Современные
достижения онкологии
в клинической практике

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием

25-27 мая 2023
Красноярск

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ОНКОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

СБОРНИК СТАТЕЙ

АОР Ассоциация Онкологов России

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КРАСНОЯРСКИЙ ОНКОДИСПАНСЕР

Министерство здравоохранения Красноярского края
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Ассоциация онкологов России
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ОНКОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Материалы Всероссийской научно-практической конференции
25-27 мая 2023г.

Красноярск
2023

УДК 616-006(063)
ББК 55.6
С 56

Современные достижения онкологии в клинической практике: материалы Всерос. науч.-практ. конф. (25-27 мая 2023г.) / отв. ред. И.Н. Титова. – Красноярск : тип. РПФ «СМиК», 2023. – 342 с.

Редакционная коллегия:
- заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского Титова И.Н.;
- к.м.н., заместитель главного врача по организационно-методической работе КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского Сафонцев И.П.

В материалах сборника представлены результаты научно-исследовательских работ ведущих онкологических центров и лечебно-диагностических учреждений России, посвященных вопросам профилактики, диагностики и лечению злокачественных новообразований.

© Министерство здравоохранения Красноярского края, 2023
© ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2023
© Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023
© ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 2023
© Ассоциация онкологов России, 2023
© ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 2023
© КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», 2023

Оглавление

Bermani M. Sh., Samia Khalil Mahmood, Al-Alwani A., Inzhevatkin E. V., Alameri T. Sh.

IN-VITRO STUDY OF VINBLASTINEPEG-LATED IRON OXIDE NANO PARTICLES 10

Авдеенко М.В., Зубарев А.И.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЭКЗОПРОТЕЗОВ (ЭПИТЕЗОВ), В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИИ, ЗНО В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ 19

Акопян А.А.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА 22

Астафьева Е.Г., Батухтина Ю.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ПОЛАТУЗУМАБВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ И РИТУКСИМАБОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИЕ ДВКЛ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И СИНДРОМОМ ВПВ 26

Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Спирина Л.В., Волков А.М., Ермоленко Р.В., Вторушин С.В.

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ PD-L1- ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА..... 30

Беляев В.С., Несытых А.А., В.В.Шпак, Топалян Х.А., Каримов А.М., Красоткин М.А.

ПЛАСТИКА ОБШИРНОГО ДЕФЕКТА ПРОМЕЖНОСТИ И ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ. 38

Борисенко О.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ МСКТ-ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО 41

Бударев А. М.

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЗНО В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ – ОТ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДО СТОЙКОЙ РЕМИССИИ. 44

Бургарт В.Ю., Табарин И.В., Несытых А.А., Мазаев А.В., Детцель К.А., Скуйбитов М.А., Кобер К.В., Дашанов Д.О.

ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АРТИФИЦИАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТПРОСТАТЭКТОМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 55

Гвоздев И.И., Беленюк В.Д.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 63

Горбунова Е.А., Акопян А.А., Филькин Г.Н., Тихонов А.А., Медведева Н.Н.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАКА ЖЕЛУДКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С КОМПОНЕНТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА И МОРФОТИПОМ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ 78

Горбунова Е.А., Ковалев И.А., Кожухов Е.В., Медведева Н.Н.

БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА 86

Еремина Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ 95

Забродская Т.Е., Сафонцев И.П., Клименок М.П.

РОЛЬ ИССКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО 101

Замай Г.С., Народов А.А., Горбушин А.К., Воронковский И. И., Грек Д.С., Замай Т.Н., Крат А.В., Коловская О.С., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Николаева Е.Д., Волженцев А.А., Бадмаев О.Н., Лукъяненко К.А., Дымова М.А., Токарев Н.А., Шепелевич Н.В., Озерская А.В., Савельева А.С., Чанчикова Н.Г., Шпак В.В., Росинский С.В., Агунькин А.В., Бахтина В.И., Шестерня П.А., Кичкайло А.С.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АПТАМЕРОВ, МЕЧЕННЫХ ИК-МЕТКОЙ Cy7.5 ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОКРАШИВАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ 107

Захарова И.М., Лазарев А.Ф., Вихлянов И.В.

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 118

Зюзюкина А.В., Казаков В.М., Кулигина Н.А., Боякова Н.В., Микитин Д.О., Селезнева А.О., Иманзаде И.А., Головня А.В.

ОНКОПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОНКОЛОГА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА 120

Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Литвяков Н.В.

ИЗМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТРАЦИКЛИН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ.. 124

Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Литвяков Н.В.

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ. ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ К ЛЕЧЕНИЮ. 128

Иванова А.Е., Комиссарова В.А., Чуяшенко А.А., Зюзюкина А.В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 132

Кадырова Д. Д., Анжиганова Ю. В., Табарин И. В., Семенов Э. В.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРОВЕДЕНИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ НЕОАДЪЮВАТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИЕЙ В УСЛОВИЯХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА ИМ. А.И.КРЫЖАНОВСКОГО ЗА 2022г. 138

Карапетян А.М., Филькин Г.Н., Медведев Д.А.

ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ КАК ВАРИАНТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИНХРОННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 145

Клименок М.П., Шевчук Е.А., Пермякова К.Д., Забродская Т.Е., Титова И.Н., Зырянова А.З., Сафонцев И.П.

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ В 2022 ГОДУ 154

Кобер К.В., Табарин И.В., Скуйбитов М.А., Бургарт В.Ю., Дашанов Д.О., Детцель К.А.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНХРОННОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ВЕРХНИХ И НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 159

Козин В.А., Козина Ю.В., Милехина О.А., Голикова Я.С., Лавренова А.И., Карымова Н.Б.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА РАДИОТЕРАПИИ КГБУЗ «ККККОД ИМЕНИ А.И.КРЫЖАНОВСКОГО». 168

Козин В.А., Лоскутов А.А., Лавренова А.И., Карымова Н.Б.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В НЕОАДЪВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РМЖ. 171

Козина Ю.В, Милехина О.А., Козин В.А, Пестрякова О.С, Малышкина П.В.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ SBRT В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ЛЕГКИЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР. 176

Косенко В.П, Савельева А.С., Колтунов М.В., Меркулова Н.А.

ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ 181

Кравцова Е.А, Цыденова И.А., Долгашева Д.С., Гаптулбарова К.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К.

ПРЕДИКТИВАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ И АБЕРРАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК ГЕНОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 188

Крат А.В., Замай Т.Н., Чанчикова Н.Г., Озерская А.В., Замай Г.С., Коловская О.С., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Николаева Е.Д., Бадмаев О.Н., Токарев Н.А., Шепелевич Н.В., Савельева А.С., Сидоров С.А., Бахтина В.И., Кичкайло А.С.

РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО МЕТОДОМ ПЭТ/КТ..... 190

Куприянова М.В., Евдокимова Е.Ю., Евдокимова М.С.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ EU-TIRADS В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 197

Литвинова С.П., Жестовская С.И., Куприянова М.В., Колегов И.Ю., Вязьмин В.В., Колтунов М.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА..... 201

Литвиновская О.П., Лаптев А.А, Еремеева О.Г., Говорушкина Ю.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КАТЕТЕРОВ (PICC) В КГБУЗ «КККОД ИМ.А.И. КРЫЖАНОВСКОГО» 206

Мартынова Е.С., Анжиганова Ю.В., Семенов Э.В.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И НАЧАЛЬНЫЙ РАК ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ..... 210

Милеева И.В., Дмитриева Е.В.

НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ, МНОГОЦЕНТРОВОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СЕРОЗНЫМ ИЛИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ БРЮШИНЫ И РАКОМ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ NGS- ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA 1,2 . МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ГЕНОМНУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ (HRD) 216

Милеева И.В., Сычев А.В., Букреев А.В., Вааг О.А,. Аксютенко Ю.М., Дмитриева Е.В.

ОПЫТ АПРОБАЦИИ ДВУХ МЕТОДИК БСЛУ В ПРАКТИКЕ ОТДЕЛЕНИЯ 221

Митрофанова В.В., Степанов Н.А., Стоян Д.А., Лещёва О.С., Кутлуахметова Г.Р., Кондаков И.А., Батухтина Ю.В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ (ВБП) У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА РАННЕЙ СТАДИИ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ 223

Мошев А.В., Зыкова У.В.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ 226

Образ И.Л., Титова И.Н., Гаджиева Т.А., Липунцова А.С, Богомолова Е.В., Кожемякина А.В.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ BRAF/MEK+АНТИ-PD1/PDL1-ИНГИБИТОРАМИ 233

Пестрякова О.С., Головков М.К., Поликарпов И.Н.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА КРАНИОСПИНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В КККОД ИМ. А. И. КРЫЖАНОВСКОГО 238

Реушева С.В., Семенов Э.В., Сафонцев И.П.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ РАБОТЫ ЦЕНТРОВ АМБУЛАТОРНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ 243

Росинский С.В., Тимошенко В.О., Мельникова В.Н.

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 247

Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Мозерова Е.Я., Ложков А.А.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ 252
Савельева А.С., Косенко П.В., Меркулова Н.А.
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ 255
Сербаева М.С., Козина Ю.В., Пахмутов Д.И., Михаленко В.Н.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ СИНХРОННОГО РАКА ГОРТАНИ И НИЖНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА 263
Сиденко Е.А.
ПРОТЕАСОМЫ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ 269
Стоян Д.А., Степанов Н.А., Шевелёва А.А., Батухтина Ю.В.
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ДВКЛ НА ОСНОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ДАННЫХ 271
Табарин И.В., Дашанов Д.О., Кобер К.В., Тихонов А.А., Детцель К.А., Скуйбитов М.А., БургартВ.Ю. 275
ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬЮ УРЕТРОЦИСТОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 275
Теляшкин Д.В., Анжиганова Ю.В., Семенов Э.В. 279
МЕТОДЫ И ЭТАПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИИ В ГЕНАХ BRCA 1/2, ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ 279
Теляшкин Д.В., Литвинова С.П., Анжиганова Ю.В., Семенов Э.В.
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАНЕЕЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ 284
Тимошенко В.О, Росинский С.В, Мельникова В.Н.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАПУЩЕННЫХ ФОРМ РАКА ПИЩЕВОДА 292
Филькин Г.Н., Медведев Д.А., Булыгин Г.П.
МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ В ОБЪЕМЕ ГАСТРЭКТОМИИ (СУБТОТАЛЬНОЙ ДИСТАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА, ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ) ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 294

Черемисина О.В, Меньшиков К.Ю., Тараскина И.О.

ВОЗМОЖНОСТИ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОРТАНИ 302

Черняев Д.В., Козин В.А., Козина Ю.В., Левченко Е.А.

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ КАК ПАРАДИГМА СОВРЕМЕННОГО ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 305

Чуяшенко А.А., Василовская Л.А., Якунина Е.Ю., Скринская С.Ф., Зюзюкина А.В.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ МУТАЦИЙ PIK3CA У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 314

Щеглова К.Ю., Козина Ю.В., Яцинов М.Е., Арджевнишвили И.В., Головков М.К.

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIA- IIIB СТАДИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ИММУНОТЕРАПИЕЙ В РТО №2 КККОД ИМ. А.И.КРЫЖАНОВСКОГО ЗА 2022 ГОД..... 318

Якунина Е.Ю., Скринская С.Ф., Вершинин И.В.

ОЦЕНКА МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ. 325

Якунина Е.Ю., Скринская С.Ф.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МГИ. ОПЫТ УЧАСТИЯ В РАУНДЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИИ BRAF ЛАБОРАТОРИЙ, СОТРУДНИЧАЮЩИХ С RUSSCO..... 334

Bermani M. Sh., Samia Khalil Mahmood, Al-Alwani A., Inzhevatkin E. V., Alameri T. Sh.

IN-VITRO STUDY OF VINBLASTINEPEG-LATED IRON OXIDE NANO PARTICLES

Al Oasim Green University, College of Biotechnology, Babil, Al Oasim, Iraq

Al-Nahrain University, College of Biotechnology, Iraq

Al-Furat Al-Awsat technical University, Alkufa Tech Institute, Electrical Department, Iraq

Saratov State University, Saratov, Russia

Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

FETP Section, Public Health Department, Babil, Ministry of Health and Environment, Iraq

Introduction. Nano drug delivery system brought new important methods to design and improve the most wanted drugs that are required to fight the incurable diseases like cancer. While numerous investigations have shown that anticancer drugs can be controlled by their entrapment in various submicron carriers [1,2,3]. Thus these formulations can be considered as an effective anticancer drug delivery for cancer chemotherapy [4,5]. Nanoparticles and chemotherapy are two significant areas that can be combined to produce smart drugs at the nano scale that can be reliable by scientists to accrue cancer. Magnetic nanoparticles (MNPs) are class of engineering particular materials of greater than 100nm which either can be employed to carry the drugs [6, 7] or that can manipulated under the influence of an external magnetic field in a way that the biomaterials will be directed and concentrated within the targeted tissue and it will be removed once therapy was removed [8,9,10] .

