 96 пациентов в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст — 30), прошедших лечение по поводу рецидива или рефрактерного течения лимфомы Ходжкина в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России 2014–2018 гг. В исследуемой группе было 30 мужчин и 66 женщин. По классификации Ann Arbor I–II стадии в дебюте диагностированы у 42 пациентов (44%), III–IV — у 54 (56%). В-симптомы отмечались у 67 пациентов (69%). В первой линии терапии режим ABVD проведен 40 пациентам (41%), BEACOPP — 56 (59%). Первично-рефрактерное течение было отмечено у 46 пациентов (48%), ранний рецидив — у 21 (22%), поздний — у 29 (30%). Множественные рецидивы перед началом противорецидивного курса были у 14 пациентов (15%), более одной линии противорецидивной химиотерапии перед началом ВДХТ с аутоТГСК — у 26 (27%). В результате проведения ВДХТ с аутоТГСК удалось достичь: полный ответ у 74 пациентов (77%), частичный ответ — 5 (5%), прогрессирование — 11 (11%), летальные исходы, связанные с лечением — 6 (7%). Рецидивы в течение 6 месяцев после ВДХТ с аутоТГСК отмечены у 31 пациента (26%).

Результаты: Проанализированы следующие неблагоприятные факторы: пол, стадия, течение заболевания, предлеченность, количество линий противорецидивной терапии перед ВДХТ с аутоТГСК, ответ на лечение после ВДХТ с аутоТГСК. Двухлетняя выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), составила 84%, общая выживаемость (ОВ) — 92%, медиана выживаемости — 31 (0–75) мес. При проведении унивариантного и мультивариантного анализов отмечено статистически значимое снижение 2-летней

Онкогенетика

ВСНЛ и ОВ у пациентов с множественными рецидивами перед началом противорецидивной терапии (92% против 48%, $p=0,00056$) и (95% против 76%, $p=0,0009$), проведение более одной линии противорецидивной терапии (92% против 67%, $p=0,00105$) и (96% против 82%, $p=0,0011$), рецидив в течение 6 месяцев после ВДХТ с аутоТГСК (93% против 0%, $p=0,0001$) и (98% против 73%, $p=0,002$).

Заключение: Изучение неблагоприятных факторов прогноза у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина позволят выделить группу высокого риска для возможности включения новых препаратов в противорецидивную терапию и проведения поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК.

■ Онкогенетика

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ K-RAS И N-RAS У БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Авторы: К. В. Меньшиков, Л. М. Хасаншина, К. Т. Ахматгареева, Н. И. Султанбаева, Ш. И. Мусин, Р. Т. Аюпов, Д. У. Фаттахова, А. В. Султанбаев

Место работы: Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель: Целью нашего исследования было определение частоты KRAS и NRAS мутации у пациентов с метастатическим и распространённым колоректальным раком.

Материалы и методы: В период с 2015 года по 2019 год в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Уфа (РКОД) на молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах KRAS и NRAS были направлены опухолевые ткани 620 пациентов. У всех пациентов на этапе направление биологического материала на исследование был зарегистрирован местно-распространенный или метастатический процесс.

В связи с распространенностью процесса все пациенты до получения результатов молекулярно-генетического тестирования проходили стандартную противоопухолевую лекарственную терапию первой линии по схеме FOLFOX. При выявлении мутаций пациентам к стандартной химиотерапии подключали моноклональное антитело — бевоцизумаб. В зависимости от локализации опухоли, диагнозы расположились следующим образом: рак илеоцекального клапана — у 10 пациентов, рак восходящей ободочной кишки — у 7, рак печеночного изгиба — 2 случая, рак поперечно-ободочной кишки — у 10, рак селезеночного изгиба — 10 случаев, рак нисходящей ободочной кишки — у 10 пациентов, рак сигмы — у 86, рак ректосигмоидного соединения — 20, рак прямой кишки — у 110 пациентов. У двух пациентов наблюдался первичный множественный рак-опухолевое поражение сигмы и ректосигмоидного со-

единения, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. В работе оценивались 266 положительных KRAS/NRAS результатов исследования биопсийного материала у пациентов с ККР, получавших лечение.

Результаты: В 260 случаях определялась мутация в гене KRAS (97,75%). При анализе, у 81 пациента была обнаружена мутация в 12 кодоне G12V (30,45%), G12D — у 75 пациентов (28,19%), G12C — 24 случая выявления (9,02%), G12S — у 17 пациентов (6,39%), G12A — у 16 (6,01%), G12R — у 1 (0,37%). Мутация в 13 кодоне KRAS (G13D), была выявлена у 48 пациентов (18,04%). У 2 пациентов наблюдались комбинации мутаций G12V G12D и G12S G12D. Оба пациента страдают раком прямой кишки. Мутации в гене NRAS наблюдались у 6 пациентов (2,25%).

Заключение: Определение мутаций KRAS и NRAS являются обязательной процедурой перед назначением системного лечения. Наличие данных мутаций указывает на более агрессивное течение ККР. При отсутствии мутации в гене KRAS эффективность лечения и общая выживаемость высока. Статус KRAS и NRAS чрезвычайно важен при назначении анти-EGFR-терапии, поскольку коррелирует с опухолевой резистентностью.

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ PIK3CA У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Авторы: О. Н. Липатов^{1,2}, Н. И. Султанбаева¹, К. В. Меньшиков^{1,2}, А. В. Султанбаев¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа; 2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

Эл. почта: kmenshikov80@bk.ru

Цель: Среди злокачественных опухолей у женщин наиболее высока заболеваемость раком молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире регистрируется около 1 250 000 случаев РМЖ. В Российской Федерации (РФ) в 2018 году РМЖ диагностирован у 70682 женщин, стандартизированный показатель заболеваемости на 100 тысяч женского населения составил 51,63. Однако из числа заболевших на долю умерших за год приходится 5,8% — один из наименьших показателей относительно опухолей других локализаций. PIK3CA мутация — одна из самых частых при РМЖ. Ее встречаемость колеблется от 16,4% до 45,0%. Мутация в гене PIK3CA приводит к потере внешней регуляции PIK3 сигнального пути, при этом последний становится независимо активным, вовлекая в процесс сигнальный путь АКТ, способный запустить механизм канцерогенеза. Целью исследования явилась оценка распространенности мутаций в гене PIK3CA в Республике Башкортостан.

Материалы и методы: В исследования включены больные РМЖ протестированные на мутацию в гене PIK3CA. Исследование на наличие мутации проведено по линии про-

граммы «Совершенствования молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Исследования включали следующие мутации: С420R (экзон 7), Е542К (экзон 9), Е545А (экзон 9), Е545G (экзон 9), Е545K (экзон 9), Q546E (экзон 9), Q546R (экзон 9), Н1047L (экзон 20), Н1047R (экзон 20), Н1047Y (экзон 20) и Е545D (экзон 9). В качестве материала для исследований использовалась опухолевая ткань.

Результаты: Всего протестирована 31 больная с РМЖ. Мутация в гене PIK3CA выявилась у 14 пациенток из них Е542К у 4, Е545К у 5, Н1047R у 4, Н1047L у 1. Полученные результаты совпадают с данными по частоте их выявления, предоставленными другими исследованиями.

Результаты сравнения в группах пациенток с выявленными мутациями в гене PIK3CA и без нее не выявили значимого различия ни в возрасте манифестации заболевания, ни в частоте первичного регионального и отдаленного метастазирования. Однако для определения эффективности гормонотерапии в зависимости от спектра мутаций требуется больший объем выборки в рассматриваемом регионе.

Заключение: PIK3CA мутация, участвующая в механизмах канцерогенеза, является важным предиктором ответа на гормонотерапию и течение РМЖ. Его определение способствует своевременной коррекции тактики лечения и улучшению их результатов. Результаты молекулярно-генетического тестирования показали, что наиболее часто мутации встречаются в 9 и в 20 экзонах гена PIK3CA, 64% и 36% соответственно.

■ Сопроводительная терапия

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ЦИТОСТАТИКОВ БЛОКАТОРАМИ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Авторы: М.С. Некрасов¹, А.А. Кондратенко², А.А. Кокорина^{1,2}, Р.И. Глушаков^{1,2}

Место работы: 1. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Цель: Изучить влияние антагониста глутаматных рецепторов (ГР) мемантина в качестве средства профилактики индуцированной химиотерапией нейротоксичности (ИХТН).

Материалы и методы: Клиническое наблюдение выполнено на когорте онкологических больных (n = 192) в возрасте от 55 до 78 лет со злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных топических локализаций, получающих комбинированную химиотерапию (ХТ) по схеме «пакли-

таксел цисплатин» в индукционном режиме в качестве первичного лечения основного заболевания. Все пациенты получили не менее 6 циклов данной ХТ. Перед началом противоопухолевого лекарственного лечения пациенты были рандомизированно распределены на 2 равные группы, из которых 1 группа получала мемантин в дозировке 5 мг в сутки. Нейротоксичность оценивалась по шкале токсичности CTC-NCI, начиная со 2 цикла ХТ, при этом каждый пациент был осмотрен врачом-неврологом. Медиана наблюдения за пациентами составила 11,5 мес. Случаев отказа от приема мемантина не зарегистрировано. Статистический учет полученных данных проводили с помощью методов описательной статистики. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», Действующими Порядками и Стандартами оказания медицинской помощи.

Результаты: Наиболее частыми жалобами в рамках ИХТН в изучаемой нами когорте были повышенная чувствительность при контакте с холодными предметами, дискомфорт в горле и мышечные судороги. При этом распространенность нейропатии составила 13,5 и 32,3% после 2 цикла ХТ (p < 0,05), 21,9 и 45,8% после 3 цикла ХТ (p < 0,05), 30,2 и 53,1% после 4 цикла ХТ (p < 0,05), 42,7% и 62,5% после 5 цикла ХТ (p < 0,05) и 66,2% и 74,9% после 6 цикла ХТ для 1 и 2 групп соответственно. При этом также отмечалось уменьшение степени тяжести ИХТП: после 6 цикла лечения ИХН 3–4 степени была зарегистрирована у 8,3% и 19,8% среди пациентов 1 и 2 групп соответственно (p < 0,05).

Заключение: Периферическая нейротоксичность ХТ проявляется дистальной и краниальной нейропатией и такими сегментарными вегетативными нарушениями как холинэргический синдром, синдром Рейно, нарушение функции кишечника и мочевого пузыря, нарушением потоотделения, ортостатической гипотензией и др. Блокаторы ГР за счет подавления эйкозотоксичности обладают выраженным нейропротективным эффектом. Также препараты данной фармакологической группы обладают антидепрессивным, противосудорожным, вегетотропным и умеренным противоболевым эффектом. По данным проведенного нами клинического наблюдения назначение мемантина в минимальной терапевтической дозе (5 мг в сутки) способствует профилактике индуцированной ХТ периферической нейротоксичности.

Экспериментальная онкология

■ Экспериментальная онкология

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИММУНОТЕРАПИИ (CAR-T ТЕРАПИИ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Авторы: В.К. Боженко, Я.Ю. Киселева, А.М. Шишкин, Е.Л. Джикия, Т.М. Кулинич

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Эл. почта: vbojenko@mail.ru

Цель: Разработка технологии получения CAR-T-лимфоцитов, генетически модифицированных химерными T-клеточными рецепторами, специфичными к антигенам CA125 и CEA с применением плазмидного вектора. Проведение комплекса доклинических исследований.

Материалы и методы: Мононуклеарные клетки были получены из образцов периферической донорской крови методом лейкофереза, трансфекцию плазмидных конструкций CAR-CA125 или CAR-CEA проводили методом электропорации (Амаха Nucleofector (Lonza)). Исследования эффективности в условиях *in vitro* проведены на CA125 позитивных культурах клеток рака яичника (OVCAR-3, OVKATE) и на CEA позитивных культурах рака толстой кишки (HCT116 и HT29), в качестве контрольных моделей были использованы HEK293 (линия не экспрессирующая CEA) и MCF-7 (не экспрессирующая CA125). Цитотоксические эффекты оценивали методами МТТ-теста, проточной цитофлуориметрии (Cytomix FC 500 (Beckman Coulter) и с использованием динамической системы мониторинга iCelligence. Контролем специфичности являлись ЛАК-клетки (лимфокинактированные киллеры). Исследования эффективности *in vivo* были проведены на моделях опухолей человека (OVCAR-3, HT29), пассируемых на бестимусных мышах. Оценивались параметры роста опухоли и продолжительность жизни животных при введении генно-модифицированных лимфоцитов в дозах 1×10^5 , 5×10^5 и 1×10^6 один раз в неделю. Основные параметры фармакокинетики были исследованы на двух видах животных — мышах и кроликах. Исследования токсичности включали оценку острой, подострой и специфических видов токсичности.

Результаты: Для обеих CAR-T конструкций в исследованиях *in vitro* показана эффективность в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих специфический антиген. Генно-модифицированные лимфоциты вызывали гибель опухолевых клеток в среднем $72,2\% \pm 6,1\%$, преимущественно путем апоптоза ($40,2\% \pm 4,8\%$). Исследования эффективности *in vivo* выявили достоверное торможение роста опухоли и увеличение продолжительности жизни животных при разовых дозах 5×10^5 и 1×10^6 клеток. Исследования фармакокинетики показали, что CAR-T лимфоциты обладают способностью к циркуляции в периферической крови с сохранением в них плазмидной ДНК и продуктов экспрессии (CAR) до 30 суток. Максимальная

концентрация наблюдается в периферической крови. Токсикологические исследования показали, что тестируемые CAR-T при однократном внутривенном и внутрибрюшинном введении в исследуемых эффективных дозах имеют минимальную токсичность.

Заключение: По результатам проведенного комплекса доклинических исследований сделан вывод о безопасности и эффективности разработанной технологии и возможности проведения первой фазы клинических испытаний.

АССОЦИАЦИЯ АМПЛИФИКАЦИЙ 3Q, 5P, 6P, 7Q, 8Q, 9P, 10P, 10Q, 12P, 13Q, 16P, 18Q, 19P СО СМЕРТНОСТЬЮ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ

Авторы: М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков

Место работы: НИИ онкологии «Томский национальный исследовательский медицинский центр», Томск Российской академии наук

Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Цель: Целью настоящего исследования был анализ связи смертности при различных ЗНО и частоты 2-х и более фокальных амплификаций регионов 3q, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 10p, 10q, 12p, 13q, 16p, 18q, 19p по данным проекта TCGA.

Материалы и методы: В работе проанализированы данные ВОЗ по смертности в % от злокачественных новообразований различных локализаций и частота больных с 2 и более изучаемыми амплификациями в опухоли. Опухолевые локализации включали плоскоклеточный рак легкого, аденокарциному желудка, рак прямой кишки, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, аденокарциному толстой кишки, рак пищевода, рак яичников, меланому, плоскоклеточный рак шейки матки, РМЖ, саркому, рак почки, рак тела матки, аденокарциному простаты и рак щитовидной железы. Определяли частоту (%) встречаемости 2 и более амплификаций вышеуказанных регионов. Общее количество пациентов, включенных в анализ — 8356. В анализ включены данные только по солидным опухолям, из которых исключены опухоли мозга (мультиформная глиобластома, глиомы низкой степени) и уротелиальный рак мочевого пузыря, поскольку по этим конкретным локализациям нет данных по смертности, а также локализации, по которым в базе TCGA менее 100 больных.

Результаты: Наибольшая частота больных с 2 и более амплификациями идентифицированных регионов наблюдается при плоскоклеточной раке легкого — 72%, при этой локализации отмечается один из самых высоких уровней смертности — 89%. Наименьшая частота — при раке щитовидной железы, смертность при этой локализации составила 11%. Отмечается высокий уровень корреляции ($R = 0,842$ при высоком уровне статистической значимости $p = 0,000011$) между частотой 2 и более амплификаций идентифицированных регионов в опухоли и смертностью при различных локализациях.

При этом, важно отметить, что при некоторых локализациях частота 2 и более амплификаций идентифицированных регионов в опухоли ниже смертности. Это отмечается для рака легкого, желудка, пищевода, толстой кишки, предстательной железы и опухолей головы и шеи. Это означает, что в процессе лечения происходит стимуляция образования амплификаций, больше чем их элиминация под действием лечения. При других локализациях, таких как РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря и шейки матки, частота 2 и более амплификаций идентифицированных регионов в опухолях значительно выше частоты смертности. Это свидетельствует о том, что в процессе лечения этих локализаций в большей степени происходит элиминация клонов с амплификациями, чем их появление *de novo*.

Заключение: Таким образом, анализ связи частоты 2 и более амплификаций 3q, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 10p, 10q, 12p, 13q, 16p, 18q, 19p со смертностью при различных локализациях показал исключительно высокий уровень корреляции, что свидетельствует об универсальности наличия/отсутствия 2 и более амплификаций идентифицированных регионов как маркера исхода заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У РАЗНЫХ ЛИНИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Авторы: Н.И. Игнатова, И.Н. Дружкова, М.М. Лукина, А.В. Кашина, М.В. Ширманова

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

Эл. почта: n.i.evteeva@gmail.com

Цель: Создание химиорезистентных линий колоректального рака и характеристика изменений, происходящих в клетках на этапах формирования резистентности.

Материалы и методы: В работе использовались две линии колоректального рака человека HT29 и HCT116, отличающиеся по морфологии, выраженности эпителиально-мезенхимального перехода, скорости пролиферации и исходному уровню чувствительности к химиопрепаратам. Химиорезистентные линии получали путем многократного воздействия на клетки малыми дозами препаратов 5-фторурацил и оксалиплатин. Исходные концентрации препаратов составляли 1/10 от предварительно установленной IC50 и увеличивались в процессе культивирования до терапевтических концентраций и выше. Критерием формирования химиорезистентности к какому-либо препарату являлось статистически значимое повышение его ингибирующей дозы IC50 ($p \leq 0,05$) по сравнению с IC50 нерезистентной линии того же пассажа. На этапах формирования резистентности оценивали морфологические изменения, скорость пролиферации, выживаемость. Также оценивали популяцию опухолевых стволовых клеток по экспрессии маркеров CD133, CD44, CD24.

Результаты: Получены резистентные линии колоректального рака HT29_OXO, HT29_5FU, HCT116_OXO и HCT116_5FU. Процесс индуцирования химиорезистентности у клеточных линий занял 5 месяцев (20 недель) для HCT116 и 6 месяцев (24 недели) для HT29. В результате для линии HCT116 при формировании устойчивости к препарату оксалиплатин значение IC50 увеличилось в 25,3 раза ($0,75 \pm 0,16$ до $18,98 \pm 2,75$ мкМ), к препарату 5-фторурацил — в 14 раз ($3,16 \pm 0,14$ до $44,32 \pm 3,56$ мкМ). Для линии HT29 значение IC50 для оксалиплатина увеличилось в 3 раза ($1,97 \pm 0,08$ до $6,07 \pm 0,29$ мкМ), а для 5-фторурацила — в 2,8 раза ($13,92 \pm 2,52$ до $38,89 \pm 7,6$ мкМ).

У линии HCT116 при приобретении устойчивости к оксалиплатину наблюдалось снижение пролиферативной активности, а для 5-фторурацила время удвоения клеток было увеличено относительно контроля. У линии HT29 наблюдалось увеличение времени удвоения числа клеток на первых этапах наблюдения, а в конечной точке значения не отличались от контроля. Оценка перекрестной резистентности к оксалиплатину достоверно показала увеличение чувствительности к оксалиплатину клеток HCT116_5FU ($3,16 \pm 0,14$ vs $2,56 \pm 0,05$ мкМ) и увеличение чувствительности к 5-фторурацилу клеток HCT116_OXO ($0,75 \pm 0,16$ vs $0,40 \pm 0,06$ мкМ). Популяция опухолевых стволовых клеток увеличилась с приобретением линиями резистентности.

Заключение: Индуцирование химиорезистентности в разных линиях колоректального рака ведет к специфическим изменениям для каждой линии и сопровождается изменениями пролиферации и пула опухолевых стволовых клеток. Работа поддержана РФФИ № 18-29-09054.

АНАЛИЗ ТАРГЕТНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПЕПТИДОВ — ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ 6

Авторы: Т.М. Кулинич, А.В. Иванов, А.М. Шишкин, В.К. Боженко

Место работы: ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

Эл. почта: sobral@mail.ru

Цель: Определение противоопухолевых свойств последовательностей, полученных с помощью методов математического моделирования и ингибирующих образование комплекса CDK 6/циклин D.

Материалы и методы: Исследованы показатели цитотоксического и цитостатического воздействия на опухолевые клетки четырех искусственных пептидных конструкций (ИПК). Исследование выполнено *in vitro* на культурах клеток линий опухолей человека: MCF-7, A549, SKOV-3, HCT116. Клетки культивировали в стандартных условиях: 37 °C, 5% CO₂, среда DMEM. Анализ проведен методом проточной цитометрии (Cytomics FC500, BC, США), оценены уровни апоптоза и некроза (Apoptosis Detection Kit, BC, Inc, Франция), уровень Bcl2 (Anti Human Bcl-2 (Caltag Laboratories, США)) и pRb (BD, США). Активность проли-

Экспериментальная онкология

ферации оценивалось в режиме «реального времени» системой RTCA iCELLigence (ACEA Biosciences) и методом проточной цитометрии по анализу фаз клеточного цикла, окраской PI фиксированных образцов.

Результаты: Исследуемые ИПК достоверно ($p < 0,05$) увеличивали уровень апоптоза и некроза в культурах пролиферирующих опухолевых клеток, клеточная гибель возрастала пропорционально концентрации пептидов в дозах от 10 до 40 мкМ, и составляла от $62,4\% \pm 5,8\%$ до $85,3\% \pm 6,7\%$ в зависимости от структуры ИПК и клеточной линии. После 24 часового воздействия на клетки ИПК апоптоз составлял от $29,7\% \pm 3,8\%$ до $76,1\% \pm 8,3\%$, также в образцах наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии Vcl-2. Было обнаружено, что наибольший цитотоксический и проапоптотический эффекты оказывали последовательности ИПК, имеющие в структуре несколько молекул изолейцина.

Анализ антипролиферативных свойств ИПК показал, что при увеличении концентрации пептидов до 20 мкМ наблюдается полная остановка процессов пролиферации, причем большинство клеток находится в G1-фазе клеточного цикла, т. е. блокируется переход G1-S (основная точка воздействия CDK6). Также отмечено снижение экспрессии pRb (в 1,8–2 раза по сравнению с контрольными значениями), что подтверждает специфичность цитостатического воздействия. Т. о. было показано, что пептидные последовательности, полученные с помощью методов математического моделирования, проявляют выраженные свойства ингибиторов CDK6.

Заключение: Разработанные пептидные конструкции оказывают выраженные специфические цитотоксический и цитостатический эффекты на опухолевые клетки и могут являться потенциальными кандидатами для дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00068/20.

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИКОСТНОЙ ИНОКУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ МЫШИ В16/F10 ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Авторы: А. В. Смирнова^{1,2}, П. О. Варакса¹, Е. Ю. Григорьева¹, Ю. С. Лагодзинская¹, Ю. А. Финогенова¹, Е. А. Калабина³, А. А. Липенгольц^{1,4}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логанова» ДЗМ, Москва; 3. ФИБХ им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино; 4. НИЯУ «МИФИ», Москва
Эл. почта: smirn-ova@mail.ru

Введение: Доклинические исследования радиофармацевтических препаратов и методов радиотерапии опухолевых заболеваний требуют создания нового типа моделей *in vivo*.

Перспективным могут стать модели внутрикостного типа инокуляции опухолевой суспензии клеток, охарактеризованных с точки зрения радиочувствительности. Модель такого типа может быть использована и как фантомная, и как модель для оценки биологической эффективности.

Цель исследования: Оценить динамику роста опухолевого узла В16/F10 у мышей С57Bl/6j на 8, 10, 21 и 28 сутки после инокуляции опухолевого материала клеток меланомы мышей В16/F10 в костномозговой канал большой берцовой кости.

Материалы и методы: Наркотизированным мышам линии С57Bl/6j ($n = 24$) в диафиз большой берцовой кости инокулировали культуральную суспензию клеток меланомы В16/F10 в объеме 0,02 мл с 2 тыс. клеток с 30% Матригеля. Динамику роста узла оценивали с 1 до 28 дня методом последовательных измерений в 3 взаимно-перпендикулярных плоскостях: длина, ширина и высота узла. В дальнейшем рассчитывали абсолютный объем опухолевого образования. Контроль метастатических поражений проводили методом компьютерной томографии с последующей верификацией при вскрытии.

Результаты: На пятые сутки после введения узел определялся визуально и формировался под кожей в виде тестоватой структуры с четкой границей между тканями области голени и маклока у 73,3% животных. К 8 суткам узел определялся визуально и пальпаторно у всех 100%. Динамика изменения размера опухолевого узла была определена на 8, 21 и 28 сутки, и была следующей: $191,95 \pm 26,20 \text{ мм}^3$, $661,54 \pm 576,61 \text{ мм}^3$, и $3602,08 \pm 2755,94 \text{ мм}^3$ соответственно. Для определения интенсивности опухолевой прогрессии использовали метод макроскопической оценки состояния трупного материала, который показал: наличие у всех 100% животных метастатических узлов как рядом с опухолью, так на отдалении от нее, поражения легких (100%) и селезенке (23,81%), трупы животных были кахексичными, подкожно-жировая и висцеральная жировая клетчатка полностью отсутствовала. Кости таза у 4,76% мышей не определялись из-за прорастания опухоли в малый таз с последующим лизисом костных структур.

Заключение: Инокуляция клеток хорошо переносилась животными, опухолевые изменения костной структуры были видны к 14 дню, что совпадало с выходом опухолевых масс в мягкие ткани. Методами классической гистологии планируется уточнение динамики роста и развития метастатических узлов в паренхиматозных органах при описанном типе перевивки.

СИНТЕЗ ЦИКЛЕН-ДИОНА

Авторы: Ю. В. Стукалов¹, Н. С. Калыгина¹, А. В. Смирнова^{1,2},
Е. Ю. Григорьева¹, Ю. С. Лагодзинская¹, А. А. Липенгольц^{1,3,4}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва; 3. ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва; 4. ФГАОУ ВО «НИЯУ «МИФИ», Москва

Эл. почта: smirn-ova@mail.ru

Введение: Разработка тераностических препаратов двойного назначения является одним из перспективных направлений создания новых противоопухолевых препаратов. Основой для таких лекарственных средств могут являться дендримеры – шарообразные полимерные структуры размером 5–10 нм. Для синтеза тераностических препаратов на основе дендримеров особый интерес представляет использование циклен-диона (1,4,7,10-тетра-азациклододекан-2,3-дион).

Цель: Синтез циклен-диона.