Many metals with their oxide have been used in such investigation however iron oxide Fe3O4 NPs have widely used for in-vivo [5] and in-vitro [12,13,14]

study due to the fact that iron oxide is already exist in the human heart, spleen and liver. In addition it high concentration in the hemoglobin, which indicate it biosafety as soon as its available within the biological concentration. The main reason of the use of Fe3O4 as a nano carrier is due to its fluctuation between different direction at the rate given by the temperature and the magnetic applied field [15,16]. This increases the controllable of the drug over the body using an external magnetic field which enhances the pay loaded drug to be uptake through the tumor. The antibody [17], protein [18], enzyme [19] and nucleic acid [20] can be linked in to the magnetic NPs covalently, this covalent bond will prevent the release of the drug during it proliferation. The stability of these linked drugs however depends on the morphology of the magnetic nanoparticles [21,13].

Nevertheless the magnetic NPs are needed to be coated with well-known functional groups like polymer [22], silica [23], amine and carbon [24]. These functional groups will provide an appropriate linkage between the NPs surface and the drug. However the strength of this covalent coupling depends on two features, functional group density and type of linker [25]. MNPs have been applied in different ideas including magnetically assisted gene therapy [26] magnetically induced hyperthermia [27] and magnetic-force-based tissue engineering [28]. The concept of MNPs drug delivery is promise to reduce the side effect of the conventional chemotherapy, by providing fast and precise accumulation of the drug at the tumor site [29]. However this magnet nondrug allows for systematic administration in circulation system and also into targeted tissue as well as enhance the ability of nanoparticles to penetrate the biological particulate filters, such as the reticule endothelial system [30].

The major disadvantage of the chemotherapy that uses to treat cancer is its non-specificity in addition to its high toxicity which results to a systemic damaging to the body [31]. Hereby the importance of this technology is that the drug which is form from iron oxide core carrying the drug covalently to the middle of the targeted tissue without releasing the drug at the wrong tissues during its circulation, which prevent the attachment of the drug with the intact tissue. This

property however opened a wide door to handle one of the most important issues to treat the drugs side effects. Obviously these parameters make this technology a promising alternative to conventional chemotherapy.

Materials and Methods. Materials Dimethyl sulphoxide, deionized water, Distilled water, Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (Catalog No. D1152, Sigma), Dulbecco's Phosphate Buffer Solution (DPBD), Ethanol, Ferric chloride, Ferrous chloride, Hoechstdye, Milique water, Sodium hydroxide, Trypsin-EDTA solution, Vinblatinesulphate purchased from sigma aldrish,. 3-(4, 5-dimethythiazol-2-yl)-2, 5diphenyl tetrazolium bromide.

Iron Oxide Nanoparticles Preparation. Magnetic naoparticles (Fe3O4) were prepared by co-precipitation ferric and ferrous salts in an ammonia solution followed in washing in hot water. 50 mL of FeCl2.7H2o and 50 mL FeCl3.6H2O were thoroughly mixed and solution of 50 mL of NaOH was added drop wise to the mixture along with PEG under vigorous stirring at 80 oC. The pH value of the mixture was retained at 10 ± 0.5 during the reaction processes. The equation of the reaction shown below.

$$Fe2+ + 2\ Fe3+ + 8\ OH \rightarrow Fe3O4 + H2O$$

The precipitate was heated at 80 oC for 30 min and then washed several times with distilled water and ethanol. After centrifugation at 5000 rpm for 10 min. and removal of the supernatant the precipitate washed with distilled water three times and finally dried in a vacuum oven at 70oC. The magnetic of the particles was tested by placing a permanent magnet (6000 gauss) against the side of the beaker containing a solution of the particles and the set up was left to stand for 30 min.

In-Vitro Study. The viability of MCF-7 cells was measured by MTT survival assay. However 2000 0cells/well were seeded in 96-well plate, first column was maintain as a blank, a pure drug was lauded to second column and exposed to 100µl Vinblastine solution and the rest of the wells exposed to 100µl Vinblastine-Nan particles and incubated at 37°C. And 5% CO2 at different time interval 24 hrs, 48 hrs and 72 hrs. Once the time of exposure is completed the

media has been removed and replaced with new medium containing 1X MTT solution and incubated further for1 h until a purple colored for mazan product was formed. After that MTT was aspirated and 100µl of organic solvent DMSO added to the cells to dissolve the for mazan. Absorbance was measured at 620nm by using a micro plate reader.

Results and Discussion.

Iron Oxide Nanoparticles

Iron oxide NPs were prepared and the magnetism of the particles was checked by placing permanent magnet of 6000 Gauss. The nanoparticles in solution were attracted by the magnet and aggregate on the side of the beaker where the magnet was placed. This shows that the nanoparticles are magnetic in nature as shown in Figure 1.

Figure1: (a) Solutions of Fe3O4 NPs (b) Test for magnetic NPs (c) Magnetic NPs stick to the side of the beaker

Scanning electron microscopy (SEM) image of Fe3O4 magnetic nanoparticles shown that the morphology and size distribution was approximately 50-100 nm as shown in Figure 2.

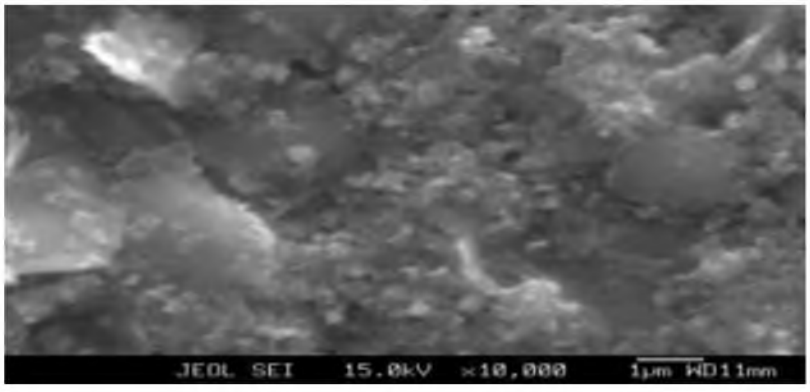


Figure 2: Scanning electron microscopy (SEM) image of Fe3O4magnetic nanoparticles

In-Vitro Cytotoxicity. A breast cancer call line MCF-7 was chosen for in vitro uptake drug lauded nanoparticles, because they widely used as an assessment for chemical induced toxicity, in addition MCF-7 are commonly used in toxical analysis and they show good metabolic activity. MCF-7 was cultured regularly in monolayer till 80% - 90% confluency in DMEM in T-25 tissue culture flasks. After reaching the required confluence, cells were regularly sub cultured (using trypsin) again in tissue culture flasks with a split ratio of 1:2 or 1:3. In two dimensional bright field at 40x magnifications cells were observed to be elongated in shape. Figure 3. after 72 hrs incubation in 96 well plate shown how the cells are divided, and figure 4.Fluresent microscopy images shown the nucleus of MCF-7 treated with Hoechst dye at 40 X shown the attachment of the nucleus with each other.

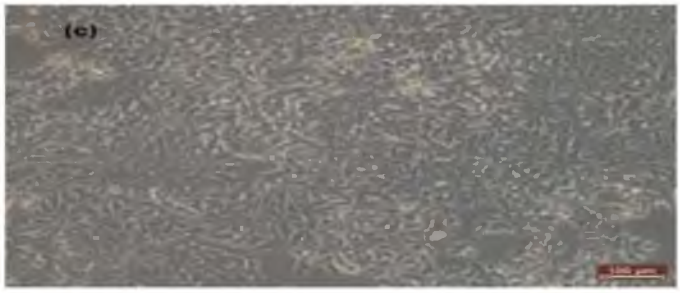


Figure 3: Shows the growth of MCF7 cell culture after 72 hrs incubation in 96 well plate.

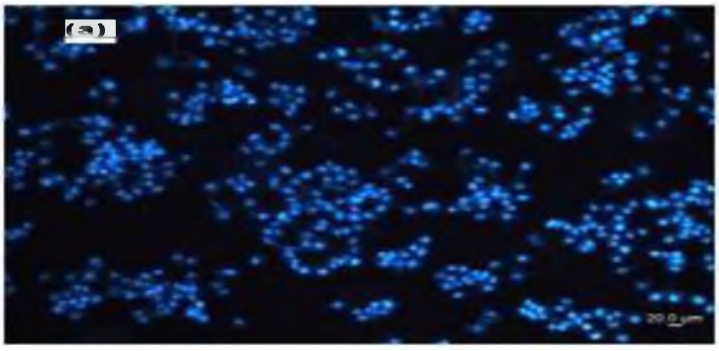


Figure 4: Fluresent microscopy images shown the nucleus of MCF-7 treated with Hoechst dye at 40 X shown the attachment of the nucleus with each other

MTT Assay of Vinblastine- Iron Oxide NPs. Because of the high concentration of the iron oxide NPs that carrying the drug and after centrifuging it

supernatant and pellet have been formed, both however used as an efficient nano drug as well. After 24 hrs incubation Vinblastine inhibited 34.64% of MCF-7 cells at the same time as the supernatant of Iron oxide loaded Vinblistin inhibited 49.42% while the pellet was able to inhibit 45.73% that means the supernatant of Vin- Fe3O4 was more efficient than the pure drug by 14.78% and then the pellet of Vin- Fe3O4 by 3.69%. After 48 hrs incubation pure Vinblastine was able to inhibit 40.52% of MCF-7 cells while the supernatant of Iron oxide loaded nanoparticles inhibited 51.1%, the pellet of Vin- Fe3O4was slightly different than the supernatant 51.25% that mean the supernatant and the pellet of Vin- Fe3O4 was 10.58% and11%sequentially more efficient than the pure Vinblastine. After 72 hrs incubation Vinblastine inhibited 67.08% while the supernatant of Vin-Fe3O4inhibited 71.42% and the pellet inhibited 74.79% and that means the ability of the pellet of Vin- Fe3O4 was 7.71% more efficiency than pure Vinblastine and 3.37% more efficient than Vin- Fe3O4supernatantas shown in Figure 5.

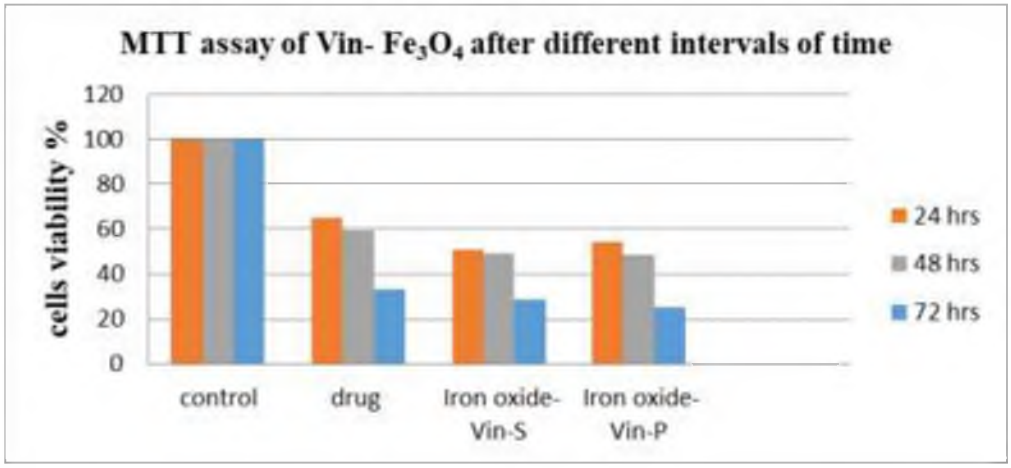


Figure 5: MTT assay of Vin-Fe3O4after 24 hrs, 48 hrs and 72 hrs incubation

Conclusion. This research was aimed to improve the efficiency of iron oxide NPs loaded Vinblastine which is a modern technology based on an innovated properties raised from a formulated drug at the nano scale and compered with the conventional Vinblastine administration. The drug loaded NPs have showed more efficiency than the pure Vinblastine. the supernatant of Vin- Fe3O4 was more efficient than the pure drug by 14.78% and then the pellet of Vin- Fe3O4 by 3.69%. While the supernatant and the pellet of Vin- Fe3O4 was 10.58% and 11%

sequentially more efficient than the pure Vinblastine. And that means the ability of the pellet of Vin- Fe3O4 was 7.71% more efficiency than pure Vinblastine and 3.37% more efficient than Vin- Fe3O4 supernatant. Super paramagnetic iron oxide NPs with suitable surface modification can be applied with a high efficiency as a drug carrier, anticancer therapy using hyperthermia, magnetically guided site-specific drug delivery [7,31, 32].That indicates the positive corporation between the vinblastine and iron oxide nano particles to from an effective drug delivery that will reduce the high price and the notorious side effects of the chemotherapy because less dosage will incorporate to the iron oxide nano particles because of their small size.