Материалы и методы: Реактивы квалификации «чда» и «хч», бидистиллированную воду, а также программное обеспечение MarvinSketch фирмы ChemAxon's (свободная лицензия).

Результаты: В процессе исследования важной задачей было определение максимально упрощенного метода и способа получения циклен-диона в количественных объемах. С помощью темплатного синтеза первоначально получали комплекс циклен-диона с хлоридом лантана, затем его переводили в целевой продукт реакцией с бикарбонатом натрия. В результате работы была разработана, апробирована и адаптирована схема синтеза циклен-диона, представленная на рис. Выход на каждой стадии реакции оценивали как «количественный» с высокой степенью чистоты.

Заключение: Разработана и апробирована простая технология синтеза циклен-диона практически с количественным выходом. Данная технология может существенно облегчить процесс синтеза конструкций на основе дендримеров.

МИКРОБИОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Авторы: О. В. Ковалева, П. А. Подлесная, М. А. Рашидова, Д. В. Самойлова, В. В. Мочальникова, А. Н. Грачев

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

Эл. почта: ovkovaeva@gmail.com

Цель: Целью данной работы является изучение прогностической значимости общей бактериальной нагрузки опухолей легкого в зависимости от фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолей НМРЛ.

Материалы и методы: В данное исследование были включены 89 пациентов оперированных по поводу НМРЛ в ФГБУ

«НМИЦ онкологии имени НН Блохина». Исследование фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы проводилось методом иммуногистохимии с использованием антител к маркерам макрофагов (CD163, iNOS) и Т-клеток (CD3, CD8 и FOXP3).

Оценку общей бактериальной нагрузки опухолей проводили по уровню экспрессии ген 16S рРНК методом ПЦР в режиме реального времени на образцах тотальной ДНК, выделенной из парафиновых блоков. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи логарифмического рангового критерия.

Результаты: Мы показали, что повышенная экспрессия iNOS опухолевыми клетками может являться благоприятным прогностическим фактором, однако эта тенденция не достигла статистической достоверности ($p = 0,0624$). Общая бактериальная нагрузка, как и количество FOXP3 положительных клеток в опухоли по нашим данным не являются прогностическими маркерами и не влияют на общую выживаемость пациентов. Далее мы провели анализ выживаемости в зависимости от экспрессии исследуемых маркеров совместно с общей бактериальной нагрузкой. Мы впервые показали, что высокая экспрессия iNOS в совокупности с повышенной бактериальной нагрузкой является маркером хорошего прогноза по сравнению с группой пациентов с высокой бактериальной нагрузкой и низкой экспрессией iNOS (HR 0,1824 (0,05563–0,5983); $p = 0,0123$). Интересно отметить, что в группе случаев с низкой бактериальной нагрузкой уровень экспрессии iNOS не является прогностически значимым.

Также мы впервые показали, что высокая бактериальная нагрузка опухолей с иммуносупрессией (большим количеством регуляторных (FOXP3) Т-клеток) является маркером плохого прогноза при НМРЛ по сравнению с группой с высоким содержанием бактерий и низким содержанием FOXP3 (HR 4,651 (1,362–15,88); $p = 0,0116$). Также, как и в случае с iNOS, FOXP3 является прогностическим маркером только для группы пациентов с высокой бактериальной нагрузкой.

Заключение: В целом в результате проведенных исследований мы показали, что высокая бактериальная нагрузка опухоли может являться как плохим, так и хорошим прогностическим фактором в зависимости от фенотипа опухолевой стромы и состояния противоопухолевого иммунитета. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-09069.

Экспериментальная онкология

**ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ
N-ДЕЦИЛТРОПИНА НА МОДЕЛИ
АСЦИТНОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Авторы: М. С. Некрасов¹, В. Е. Гмиро², А. А. Кондратенко^{1,3}, М. О. Соколова³, А. Л. Семёнов⁴, Р. И. Глушаков³

Место работы: 1. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Институт экспериментальной медицины СЗО РАН, Санкт-Петербург; 3. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; 4. ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Цель: В эксперименте определить наличие противоопухолевой активности блокатора ГР N-децилропин хлорида (субстанция ИЭМ — 1460), являющегося блокатором AMPA-ГР и агонистом полиаминного сайта NMDA-ГР на модели асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей.

Материалы и методы: Экспериментальное исследование проведено на 80 половозрелых лабораторных животных — самках беспородных мышей. Опухолевую культуру из коллекции опухолевых штаммов НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова Минздрава РФ (2 пассаж,) трансплантировали лабораторным животным по стандартной методике (интродукция интраперитонеально, разведение суспензии выполнялось до концентрации 30×10^6 в 0,2 мл). После трансплантации опухолевой культуры лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы по 20 животных в каждой: 1 группа получала N-децилропин хлорида 2 мг/100 г 1 раз в сутки, 2 группа однократную внутривентральную инъекцию цисплатина в дозе 15 мг/100 г, 3 группа получала цисплатин и N-децилропин хлорида вместе как 1 и 2 группа, 4 группа являлась сравнением. Исследуемая субстанция вводилась растворенной в желатиновом геле интрагастрально с помощью атравматичного зонда.

Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием показателей медианы продолжительности жизни в группах с помощью непараметрического критерия U (Манна–Уитни), кривых выживаемости — по тесту Мантела–Кокса. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом.

Результаты: Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составили 14,65 (95% ДИ 13,86–16,54), 15,25 (95% ДИ 14,19–17,51), 17,6 (95% ДИ 15,28–19,56) и 9,55 (95% ДИ 8,43–12,46) дней для 1, 2, 3 и группы срав-

нения соответственно. Отмечалось увеличение продолжительности жизни составило 53,4% (t-критерий = 5,3; $p < 0,05$), 59,7 (t-критерий = 6,5; $p < 0,05$), 84,3 (0,83%; t-критерий = 10,9; $p < 0,01$) в 1, 2 и 3 группах.

Заключение: Таким образом, индукция сочетания блокатора ГР с цисплатин оказывает положительное влияние на течение асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей в эксперименте.

**ОНКОПАТОЛОГИЯ И ГИПЕРТИРЕОЗ: ЕСТЬ
ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?**

Авторы: П. Д. Симонян

Место работы: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Эл. почта: Plo_simonyan@mail.ru

Цель: В эксперименте на модели перевиваемой асцитной опухоли Эрлиха изучить влияние медикаментозно-индуцированного гипотиреоза и гипертиреоза на продолжительность жизни лабораторных животных.

Материалы и методы: Проводили эксперимент на трех группах лабораторных животных, каждая из которых включала 40 самок беспородных мышей. Животным первой и второй группы была воссоздана модель медикаментозно-индуцированного гипотиреоза и гипертиреоза, а третья являлась группой сравнения.

Результаты: Проведена оценка влияния медикаментозно-индуцированного гипотиреоза и гипертиреоза на продолжительность жизни беспородных мышей на модели опухолевого процесса, индуцированного внутривентральным введением культуры опухолевых клеток, в правый бок. Развитие опухолевого процесса в эксперименте сопровождалось у лабораторных животных появлением опухоли на месте пересадки опухолевой культуры. Различия визуально определялись, начиная с 5 дня после инокуляции. В ходе экспериментального наблюдения отмечалось увеличение продолжительности жизни лабораторных животных в группе гипотиреоза и, наоборот, уменьшение данного параметра в группе гипертиреоза. Состояние гипертиреоза привело к снижению продолжительности жизни на 30,0% в сравнении с контрольной группой. А состояние гипотиреоза по отношению к контрольной группе показало увеличение продолжительности жизни до 25,0%. При сравнении значений в «противоположных» группах гипотиреоза и гипертиреоза отмечались достоверные различия в показателях медианы продолжительности жизни.

Заключение: Индукция гипотиреоза введением пропилтиоурацила достоверно увеличивает продолжительность жизни лабораторных животных с перевиваемой асцитной опухолью Эрлиха в среднем на 83,3%, $p = 0,02$.

L-тироксин приводит к сокращению продолжительности жизни мышей с перевиваемой опухолью Эрлиха (сокращение в среднем на 27,1%, $p = 0,26$).

Достоверное увеличение продолжительности жизни животных перевитым опухолью Эрлиха и пропилтиоурацил-индуцированным гипотиреозом подтверждает данные других авторов, полученные на других моделях экспериментального опухолевого процесса. Наше исследование на модели перевитого опухоли Эрлиха подтверждает роль избыточных или недостаточных концентраций тиреоидных гормонов в регуляции опухолевого роста. Изучение тиреоидного статуса путем определения уровней тиреотропного гормона и свободного тироксина у онкологических больных с целью прогнозирования пятилетней выживаемости и оценки ответа на терапию.

Вопрос индукции управляемого гипотиреоза как компонента противоопухолевой терапии в настоящее время требует накопления знаний в сфере качества жизни онкологического пациента с измененным тиреоидным статусом, уточнения профиля безопасности тиреостатиков и этического одобрения. Если отсутствие кумулятивного действия от сочетания пропилтиоурацила с противоопухолевыми агентами будет иметь место в клинических исследованиях, то создаются предпосылки для использования индукции гипотиреоза в качестве паллиативной терапии злокачественных новообразований.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ N-ДЕЦИЛТРОПИНА НА МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Авторы: М. С. Некрасов¹, В. Е. Гмиро², А. А. Кондратенко^{1,3}, М. О. Соколова³, А. Л. Семёнов⁴, Р. И. Глушаков^{1,3}

Место работы: 1. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Институт экспериментальной медицины СЗО РАН, Санкт-Петербург; 3. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; 4. ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Цель: В эксперименте на модели асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей определить наличие противоопухолевой активности N-децилропин хлорида (субстанция ИЭМ-1460), являющегося блокатором AMPA-глутаматных рецепторов (ГР) и агонистом полиаминного сайта NMDA-ГР.

Материалы и методы: Экспериментальное исследование проведено на 80 половозрелых лабораторных животных — самках беспородных мышей. Опухолевую культуру из коллекции опухолевых штаммов НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова Минздрава РФ (2 пассаж,) трансплантировали лабораторным животным по стандартной методике (интروперитенеально, разведение суспензии выполнялось до концентрации 30×10^6 в 0,2 мл).

После трансплантации опухолевой культуры лабораторные животные были рандомизированно распределены

на 4 равные группы по 20 животных в каждой: 1 группа получала N-децилропин хлорида 2 мг/100 г 1 раз в сутки, 2 группа однократную внутривентральную инъекцию цисплатина в дозе 15 мг/100 г, 3 группа получала цисплатин и N-децилропин хлорида вместе как 1 и 2 группа, 4 группа являлась сравнением. Исследуемая субстанция вводилась растворенной в желатиновом геле интрагастрально с помощью атравматического зонда.

Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием показателей медианы продолжительности жизни в группах с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости — по тесту Мантела-Кокса. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом.

Результаты: Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составили 14,65 (95% ДИ 13,86–16,54), 15,25 (95% ДИ 14,19–17,51), 17,6 (95% ДИ 15,28–19,56) и 9,55 (95% ДИ 8,43–12,46) дней для 1, 2, 3 и группы сравнения соответственно. Отмечалось увеличение продолжительности жизни составило 53,4% (t-критерий = 5,3; $p < 0,05$), 59,7 (t-критерий = 6,5; $p < 0,05$), 84,3 (0,83%; t-критерий = 10,9; $p < 0,01$) в 1, 2 и 3 группах.

Заключение: В злокачественно клетках, в отличие от нормальных, наблюдается возникновение и резкий рост глутаматных рецепторов, при этом в процессе опухолевого роста формируется пул опухолевых клеток, характеризующийся интенсивной экспрессией как NMDA-, так и AMPA-ГР. По данным выполненного эксперимента сочетание блокатора ГР с цисплатином оказывает положительное влияние на течение асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ИНТРАДЕРМАЛЬНОГО АНАЛИЗА В ДЕРМАТООНКОЛОГИИ

Авторы: М. Ю. Мяснянкин

Место работы: Лечебно-диагностический центр «Медика», Санкт-Петербург

Эл. почта: oncologmisha@gmail.com

Цель: Выявление СИА-скопических особенностей сложных для своевременного выявления таких патологий, как меланома *in situ*, диспластический невус, подногтевые образования, позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.

Экспериментальная онкология

Материалы и методы: В исследование включены 56 пациентов (35 женщин и 21 мужчина) с пигментными образованиями кожи ($n = 44$) и с изменениями ногтевого ложа ($n = 12$). Средний возраст пациентов составлял $48 \pm 3,1$ год. Всем пациентам выполнялась СИА-скопия на дооперационном этапе. Данные фиксировались в табличном формате с последующим гистологическим исследованием операционного (биопсийного) материала.

В процессе СИА-скопии с последующей компьютерной обработкой аппарат для СИА-скопии формирует изображения, которые называются СИА-сканы распределения общего меланина в новообразовании, дермального меланина, СИА-скан гемоглобина, СИА-скан коллагена. Получаемые в ходе исследования изображения дают ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм.

Результаты: При анализе заключений патоморфологического исследования получены следующие результаты, которые напрямую коррелируют с выявленными особенностями СИА-сканов: 22 — меланомы кожи, 8 — меланомы кожи *in situ*, 14 — диспластических невуса, 6 — подногтевых меланомы, 6 — онихомикоза, паронихии. При СИА-скопии пигментного образования кожи (меланомы *in situ*): СИА-скан 1 — атипичная ассиметричная пигментная нерегулярная сеть, нерегулярные бесструктурные участки в пределах новообразования, край новообразования по типу «изъеденного молью».