References

1. Kushwaha SK, Rastogl A, Rai AK, Singh S (2012) Novel drug delivery system for anticancer drug: a review. International Journal of Pharm Tech Research, 4(2):542-553.
2. Park J, Fong PM, Lu J, Russell KS, Booth CJ, Saltzman WM, Fahmy TM (2009) PEG ylated PLGA nanoparticles for the improved delivery of doxorubicin. Nan medicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 5(4):410-41.
3. Maheshwari PV, Gupta NV (2012) Advances of nanotechnology in healthcare. International Journal of Pharm Tech Research, 4:1221-1227.
4. Gupta R (2009) Probing molecular interactions of PLGA particles with cell membranes for the delivery of pharmaceuticals. PhD Thesis, Department of Biochemical Engineering and Biotechnology, Indian Institute of Technology Delhi.
5. Stolyar, S. V., V. V. Krasitskaya, L. A. Frank, R. N. Yaroslavtsev, L. A. Chekanova, Y. V. Gerasimova, M. N. Volochaev, M. ShBairmani, and D. A. Velikanov. "Polysaccharide-coated iron oxide nanoparticles: Synthesis, properties, surface modification." Materials Letters 284 (2021): 128920.
6. Stolyar, S.V., Chekanova, L.A., Yaroslavtsev, R.N., Komogortsev, S.V., Gerasimova, Y.V., Bayukov, O.A., Volochaev, M.N., Iskhakov, R.S.,

Garanzha, I.V., Kolovskaya, O.S. and Bairmani, M.S., 2019, December. Magnetic nanoconstructions of iron oxides coated with arabinogalactan functionalized with DNA aptamer. In Journal of Physics: Conference Series (Vol. 1399, No. 2, p. 022026). IOP Publishing.

7. Stolyar, S. V., V. P. Ladygina, A. V. Boldyreva, O. A. Kolenchukova, A. M. Vorotynov, M. S. Bairmani, R. N. Yaroslavtsev, and R. S. Iskhakov. "Synthesis, properties, and in vivo testing of biogenic ferrihydrite nanoparticles." Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics 84 (2020): 1366-1369.
8. Grassi-Schultheiss PP, Heller F, Dobson J (1997) Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver. Bimetals, 10:351–355.
9. Chertok B, David, AE, Yang VC (2010) Polyethylene mine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration. Biomaterials, 31(24): 63176324.
10. Krishnan KM (2010) biomedical nonmagnetic: a spin through possibilities in imaging, diagnostics, and therapy. IEEE transactions on magnetic, 46(7): 2523-2558.
11. Siddiqi KS, urRahman, A, Husen A (2016) Biogenic Fabrication of Iron/Iron Oxide Nanoparticles and Their Application. Nanoscale Research Letters, 11(1): 498.
12. Bloemen M, Denis C, Peeters M, De Meester, L Gils, A Geukens N, Verbiest T (2015) Antibodymodified iron oxide nanoparticles for efficient magnetic isolation and flow cytometric determination of L. pneumophila. MicrochimicaActa, 182(7-8):14391446.
13. Okoli C, Boutonnet M, Järås S, RajaraoKuttuva G (2012) Protein-functionalized magnetic iron oxide nanoparticles: time efficient potential-water treatment. Journal of nanoparticle research, 14(10):1194.
14. Ren Y, Rivera JG, He L, Kulkarni H, Lee DK, Messersmith PB (2011) Facile, high efficiency immobilization of lipase enzyme on magnetic iron oxide nanoparticles via a biomimetic coating. BMC biotechnology, 11(1): 63.

15. Paul T, Basu S, Sarkar K (2014) SPIONmediated soil DNA extraction and comparative analysis with conventional and commercial kitbased protocol. 3 Biotech,4(6): 669-677.
16. Khomutov G B (2008) DNA-Based Synthesis and Assembly of Organized Iron Oxide Nanostructures. In Nan materials for application in medicine and biology (39-57). Springer Netherlands.
17. Khalkhali M, Rostamizadeh K, Sadighian S, Khoeini F, Naghibi M, Hamidi M (2015) The impact of polymer coatings on magnetite nanoparticles performance as MRI contrast agents: a comparative study. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 23(1): 45.
18. Andrade AL, Fabris JD, Pereira MC, Domingues RZ, Ardisson JD (2013).Preparation of composite with silica-coated nanoparticles of iron oxide spinels for applications based on magnetically induced hyperthermia. Hyperfine Interactions, 218(1-3):71-82.
19. Bae H, Ahmad T, Rhee I, Chang Y, Jin SU, Hong S (2012) Carbon-coated iron oxide nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging. Nanoscale research letters, 7(1), 44.
20. Stolyar, S.V., Komogortsev, S.V., Chekanova, L.A., Yaroslavtsev, R.N., Bayukov, O.A.E., Velikanov, D.A.E., Volochaev, M.N., Cheremiskina, E.V., Bairmani, M.S., Eroshenko, P.E. and Iskhakov, R.S., 2019. Magnetite nanocrystals with a high magnetic anisotropy constant due to the particle shape. Technical Physics Letters, 45, pp.878-881.
21. Mykhaylyk O, Sobisch T, Almstätter I, SanchezAntequera Y, Brandt S, Anton M, Lerche D (2012) Silica-iron oxide magnetic nanoparticles modified for gene delivery: a search for optimum and quantitativecriteria. Pharmaceutical research, 29(5):13441365.
22. Zeisberger M, Dutz S, Müller R (2009) Development of iron oxide nanoparticles for hyperthermia and drug targeting. In 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering (2304-2308). Springer Berlin Heidelberg.

23. Meng, J., Xiao, B., Zhang, Y., Liu, J., Xue, H., Lei, J., Xu, H. (2013). Super-paramagnetic responsive nanofibrous scaffolds under static magnetic field enhance osteogenesis for bone repair in vivo. Scientific reports, 3, 2655.
24. Corchero J, Villaverde A (2009) Biomedical applications of distally controlled magnetic nanoparticles. Trends Biotechnol, 27:468–476.
25. Tran, N. and Webster, T. J. (2010). Magnetic nanoparticles: biomedical applications and challenges. Journal of Materials Chemistry, 20, 8760–8767.
26. Chomoucka J, Drbohlavova J, ,Dalibor H, Adamb V, Hubaleka K (2010) Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering. Elsevie.62:144–149.
27. Kluchova K, Zboril R, Tucek J, Pecova M, Zajoncova L, Safarik I, Mashlan M, Markkova I, Jancik D, Sebela M, Bartinkova H, Bellesi V, Novak P, Petrridids D (2009) Super paramagnetic maghemitenanopaticles from solid state synthesis – their functionalization towards peroral MRI contrast agent and magnetic carrier for trypsin immobilization. Biomaterials, 30 (15): 2855.
28. Chandramouli S, Sanjana S, Swathi S (2015) Use of super paramagnetic iron-oxide nanoparticles in the treatment of atherosclerosis. In 5th International Conference on Biomedical Engineering in Vietnam (67-70). Springer International Publishing.

Авдеенко М.В., Зубарев А.И.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЭКЗОПРОТЕЗОВ (ЭПИТЕЗОВ), В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИИ, ЗНО В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Реабилитация пациентов после оперативного и сопутствующих видов лечения онкопатологии, в отделении «голова-шея» (ОГШ) КККОД. На сегодняшний день, в связи с улучшением ранней диагностики и проведениемсоответствующего лечения, наблюдается повышение

выживаемости пациентов, а также увеличение дальнейшего срока жизни. Для полноценной реабилитации дефектов в области мягких тканей носа, наружного уха, орбиты и прилегающих кожных покровов, после оперативного лечения основного заболевания, применяются индивидуально-изготовленные экзопротезы - «Эпитезы», которые изготавливаются из инертных силиконовых материалов, с использованием красителей, а так же с применением (на оперативном этапе) титановых конструкций и имплантационных систем для закрепления на них удерживающих элементов (атачментов, магнитных и немагнитных). Также при протезировании области глаза используется акриловый протез глаза.

В среднем в год нуждается в реабилитации 10-15 (первичных) пациентов. Также необходима периодическая замена как по причинеизноса имеющегося эпитеза, так и в результате изменения формы и размера дефекта после повторно проводимого оперативного и других видов лечения ЗНО. Таким образом к первичным пациентам, добавляются повторные, примерно в том же количестве за год. За период второго полугодия 2022г. и начала 2023г., произведено 3 первичных реабилитации и несколько повторных.

Рис. 1. Пациент с установленной титановой мезоструктурой с магнитными аттачментами.

Процесс реабилитации состоит из 2х этапов. Первый хирургический, установка титановых мезоструктур, пластины и решетки различных видов, с

последующей фиксацией на них удерживающих элементов (магнитных и немагнитных). Операция по установке мезоструктур может проводится как одномоментно с удалением ЗНО, так и отсрочено, после первичного заживления раны, для определения оптимального места фиксации.

Рис. 2. Вид эпитеза, после паковки в гипсовую матрицу и на пациенте.

Второй этап-ортопедический, включает в себя непосредственно изготовление силиконового эпитеза. После установки в мезоструктуры удерживающих элементов, с помощью стоматологических оттискных материалов получаем слепки для изготовления гипсовой модели соответствующей дефекту. После моделировки дефекта из воска, отливается вторая негативная матрица, которая вместе с первой гипсовой моделью дефекта задает форму и объем готового эпитеза. Для моделировки дефекта с симметричной здоровой областью (орбита, наружное ухо), для более точного результата необходимо применение аддитивных технологий и использование дополнительного программного обеспечения для обработки данных МСКТ, МРТ, здоровой области, получения зеркальной копии с последующей печатью на 3Dпринтере. Данный способ является достаточно новым и более технологичным методом, но требует дополнительного материально-технического обеспечения и соответствующих компетенций в смежных технических отраслях. На заключительном этапе при смешивании компонентов силикона и различных пигментов производится подбор цвета и запаковывание в матрицу, для полимеризации.

После необходимой коррекции, с пациентом проводится обучение по использованию, с соответствующими рекомендациями по уходу.

Литература

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010-2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64-67. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-64-67. – EDN PNFFHW.
2. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
3. Модестов А.А., Слепов Е.В., Ямщиков А.С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13-23. – EDN XQEOZN.
4. Модестов А.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Клименок М.П., Гаас Е.Н. Онкологическая заболеваемость в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 1-2. С. 76-80. – DOI 10.18821/1028-9984-2015-21-1-76-80. – EDN VSZUHD.

Акопян А.А.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Актуальность. Рак желудка (РЖ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей человека. В структуре общей онкологической заболеваемости занимает 5-е место. По оценкам, в 2020 году во всем мире было зарегистрировано более 1 миллиона новых случаев рака желудка, что привело к 768 793 смертельным исходам.

Метод биоимпедансного анализа может быть использован для сравнения состава тела больного на разных этапах оперативного лечения, что может быть прогностическим фактором возникновения послеоперационных осложнений при раке желудка.

Целью исследования является выявление и изучение антропометрических и биоимпеданосметрических показателей у больных раком желудка.

Материалы и методы. Объект исследования - 250 пациентов с верифицированным раком желудка, которым проведено антропометрическое и биоимпедансометрическое обследование. Определяли индекс массы тела (ИМТ). Для определения морфотипа телосложения использован индекс полового диморфизма J.M. Tanner (1951), с последующим определением морфотипа телосложения: андроморфия, гинекоморфия, мезоморфия.

Объективная оценка состава тела на основе электрических свойств организма произведена с использованием биоимпедансного анализа на аппаратно-программном комплексе АВС-01 «Медасс».

Произведена статистическая обработка полученных данных при помощи программы IBM SPSS Statistics, версии 21.0. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми определялись различия, начиная от $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Наиболее значимые изменения касались относительных показателей активной клеточной и

скелетно-мышечной масс, а также величины фазового угла. Именно эти показатели можно считать индикаторами преобладания катаболических процессов в организме пациента.

В процессе исследования установлено, что интенсивность изменений относительных величин активной клеточной и скелетно-мышечной масс, величины фазового угла в послеоперационном периоде различна в зависимости от морфотипа телосложения. Мужчины андроморфного морфотипа телосложения характеризовались самой интенсивной динамикой снижения величины активной клеточной массы в сравнении с другими морфотипами телосложения ($p=0,001$). У мужчин гинекоморфного морфотипа телосложения активная клеточная масса на 14 день после операции осталась практически на прежнем уровне. Наиболее благоприятное течение послеоперационного периода наблюдалось у мужчин представителей мезоморфного морфотипа телосложения ($p=0,001$).

Общая потеря активной клеточной массы у женщин гинекоморфного морфотипа телосложения в послеоперационном периоде составила 5,6%. Снижение величины относительной скелетно-мышечной массы отмечалось на протяжении всего послеоперационного периода ($p=0,001$). У представительниц мезоморфного морфотипа телосложения ни на 6-7е сутки после операции, ни на 14-й день, проведенный биоимпедансный анализ не показал статистически значимого снижения доли активной клеточной массы.