СИА-скан 2 — неравномерная пигментация, ассиметрично расположенный участок черной окраски. СИА-скан 3 — ассиметричные очаги зеленого цвета. Дермальный меланина ассиметрично распределен. СИА-скан 4 — ассиметрично расположенные очаги белого цвета, окруженные интенсивно окрашенными участками красно-розового оттенка. Кровеносные сосуды вытесняются из папиллярного слоя дермы. СИА-скан 5 — бесцветные бесструктурные участки в местах локализации дермального меланина. В свою очередь диспластические невусы не имеют характерного распределения дермального меланина, как это при СИА-скане 3.

При СИА-скопии подногтевых образований (подногтевая меланомы): СИА-скан 1 — атипичная пигментные неравномерные разной толщины полосы, коричневый фон, нерегулярные бесструктурные участки в пределах новообразования, ширина полосы линий у дистального ногтевого валика больше, чем у проксимального валика. СИА-скан 2 — неравномерная пигментация, ассиметрично расположенные непараллельные полосы черной окраски. СИА-скан 3 — диффузно расположенные в пределах новообразования продольный очаг зеленого, синего цветов. Ассиметрично расположенный отдельный полихромный очаг.

Цвет в очагах варьирует от зеленого до бирюзового, синего и центрально расположенного — фиолетового оттенков. Ассиметрия дермального меланина. СИА-скан 4 — редкие нерегулярные бесструктурные участки — сосуды вытиснутые опухолью, светло-розовый оттенок в пределах ново-

образования. СИА-скан 5 — бесцветные бесструктурные участки в местах локализации меланина, очаг неправильных очертаний более светлого оттенка.

Заключение: 1. Приведенный опыт СИА-скопии в диагностике подногтевых образований открывает новые возможности в связи с тем, что СИА-сканы с подногтевой пластиной и нативная картина не отличаются по диагностической ценности. 2. Весьма значима СИА-скопия при постановке такого сложного диагноза как меланомы *in situ*, который требует незамедлительного хирургического лечения, и диспластического невуса кожи, в случае которого допустимо наблюдение. 3. Продемонстрированный клинический опыт показывает высокую прогностическую значимость СИА-скопии в дифференциальной диагностике подногтевых злокачественных образований с доброкачественной и инфекционной природой поражения ногтевого ложа. 4. Внедрение СИА-скопии имеет большое будущее в качестве скрининга, выявления опухолей кожи и меланомы.

ГАЛЕКТИНЫ-1, 3 КАК ФАКТОРЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Авторы: В. С. Полетика¹, Ю. В. Колобовникова¹, О. И. Уразова¹, О. А. Васильева¹, А. И. Дмитриева², К. И. Янкович², В. В. Новицкий¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; 2. Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск

Эл. почта: vpoletika@yandex.ru

Цель: Установить особенности субпопуляционного состава и цитокин-секреторной активности Т-лимфоцитов крови (Th1, Th17 и Treg) во взаимосвязи с концентрацией галектина-1 и галектина-3 в плазме крови у больных раком толстого кишечника.

Материалы и методы: В исследование были включены 26 пациентов с диагнозом рака толстого кишечника проходивших лечение в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». В группу контроля вошли 17 здоровых доноров. Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, плазма крови и супернатанты суспензионной культуры мононуклеарных лейкоцитов.

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител, меченых флуоресцентными метками (PerCP-Cy5.5, Alexa Fluor 488, PE, APC; BD Biosciences, США; RnD Systems, США). Содержание галектина-1 и галектина-3 (в плазме крови) и IFN γ , IL-17A и TGF β 1 (в супернатантах культуры мононуклеарных лейкоцитов *in vitro*) измеряли методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: У больных раком толстого кишечника установлено значимое увеличение концентрации галектина-1 и галектина-3 в плазме крови по сравнению со значениями соответствующих показателей у здоровых доноров.

«По результатам проточной цитометрии, содержание CD4 T-bet Th1-лимфоцитов, CD4 RORC2 Th17-лимфоцитов в крови и секреция IL-17 *in vitro* у пациентов оказались ниже, чем в контрольной группе. При этом относительное количество CD4 FoxP3 Treg-клеток в крови и базальная секреция Treg-маркерного цитокина TGFβ1 *in vitro*, напротив, были повышены. Плазменная концентрация галектинов-1, 3 отрицательно коррелировала с содержанием Th1-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов в крови и секрецией IL-17 лимфоцитами *in vitro*. С другой стороны, выявлены положительные ассоциации между уровнем галектинов 1 и 3 и содержанием CD4 FoxP3 Treg клеток в крови и секрецией TGFβ1 мононуклеарными лейкоцитами *in vitro*.

Заключение: При раке толстого кишечника повышенный уровень галектинов 1 и 3 в крови сопряжен с количественным дефицитом и угнетением секреторной активности эффекторных Т-лимфоцитов, и, напротив, активацией иммуносупрессорных функций регуляторных Т-клеток. Полученные результаты указывают на негативную роль галектина-1 и галектина-3 в механизмах регуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника. Работа поддержана грантом Президента РФ (МД-2788.2019.7).

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ПРИ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ БЕЛКОВЫХ МАРКЁРОВ В ТКАНИ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Авторы: А. А. Башарина¹, Е. А. Рукавишников^{1,2}, Е. А. Богуш^{1,3}, Н. О. Вихлянцева¹, А. Б. Равчеева¹, С. Д. Коломийцев¹, Т. А. Богуш¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; 3. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Эл. почта: Tatbogush@mail.ru

Цель: Аналитическая валидация ранее разработанного авторами иммунофлуоресцентного метода с использованием проточной цитометрии для изучения опухолевых маркёров в ткани солидных новообразований.

Материалы и методы: Валидация метода проведена при количественной оценке экспрессии белка βIII-тубулина (TUBB3) в суспензиях клеток немелкоклеточного рака легкого, полученных из хирургических образцов опухоли. Для иммунофлуоресцентного окрашивания использовали первичные моноклональные антитела к TUBB3 (ab7751) и вторичные антитела, конъюгированные с красителем DyLight650 (ab98729). Измерение флуоресценции проводили на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter).

Уровень экспрессии TUBB3 (%) — количество специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами). Вычисление проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Все эксперименты выполнены одним исследователем на одном и том же оборудовании.

Результаты: Проведен анализ двух валидационных параметров: сходимости результатов и временной стабильности иммунофлуоресцентной окраски.

Сходимость — это оценка воспроизводимости результатов, полученных при многократном анализе одного и того же образца в одинаковых условиях. Оценка сходимости проведена на трёх образцах опухолей разных больных при трёх повторных измерениях экспрессии TUBB3 в каждом образце в двух повторах опыта с интервалом 24 ч. Измерение флуоресценции проведено в течение 1 ч после окрашивания. Для статистического анализа полученных результатов использован коэффициент вариации (CV, %), рассчитанный как отношение среднеквадратического отклонения уровня TUBB3 к его среднему значению.

Для всех образцов опухолей коэффициенты вариации и их средние значения не превысили 20%, что, согласно рекомендациям по аналитической валидации методов, позволяет считать результаты метода сходимыми.

Оценка временной стабильности окраски проведена на трёх образцах опухолей при трёх повторных измерениях уровня TUBB3 в каждом образце в одном повторе опыта: сразу после завершения окрашивания (в течение 1 ч), а также через 6 и 24 ч. Для статистического анализа полученных данных использован коэффициент вариации (CV, %) между начальным уровнем экспрессии TUBB3 (в течение 1 ч после завершения окрашивания) и последующими временными точками анализа — 6 и 24 ч.

Средние коэффициенты вариации уровня экспрессии TUBB3 в опухолевых клетках через 6 и 24 ч после завершения окрашивания относительно исходных показателей (в течение 1 ч после окрашивания) составили 7,6% и 9,1%, соответственно. При таких коэффициентах вариации иммунофлуоресцентная окраска является стабильной.

Заключение: Показана сходимость и временная стабильность результатов количественной оценки экспрессии TUBB3 в ткани солидных опухолей при использовании разработанного авторами метода иммунофлуоресцентного окрашивания, ассоциированного с проточной цитометрией.

■ Морфология опухолей

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Авторы: Л.Е. Синянский, С.В. Вторушин, С.Г. Афанасьев, С.С. Наумов

Место работы: 1. НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; 2. Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Эл. почта: dr.sinyanskii@gmail.com

Цель: Изучить клинико-морфологические особенности аденокарциномы толстой кишки в зависимости от экспрессии белков-регуляторов аутофагии, апоптоза и пролиферативной активности в опухоли.

Материалы и методы: В исследование были включены 100 пациентов с раком толстой кишки T1–4bN0–2bM0, находящихся на лечении в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Критерием включения в исследование явился гистологически подтвержденный рак толстой кишки. В качестве критериев исключения учитывалась IV стадия заболевания, предоперационное лечение. Средний возраст больных составил $61,7 \pm 10,1$ лет. Включенные в исследование пациенты распределялись по полу следующим образом: 49 пациентов — мужчины (средний возраст $63,4 \pm 10,6$ лет) и 51 — женщины (средний возраст $62,1 \pm 1,8$).

Распространенность онкологического заболевания определялась согласно международной классификации TNM (7 издание). У 10 (10%) пациентов была установлена I стадия заболевания, у 18 (18%) — IIA стадия, у 14 (14%) — IIB стадия, у 13 (13%) — IIC стадия, у 7 (7%) — IIIA стадия, у 35 (35%) — IIIB стадия и у 3 (3%) — IIIC стадия. Хирургическое лечение было выполнено всем пациентам в объеме гемиколонэктомии или резекции кишки. В послеоперационном периоде 46 пациентов получили по показаниям различные варианты адъювантного лечения, в соответствии с клиническими рекомендациями. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Исследование проводилось с помощью светового микроскопа фирмы AxioScore A1 Carl Zeiss). Учитывалась макроскопическая форма опухоли, глубина ее прорастания, края резекции, проводилось исследование всех лимфатических узлов на предмет метастатического поражения. Диагноз устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта» (ВОЗ, 2010).

Определялась принадлежность опухоли к гистологическому типу. У 87 (87%) больных опухоль была неспецифической аденокарциномой толстой кишки различной степени дифференцировки, у 13 (13%) пациентов — муцинозная

аденокарцинома. Изучение различных молекулярных параметров рака толстой кишки проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани иммуногистохимическим способом. Исследование выполнялось по стандартной методике на автоматическом иммуногистостейнере Bond MAX (Leica Biosystem). При исследовании применяли следующие антитела к Ki-67 (Clone SP6, RTU), к онкопротеину p53 (Clone CM1, 1:150), к Bcl-2 (Clone Bcl2/100/D5, рабочее 1:80), Anti-Beclin 1 antibody, (кроличьи поликлональные, рабочее p 1:100), Rabbit Anti-human m-TOR Polyclonal (кроличьи поликлональные, 1:100). Анализ полученных данных проводился методами описательной статистики, дисперсионного анализа, непараметрического критерия χ^2 с использованием пакета программ Statistica 10.0. Различия между исследуемыми признаками считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты: На первом этапе исследования был проведен анализ частоты встречаемости и особенностей экспрессии молекулярных маркеров в зависимости от ряда клинико-морфологических параметров. Было показано, что экспрессия всех изученных белков в опухоли существенно не зависела от возраста и пола пациентов, гистологического типа новообразования. При дальнейшем анализе пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от локализации опухоли в правой или левой половине толстой кишки: у 28 больных опухоль диагностирована в правой половине, а у 72 пациентов — в левых отделах толстой кишки. При оценке связи процента, наличия и уровня экспрессии белка регулятора аутофагии m-TOR значимых отличий в опухолях правой и левой половины толстой кишки обнаружено не было ($F = 0,96$, $p = 0,34$; $\chi^2 = 0,33$, $p = 0,58$; $\chi^2 = 2,64$, $p = 0,25$, соответственно). Однако анализ частоты экспрессии Beclin-1 в зависимости от локализации новообразования показал статистически значимые отличия.

Так, в подгруппе больных с наличием опухоли в правой половине толстой кишки позитивная экспрессия Beclin-1 обнаруживалась в 94% случаев, в то время как при опухолях левой половины она составила 76% ($\chi^2 = 4,78$, $p = 0,04$). Процент и уровень экспрессии белка Beclin-1 в опухоли не отличался в группах с локализацией опухоли в правой и левой половине толстой кишки ($F = 0,85$, $p = 0,36$ и $\chi^2 = 0,5$, $p = 0,87$, соответственно). Важно отметить, что уровень экспрессии белков аутофагии существенно отличался при разной степени дифференцировки аденокарциномы толстой кишки. Наименьший процент экспрессии Beclin-1 и m-TOR наблюдался в низкодифференцированных карциномах ($p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно). Зависимости между уровнями экспрессии Beclin-1 и m-TOR и глубиной инвазии опухоли обнаружено не было ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,07$ и $\chi^2 = 0,6$, $p = 0,7$ соответственно). Также не было обнаружено связи между уровнем экспрессии протеина p53 и антиапоптотического белка Bcl-2 и глубиной инвазии опухоли ($\chi^2 = 1,3$, $p = 0,39$ и $\chi^2 = 2,18$; $p = 0,39$, соответственно). Однако уровень пролиферативной активности в опухолевых клетках был сопряжен с глубиной инвазии опухолью. В тех случаях,

когда регистрировалась высокая пролиферация (индекс Ki-67 > 70%) инвазия ограничивалась мышечным слоем. При снижении пролиферативной активности чаще отмечено распространение опухоли за пределы мышечного слоя стенки кишки ($p=0,001$). Наличие некроза в опухоли, как известно неблагоприятного прогностического признака, было сопряжено с высокими уровнями экспрессии белка аутофагии m-TOR ($\chi^2=9,26$, $p=0,009$), онкопротеина p53 ($\chi^2=6,3$, $p=0,04$) и высоким уровнем пролиферативной активности ($F=4,5$, $p=0,043$). Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным фактором прогноза при раке толстой кишки. В связи с чем представляло интерес проанализировать изучаемые молекулярные паттерны в опухоли с частотой развития данной формы опухолевой прогрессии. Согласно нашим данным индекс пролиферативной активности был сопряжен с частотой лимфогенного метастазирования. Так, в диапазоне уровня пролиферации от 35 до 70% (процент позитивно окрашенных опухолевых клеток) наблюдалась большая частота опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов ($p=0,003$). Снижение уровня экспрессии в опухоли m-TOR было связано с развитием метастазов в лимфатических узлах ($p=0,03$), в то время как уровень экспрессии Beclin-1 существенно не различался в группах больных с наличием (N) и отсутствием регионарных метастазов (N -).