Исследование показало, что динамика фазового угла в послеоперационном периоде у мужчин и женщин больных раком желудка, существенно разнится в зависимости от морфотипа телосложения. У мужчин и женщин представителей мезоморфного морфотипа телосложения отмечена самая благоприятная динамика величины фазового угла в послеоперационном периоде ($p=0,001$).

Заключение. Таким образом, предикторами неблагоприятного течения послеоперационного периода можно считать гинекоморфный морфотип телосложения у женщин и андроморфный морфотип телосложения у

мужчин, повышенное значение ИМТ, показатели биоимпедансометрии. Полученные данные совместно с уже известными предикторами развития осложнений в послеоперационном периоде, можно использовать в практической медицине, при формировании группы высокого риска по развитию послеоперационных осложнений у больных раком желудка.

Литература

1. Боякова И.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31-35. – EDN XSXBIV.
2. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
4. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram. – Text: Electronic // CA Cancer J Clin. – 2018. – Nov. – № 68(6). – P. 394–424.
5. Hemke. R Quantitative Imaging of Body Composition / R. Hemke, C. Buckless, M. Torriani. – Text: Electronic// Semin Musculoskelet Radiol. – 2020. – Aug. – № 24(4). – P. 375–385.

Астафьева Е.Г., Батухтина Ю.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ПОЛАТУЗУМАБВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ И РИТУКСИМАБОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИЕ ДВКЛ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И СИНДРОМОМ ВПВ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДБКЛ) составляет примерно 25% всех впервые диагностированных пациентов с неходжкинской лимфомой. В большинстве случаев ДБКЛ излечима, примерно в 60-70% достигается длительная ремиссия после лечения первой линии терапии (ритуксимабом плюс циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон (R-CHOP). Тем не менее, у 30% -40% пациентов будет рецидив/рефрактерность заболевания. Терапия на основе платины с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных стволовых клеток может вылечить от 30% до 40% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием. У пациентов, которым невозможно выполнить трансплантацию аутологичных стволовых клеток из-за возраста, сопутствующей патологии прогноз плохой, медиана общей выживаемости приблизительно 6 месяцев. Полатузумаб ведотин представляет собой первый в своем классе конъюгатантитело - лекарственное средство, нацеленное на CD79b. CD79b является идеальной мишенью для доставки цитотоксического лекарственного средства, поскольку антитела, которые связаны с CD79b быстро мигрирует в клетки. В исследовании фазы 1b/2 пациенты с рецидовом/рефрактерной ДБКЛ, которым невозможно было выполнить трансплантация аутологичных стволовых клеток, получали до шести 21-дневных циклов Платузумаб

ведотин + бендамустин+Ритуксимаб (BR) или BR. Значительное преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) было в группе Полатузумаб ведотин + BR по сравнению с BR (медиана ВБП 9,2 мес против 3,7 [отношение рисков 0,39; 95% доверительный интервал 0,23–0,66]; медиана общей выживаемости 12,4 мес против 4,7 мес. отношение рисков, 0,42; 95% доверительный интервал, 0,24-0,72]). Учитывая обнадеживающий показатель полного ответа и значительный долгосрочный контроль заболевания полатузумаб ведотин+BR является эффективным вариантом лечения.

Пациентка Х. 1975 года рождения. В марте 2021 года пациентка обратилась в КГБУЗ ККОД им. А.И. Крыжановского Красноярск с жалобами на боли в области грудины, отечность верхнего плечевого пояса, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до 37-38. В ККОД выполнено комплексное обследование. По данным ФБС от 18.03.2021 всегментарном бронхе В5 справа определяется опухоль, взята биопсия. ИГХ: картина В-клеточной лимфомы из группы крупноклеточных лимфом. По данным МСКТ ОГК и ОБП от 26.03.2021 картина рака правого легкого с инвазией в средостение ВПВ, лимфаденопатия средостения, метастаз в правый надпочечник, левое легкого. Установлен диагноз: В-крупноклеточная лимфома IV с поражением верхней и средней долей правого легкого с инвазией средостение и ВПВ. С 16.04.2021 по 28.07.2021 проведено: 1 курс по схеме CHOP и с 04.05.2021 5 курсов R-CHOP. В августе 2021 года контрольное обследование. По данным ПЭТКТ от 11.08.2021 признаки лимфопролиферативного заболевания с наличием остаточной опухоли правого легкого и средостения с умеренной метаболической активностью (3 балла). С 01.09.2021 по 24.09.2021 в ККОД проведен паллиативный курс по радикальной программе в конформном режиме на линейном ускорителе электронов TrueBeam с использованием системы фиксации MammaeBoard на остаточную опухоль средостения дана суммарная доза 30 Гр при разовой дозе 2 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно. Динамическое

наблюдение. В январе 2022 контрольный осмотр, по данным ПЭТКТ от 24.01.2022 динамика отрицательная в сравнении с 11.08.2021, появление метаболической активности в солидном образовании S10 левого легкого SUVmax 10.82 размер 37*33*40 мм, метаболически неактивное образование переднего и среднего средостения. В феврале 2022 ТМК ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, рекомендовано выполнение повторной биопсии. 17.03.2022 выполнена торакотомия переднебоковым доступом по 5-му межреберью слева. При ревизии: внутригрудные лимфатические узлы не увеличены.на медиастинальной плевре, на уровне корня легкого, инфильтрируя диафрагмальный нерв белесоватого цвета плоское образование 3х2 см. В базальных сегментах нижней доли левого легкого образование 6х5 см, эластичная, инфильтрирует висцеральную плевру. Произведена резекция базальных сегментов с опухолью. ИГХ: Морфологическая картина соответствует субстрату диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, центробластный цитологический вариант, GCB подтип. В апреле 2022 ТМК ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, рекомендована терапия второй линии по схеме (Pola-RB), учитывая, что пациентка отказалась от опции аутоТКК. В ККОД с 22.04.2022 по 06.07.2022 выполнено 3 курса терапии по схеме бендамустин 90 мг/м2 в дни 1 и 2, ритуксимаб 375 мг/м2 в день 1 и полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в день 1 каждого 21-дневного цикла. С 25.07.2022 - проведен очередной курс ПХТ по схеме: Ритуксимаб 750 мг в/в капельно №1, Бендамустин 180 мг в/в капельно 1,2 дни. 16.08.2022 введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м2 - 750 мг, как терапия "сдерживания". В августе 2022 контрольное обследование. Пациентка отмечает улучшение состояния, сохранялись жалобы не незначительную одышку при физической нагрузке, что позволило вернуться к привычному образу жизни. По данным МСКТ ОГК от 15.08.2022 в сравнении с МСКТ от 28.02.22г. определяется объемное образование с неровными контурами, максимальными размерами до 58х17х45, ранее до 64х26х67 мм, прилежит к стенке дуги аорты, включающее в себя ВПВ,

прилежит к S3, S5 правого легкого, находящихся в состоянии частичного ателектаза, на этом фоне прослеживаются просветы сближенных и деформированных бронхов, на отдельных участках обрываются, сохраняется частичный ателектаз S8 правого легкого, а также базальных отделов нижней долиВ августе 2022 повторная ТМК ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, рекомендовано продолжить лечение по программе (Pola-RB): провести еще 2 цикла с последующим ПЭТ\КТ и повторной консультацией с результатами. В ККОД с 14.09.2022 по 07.10.2022 выполнено еще 2 курса терапии (всего 5 курсов) по схеме: Полатузумаб 140 мг в/в капельно №1(адаптированная доза), Ритуксимаб 750 мг в/в капельно №1, Бендамустин 180 мг в/в капельно 1,2 дни. Контрольные обследования в октябре 2022 и январе 2023 года. По данным ПЭТКТ с ФДГ всего тела участков патологической гиперметаболической активности не выявлено. Жалоб пациентка не предъявляет. Продолжается динамическое наблюдение.

Выводы. При рефрактерности/прогрессии ДВКЛ для “пациентов-некандидатов” для проведения трансплантации клеток крови прогноз крайне неблагоприятный, поэтому уже при первом рецидиве необходимо выбирать самые эффективные опции терапии. Терапия комбинацией полатузумабаведотина с бендамустином с ритуксимабом во второй линии терапии у пацентки с рефрактерным течением ДВКЛ позволила добиться полного метаболического ответа после 6 курсов. Длительность ответа на Pola-BR на текущий момент 3 месяца. Пациентка входит в прогностически неблагоприятную группу с рефрактерным течением ДВКЛ и подлежит активному наблюдению.

Литература

6. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 38-42. – EDN VKGOJJ.

7. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58-63. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63. – EDN UBJKSU.
8. Bashmakova E.E., Slepov E.V., Frank L.A., Krasitskaya V.V., Bondar A.A., Eremina E.N., Zukov R.A. Bioluminescent snp genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms // Talanta. 2018. Т. 189. С. 111-115. – DOI 10.1016/j.talanta.2018.06.057. – EDN YBTZTN.
9. Laurie H. Sehn et al. PolatuzumabVedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J ClinOncol.2020;Jan. 10; 38(2): 155–165
10. YasuhitoTeruiet al.A phase 2 study of polatuzumabvedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. CancerScience. 2021;112:2845–2854.
11. Laurie H. Sehn et all. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/ refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv. 2022. Jan 25;6(2):533-543.

Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Спирина Л.В., Волков А.М., Ермоленко Р.В., Вторушин С.В.

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ PD-L1- ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА.

Научно-исследовательский институт онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г.Томск, Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Томск,

Введение. Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Несмотря на устойчивое снижение показателей заболеваемости, смертность от РЖ остается на высоком уровне. Если, в 2020 г., в мировой структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимал 5-е место, составляя 5,6 %, то, по уровню смертности среди всех злокачественных новообразований РЖ находился на четвёртом месте – 7,7 %. Следует отметить, что РЖ в основном поражает трудоспособную категорию населения страны, в связи, с чем лечение данной патологии представляет серьезную медико-социальную проблему. В настоящее время при раке желудка с распространенностью первичной опухоли Т2 и более стандартом лечения является комбинация периоперационной (неоадъювантной и/или адъювантной) химиотерапии и радикальной операции.

В настоящее время при раке желудка существует три информативных предиктивных маркёра (Her2neu, PD-L, MSI) для выбора эффективной схемы терапии, но, прежде всего, это касается метастатических форм РЖ. Определение экспрессии Her2neu уже вошло в рутинную клиническую практику. Вторым по значимости является определение PD-L-статуса опухоли. Перспективным направлением клинических исследований является оценки эффективности лечения РЖ с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как анти-PD-1/PD-L1. В отношении MSI при раке желудка, то по данным различных авторов частота встречаемости РЖ, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью генома, варьирует от 10 до 22 %. Кроме того, у пациентов с неметастатическим раком желудка отмечена корреляция MSI с улучшением общей выживаемости по сравнению с группой микросателлитно-стабильных опухолей (microsatellite stability – MSS) (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86; $p<0,001$).

Анти-PD1 препараты (ниволумаб и пембролизумаб), а также анти-Her2neu препараты (трастузумаб) зарегистрированы в России в качестве показаний при лечении диссеминированного рака желудка. Однако эффективность их применения при операбельных формах РЖ в настоящее время изучается.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования: исследование нерандомизированное, одноцентровое, проспективное. В настоящее время лечение по данному протоколу получают 23 пациента, с морфологически верифицированным операбельным раком желудка T2-4N0-3 стадии – во всех случаях диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки. Больные получают лечение в отделение абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2020 по 2023 гг.

До начала лечения всем пациентам проведено стандартное комплексное обследование. Клиническая стадия оценивалась при помощи видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), эндоскопического ультразвукового исследования (эндо-УЗИ), ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Во всех случаях завершающим этапом диагностики являлась лапароскопия, при которой выполнялись перитонеальные смывы и цитологическое исследование промывной жидкости из брюшной полости, пациенты включались в исследование при отсутствии признаков перитонеальной диссеминации. Кроме того, до начала лечения всем пациентам проводилось стандартное гистологическое исследование биопсийного материала, полученного при ЭГДС, а также иммуногистохимическое исследование (Her2neu, PD-L1-статус, dMMR).

Основным критерием включения в исследование было наличие позитивного PD-L1-статуса (CPS>10). Определение Combined Positive Score (CPS): количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток,

умноженное на 100. Этот метод используется для уротелиального рака, рака шейки матки, а также рака желудка. Нами был выбран показатель CPS>10 в виду того, что по данным литературы, при терапии пембролизумабом у пациентов с диссеминированным раком желудка, имеющих PD-L1 CPS≥1, не достигнуто улучшение общей выживаемости по сравнению с больными, получавшими паклитакселом (HR, 0.82 [95% CI, 0.66–1.03]). Тогда как, при диссеминированном РЖ с CPS ≥10, при лечении пембролизумабом медиана ОВ составила 9.1 мес., что было значимо выше, чем при терапии паклитакселом – 8.3 мес. (HR 0.82, p=0.0421).