Заключение: Результаты проведенного исследования отчетливо показывают связь изученных молекулярных параметров аутофагии, апоптоза, пролиферативной активности клеток аденокарцином толстой кишки с клиническими и морфологическими параметрами новообразования. Ряд изученных маркеров имеет отличия в опухолях правой и левой половины толстой кишки, сопряженность со степенью дифференцировки, глубиной инвазии в стенке кишки, наличием некроза опухоли. Полученные данные свидетельствуют, что снижение экспрессии белков-регуляторов аутофагии и уровень пролиферации в опухоли сопряжены с частотой лимфогенной диссеминации.

УРОВЕНЬ ЦОК И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ НЕКОТОРЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Авторы: И.А. Круглова¹, А.Н. Денисенко¹, О.В. Уткин², С.В. Зиновьев³

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний Новгород; 2. ФБУН Нижегородский научный исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород; 3. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Установить наличие связи между уровнем ЦОК в периферической крови пациентов с онкологическим процессом и морфологической формой опухоли.

Материалы и методы: Объектом исследования являлась периферическая кровь 41 пациента с верифицированным онкологическим процессом различной локализации IIb–IV стадии. Кровь забиралась в объеме 6,0 мл в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта цитрат натрия (3,2%). Выделение ЦОК выполнено при центрифугировании в градиенте плотности при ускорении не более 800 g в течении 10 минут. Из полученного материала приготовлено по 2 цитологических препарата с использованием цитоцентрифуги Hospitex diagnostics (Италия) и окрашенных по Романовскому. Подсчет ЦОК проводился на светооптическом уровне с использованием микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Конечным результатом считалось общее количество выявленных клеток. Контрольной группой были образцы периферической крови 10 пациентов без онкологического процесса.

Результаты: В общем количестве образцов ЦОК были выявлены в 46,3% случаев (19 образцов) в количестве 1–14 клеток.

В морфологической структуре первичных опухолей по результатам гистологического исследования образцы разделились следующим образом: плоскоклеточный рак — 6, аденокарцинома — 19, уротелиальная карцинома — 14, GIST желудка — 1, мезотелиома плевры — 1. Анализ подсчета ЦОК при различных морфологических формах опухоли показал, что при плоскоклеточном раке выявилось 4–10 клеток (4–6 кл. при III ст., 7–10 кл. при IV ст.), при аденокарциноме от 1 до 6 клеток (1–3 кл. при III ст., 4–6 кл. при IV ст.), при уротелиальной карциноме от 2 до 14 клеток (2–4 кл. при II ст., 7–14 кл. при III ст.). В образцах крови пациентов с GIST и мезотелиомой ЦОК обнаружены не были.

В образцах крови контрольных пациентов ЦОК так же не обнаружены.

Заключение: Уровень ЦОК в периферической крови пациентов с онкологическим процессом имеет различия в зависимости от морфологической формы опухоли, что требует дальнейшего изучения. Наибольшее количество ЦОК в нашем исследовании выявлено при переходной-клеточной (уротелиальной) морфологической форме рака.

Детская онкология

■ Детская онкология

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Авторы: А. В. Попа¹, Е. С. Беляева², Г. Л. Менткевич³, М. Ю. Рыков⁴

Место работы: 1. РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 3. Клиника «Нейровита», Москва; 4. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Оценить результаты лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы: С апреля 2003 г. по 2019 г. включено в исследование 134 ребенка (69 мальчиков и 65 девочек) в возрасте от 3 до 18 лет ($12,5 \pm 2,3$) с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. После стадирования у 42 (31,3%) детей была диагностирована II стадия с большой опухолевой массой, III стадия — у 28 (20,9%) больных, а IV — у 64 (47,8%) пациентов.

Индуктивное лечение состояло из 4 курсов химиотерапии интенсифицированного BEACOPP (escBEACOPP). Консолидирующая терапия была различной для мальчиков и девочек и зависела от ответа на терапию индукции. Девочки с хорошим ответом на лечение (ПЭ, ЧЭ1–70% сокращения объема опухоли) получали 4 курса COPP/ABV без проведения лучевой терапии. Мальчики с ПЭ и ЧЭ1 получали 2 курса ABVD с последующей лучевой терапией на зоны поражения СОД 20 Гр.

Результаты: Полный ответ после 4 курсов индукции escBEACOPP был получен у 43 (32,1%) пациентов, ЧЭ1 — у 73 (54,5%) больных, ЧЭ2 — у 16 (12,9%) детей, стабилизация болезни — у 2 детей. Безрецидивная выживаемость составила $92,2 \pm 2,4\%$, бессобытийная выживаемость — $90,7 \pm 2,6\%$ и общая выживаемость — $97,7 \pm 1,3\%$. Из 47 девочек, которым не была проведена лучевая терапия, у 5 в дальнейшем развился рецидив заболевания, все они в настоящее время находятся во второй полной ремиссии. Несмотря на выраженную гематологическую токсичность (IV степень у 46,5% больных) один ребенок умер от сепсиса и у одного отмечался мукозид III ст. Другой токсичности отмечено не было.

Заключение: Результаты лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (II с большой опухолевой массой, III и IV стадии) все еще неудовлетворительные. Более интенсивная химиотерапия может повысить выживаемость этой группы больных.

Лечение детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина по протоколу LX-2007 НИИ ДОГ, основанным на escBEACOPP, показало высокую его эффективность и относительно приемлемую токсичность. Более того, благодаря более удалось избежать лучевой терапии у 47 девочек,

что, возможно, в будущем сократит вероятность развития опухоли грудных желез у этой группы больных.

■ Лучевая терапия

ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА
ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Авторы: Т. М. Шарабура^{1,2}, И. И. Алиева¹, И. М. Топеха¹, К. В. Шелехова¹, Т. Н. Бочкарева²

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Эл. почта: tatyana1612@yandex.ru

Цель исследования заключалась в оценке лечебного патоморфоза после неоадъювантной лучевой терапии рака прямой кишки.

Материалы и методы: В исследование включено 49 пациентов раком прямой кишки II–III стадии. Медиана возраста составила 71 год. Неоадъювантная лучевая терапия проводилась коротким курсом в режиме гипофракционирования или пролонгированным курсом в традиционном режиме с химиотерапией (ХЛТ) или без. Короткий курс в дозе 25 Гр за 5 фракций в течение 5 дней с отсроченной операцией проведен 6 пациентам. 43 пациентам проведен пролонгированный курс лучевой терапии с медианой дозы 50 Гр. 33 пациента одновременно с пролонгированным облучением получали капецитабин в дозе 1650 мг/м² в день. Операция выполнялась в сроки от 6 до 21 недели, медиана времени до операции составила 11,5 недель.

Результаты: Клинический патоморфоз оценивался на основании ректального обследования и МРТ. Гистологическая оценка степени повреждения опухоли выполнялась по пятибальной системе О. Dworak. Отсутствовали признаки регресса опухоли (Grade 0) в 4 случаях, в том числе у одного пациента после короткого курса и у трех пациентов — после пролонгированного курса облучения. В 34 (69%) случаях получен частичный ответ (Grade 1–3) и в 11 (22%) случаях — полный ответ (Grade 4). Из 6 пациентов, получивших короткий курс облучения, полный ответ зафиксирован в 1 (17%) случае.

После пролонгированного курса облучения полный ответ получен в 23%. Все случаи полного ответа были после ХЛТ: 10 из 33 (30%). Продолжительность интервала до операции до 8 недель, от 8 до 12 недель и более 12 недель, степень дифференцировки опухоли и распространенность опухоли (Т) не оказали значимого влияния на выраженность лечебного патоморфоза. Вместе с тем полный ответ был

отмечен у 3 из 7 пациентов с опухолью T4. У двух пациентов с расположением опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки полный клинический и патоморфологический ответ позволил отказаться от операции.

Заключение: Пролонгированный курс ХЛТ является эффективным методом неоадьювантной терапии рака прямой кишки, позволяющий в 30% получить полный ответ и выполнить сфинктеросохраняющую операцию или отказаться от операции. Короткий курс облучения может быть альтернативой в тех случаях, когда невозможно пролонгированное лечение.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ «ГАММА-НОЖ» КАК АЛЬТЕРНАТИВА ЭНУКЛЕАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ «БОЛЬШИХ» УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ

Авторы: А.А. Яровой¹, А.В. Голанов², В.В. Костюченко², О.В. Голубева¹, В.А. Яровая¹, И.А. Левашов¹

Место работы: 1. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва; 2. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Цель: Изучить органосохраняющий потенциал и безопасность использования РХГН при лечении больших УМ.

Материалы и методы: С 2012 по 2020 год на радиохирургической установке «Гамма-Нож» Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta Instrument, Швеция) было пролечено 20 пациентов с УМ в возрасте от 15 до 77 лет (средний — 49 лет), из них 8 мужчин и 12 женщин. Исходная высота опухоли составила 5,50–9,95 мм (средняя — 7,53 мм), во всех случаях отмечена вторичная отслойка сетчатки.

У всех пациентов отсутствовали признаки экстрасклерального роста и метастатической болезни. Во всех случаях РХГН применялась в качестве альтернативы энуклеации, в 19 случаях как первичный метод лечения и в 1 случае — после брахитерапии ввиду неполной регрессии опухоли. Планирование РХГН осуществляли при использовании программного обеспечения Leksell Gamma Plan Wizard 10.1 (Elekta, Ins., Швеция). Средняя предписанная доза облучения составила 35 Гр@50% (от 35 до 40 Гр), максимальная доза на центр опухоли — 70 Гр (от 80 до 80 Гр). Процедуру выполняли в амбулаторных условиях с фиксацией экстраокулярных мышц длинными лигатурами. В качестве анестезиологического офтальмологического пособия использовалась ретробульбарная анестезия.

Результаты: При проведении РХГН удалось сохранить 18 глаз из 20 (90%). Два глаза было удалено по причине продолженного роста УМ. Средняя высота опухоли после лечения составила 4,81 мм (от 2 мм до 8,3 мм). Удовлетворительные функциональные исходы получены у всех пациентов. Среди постлучевых осложнений наблюдали лишь внутриглазные: ретинопатию, нейропатию, катаракту. Экстраокулярных осложнений не было выявлено при сроке наблюдения от 3 до 88 мес. (средний — 42 мес).

Метастатическая болезнь УМ стала причиной смерти в одном случае (5%).

Заключение: Использование РХГН позволило сохранить 90% глаз с УМ пациентам, которым была показана энуклеация. РХГН не сопровождается выраженными осложнениями и позволяет достичь удовлетворительных функциональных результатов. Регрессия опухоли отмечена в 90% случаев, у оставшихся пациентов выявлен продолженный рост опухоли, что послужило основанием для энуклеации. Уровень развития метастазов УМ при проведении РХГН не превышает таковой при других методах лечения.

■ Эпидемиология

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНЕНИЙ РОДИТЕЛЕЙ (ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) О ПРОБЛЕМАХ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Авторы: М.Ю. Рыков

Место работы: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Изучить мнения родителей (законных представителей) по проблемам организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: Исследование проведено по разработанной «Анкете учета мнения родителей (законных представителей) по совершенствованию организации медицинской помощи ребенку с онкологическим заболеванием». Анкета состояла из 27 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно. В качестве объекта исследования выступали анкеты, заполненные родителями (законными представителями) детей с онкологическими заболеваниями, получавших в 2011–2018 гг. медицинскую помощь в отделениях детской онкологии медицинских организаций субъектов Российской Федерации.

Результаты: В исследовании приняли участие 410 респондентов. Проведенное медико-социальное исследование показало, что 81,1 ± 1,9% респондентов не удовлетворены отношением к ним и их детям врачей и среднего медицинского персонала, удовлетворены лишь частично — 15,9 ± 1,8%, удовлетворено полностью 3 ± 0,8%.

Эпидемиология

В качестве причины неудовлетворенности отмечены грубость в общении ($35,8 \pm 2,4\%$), отсутствие достаточного внимания со стороны медицинского персонала ($21,3 \pm 2,0\%$) и отсутствие заинтересованности в успехе лечения ($19,7 \pm 2,0\%$).