Лекарственное лечение проводилось по следующей схеме: 8 курсов предоперационной полихимиотерапии по схеме FLOT (доцетаксел в дозе 50 мг/м2, внутривенно, капельно; оксалиплатин в дозе 85 мг/м2, внутривенно, капельно, длительность инфузии 2 часа; лейковорин в дозе 200 мг/м2 внутривенно, капельно, длительность инфузии 2 часа; 5-фторурацил в дозе 2600 мг/м2, внутривенная инфузия в течение 48 часов). Интервал между курсами – 14 дней. Кроме того, всем пациентам назначался пембролизумаб внутривенно, капельно, в дозе 400 мг 1 раз в 6 недель. В послеоперационном периоде стандартная химиотерапия не назначалась.

Перед проведением хирургического этапа лечения, всем пациентов проводилось стандартное контрольное обследование. Оперативное лечение в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка, в зависимости от исходной распространенности процесса, выполнялось через 4–8 недель после завершения лекарственной терапии. Во всех случаях обязательным этапом оперативного вмешательства являлась перигастральная лимфодиссекция в объеме D2. Доступ (эндоскопический или лапаротомный) определялся оперирующим хирургом.

Результаты. На данный момент комбинированное лечение в полном объеме, включая радикальную операцию, получил 21 пациент, из них – в 3 (13,0 %) наблюдениях при плановой гистологической проводке

операционного материала зарегистрирована полная морфологическая регрессия опухоли.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

№	возраст	Локализация опухоли в желудке	Гистологический вариант опухоли	CPS	Объём оперативного вмешательства
1	58	тело	УДАК	10	лСДРЖ
2	38	субтотальное	УДАК	25	комбинированая гастрэктомия
3	63	тело	НДАК	20	гастрэктомия

Клиническая характеристика этих больных (2 мужчин, 1 женщина) приведена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 53 года (38-63 лет), все имели объективный статус ECOG=0. Интервал между первым курсом лекарственной терапии и хирургическим вмешательством в среднем составил 20 недель

Все пациенты получили запланированные курсы предоперационной химиоиммунотерапии в полном объеме. Из нежелательных явлений наиболее часто наблюдались тошнота – у 3 (100%), гематологическая токсичность I-II степени – у 2 (66,6%) больных. Во всех случаях токсические реакции, возникшие в процессе химиотерапии, не требовали ее отмены или перерыва в лечении, редукции первоначальной дозы цитостатиков и купировались назначением стандартной симптоматической терапии. При предоперационной оценке объективного ответа опухоли на неодъювантную терапию – в 2 случаях она была расценена как частичная регрессия, в 1 случае – как стабилизация процесса. Данные компьютерной томографии органов брюшной полости, выполненные накануне операции, представлены на рис. 1-6.

На хирургическом этапе лечения, для исключения диссеминации опухолевого процесса по брюшине выполнялась диагностическая лапароскопия. Во всех случаях оперативное вмешательство выполнено в

объёме R0: лапароскопическая субтотальная дистальная резекция желудка – 1 больному, лапароскопическая гастрэктомия с экстракорпоральным анастомозом – в 1 пациенту, «открытая» комбинированная гастрэктомия с резекцией купола диафрагмы – 1 больной. Все хирурги, выполнявшие радикальные операции, прошли кривую обучения и имеют ежегодный опыт не менее 60 резекционных вмешательств на желудке. Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien-Dindo. Осложнений III степени и выше, а также летальных исходов не наблюдалось. Пациенты выписаны из стационара на 7-10-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение. Одним из активно развивающихся направлений исследований в клинической онкологии является оценка эффективности иммунотерапии, направленной на подавление активности одного из сигнальных путей, так называемых «контрольных точек иммунитета» – PD-1/PD-L1, который в физиологических условиях контролирует выраженность и длительность аутоиммунного ответа, предотвращая повреждение собственных тканей. Целесообразность применения PD-1/PD-L1-ингибиторов в клинической практике подтверждена для ряда злокачественных новообразований, таких как меланома, рак легкого, рак почки. Моноклональные антитела к PD-L1 являются предпочтительной терапией для некоторых видов рака мочевого пузыря (уротелиальная карцинома), трижды негативного рака молочной железы и карциномы из клеток Меркеля.

В настоящее время для рака желудка одобрены к применению в клинической практике несколько препаратов, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1. В литературе активно обсуждается предиктивная значимость PD-1/PD-L1 при раке желудка, а также ее влияние на прогноз заболевания. Так, C. Böger и соавт. исследовали экспрессию PD-1 и PD-L1 в когорте больных европеоидной расы, включающей 465 случаев рака желудка и 15 пациентов с метастазами в печень. Исследование проводили при помощи

иммуногистохимического метода с использованием кроличьих моноклональных антител против PD-L1 (клон E1L3N, Cell Signaling) и мышиных моноклональных антител против PD-1 (клон MRQ-22, Cell Marque). Пациенты не получали предоперационную химио- и/или лучевую терапию. Экспрессия PD-L1 обнаружена как в самих опухолевых клетках, так и в клетках ее стромы. Для опухолевых клеток экспрессия составляла 60% в метастазах и 30,1% – в клетках первичных опухолей рака желудка. Иммунные клетки стромы экспрессировали PD-L1 в 88,4% первичных опухолей и в 73,3% метастазов. Экспрессия PD-1 обнаружена в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, в 53,8% первичных опухолей рака желудка и в 73,3% метастазов в печени. Следует отметить, что экспрессия PD-L1 значительно более распространена у мужчин с папиллярным неклассифицированным HER2/neu+ EBV+ раком проксимального отдела желудка с мутацией PIK3CA и повышенным уровнем микросателлитной нестабильности (MSI). Авторы пришли к выводу, что высокая экспрессия PD-L1/PD-1 достоверно связана с лучшей общей выживаемостью.

Результаты рандомизированного исследования III фазы Asian ATTRACTION 02, в котором сравнивали ниволумаб (антиPD-1) с плацебо у пациентов с нерезектабельным раком желудка, ранее получавших 2 или более линии химиотерапии. Установлено, что ОВ у больных, получавших ниволумаб, составили 5,3 мес против 4,1 мес в контрольной группе (ОР 0,63; p=0,0001). В клиническом исследовании KEYNOTE-059 (когорта 1; II фаза) изучалось применение пембролизумаба (антиPD-1) в качестве 2-й и более поздней линии терапии у пациентов РЖ с PD-L1+ (n=148) и PD-L1- (n=109). Показано, что частота объективных ответов (ЧОО) у пациентов с PD-L1 составила 16%, с PD-L1-для – 6%. Медиана ВБП для обеих групп составила 2 мес (95% ДИ), медиана ОВ – 5,8 и 4,6 мес соответственно [44]. Когорта 2-го клинического испытания состояла из 16 пациентов РЖ с PD-L1+ и 8 больных с PD-L1-, при этом оценивалась эффективность пембролизумаба в сочетании с препаратами капецитабин и цисплатин в качестве терапии 1-й линии. При

PD-L1+ частота объективного ответа опухоли составила 69%, при PD-L1- – 38%. Данные по медианам выживаемости по подгруппам не опубликованы, однако для всей когорты пациентов ВБП составила 6,6 мес, ОВ – 13,8 мес. Исследование III фазы KEYNOTE-059 содержало и 3-ю когорту пациентов без разделения на PD-L1+/-, у которых оценивали эффективность пембролизумаб в качестве препарата 1-й линии. В этой когорте ЧОО равнялась 26%, ВБП и ОВ – 3,3 и 20,7 мес. соответственно.

В настоящее время актуальным вопросом остается поиск прогностических факторов иммунотерапии, а также маркеров, позволяющих отобрать пациентов, которые будут лучше всего отвечать на данный тип лечения. На основании анализа литературы, можно утверждать, что, несмотря на имеющиеся данные об эффективности ингибиторов PD-L1/PD-1 при аденокарциноме желудка, необходимы дополнительные клинические исследовании для адекватного выбора терапии с использованием ингибиторов контрольных точек. Также необходимо совершенствовать методику отбора пациентов, подходящих для иммунотерапии, на основании молекулярной классификации данных опухолей и совокупности экспрессии потенциальных предиктивных маркеров. Помимо этого, перспективным направлением является оценка эффективности сочетания различных иммунотерапевтических препаратов как друг с другом, так и с другими таргетными и/или цитостатическими агентами.

Таким образом, высокая эффективность и хорошая переносимость анти-PD1 препаратов совместно со стандартной цитотоксической терапией в неоадъювантном режиме у больных раком желудка с позитивным PDL статусом (CPS>10) позволяет считать такой подход клинически перспективным. Необходим дальнейший набор клинического материала для определения более четких показаний

Беляев В.С., Несытых А.А., В.В.Шпак, Топалян Х.А., Каримов А.М., Красоткин М.А.

ПЛАСТИКА ОБШИРНОГО ДЕФЕКТА ПРОМЕЖНОСТИ И ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

В последние 20-30 лет в мире, и прежде всего в экономически развитых странах, отмечается рост заболеваемости и смертности от рака прямой кишки (РПК). До 30% пациентов РПК подлежат оперативному лечению в объеме брюшно-промежностной экстирпации. Традиционная БПЭ характеризуется большой частотой местных рецидивов – 9,5% за счет распространения опухоли за пределы стенки кишки, непреднамеренной ее перфорации во время операции (14 – 15%) и «положительной» циркулярной границы резекции (30–40%). В 2007 году T. Holm при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала предложил выполнять экстралеваторную брюшно-промежностную экстирпацию (ЭлБПЭ) прямой кишки, как более радикальное хирургическое вмешательство. Суть предложенного Holm'ом метода заключается в том, что при выполнении промежностного этапа диссекцию проводят кнаружи от мышц, поднимающих задний проход, и пересечением их у места прикрепления к костям таза. Мультицентровые исследования показали, что при ЭлБПЭ уменьшилось количество местных рецидивов сократилось до 2,8% по сравнению с традиционной БПЭ. Показанием к выполнению ЭлБПЭ считается рак дистального отдела прямой кишки со степенью инвазии опухоли Т3 и более. Однако, в современной литературе всё чаще обсуждается вопрос о необходимости выполнять ЭлБПЭ при всех дистальных раках прямой кишки. Согласно методу ЭлБПЭПК в малом тазу образуется значительная полость, а отсутствие мобильных местных тканей не позволяет ее ушить, что, в свою очередь, способствует

формированию промежностной грыжи в 21–47% случаев. Существует несколько вариантов закрытия образовавшегося дефекта промежности. Один из них это трансплантат прямой мышцы живота (VRAM-лоскут). Впервые применен H.S. Shukla и L.E. Hughes в 1984 г. Кожно-мышечный лоскут кровоснабжающийся нижней надчревной артерией выкраивают из прямой мышцы живота и низводят на промежность. Данный метод позволяет восполнить не только плоскостной, но и объемный дефект. C.E. Butler и соавт. сравнили результаты лечения 2 групп больных, у одной из которых замещение дефекта осуществили VRAM-лоскутом, а у другой - дефект не замещали. Оказалось, что в группе с пластикой VRAM-лоскутом достоверно реже наблюдалось развитие абсцессов: 9% против 37%; несостоятельности швов раны: 9% против 30%. Что касается осложнений со стороны лапаротомной раны и развития промежностных грыж, то достоверного различия не было. J.H. Lefevre и соавт. сравнили результаты использования VRAM-лоскута и «простого» послойного ушивания раны промежности с оментопластикой. Авторы получили достоверную разницу по частоте полного заживления раны промежности: в группе с VRAM-лоскутом – у 100 %, в группе с «простым» ушиванием – у 88,5%; промежностная грыжа отсутствовала в группе с VRAM-лоскутом, в то время как у второй группы больных она сформировалась у 15,4%. Достоверной разницы в осложнениях со стороны лапаротомной раны не отмечено. Из недостатков использования VRAM-лоскута отмечается невозможность сочетания с лапароскопическим методом операции, увеличение вероятности «болезни» и необходимости пластики донорского участка, удлинение времени операции.

Пластика промежности и влагалища с использованием VRAM-лоскута применяется нами с июля 2022 г. За это время выполнено 5 подобных вмешательств. 4 пациенти были женщины с местнораспространенным раком нижнеампулярного отдела прямой кишки или анального канала с инвазией во влагалище с явлениями распада, 1 пациентка была с запущенным раком шейки матки с формированием ректовагинального свища. Всем 5 пациенткам

проведена предоперационная ХЛТ. Средний возраст был 57 лет (43-73 лет). Среднее время операции составило 230 мин (200—270 мин), средняя кровопотеря — 200 мл (100—400 мл). Средний койко-день после операции —13 дней. Во всех случаях на месте взятия VRAM-лоскута выполнялась ненатяжная герниопластика сетчатым эндопротезом в позиции onlay. Во всех случаях некрозов трансплантата не отмечалось, заживление раны промежности было первичным натяжением. В 1 случае развилась серома лапаротомной раны. Внутрибрюшных и внутритазовых гнойных осложнений не было.

Заключение. Внедрение ЭлБПЭ прямой кишки позволило уменьшить возникновение местных рецидивов за счет снижения случаев положительной резекции и перфорации опухоли, тогда как риск осложнений со стороны промежностной раны и формирование послеоперационной промежностной грыжи, особенно у больных с предоперационной химиолучевой терапией (ХЛТ), стали серьезной проблемой для хирургов. Использование трансплантата из прямой мышцы живота позволяет без особых трудов закрыть обширный дефект промежности и влагалища даже в условиях распадающейся опухоли промежности.

Литература

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010-2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64-67. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-64-67. – EDN PNFFHW.
2. Модестов А.А., Слепов Е.В., Ямщиков А.С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13-23. – EDN XQEOZN.

3. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
4. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
5. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
6. Боякова И.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31-35. – EDN XSXBIV.

Борисенко О.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ МСКТ-ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

Актуальность. Проблема рака легкого, визуализирующегося в том числе мягкотканным образованием легкого (МОЛ), с каждым годом

приобретает все большую актуальность. В структуре онкологической заболеваемости населения РФ рак легкого занимает лидирующие позиции. В течение последних 20 лет смертность от рака легкого увеличилась на 76% среди мужчин и на 135% среди женщин. При анализе распределения больных раком легкого различных возрастных групп в зависимости от гистотипа опухоли установлено, что в большинстве (в 85% случаев) это плоскоклеточный рак легкого (8070/3) и аденокарцинома (8140/3). Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) (8041/3) составляет 15% всех злокачественных новообразований легкого и в силу своей агрессивности, а также высокого потенциала метастазирования МРЛ практически всегда прогрессирует в течение первого года после лечения, и медиана общей выживаемости составляет скромные 7–11 месяцев. Таким образом, увеличение контингента больных с заболеваниями органов грудной полости требует постоянного совершенствования форм и методов диагностики и дифференциальной диагностики мягкотканных образований легких, разработки новых объективных критериев оценки получаемых интроскопических данных. На данном этапе развития медицины характерно бурное внедрение во все сферы деятельности искусственного интеллекта.

Цель исследования - повышение эффективности дифференциальной диагностики первичного рака легкого путем применения искусственного интеллекта при прицельной объемной денситометрии мягкотканных образований легких во время мультиспиральной компьютерной томографии.

Материал и методы. В основу работы положены данные о 683 пациентах, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», обследовавшихся в КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», страдавших раком легкого с гистологическими формами 8070/3, 8140/3 и 8041/3 за период с 2012 года по 2022 годы. У всех больных была проведена МСКТ органов грудной клетки на компьютерных томографах Aquillion 64, Asteion 4(Toshiba Medical Systems) Incisive CT и Revolution EVO (Fillips Medical Systems) в фазе максимального вдоха, чем

достигалась наиболее качественная визуализация органов грудной полости. При постпроцессинговом анализе применялась программа Рентгенолог+, позволяющая проводить прямую выборку значений пикселей в табличном виде в выделенных зонах интереса из файлов в формате DICOM. В работе использована Международная классификация болезней 10 пересмотра.

При постпроцессинговом анализе применялась программа Рентгенолог+, позволяющая проводить прямую выборку значений пикселей в табличном виде в выделенных зонах интереса из файлов в формате DICOM.

Результаты. Распределение трех указанных гистологических форм рака легкого у больных сформированных групп было практически одинаковым: первая группа - «плоскоклеточный рак» - 238 человек (34,8%), вторая группа - «аденокарцинома» - 247 человек (36,2%), третья группа - «мелкоклеточный рак» - 198 человек (29,0%). В первой группе мужчин было 226 (33,1%), женщин - 12 (1,8%). Во второй группе мужчин было 214 (31,3%), женщин - 33 (4,8%). В третьей группе мужчин было 166 (24,3%), женщин - 32 (4,7%). Преобладание мужчин связано с более высоким уровнем заболеваемости раком легкого среди мужского населения. Наибольшее количество больных первичным раком легкого - 586 (85,8%) поступило в клинику при давности заболевания или рентгенологически выявленных изменений в легких от 2 недель до одного года.

На первом этапе для исследования взято 485 пациентов: 180 с гистологической формой 8070/3 (мужчин - 170, женщин - 10), 162 с гистологической формой 8140/3 (мужчин – 134, женщин – 28) и 143 с гистологической формой 8041/3 (мужчин – 121, женщин – 22).

Проведен статистический анализ денситометрических показателей, полученных путем прицельной денситометрии, с использованием обучаемой искусственной нейронной сети. При оценке эффективности метода анализировались истинно положительные результаты, истинно отрицательные результаты, ложно отрицательные результаты, ложно положительные результаты. По результатам первого этапа исследования

чувствительность данного метода составила 85,8%, специфичность 85,0% и точность 85,4%.

Для проверки качества обучения была использована контрольная выборка из ранее не обследованных больных: 8041/3–85 пациентов (80 мужчин, 5 женщин), 8070/3–58 пациентов (56 мужчин, 2 женщины), 8140/3 – 55 пациентов (45 мужчин, 10 женщин). По результатам исследования на контрольной выборке чувствительность данного метода составила 94,8%, специфичность 85,9% и точность 91,9%.

Выводы. Оценивая плотность мягкотканных образований легких путем прицельной денситометрии на последовательно расположенных срезах возможно количественно определить их структуру и разделить плоскоклеточный рак, аденокарциному и мелкоклеточный рак легкого.

Примененная искусственная нейронная сеть для распознавания гистологических форм рака легкого показала высокую эффективность в дифференциальной диагностике, при которой чувствительность составила 94,8%, специфичность 85,9% и точность 91,9%. На основании новейших полученных данных можно судить о роли применения искусственной нейронной сети для более ранней диагностики первичного рака легкого, что крайне необходимо для подбора адекватной терапии с первых этапов и снижения процента инкурабельности больных.

Бударев А. М.

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЗНО В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ – ОТ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДО СТОЙКОЙ РЕМИССИИ.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Повышение качества и продолжительности жизни пациентов с ЗНО напрямую зависит от качественного наблюдения за данной категорией

пациентов, своевременного оказания им медицинской помощи как по показаниям, связанным с основным заболеванием, так и в связи с соматическими заболеваниями и осложнениями после специализированного лечения.

Работа по осуществлению диспансерного наблюдения (ДН) за пациентами с установленным диагнозом ЗНО на территории Красноярского края осуществляется неразрывно с оказанием медицинской помощи, в том числе, по иным нозологиям. С августа 2020, после создания отделения диспансерного наблюдения на базе поликлиники ККККОД, данная работа ведется централизованно, проводится анализ случаев выявленных ЗНО, состоящих на учете, проводится методическая работа со специалистами МО Красноярского края, взаимодействие с ТФОМС.

После создания отделения одним из ключевых вопросов стал вопрос качества учета пациентов с установленным диагнозом ЗНО, для чего был проведен целый ряд мероприятий, суть которых сводилась к актуализации баз данных регионального ТФОМС и популяционного ракового регистра ККККОД (ПРР). Было установлено, что расхождение в численности и структуре пациентов в базах ТФОМС и ПРР обусловлено как различными подходами к учету, так и дефектам на этапе сбора и передачи информации из МО. Регистрация пациентов в ПРР регламентируется приказом МЗ РФ №135 от 19.04.1999 г. «О совершенствовании систему Государственного ракового регистра» и осуществляется на основании полученных из МО извещений о больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО (ф090/у), в данном случае одним из основных критериев является наличие гистологической верификации диагноза. Регистрация пациентов в системе ТФОМС осуществляется на основании принятых к оплате реестров счетов от МО, оказывающих медицинскую помощь, наличие гистологической верификации не учитывается, основополагающим критерием является наличие кода МКБ С00 – С97. Таким образом, различные подходы к учету пациентов привели к различию показателей, характеризующих аспекты ДН

за пациентами с ЗНО. на сегодняшний день тесное сотрудничество с ТФОМС Красноярского края позволило унифицировать подходы к персонифицированному учету пациентов с ЗНО, проводятся сверки между ПРР и онкорегистром ТФОМС, между ПРР и МО края, что позволяет сблизить количественные и качественные показатели, сформировать перечень необходимых комплексных обследований в рамках диспансерного наблюдения за пациентами.

При сравнительном анализе численности пациентов с диагнозом ЗНО можно видеть, что в течение трех лет год от года число пациентов, состоящих на учете, значительно растет.

год	**абсолютное число пациентов с ЗНО.**	**прирост за предыдущий год**
2021	74 385	1 821
2022	76 206	3 993
2023	80 199	-

Это связано как с ростом заболеваемости в целом, так и с тем фактом, что продолжительность жизни пациентов после установления диагноза ЗНО растет при проведении лечебных мероприятий в рамках ДН.

Целью диспансерного наблюдения пациентов с установленным диагнозом ЗНО является своевременное выявление признаков прогрессирования заболевания, либо развития другого – первично-множественного, процесса. При осуществлении наблюдения необходимо соблюдать ряд принципов. Совокупность которых позволяет достичь успеха в данном процессе. Эти принципы были сформулированы и транслированы в медицинское организации края, они представлены на рисунке

Помимо этого, такие вопросы, как реабилитация и социальная поддержка, являются достаточно значимыми в парадигме комплексного подхода к наблюдению за пациентами. На рисунке представлены важные компоненты и критерии эффективности комплексного подхода к реализации диспансерного наблюдения.

В результате планомерной работы, разработки и проведения ряда методических мероприятий (выездная работа, видеоселекторные заседания) в течение трех лет наметился ряд тенденций, позволяющих как провести ретроспективный анализ, так и прогнозировать дальнейшее направление работы и её результаты. Так, была проанализирована догодичная летальность, как один из основных показателей, характеризующих качество оказываемой медицинской помощи пациентам в течение первого года после выявления ЗНО. На диаграмме можно видеть, что в течение трех лет, когда было сформировано и функционирует отделение диспансерного наблюдения, догодичная летальность значительно снизилась, как по данным ТФОМС, так и под данным ПРР, что характеризует объективность предоставляемой информации

Повышенной внимание к данной категории пациентов и формирование единого подхода к осуществлению наблюдения позволило значительно сократить абсолютное количество смертей у пациентов первого года наблюдения в трехлетнем интервале времени.

Еще одним аспектом диспансерного наблюдения является учет первично-множественных случаев ЗНО. Данная категория пациентов до создания отделения диспансерного наблюдения отдельно не выделялась, однако представляет значительный интерес, так как характеризует вероятность развития у пациентов иных типов опухолей после полученного ранее лечения. Косвенно данный показатель также характеризует повышение эффективности лечения и последующего наблюдения за пациентами, доказывая тот факт, что при комплексном подходе к лечению и своевременном выявлении признаков прогрессирования заболевания или выявления нового случая ЗНО, качество и продолжительность жизни данных пациентов значительно повышаются. В таблице ниже представлено количество первично-множественных случаев по итогам 2022 года.

число первично-множественных ЗНО	**по данным ПРР**	**по данным ТФОМС**
2	11253	15452
3	696	6126
4	64	2153

Диагноз ЗНО устанавливается, как правило, а основании гистологической верификации, однако в ряде случаев, при очевидной клинической картине заболевания, тяжелом состоянии пациента, неблагоприятном прогнозе, диагноз может быть установлен клинически. На диаграмме представлена информация о количестве случаев установленных диагнозов ЗНО и методах установления диагноза в пятилетнем интервале времени. Как можно видеть, превалирующим методом является гистологическая верификация.

Залогом успешной борьбы с онкологическими заболеваниями является своевременная диагностика, в том числе – в рамках скрининговых мероприятий. С января 2022 года отделение диспансерного наблюдения было реорганизовано в отделение диспансерного наблюдения и профилактики, включив в себя отделение профилактики и выездной работы, что способствовало совмещению нескольких направлений работы и структурированию процессов оказания медицинской помощи населению, начиная с первичных медицинских осмотров населения, диспансеризации отдельных групп взрослого населения и формирования единых принципов онконастороженности у медицинских работников первичного звена. Методическая работа с медицинскими организациями края строится с учетом требований, предъявляемых к организации и проведению оноскрининга. В результате анализа полученных данных появилась возможность оценить эффективность скрининговых мероприятий, разработать и принимать меры для повышения их эффективности.

В Красноярском крае реализован ряд скрининговых программ, направленных на выявление ЗНО следующих локализаций: рак предстательной железы, рак легкого, рак шейки матки, рак желудка и

пищевода, колоректальный рак, рак молочной железы, рак кожи. Удельный вес в популяции и абсолютное число случаев этих «скрининговых» локализаций ЗНО в Красноярском крае, по данным ПРР за 2022 год, представлены на диаграмме

Говоря об эффективности скрининга и качестве его организации, к сожалению, приходится констатировать тот факт, что не всегда полученные результаты соответствуют прилагаемым усилиям. Так, среди пациентов, которым в 2021 году был проведен онкоскрининг (ПМО, ДОГВН), в 2022 году были выявлены случаи ЗНО в рамках обычного обращения за медицинской помощью, количество составило 89 человек. При этом, у части пациентов, были выявлены случаи запущенных ЗЕО видимых локализаций – 39 человек. Данный факт указывает на недостаточную эффективность организации и проведения скрининговых мероприятий в медицинских организациях края.