Сочетание данных вариантов отметили $23,2 \pm 2,0\%$ респондентов. В качестве предпочтительного места лечения их детей $63,7 \pm 2,4\%$ респондентов отметили медицинскую организацию федерального подчинения, $33,9 \pm 2,4\%$ — медицинскую организацию, расположенную за пределами территории Российской Федерации, из них $57,4 \pm 2,4\%$ респондентов в качестве причины выбора отметили возможность получения пациент-ориентированного сервиса и сложную маршрутизацию во время лечения между медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Недоверие к квалификации медицинского персонала в Российской Федерации в качестве причины указали $12,7 \pm 1,6\%$ респондентов, отсутствие комфортных условий для прохождения обследования и лечения — $11,8 \pm 1,6\%$, отсутствие необходимых методов диагностики и лечения — $5,3 \pm 1,1\%$, сочетание перечисленных вариантов — $12,8 \pm 1,6\%$.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости создания пациент-центрированной системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Необходимо внедрять пациент-ориентированные подходы и совершенствовать маршрутизацию пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Авторы: М.Ю. Рыков

Место работы: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Научно обосновать и разработать структурно-функциональную модель системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Материалы и методы: С целью оценки результативности в рамках Архангельской области в 2011–2018 гг. проведен организационный эксперимент, который позволил внедрить элементы структурно-функциональной модели. Архангельская область выбрана в качестве пилотного субъекта, поскольку в клиническую практику отделения детской онкологии Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова в 2017 г. внедрена электронная база данных с системой поддержки принятия врачебных решений, что позволило получить достоверные статистические данные, а также прослежи-

вать судьбу пациентов от момента верификации диагноза на протяжении их дальнейшей жизни.

Электронная база данных была дополнена сведениями о пациентах, получавших лечение в 2015–2016 гг., что дало возможность оценить проведенные этапы диагностики и лечения. Помимо этого, в медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику врачей-участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу», направленный на повышение ранней выявляемости злокачественных новообразований у детей.

В рамках оценки эффективности модели и результатов ее внедрения проведено сравнение двух групп пациентов, отобранных в соответствии с критериями отбора (пациенты с гистологически верифицированным солидным злокачественным новообразованием, за исключением опухолей головного и спинного мозга): первая группа — 49 пациентов (0–17 лет), получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента, далее — группа 2011–2015 гг.); вторая группа — 51 пациент (0–17 лет), получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг. (контрольная группа, далее — группа 2016–2018 гг.).

По возрасту, полу и стадиям заболеваний в сравниваемых группах статистически значимых различий отмечено не было. С целью оценки эффективности структурно-функциональной модели проводилось сравнение выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования, а также оценивалось время от момента обращения к врачу – детскому онкологу до верификации диагноза; время от момента обращения к врачу – детскому онкологу до начала специализированного лечения; время от верификации диагноза до начала специализированного лечения; время от момента обращения к врачу – участковому педиатру до направления к врачу – детскому онкологу; время от момента обращения к врачу – участковому педиатру до начала специализированного лечения. При помощи метода Каплана–Мейера произведено сравнение времени дожития пациентов в зависимости от периода лечения: 2011–2015 гг. и 2016–2018 гг.

Результаты: Введение «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу» позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования с $25,04 \pm 2,05$ мес. до $30,3 \pm 1,57$ мес. ($p = 0,045$). Статистически значимо сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к врачу – детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дней ($p < 0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения сократилось с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дней ($p < 0,001$); время от момента обращения к врачу – участковому педиатру

до направления к врачу – детскому онкологу — с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дней ($p < 0,001$); время от момента обращения к врачу – участковому педиатру до начала специализированного лечения — с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дней ($p < 0,001$).

Заключение: В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения структурно-функциональной модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации, в которой выделяются следующие уровни. Нулевой уровень — врач – участковый педиатр, в задачи которого входит формирование групп риска развития злокачественных новообразований, выявление пациентов с подозрением на злокачественные новообразования, в том числе на ранних стадиях, с последующим направлением к врачу – детскому онкологу и диспансерное наблюдение. Первый уровень предусматривает оказание преимущественно первичной медико-санитарной помощи, в том числе первичной специализированной медицинской помощи в кабинетах врачей – детских онкологов в городских поликлиниках, больницах.

Второй уровень предусматривает оказание преимущественно специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи на базе детских онкологических отделений или коек, выделенных в составе не онкологических отделений медицинских организаций, консультативно-диагностических центров, оказывающих медицинскую помощь детям. Третий уровень А предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на базе областных, краевых, республиканских, окружных больниц. Третий уровень Б предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на базе медицинских организаций федерального подчинения с детскими онкологическими отделениями/койками, разработка и тиражирование новых методов диагностики и лечения, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом в случаях необходимости применения инновационных методов обследования.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОМУ НАСЕЛЕНИЮ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Авторы: А. К. Федермесер, Т. В. Кравченко, С. А. Нагуло

Место работы: ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи Департамента здравоохранения города Москвы»

Эл. почта: NaguloSA@zdrav.mos.ru

Цель: Анализ текущего состояния системы оказания паллиативной медицинской помощи взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями в городе Москве.

Материалы и методы: Специализированная паллиативная медицинская помощь взрослому населению города Москвы в стационарных условиях оказывается на 1125 койках: на 440 койках в ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ»), включая 8 филиалов-хосписов в разных округах города Москвы, и на койках 10 многопрофильных больниц государственной системы здравоохранения города Москвы. Амбулаторная специализированная паллиативная медицинская помощь взрослым осуществляется 14 отделениями выездной патронажной паллиативной медицинской помощи (13 — в структуре ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ», 1 — в ГБУЗ «Вороновская больница ДЗМ»).

Результаты: В связи с прогрессивным ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) во всем мире увеличивается потребность населения в паллиативной медицинской помощи. В Москве, по состоянию на начало июля 2020 года, насчитывается 21 378 онкологических пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи. В первом полугодии 2020 года 10 368 взрослых онкологических пациентов получили паллиативную медицинскую помощь, что составило 58% от всех взрослых пациентов, получивших паллиативную медицинскую помощь за это время. В амбулаторных условиях специализированную паллиативную медицинскую помощь онкологическим пациентам в 100% случаев оказывают на дому сотрудники отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи.

Обеспечен удобный для пациентов и их близких режим работы отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи ежедневно по 12 часов в сутки. Организована работа врача паллиативной медицинской помощи взрослым в режиме 24/7 для случаев неотложного оказания паллиативной медицинской помощи, в том числе для купирования болевого синдрома. Реализована практика включения в укладку врача отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ» наркотических средств, сильнодействующих и психотропных лекарственных веществ. Выписка рецептурных бланков на наркотическое средство и психотропное вещество осуществляется у постели больного. В Москве отпуск наркотических лекарственных препаратов осуществляют 50 аптечных организаций: 38 аптек в режиме по 10–12 часов ежедневно, и 12 аптек — в круглосуточном режиме, что существенно повышает доступность наркотических средств для обезболивания пациентов.

В настоящее время все пациенты, нуждающиеся в обезболивании, обеспечиваются по медицинским показаниям наркотическими лекарственными средствами. Функции учета и мониторинга оказания паллиативной медицинской помощи возложены на созданный в октябре 2017 года в структуре ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ» Координационный центр (КЦ), который обслуживает всю территорию города Москвы и работает в круглосуточном

Эпидемиология

режиме. Сотрудниками КЦ за первое полугодие 2020 года было проведено 936 консультаций для пациентов и их родственников по вопросам, связанным с обезболиванием. Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам с ЗНО, находящимся в стационарных учреждениях социального обслуживания, координируется врачами отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи взрослым ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ».

В целях оказания немедицинской помощи пациентам, получающим паллиативную медицинскую помощь на дому, врачами отделений паллиативной медицинской помощи осуществляется взаимодействие с учреждениями социальной защиты и некоммерческими организациями, осуществляющими координацию волонтерской деятельности. В целях повышения информированности врачей города Москвы по вопросам обезболивающей терапии разработаны и изданы ряд руководств для врачей. На постоянной основе силами Учебного центра ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ» и сотрудников медицинских организаций для врачей проводятся обучающие мероприятия (вебинары), а также активно используются интернет-СМК в вопросах оказания паллиативной медицинской помощи, в том числе в вопросах лечения хронического болевого синдрома.

Заключение: В настоящее время в городе Москве выстроенная система оказания паллиативной медицинской помощи взрослым, в частности, пациентам с онкологическими заболеваниями, которая востребована и требует дальнейшего развития и совершенствования за счет выполнения следующих задач: увеличения высококвалифицированного кадрового потенциала и доли коек сестринского ухода, расширения межведомственных взаимодействий с учреждениями социальной защиты населения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, В САНКТ- ПЕТЕРБУРГЕ В 2011–2018 ГГ.

Авторы: Д. В. Холопов¹, Л. В. Лялина¹, В. В. Хижа², Э. Э. Топузов³

Место работы: 1. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург; 2. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Эл. почта: Xolopov.D.V@yandex.ru

Цель: Изучить удельный вес и структуру злокачественных новообразований (ЗНО), ассоциированных с вирусом папилломы человека, в условиях мегаполиса Санкт-Петербурга, а также гендерные особенности заболеваемости этими неоплазиями.

Материалы и методы: Анализ медико-статистических показателей проводился по данным формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» за период 2011–2018 гг. в Санкт-Петербурге. В анализ включены материалы о 6 844 случаях злокачественных опухолей, которые, согласно современным представлениям, относятся к ассоциированным с вирусом папилломы человека (рак корня языка (388 случаев), миндалин (322 случая), ротоглотки (614 случаев), ануса и анального канала (461 случай), вульвы (673 случая), влагалища (139 случаев), шейки матки (4073 случая) и полового члена (174 случая).

Методы исследования: Ретроспективный эпидемиологический анализ, методы статистики.

Результаты: Удельный вес ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований, выявленных среди жителей Санкт-Петербурга в период 2011–2018 гг., в общей структуре ЗНО сохранялся на уровне 3,6–3,7%, при этом среди мужчин данный показатель составил 1,7%, а среди женщин — около 5%. Заболеваемость ВПЧ-ассоциированным раком увеличилась в абсолютных значениях с 727 в 2011 до 938 случаев в 2018 гг. («грубый» показатель заболеваемости составил 14,76 и 17,47 на 100 тыс. населения, соответственно).

В 2011–2018 гг. в Санкт-Петербурге у мужчин в структуре ВПЧ-ассоциированного рака ежегодно чаще других встречался рак ротоглотки (около 35% от всех ВПЧ-ассоциированных ЗНО), а у женщин рак шейки матки (более 72%, соответственно). У мужчин выявлено увеличение заболеваемости по всем локализациям рака, связанного с вирусом папилломы человека, особенно опухолями миндалин и полового члена. У женщин отмечается статистически значимая тенденция к увеличению показателей заболеваемости раком миндалин, ануса и анального канала и шейки матки.

Заключение: Результаты работы свидетельствуют об актуальности ВПЧ-ассоциированных ЗНО, особенно среди женского населения Санкт-Петербурга и необходимости дальнейших исследований для обоснования направлений оптимизации клинико-диагностических и профилактических мероприятий. Учитывая значительное гендерное различие группы этих ЗНО, особое внимание следует уделить изучению эпидемиологических особенностей каждой неоплазии.

ОПЫТ РАБОТЫ КОНСУЛЬТАТИВНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Авторы: С. В. Чепоров¹, М. С. Чепорова²

Место работы: 1. ГБУЗ ЯО областная клиническая онкологическая больница, Ярославль; 2. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Эл. почта: sergey.cheporov@rambler.ru

Цель: Изучить работу консультативной поликлиники в условиях коронавирусной инфекции.

Материалы и методы: Основными направлениями улучшения работы консультативной поликлиники онкологического центра являются:

- Сокращение времени ожидания первичной консультации онколога после направления из МО (медицинские организации).
- Сокращение сроков ожидания записи пациентов на высокотехнологическое обследование (МРТ, КТ, эндоскопическое исследование).
- Сокращение времени движения карт между консультативными приемами специалистов.
- Уменьшение сроков морфологической верификации диагноза.
- Организация справочной службы онкологической больницы.
- Проведение телемедицинских консультаций для врачей специалистов МО.
- Проведение заочных консультаций маммографических, КТ, МРТ-дисков.
- Сокращение времени оформления заключений ВК, консилиума врачей.

Решение данных задач в условиях коронавирусной инфекции потребовало внесение дополнительных изменений в работу.

Движение пациентов в поликлинике было разделено на три потока. Первый — практически здоровые пациенты, которым проводятся скрининговые мероприятия, диагностические процедуры. Второй — пациенты с подозрением или установленным ЗНО, которым необходимо дополнительное обследование. Третий — пациенты с установленным ЗНО и составленным планом лечения, которым проводятся лечебные мероприятия, оформляются рецепты для обеспечения лекарственными препаратами.

Проведено обучение сотрудников по алгоритму действия при подозрении на наличие Covid-19. На входе в консультативную поликлинику была организована термометрия пациентов и сотрудников онкологического центра. Во входной группе был создан коронавирусный бокс для пациентов с подозрением на заболевание. Организована работа терапевта в данном подразделении.

Установлены телемедицинские табло с основной информацией по работе консультативной поликлиники. Размещены указатели и нанесена разметка по ходу движения

пациентов по каждому из направлений. Расширены зоны ожидания, в которых размещено достаточное количество мест для безопасного нахождения. Холлы поликлиники оборудованы антибактериальными санитайзерами, кулерами с питьевой водой и рециркуляторами воздуха. В помещении поликлиники размещены электронно-информационные стенды с расписанием работы специалистов. Организована справочная служба, состоящая из администратора холла и сотрудников Call-центра.