В ходе взаимодействия между ПРР и ТФОМС выявился ряд системных проблем, требующих решения. Ниже перечислены лишь некоторые из них, вытекающие естественным образом друг из друга:

- Несовершенство учета случаев ЗНО.

Пациент К, 76 лет, получал лечение в условиях КККОД в 2009 г. по поводу базалиомы кожи правой щеки. В реестрах счетов после каждого обращении за медицинской помощью указывается код диагноза по МКБ-Х «С44». В соответствии с приказом МЗ РФ №135 от 19.04.1999 г. пациент, состоящий на учете онколога по поводу базальноклеточного рака кожи, подлежит снятию с учета спустя 5 лет при условии безрецидивного течения заболевания. По данным ПРР пациент подлежит снятию с учета. Тем не менее, в онкорегистре ТФОМС пациент продолжает числиться, ка страдающий ЗНО.

- Неверные кодировки состояний и заболеваний

Пациентка Н.. 28 лет, обратилась за медицинской помощью к онкологу в межрайонную больницу N по поводу опухолевидного образования в правой молочной железе, после неполного комплекса обследований, без морфологической верификации, ей был установлен предварительный диагноз рак молочной железы и выдано направление в КККОД. После уточняющей диагностики, выполнения биопсии в КККОД установлен диагноз фиброаденома молочной железы, пациентка прооперирована в условиях КККОД, послеоперационный диагноз на основании гистологического исследования операционного материала – фиброаденома. Однако, после подачи и оплаты реестра счетов из межрайонной больницы N с кодом МКБ «С50», в онкорегистре ТФОМС данная пациентка зарегистрирована, как страдающая раком молочной железы.

- Отсутствие единого информационного (цифрового) контура между МО, длительные сроки обмена информацией, недостаточная достоверность данных

Пациентка О., 54 г., обратилась в женскую консультацию по месту жительства по поводу кровянистых выделений из половых путей, при осмотре гинекологом был выполнен цервикальный мазок и взята биопсия шейки матки. В связи с отсутствием в штате МО соответствующих

специалистов, материал был направлен на исследование в ККПАБ. Результат исследования был получен гинекологом спустя 6 мес. По результатам цитологического исследования данных за онкопатологию не было выявлено. Результаты гистологического исследования были утеряны. Спустя 9 месяцев после первичного обращения в женскую консультацию, пациентка была прооперирована по экстренным показаниям связи с маточным кровотечением, по результатам планового гистологического исследования – рак эндометрия.

При анализе данной ситуации установлено, что сроки доставки биологического материала в ККПАБ от даты его забора составляли 2 недели, от момента поступления первичного биопсийного материала в ККПАБ до получения результатов гистологического исследования прошло 5 рабочих дней, все остальное время результаты исследования не были востребованы направившей медицинской организацией. Отсутствие единого механизма обмена достоверной валидированной информацией является угрозой здоровью населения и одной из причин запущенности онкологических заболеваний на территории края.

- Недостаточный уровень компетенций специалистов, как организующий, так и непосредственно осуществляющих медицинскую помощь населению.

Таким образом, одним из основополагающих факторов успешной борьбы со злокачественными новообразованиями и повышения качества и продолжительности жизни у пациентов с ЗНО является своевременная диагностика и лечение, а также последующее эффективное диспансерное наблюдение, включающее в себя коррекцию осложнений после проведенного лечения, соматической патологии и своевременную периодическую диагностику.

Помимо этого, необходимо дальнейшее продолжение работы по развитию и формированию единообразного подхода к ДН на любой территории края с целью унификации подходов к лечебно-

диагностическому процессу. Развитие и внедрение цифровых технологий в работу медицинских организаций позволит в дальнейшем на ином, качественно более высоком уровне, решать поставленные задачи.

Литература

1. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61-65. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65. – EDN YQRKBL.
2. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
3. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
4. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.
5. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010-2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64-67. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-64-67. – EDN PNFFHW.

6. Модестов А.А., Слепов Е.В., Ямщиков А.С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13-23. – EDN XQEOZN.
7. Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 38-42. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-38-42. – EDN URZEGY.

Бургарт В.Ю., Табарин И.В., Несытых А.А., Мазаев А.В., Детцель К.А., Скуйбитов М.А., Кобер К.В., Дашанов Д.О.

ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АРТИФИЦИАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТПРОСТАТЭКТОМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Самым часто поражаемым органом мочевыделительной системы является мочевой пузырь - 2,5%. Стандартом в лечении инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. По результатам анализа лечения Соловьевым А.В. в раннем послеоперационном периоде у 17 пациентов (15%) развились осложнения, которые потребовали как консервативного, так и оперативного лечения, в частности двоим пациентам наложены нефростомы (Соловьев А.В., с соавт. 2016). Коллектив немецких авторов свидетельствуют, что довольно частыми показаниями к операции в отдаленные сроки, связанными с искусственным мочевым пузырем, явились стеноз подвздошно-мочеточникового анастомоза (3,3%) и свищ между искусственным мочевым пузырем и

кишечником (1,1%) (Рихард Э. Хаутманн,2000). В большинстве работ сообщается о том, что в 10-20% случаев (а по некоторым сообщениям - у 50% больных) рано или поздно приходится проводить открытую ревизию Rowland, R.G. 1995.

Далее представлен клинический случай пациента С., 65 лет. Диагноз: первично-множественный рак: Рак мочевого пузыря IIst T2N0M0 Состояние после ТУР мочевого пузыря от 02.2022г., реТУР мочевого пузыря от 03.03.2022г. 3 цикла "Цисплатин + гемцитабин" 31.08.22 Радикальная цистпростатэктомия с гетеротопической реконструкцией мочевого резервуара. Сопутствующий диагноз.: C-r prostatae I T1N0M0. Из особенностей интраоперационно травмирована прямая кишка: дефект до 1,5 см, был ушит. В течении 19 суток после операции особенностей не было. Поэтапно удалены интубаторы мочеточников, появилась гипертермия. Больной стал отмечать подтекание мочи из прямой кишки. Рентгенологически диагностирована несостоятельность артифициального пузыря. Четко визуализировать свищ между прямой кишкой и резервуаром не удалось. Больной от повторной операции, удалении резервуара мочевого пузыря с выведением уретерокутанеостом, отказался. Принято решение выполнить перкутанную нефростомию с двух сторон. С целью одновременного дренирования почек и резервуара мочевого пузыря выполнено: 22.09.22 Перкутанное антеградное стентирование мочеточников с двух сторон (использованы дренажи для наружне-внутреннего дренирования с дополнительными отверстиями в проекции ЧЛС с двух сторон). В дальнейшем состояние больного улучшилось. Тем не менее по результатам ирригоскопии диагностирован свищ между искусственным мочевым пузырем и кишечником. 28.09.22 сигмостома из мини доступа. Больной был выписан.

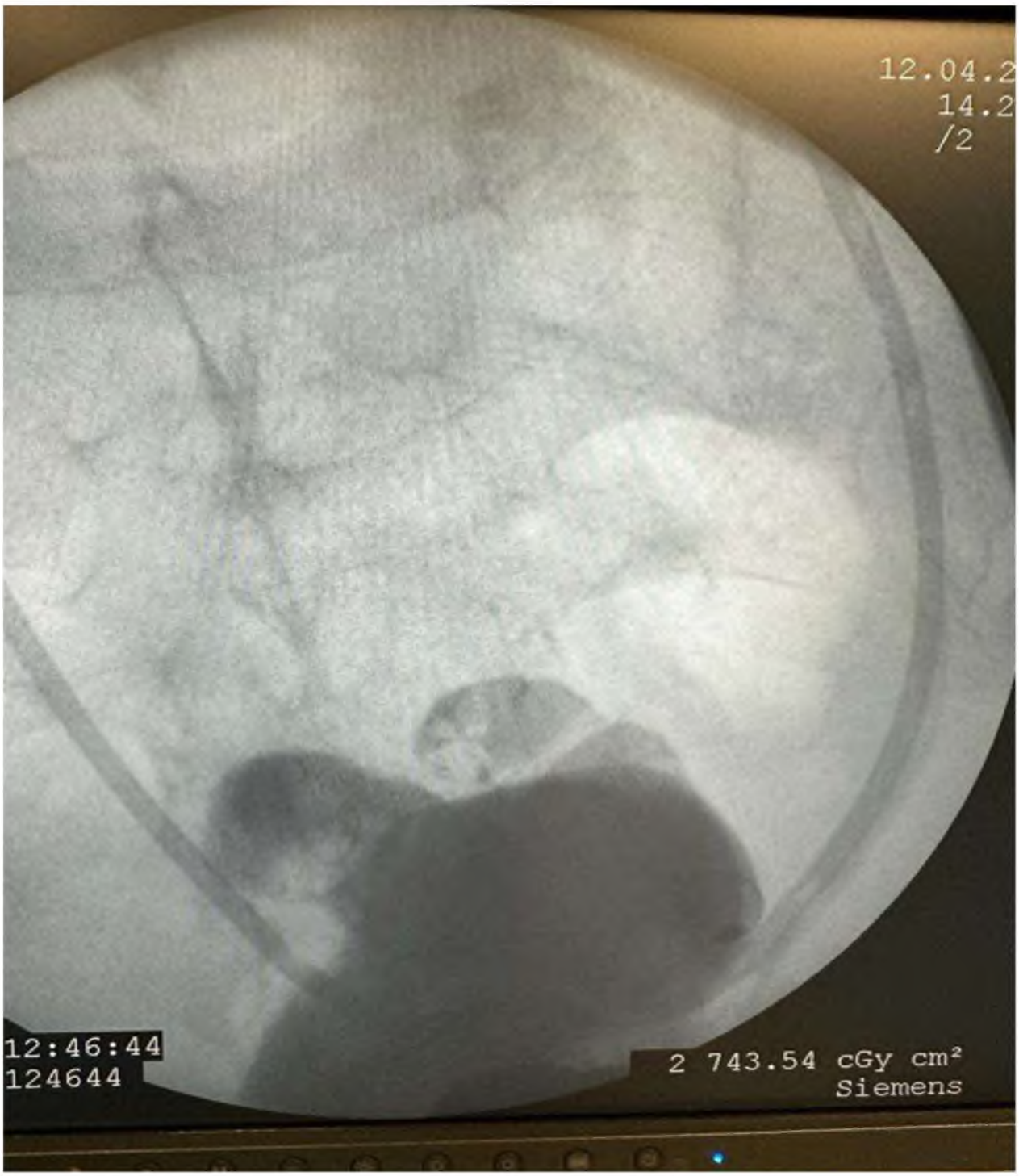
5.12.22 антеградное рестентирование почек, мочеточников.

7.04.23 Фиброколоноскопия. Через анус аппарат проведен до стомированного отверстия. Слизистая розовая, сосудистый рисунок не

выражен. Гаустры не изменены. В просвете слизь. Дефектов в прямой кишке нет.

10.04.23ЗАКЛЮЧЕНИЕ Состояние после сигмостомии из мини доступа от 28.09.2022г. Толстый кишечник контрастирован ретроградно бариевой взвесью, через анус, контраст вытекает наружу через просвет стомы, заполнение не тугое, контуры кишки ровные и четкие, стенки эластичные, явных дефектов наполнения и стойких сужений просвета кишки не определяется, гаустрация выражена равномерно, в сигмовидной кишке определяются единичные дивертикулы округлой формы с четкими и ровными контурами, сообщающиеся с просветом кишки узким перешейком, примерными размерами до 0,3 см.

В настоящее время признаков наличия свища между резервуаром и прямой кишкой нет. Уретра проходима катетером N18. Больной пережимает мочеточниковые стенты, мочится самостоятельно, подтекания мочи нет. Далее представлена цистография. От 12.04.23



14.04.23 Мочеточниковые стенты удалены. Мочеиспускание восстановлено, выделения из прямой кишки нет. Больному через 2 недели планируется закрытие двуствольной сигмостомы.

Выводы: В представленном клиническом случае у больного в послеоперационном периоде диагностирована несостоятельность сформированного неоцистиса, развился пузырноректальнй свищ. Мы для

решения проблемы - как альтернативу повторной обширной операции (ликвидация неоцистиса с колостомией и уретерокутанеостомией) предлагаем выполнять не только перкутанную нефростомию с двух сторон, но и вместо нефростом проводить дренажи в неоцистис через ЧЛС почки - именно антеградное стентирование мочеточника. Данная методика позволит дренировать чашечно-лоханочную систему и полость сформированного мочевого пузыря. Дренажи у больного простояли более 6 месяцев (одна замена), несостоятельность неоцистиса и свищ купированы. Мы считаем, что если тяжесть состояния не позволяет выполнить повторную реконструктивную операцию на фоне несостоятельности резервуара, то можно выполнить антеградное стентирование мочеточников под местной анестезией и таким образом стабилизировать состояние пациента.