Результаты: Проведен анализ деятельности консультативной поликлиники Ярославской областной онкологической больницы, рассчитанной на 300 посещений в смену. Оценена работа за период с середины февраля по середину августа 2020 года в условиях выраженной коронавирусной инфекции. Принятые меры позволили сохранить работу в полном объеме. По сравнению за тот же период 2019 года произошло снижение числа пациентов, которым проведен консультативный прием на 16,4%. Наибольшее снижение выявилось на приеме радиолога — 26,3%, маммолога — 23,1% и хирурга — 22%. При этом работа остальных врачей осталась неизменной, а некоторых специалистов увеличилась. Прием торакального хирурга увеличился на 6,5%, гинеколог на 6,6%.

Заключение: Грамотная организация работы консультативной поликлиники во время пандемии позволила избежать закрытия центра, а также сохранить основной объем оказания онкологической помощи.

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ЗНО) В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Авторы: А. Ф. Лазарев^{1,2}, В. П. Покорняк³, В. А. Марчков³, В. Д. Петрова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; 2. Алтайский филиал ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Барнаул; 3. ООО «НПФ АЛТАН», Барнаул

Эл. почта: valent_04@mail.ru

Цель: Разработать автоматизированную программу определения факторов риска и ранней диагностики злокачественных новообразований.

Материалы и методы: Разработаны автоматизированные программы тестирования основных 10 локализаций ЗНО на индивидуальную степень онкологического риска на основании метода «Целевой профилактики рака по Лазареву» (патенты: 2692987 — ЗНО предстательной железы; 2651131 — ЗНО молочной железы и другие). Для реализации методики разработаны функциональные веб-приложения (свид-во о гос. рег. прог. для ЭВМ: № 2019663514; 2019662415).

Другое

Автоматизированные методики могут выполнять как медицинские работники (врачи, медицинские сестры), в том числе, дистанционно, так и пациенты, которые могут самостоятельно провести себе тест, используя Веб-приложения в своих гаджетах. Тесты представляют собой экспертную систему, в основе которой лежит многофакторный анализ ЗНО отдельных локализаций, который автоматически формирует результат — уровень индивидуальной степени онкологического риска.

Значение риска ЗНО выражено в %: (от –30% и менее до 30% и выше), что соответствует шести уровням и степеням риска: 0 — риск отсутствует, I и II — степени низкого онкологического риска; III степень — риск средне-популяционный; IV, V и VI степени — высокого онкориска. Если у пациента степень онкориска — высокая, то ему автоматически формируют персональную программу действий для его снижения; перечень необходимых диагностических обследований для доклинического или раннего выявления ЗНО; включают в регистр и планируют систему диспансеризации. В случае обнаружении опухоли у пациента пациент идёт на лечение в специализированное учреждение в соответствии с принятыми стандартами; при отсутствии ЗНО — воздействуют на те факторы онкологического риска, которые у привели к его высокому уровню, повторяя тестирование каждые 6 месяцев.

Результаты: На примере двух основных локализаций: рака молочной железы (РМЖ) у женщин и рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин. На данной основе сформирован регистр предрака высокого онкориска по РМЖ, всего — 250 пациенток, среди которых при углубленном обследовании в динамике было выявлено 18 пациенток РМЖ, что составило 7,2%; I и II стадии были установлены в 94,4%, 1 случай был выявлен в стадии *in situ*. Регистр предрака высокого онкориска по РПЖ составил 176 пациентов, среди которых было выявлено 15 пациентов со ЗНО, что составило 8,5%, удельный вес I и II стадии — 93,3%.

Заключение: Разработанная автоматизированная программа определения факторов риска и ранней диагностики ЗНО позволяет 1. Упростить формирование групп высокого онкологического риска, используя дистанционное само-тестирование; 2) резко снизить контингент пациентов на дорогостоящие, углубленные инструментальные обследования; 3) повысить эффективность проводимых профилактических осмотров как минимум в 10 раз, 4) определить индивидуальные целевые профилактические мероприятия у каждого пациента, имеющего высокий уровень риска развития ЗНО, и у части из них предупредить развитие рака. Таким образом, использование цифровых технологий позволит повысить эффективность профилактики и ранней диагностики ЗНО в условиях пандемии COVID-19.

■ Другое

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КЛАССИФИКАЦИИ ACR BI-RADS В РАБОТЕ
ОНКОЛОГА-МАММОЛОГА

Авторы: Я. Л. Геращенко

Место работы: Международный медицинский центр «Согаз», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Женская консультация № 22, Санкт-Петербург

Эл. почта: 9119736687@mail.ru

Цель: Представить данные об использовании международной системы BI-RADS в работе врача онколога-маммолога, отметить особенности применения данной методики при принятии решений на лечебно-диагностическом приеме.

Материалы и методы: Ретроспективно проанализированы МК 427 пациенток за период с марта 2018 по декабрь 2019 гг. Все женщины были распределены на 2 когорты: в группу А вошли 299 (70%) пациенток до 50 лет. в группу В — 128 (30%) женщин старше 50 лет. Методы обследования: анамнестический, осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ), маммография (МГ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Результаты: УЗИ МЖ выполнено 397 (93%) пациенткам: в группе А — 286 (72%), в группе В — 111 (28%). МГ выполнена 286 (67%) женщинам: в группе А — 165 (58%), в группе В — 121 (42%). МРТ МЖ выполнено 19 (4,4%) женщин: в группе А — 10 (52,7%), в группе В — 9 (47,3%). МРТ назначали в том случае, если при маммографии были выявлены изменения 0 и 3 категории по классификации ACR BI-RADS, но по данным УЗИ установлена категория 2, поскольку у таких пациенток находки при МГ не подтвердились или могли быть уточнены в ходе УЗИ. Так же МРТ выполнялось пациенткам с имплантами.

В группе А в оформленных по системе ACR BI-RADS протоколах УЗИ МЖ категория 0 у 1 (0,3%) пациентки, 1 — у 28 (9,8%) женщин, 2 — 224 (78,3%), 3 — 31 (10,8%), 4 — 2 (0,7%). МГ категория 0 у 31 (18,8%) пациентки, 1 — у 7 (4,2%) женщин, 2 — 100 (60%), 3 — 24 (14,5%), 4 — 3 (1,8%). МРТ 2 категории — у 6 (60%) женщин, 3 — у 4 (40%).

В группе В категория 0 у 1 (0,3%) пациентки, 1 — у 20 (18%) женщин, 2 — 80 (72%), 3 — 8 (7,2%), 4 — 1 (0,9%), 5 — 1 (0,9%). МГ категория 0 у 7 (5,8%) пациенток, 1 — у 18 (14,9%) женщин, 2 — 63 (52%), 3 — 31 (25%), 4 — 1 (0,8%), 5 — 1 (0,8%). МРТ 1 категории — у 1 (11%) женщины, 2 — у 6 (67%), 3 — у 2 (22%) женщин.

По результатам обследования у 82 (19%) женщин обеих групп патологии молочных желез не выявлено. В заключение МГ и УЗИ у них категория BI-RADS 1 и 2 и отсутствуют жалобы. Рекомендуются тур повторного обследования через 1 год. 302 (71%) женщинам назначено лечение мастопатии и наблюдение 1 раз в 3 месяца. Трех женщинам из группы А выполнена трепан-биопсия и секторальная

резекция по поводу фиброаденомы. Одной пациентке из группы В с 5 категорией ACR BI-RADS выполнена трепан-биопсия образования МЖ под УЗ контролем — получена морфологическая верификация процесса, выявлена аденокарцинома. Пациентка направлена на оперативный этап лечения в специализированное онкологическое учреждение. **Заключение:** Использование классификации ACR BI-RADS значительно улучшает взаимопонимание специалистов между собой, упрощает алгоритм принятия решений в пользу выполнения биопсии, или динамического контроля и лечения.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

Авторы: В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, Т. В. Давыдова, А. В. Сытов

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

Эл. почта: bld51@list.ru

Введение: Железо в организме является составной частью многих ферментов и белков, которые необходимы для обменных процессов, в частности, для разрушения и утилизации токсинов, реализации иммунитета. По литературным данным известно, что развитие анемического синдрома (АС) у онкологических больных является значительным фактором развития системных воспалительных реакций, в том числе сепсиса.

Цель работы: Оценка и дифференциальная диагностика анемического синдрома (АС) для адекватной коррекции АС и улучшения сопроводительной терапии онкологических больных с сепсисом.

Материалы и методы: Клинический анализ крови и оценка АС проведена у 10 онкологических больных (рак желудка — 3; рак поджелудочной железы — 4; рак почки — 1 и рак легкого — 2). Больные госпитализированы в отделение реанимации повторно, после проведенной операции (7–11 сутки), с сепсисом.

Диагноз соответствовал международным критериям тяжелого сепсиса. Возраст 46–75 лет (медиана 70 лет), из них 3 жен., и 7 муж. 4 больных получали неоадьювантную химиотерапию. Контрольная группа — 27 практически здоровых доноров. Исследовали периферическую кровь на гематологическом анализаторе, подсчитывали лейкоцитарную формулу, детально изучали морфологию эритроцитов. Определяли эндогенный эритропоэтин (ЭПО) и растворимый рецептор трансферрина (sTfR) с помощью ИФА.

Результаты: АС был, в основном, легкой (I) и умеренной (II) степени. Среднее значение HGB в группе составило $96,1 \pm 3,7$ г/л с колебаниями показателей от 79 до 118 г/л. Самые низкие значения HGB были выявлены у больных, получавших неоадьювантную химиотерапию. Преобла-

дали больные с анемией хронического заболевания (АХЗ) с нормоцитарными, нормохромными характеристиками эритроцитов и низким гематокритом. Выявлены единичные случаи железодефицитного эритропоэза (ЖДЭ), у больных был отмечен значительный микроцитоз и гипохромия эритроцитов, что не исключало функционального дефицита на фоне АХЗ. Выраженный макроцитоз и гиперхромия, т. Жолли в эритроцитах и единичные гигантские, гиперсегментированные нейтрофилы у одного пациента, оперированного по поводу рака желудка, могли свидетельствовать о дефиците витаминов В-12 или фолиевой кислоты на фоне АХЗ. Как показало наше исследование, у 2 больных с ЖДЭ, на фоне сепсиса, концентрация sTfR была значительно выше нормы ($0,9 \pm 0,07$ мкг/мл), составила 2,7 мкг/мл у одного из них и 1,9 мкг/мл у другого, что свидетельствовало о дефиците железа.

У больных с АХЗ без ЖДЭ показатели sTfR были в пределах нормальных колебаний ($0,25-1,2$) мкг/мл, медиана составила 0,3 мкг/мл. У всех пациентов с сепсисом продукция ЭПО оказалась неадекватной степени тяжести АС в меньшей степени у больных с ЖДЭ. В среднем по группе продукция ЭПО составила $22,9 \pm 5,1$ (7,7–54,8) мЕ/мл, медиана = 12,7 мЕ/мл.

Заключение: Необходим индивидуальный подход к терапии АС и дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли предоперационное лечение анемии изменить риск развития гнойно-септических заболеваний у онкологических больных.

ПОИСК НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АГЕНТА С УЛУЧШЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ДАУНОРУБИЦИНА

Авторы: А. А. Моисеева, О. И. Артюшин

Место работы: Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва

Эл. почта: ma@ineos.ac.ru

Цель: Во всем мире онкологические заболевания являются одной из главных причин смерти людей. К настоящему моменту времени предложено большое разнообразие методов борьбы с опухолевыми образованиями, каждый вид лечения на практике ограничивается множеством факторов. Также чрезвычайно остро стоит проблема поиска эффективных и безопасных противоопухолевых лекарственных средств.

Даунорубицин и его ближайшие аналоги широко применяются в настоящее время в химиотерапии онкологических заболеваний различной локализации. Но высокая кардиотоксичность и возможность лекарственной резистентности у таких соединений ограничивают их использование в терапии рака.

Химическая модификация даунорубицина с целью снижения кардиотоксичности и повышения эффективности соединений является чрезвычайно актуальной задачей. Аминогруп-

Другое

па молекулы является наиболее удобной для модификации вследствие отсутствия стерических затруднений, высокой реакционной способности, наличия на ней положительного заряда, а также существования большого разнообразия методов для относительно простой ее трансформации.

Материалы и методы: Химическая модификация аминокислотной группы может быть реализована различными методами: введением в молекулу остатков полифторированных спиртов, прямым алкилированием с использованием ароматических альдегидов и активных органогалогенидов, прямым ацилированием ароматическими кислотами, присоединением по кратным связям, а также с помощью методов «клик»-химии. Дальнейший первичный скрининг цитотоксичности производных проводился на линиях опухолевых клеток: немелкоклеточного рака легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы кишечника HCT116, аденокарциномы молочной железы MCF7. Исходный даунорубин являлся препаратом сравнения.

Результаты: Среди всех 53 полученных производных на этапе первичного скрининга нам удалось выявить 4 соединения-лидера, которые были получены методом восстановительного аминирования с использованием ди- и триметоксифенил-, бензо [d] [1,3] диоксолсодержащих альдегидов. Большим преимуществом этих производных является широкий спектр антипролиферативной активности соединений, они в 1,5 или даже 300 раз эффективнее даунорубина против опухолевых клеток A549, в 2,7, 4,7 и 7,3 раза — против RD, 1,2 и 6,4 раза — против HCT116, а также в 1,7, 3 и 8,1 раз — против MCF7. LD50 производных в 32 и более чем в 60 раз ниже исходного даунорубина.

Заключение: Все полученные нами данные свидетельствуют о большой перспективности полученных производных в качестве антипролиферативных агентов, поэтому исследования и поиск более эффективного противоракового средства продолжаются.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2019, №СП-2717.2019.4).

ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2

Авторы: А.В. Султанбаев^{1,3}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹, И.Р. Миннихметов³

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа; 2. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа; 3. ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» МЗ РБ, Уфа

Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель: В онкологии наследственные формы злокачественных новообразований занимают особую позицию, ввиду частого развития в молодом возрасте, повышенного риска

метастазирования, а так же плохих прогнозов. В последние годы научные исследования в области онкологии и генетики стали приоритетными, что характеризуется выделяемыми ресурсами на осуществление научных исследований и ресурсами, которые ассигнуются на профилактику злокачественных новообразований.

Выявление группы риска путем определения герминальных мутаций в здоровой популяции позволит организовать первичную профилактику злокачественных новообразований путем организации персонализированных программ. Целью нашей работы является организация скринингового исследования по выявлению в здоровой популяции лиц с высокопенетрантными герминальными мутациями.

Материалы и методы: Настоящая работа основана на анализе результатов молекулярно-генетического обследования крови онкологических больных методом секвенирования «нового поколения» NGS и методом ПЦР. Среди 700 исследованных пациентов с диагнозом рак молочной железы и рак яичников у 119 пациенток выявлены герминальные мутации. У 105 пациенток определены мутации в гене BRCA1, у 14 в гене BRCA2. После определения мутаций каждый пациент консультируется генетиком в Республиканском медико-генетическом центре (г. Уфа), который составляет родословную, определяет родственников для проведения молекулярно-генетического обследования. В дальнейшем исследуемую группу составляют родственники пациентов, у которых методом секвенирования по Сэнгеру определяются конкретные патогенные мутации характерные выявленным мутациям больного.

Результаты: При выявлении пенетрантной мутации в здоровой популяции назначается комплекс мероприятий по профилактике и ранней диагностике рака. Известно, что родственники пациентов с пенетрантными мутациями подвергаются повышенному риску развития злокачественных новообразований. Изучение ландшафта пенетрантных мутаций в генах повышающих риск развития злокачественных новообразований позволит нам на ранних стадиях проводить профилактические мероприятия в группе повышенного риска. В результате исследования выявлено 119 семей с наследственными опухолевыми и предопухолевыми заболеваниями, и организовано мероприятие по первичной профилактике рака. Из 119 семей с наследственными формами рака 140 вероятных носителей герминальных мутаций старше 18 лет направлены на молекулярно-генетическое тестирование.

Заключение: Проводимое исследование имеет решающее значение для оптимизации подходов к скринингу злокачественных новообразований. Учитывая все возможности, мы предлагаем практический подход к первичной профилактике рака в популяции, выделяя группу высокого риска среди людей с герминальными мутациями в известном гене. В ходе исследования нами выявлены здоровые носители патогенных мутаций, определен спектр и частота выявления пенетрантных мутаций в рассматриваемых

генах. Для лиц с патогенными мутациями организованы профилактические мероприятия по раннему выявлению злокачественных новообразований.

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕГО ЛУЧЕВОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ПРОКТИТА

Авторы: В. В. Пасов, М. Р. Касымов, В. А. Коротков, Л. В. Аферкина

Место работы: МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Обнинск

Эл. почта: pasov@mrrc.obninsk.ru

Цель исследования: Повысить эффективность лечения больных поздними лучевыми геморрагическими ректитами с использованием аргоноплазменной коагуляции.

Материалы и методы: Одним из методов лечения позднего геморрагического ректита является эндоскопическое вмешательство. Цель данной манипуляции заключается в облитерации телеангиоэктазий слизистой оболочки кишки с помощью контактных (биполярная коагуляция) или бесконтактных методов (аргоноплазменная коагуляция, лазерная терапия, радиочастотная абляция, криотерапия). Бесконтактные методы обладают преимуществом по сравнению с контактными вмешательствами, поскольку последние имеют более высокую частоту рецидивов ректальных кровотечений и требуют более продолжительного лечения. В нашей практике мы отдаем предпочтение аргоноплазменной коагуляции (АПК) — бесконтактному, монополярному методу воздействия на ткани.

С 2017 г. по настоящее время в МРНЦ им. А. Ф. Цыба было госпитализировано 132 пациента по поводу рецидивирующих ректальных кровотечений, которые развились в результате комбинированного или лучевого лучения злокачественных новообразований органов малого таза. На амбулаторном этапе после комплексного обследования исключали прогрессирование основного заболевания. В 75% случаев была констатирована хроническая анемия и снижение показателей железа в биохимическом анализе крови. До поступления в наш Центр все больные неоднократно обращались за медицинской помощью к различным специалистам, с последующим проведением корректирующей, общей и местной гемостатической терапии, которая не имела успеха. В 16 наблюдениях для исключения механической травмы слизистой оболочки прямой кишки и снижения риска кровотечений по месту жительства и в отделении была сформирована колостома, а в 4 случаях выполнена эндоваскулярная эмболизация ректальных артерий в области патологического очага. К сожалению, несмотря на некоторую положительную динамику вследствие оперативных вмешательств (снижение частоты и объема кровотечений) желаемого результата достигнуть не удалось.

Отсутствие эффекта от ранее проведенных лечебных мероприятий послужило прямым показанием к проведению аргоноплазменной коагуляции.

Курс лечения, как правило, составлял 1–3 манипуляции. Количество вмешательств зависело от площади поражения слизистой прямой кишки и достигнутого эффекта. Повторные процедуры проводились через 3 месяца.

Результаты: Все больные находились под динамическим наблюдением не менее одного года. В 20% случаев эндоскопическое пособие ограничилось однократным воздействием, а в остальных понадобилось повторное вмешательство. Практически все пациенты отметили хорошую переносимость процедуры. За время наблюдения ятрогенных осложнений, связанных с аргоноплазменной коагуляцией выявлено не было. В конечном итоге, после окончания курсов АПК все больные нуждались в продолжении консервативного лечения (микроклизмы с противовоспалительными и гемостатическими препаратами, свечи и т. д.). Следует отметить, что в 90% случаев больные отметили отсутствие профузных кровотечений, а сроки между рецидивами незначительных по объему кровопотерь увеличились до 4–6 месяцев, с полным восстановлением показателей гемоглобина. С течением времени, основная масса пациентов ограничилась периодическим лечением в амбулаторных условиях.

Заключение: Таким образом, аргоноплазменная коагуляция в комплексе с местной и общей медикаментозной терапией является эффективным методом лечения поздних лучевых геморрагических ректитов. Комплексный подход к реабилитационным мероприятиям позволяет в 90% случаев избавиться от профузных кровотечений прямой кишки, значительно увеличить сроки между рецидивами, снизить частоту госпитализаций и ограничиться поддерживающими курсами консервативной терапии в амбулаторных условиях.

ЧАСТОТА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ 397 ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ COVID-19

Авторы: А. А. Одилов¹, А. В. Волков^{1,2}, Н. С. Цимбалист¹, И. И. Бабиченко¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; 2. ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина ДЗМ», Москва

Эл. почта: a.odilov.tma@gmail.com

Цель: Изучить частоту онкологических заболеваний среди 397 пациентов, умерших от COVID-19.

Материалы и методы: Был проведен ретроспективный анализ историй болезней и протоколов патологоанатомического исследования 397 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Результаты: У 60 (мужчин — 31, женщин — 29) из 397 (15,11%) пациентов были выявлены 48 злокачественных и 12 доброкачественных новообразований, представленные в таблице.

Другое

Таблица. Частота онкологических заболеваний среди пациентов, умерших от COVID-19

| Типы новообразований | % (n) | Мужчины (n = 31) | Женщины (n = 29) |
|---|---------------|---------------------|---------------------|
| ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (n = 48) | | | |
| Гематологические | 22,9% (11/48) | 6 | 5 |
| Рак легких | 12,5% (6/48) | 3 | 3 |
| Рак простаты | 10,4% (5/48) | 5 | — |
| Рак почки | 10,4% (5/48) | 2 | 3 |
| Рак молочной железы | 10,4% (5/48) | —5 | — |
| Рак кишечника | 6,2% (3/48) | —3 | — |
| Рак гортани | 4,2% (2/48) | 2 | — |
| Рак желудка | 4,2% (2/48) | 1 | 1 |
| Рак поджелудочной железы | 4,2% (2/48) | 1 | 1 |
| Рак мочевого пузыря | 4,2% (2/48) | 1 | 1 |
| Рак матки | 4,2% (2/48) | —2 | — |
| Рак печени | 2% (1/48) | 1 | — |
| Рак желчного пузыря | 2% (1/48) | 1 | — |
| Рак яичников | 2% (1/48) | —1 | — |
| ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (n = 12) | | | |
| Аденома простаты | 58,3% (7/12) | 7 | — |
| Аденома коры надпочечников | 16,7% (2/12) | 1 | 1 |
| Миома матки | 16,7% (2/12) | —2 | — |
| Аденома щитовидной железы | 8,3% (1/12) | —1 | — |

Гематологические новообразования (22,9%) имели миелоидный (острый миелобластный лейкоз — 2, миелодиспластический синдром — 1, хронический миелоидный лейкоз — 1) и лимфоидный (хронический лимфолейкоз — 4, лимфомы — 3) генез. В одном случае хронический лимфолейкоз был ассоциирован с ВИЧ инфекцией. Опухоли легких (12,5%) были представлены бронхогенным раком в 4, аденокарциномой — 1, неизвестного происхождения — 1. Кроме того, в 2 случаях рак легких был представлен метастазами из опухолей почки (aT2N0M1) и шейки матки (aT4N1M1). Рак предстательной железы, почек и молочной железы, составили по 10,4%. Опухоли толстой кишки, выявлялись в 6,2% случаев с поражением сигмовидного и прямого отдела кишки. Рак гортани, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря и матки составили по 4,2% каждый.

Доброкачественные опухоли (20%) были представлены: аденомой предстательной железы 58,3% (7/12), аденомой коры надпочечников 16,7% (2/12), миомой матки 16,7% (2/12) и фолликулярной аденомой щитовидной железы 8,3% (1/12). В 18,3% (11/60) случаев отмечено сочетание новообразований различных органов.

Основными причинами смерти пациентов были: острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) в 58,3% (35/60) случаев; легочно-сердечная недостаточность, обусловлен-

ная тромбозами кровеносных сосудов разного калибра, включая три случая тромбоэмболии легочных артерий, составила 28,3% (17/60); отек головного мозга — у 13,3% (8/60).

Заключение: Среди пациентов с онкологическими заболеваниями, умерших от COVID-19, преобладают гематологические новообразования и рак легких, что возможно связано с иммуносупрессивным и гиперкоагуляционным состоянием пациентов.

МЕТОД КИНЕЗИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ

Авторы: Е. С. Тучик¹, Н. С. Шведов², Т. А. Иваненко²

Место работы: 1. ФГБУ Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России, Москва; 2. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Эл. почта: ya94@mail.ru

Цель: Разработать метод кинезиотерапии с целью восстановления функционального состояния и биомеханики движения верхней конечности, улучшения психоэмоционального состояния пациенток, улучшения качества жизни.

Материалы и методы: Мы наблюдали 20 женщин после операции в возрасте от 48 до 72 лет. Для проведения исследования было сформировано две группы по 10 человек. Всем пациентам было проведено комплексное обследование до и после лечения, включающее: клиническое, нейроортопедическое (измерение объема движений в суставах верхней конечности, измерение силы и тонуса мышц спины, плечевой области, верхних конечностей), психоэмоциональное исследование (с применением опросника «самочувствие-активность-настроение»).

У всех пациенток отмечалось ограничение движений в плечевом, лучезапястном суставах с оперированной стороны, отёк верхней конечности и боли в ней при движении, затруднение при самообслуживании себя в быту, снижение настроения. С пациентками 1 группы в течение 3 недель занимались по разработанному нами методу, учитывая индивидуальные возможности каждой больной, и применяли: 1) выполнение пассивно-активных маятникообразных движений верхней конечности по основным осям с «точечными, давящими нажатиями» малой интенсивности вокруг области лопатки; 2) пассивное выполнение диагоналей по методу PNF; 3) упражнения на расслабление и растяжение мышц плечевого пояса и верхних конечностей в сочетании с дыхательными упражнениями; 4) кинезиотейпирование верхней конечности с оперированной стороны по разработанной нами схеме — для улучшения лимфатического дренажа в технике «веера», для снятия болевого синдрома — в технике «замка»; 5) элементы эрготерапии. Пациентки 2 группы получали только курс стандартной медикаментозной терапии.

Результаты: По окончании курса кинезиотерапии у 100% исследуемых из 1 группы наблюдалось восстановление

объема активных движений в суставах верхней конечности, отсутствие развития лимфатического отёка у 80%, у 70% отмечалось уменьшение болевого синдрома. Все пациентки самостоятельно могли выполнять такие бытовые действия, как расчесывание волос, умывание, захватывание предметов пальцами руки с оперированной стороны, а также другие навыки самообслуживания, что существенно улучшило качество жизни. Также было отмечено улучшение психоэмоционального состояния: у всех пациенток улучшилось общее настроение, норма-

лизовался сон. У женщин 2 группы, получавших только медикаментозное лечение, отмечалась существенно менее выраженная динамика выздоровления, у большинства наблюдалось развитие симптомов «постмастэктомического синдрома».

Заключение: Разработанный нами метод кинезиотерапии позволяет добиться наиболее полного и быстрого восстановления функционального состояния верхней конечности и плечевого пояса и уменьшения проявлений «постмастэктомического синдрома».