Литература

1. А.В. Соловьев, М.П. Дианов, А.А.Осинцева, Ю.И. Журавлев. Результаты радикальной цистэктомии в лечении рака мочевого пузыря. Журнал медицина в Кузбассе 2016.
2. Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. Анализ связи полиморфизма - 31g/c (rs9904341) в гене BIRC5 с риском возникновения рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 64-71. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-64-71. – EDN NXVWNQ.
3. В.А. Атдуев, А.Б. Строганов, Ю.О. Любарская и соавт. Результаты создания артифициального мочевого пузыря после радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 4, с. 615-619.
4. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский

онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

5. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2 (110). С. 100-105. – EDN YXOWLM.
6. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
7. Зуков Р.А., Савченко А.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Козина Ю.В., Мазаев А.В. Фенотип клеток осадка мочи у больных раком мочевого пузыря // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 10. – С. 483-488. – DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-483-488. – EDN BQCXCX.
8. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В., Куртасова Л.М., Скопин П.И., Ивашин А.А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44-48. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-44-48. – EDN HJICKX.
9. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 3. С. 52-56. – DOI 10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56. – EDN ZBILTF.
10. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в

организме // Проблемы управления. 2008. № 5. С. 73-80. – EDN JPJQDH.

11. Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 308-315. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315.
12. Рихард Э. Хаутманн, Роберт Де Петрикони, Ханс-Вернер Готтфрид, Клаус Кляйншмидт, Роланд Маттес, Томас Пайсс Мочевой пузырь из подвздошной кишки - осложнения и функциональные результаты у 363 пациентов за 11 лет наблюдения. Отделение урологии, Университет Ульма, Ульм, Германия. Международный медицинский журнал 2 / 2000.
13. Савченко А.А., Зуков Р.А., Фирсов М.А., Слепов Е.В., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Борисов А.Г. Фагоцитарная и хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови у больных раком мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 39-48. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-39-48. – EDN JLGAGG.
14. Семёнов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 5(95). – С. 13-22. – EDN UMTYBD.
15. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В., Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17-24. – EDN XSARXN.
16. Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия.

2021. Т. 17. № 2. С. 38-42. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-38-42. – EDN URZEGY.

17. Юрченко А.А., Фирсов М.А., Зуков Р.А., Слепов Е.В. Эволюция современного представления о раке мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 57-64. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-57-64. – EDN LWHOAV.
18. Rowland, R.G.: Complications of continent cutaneous reservoirs and neobladders-series using contemporary techniques. AUA Update Series, vol. XIV, lesson 25, pp.202,1995.

Гвоздев И.И., Беленюк В.Д.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Рак мочевого пузыря (РМП) остается серьезной социально-медицинской проблемой. Ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. новых случаев РМП, при этом у четверти пациентов на момент установки диагноза фиксируется метастатическое поражение (Зуков Р.А. с соавт., 2022; Савченко А.А. с соавт., 2021; Rasteiro A.M. et al., 2022). По России фиксируется около 20 тыс. первичных случаев РМП, что составляет практически 3% всех злокачественных опухолей (Зуков Р.А. с соавт., 2022; Сучилова М.М. с соавт., 2020). В связи с этим, актуальным является исследование патогенеза данного заболевания, на основе которого возможна разработка новых эффективных методов лечения.

Иммунопатогенез онкологических заболеваний и РМП, в частности, исследуется очень активно. Определена роль Т- и NK-лимфоцитов в механизмах противоопухолевого иммунитета (Борисов А.Г. с соавт., 2015; Кудрявцев И.В. с соавт., 2018; Smirnova O.V. et al., 2011). Установлены контрольные точки иммунного ответа (immune checkpoint), на основе которых разработаны методы иммунотерапии онкологических заболеваний (Каспаров Э.В. с соавт., 2022; Куртасова Л.М. соавт., 2002; Sun Y. et al., 2022).

В то же время значение нейтрофилов в системе противоопухолевого иммунитета в настоящее время определяется весьма неоднозначно. Доказано, что нейтрофильные гранулоциты составляют значительную часть опухолевого микроокружения (TME) (Грицинская В.Л. с соавт., 2001; Шкапова Е.А. с соавт., 2004). В работе Zeindler J. et al. (2019) показано, что прогноз выживания у больных раком молочной железы был выше для пациентов с высокой активностью нейтрофильного фагоцитоза (Zeindler J. et al., 2019). Трогоптоз определяется как механизм антителозависимого киллинга опухолевых клеток нейтрофилами (Matlung H.L. et al., 2018). При взаимодействии с объектами фагоцитоза (включая опухолевые клетки) нейтрофилы реализуют механизмы респираторного взрыва. Было установлено, что у больных раком почки увеличение интенсивности респираторного взрыва нейтрофилов определяется повышением уровней синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК) (Савченко А.А. с соавт., 2016). В то же время, у нейтрофилов на фоне опухолевого роста выявляют и проопухолевую активность (иммуносупрессия, диссеминация опухолевых клеток, стимуляция ангиогенеза) (Куртасова Л.М. с соавт., 2003; Субботина Т.Н. с соавт., 2004). Доказано, что ингибирование образования NET в процессе лечения больных РМП повышало эффективность терапии и снижало риск рецидива заболевания (Куртасова Л.М. с соавт., 2001; Mao C. et al., 2021).

Необходимо учитывать, что перепрограммирование противоопухолевой активности нейтрофилов в проопухолевую реализуется различными механизмами, включая формирование опухолью особого метаболического состава ТМЕ. Следовательно, для разработки эффективных методов иммунотерапии больных РМП необходимо понимание механизмов реализации функциональной активности нейтрофилов при воздействии на них метаболических факторов ТМЕ.

Целью исследования явилось изучение фагоцитарной и хемилюминесцентной активности нейтрофилов у больных РМП при воздействии метаболитов опухолевого микроокружения in vitro.

В качестве метаболитов, формирующих особенности ТМЕ мы исследовали регуляторное влияние лактата, аденозиндифосфата (АДФ) и глутамата. Концентрация данных метаболитов значительно меняется в составе ТМЕ, что за счет метаболических и эпигенетических механизмов приводит к изменению функциональной активности клеток иммунной системы (Куртасова Л.М. с соавт., 2006; Kooshki L. et al., 2022).

На базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» было обследовано 37 пациентов с поверхностным РМП (T1N0M0 или T2N0M0) в возрасте 40 – 75 лет. Все больные были прооперированы в объеме трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Диагноз РМП был подтвержден морфологически. После ТУР всем пациентам была проведена внутрипузырная химиотерапия. В качестве контроля обследовано 32 здоровых человека аналогичного возрастного диапазона.

Нейтрофилы выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина (ρ=1,077 г/см3 – для отделения лимфоцитов; ρ=1,119 г/см3 – для выделения нейтрофилов). Производили аликвотирование клеток в цитометрические кюветы на 4 пробы по 1 млн нейтрофилов в 200 мкл раствора Хенкса: контрольные пробы (добавлено 20 мкл раствора Хенкса),

пробы с лактатом (1 мМ L-Lactic acid sodium salt, Sigma-Aldrich, США), глутаматом (15 мМ Glutamic acid monopotassium salt monohydrate, Fluka Chemie GmbH, Швейцария) и АДФ (1 мМ Adenosine 5′-diphosphate sodium salt, Sigma-Aldrich, США). После инкубации в течение 1 часа при температуре 37оС в CO2-инкубаторе (Sanyo, Япония) изучали фагоцитарную и хемилюминесцентную активность нейтрофилов.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли во фракциях незрелых и зрелых клеток методом проточной цитометрии с помощью FITC-меченного стафилококкового белка А (Савченко А.А. с соавт., 2021). Для оценки фагоцитоза к 100 мкл суспензии нейтрофилов добавляли 10 мкл FITC-меченного белка А и инкубировали 30 минут при температуре 37оС. Для гашения адгезированного на поверхности клеток FITC-меченного белка А к суспензии клеток добавляли раствор трипанового синего (0,2 мг/мл, ПанЭко, Россия). Анализ окрашенных нейтрофилов проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Для разделения общей популяции нейтрофилов на фракции незрелых и зрелых клеток использовали следующую панель моноклональных антител (Beckman Coulter, США): CD45-PC7 (phycoerythrin-cyanin 7), CD16-PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и CD14-PE (phycoerythrin). Незрелые нейтрофилы определялись по фенотипу CD45lowCD14–/lowCD16low, зрелые клетки – по фенотипу CD45+CD14–/lowCD16+. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, США). В каждой пробе анализировали не менее 50000 клеток. При определении фагоцитарной активности подсчитывали процент флуоресцирующих нейтрофилов (фагоцитарный индекс – ФИ) и средний уровень флуоресценции клеток (фагоцитарное число – ФЧ).

Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа (Савченко А.А. с соавт., 2014). В качестве индикатора хемилюминесценции использовали люцигенин. Выбор данного индикатора обусловлен тем, что люцигенин взаимодействует только с супероксид-радикалом, который определяется как первичная АФК и синтезируется НАДФН-оксидазой, локазализованной на цитоплазматической мембране нейтрофилов (Савченко А.А. с соавт., 2017). Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax), а также площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной хемилюминесценции (Sинд.) к площади спонтанной (Sспонт.) и определяли, как индекс активации (ИА: Sинд./Sспонт.)

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей (C25 – C75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

При оценке фагоцитарной активности общая популяция нейтрофильных гранулоцитов была разделена на фракции незрелых и зрелых клеток. Обнаружено, что среди исследуемых фагоцитоза у лиц контрольной группы наблюдается увеличение ФЧ ($p<0,05$) при воздействии глутамата in vitro. Выявляются различия при сравнении показателей фагоцитарной активности нейтрофилов у лиц контрольной группы и больных РМП. Так, при оценке фагоцитарной активности фракции незрелых нейтрофилов обнаружено, что у больных РМП снижены величины ФИ в контрольной пробе (без воздействия метаболитов in vitro) и при воздействии глутамата ($p<0,05$ и $p<0,01$, соответственно). При этом, влияние глутамата in vitro на нейтрофилы проявляется в увеличении ФЧ ($p<0,01$), как у лиц контрольной группы, так и больных РМП ($p<0,05$). Кроме того, у больных РМП воздействие лактата на клетки вызывает повышение ФЧ и ФИ ($p<0,05$, в обоих случаях), тогда как влияние АДФ – только в увеличении ФИ нейтрофилов ($p<0,05$).

При исследовании фагоцитарной активности зрелых нейтрофилов обнаружено, что у больных РМП снижены уровни ФИ при воздействии лактата in vitro ($p<0,05$) и ФЧ под влиянием АДФ ($p<0,01$). При этом воздействие АДФ in vitro вызывало повышение ФИ ($p<0,01$) и снижение ФЧ ($p<0,05$) нейтрофилов у больных РМП. У лиц контрольной группы воздействие метаболитов in vitro не приводит к изменению фагоцитарной активности нейтрофилов.

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов обнаружено, что под влиянием метаболитов in vitro уровень и кинетика синтеза супероксид-радикала нейтрофилами лиц контрольной группы не изменяется. В то же время, у больных РМП под воздействием метаболитов значительно изменяется активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Так, под влиянием лактата in vitro снижаются уровни Imax ($p<0,05$) и S ($p<0,01$) спонтанной и зимозан-индуцированной ($p<0,05$) хемилюминесценции нейтрофилов относительно

исходных значений. АДФ вызывает снижение значений Imax ($p<0,05$) и S ($p<0,05$) только спонтанной хемилюминесценции, что приводит к увеличению индекса активации нейтрофилов. Под влиянием глутамата понижаются уровни Imax ($p<0,05$) и S ($p<0,01$) спонтанной и индуцированной ($p<0,05$) хемилюминесценции, но возрастает Tmax зимозан-индуцированной хемилюминесценции.

Выявляются различия в значениях хемилюминесцентных показателей нейтрофилов у лиц контрольной группы и больных РМП. При сравнении исходных (контроль) значений хемилюминесцентной активности обнаружено, что при РМП повышается S спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции ($p<0,05$) и Imax и S зимозан-индуцированной хемилюминесценции ($p<0,05$, в обоих случаях) относительно контрольных значений. На фоне воздействия исследуемых метаболитов установлено, что при инкубации нейтрофилов in vitro с АДФ и глутаматом у больных РМП значительно повышаются величины индекса активации ($p<0,05$, в обоих случаях) относительно контрольных диапазонов.

Эффективность противоопухолевых иммуновоспалительных механизмов во многом определяется функциональной активностью клеток иммунной системы. Нейтрофилы способны элиминировать опухолевые клетки механизмами фагоцитоза, внешнего киллинга и трогоптоза (Борисов А.Г. с соавт., 2016, Савченко А.А. с соавт., 2016). При этом различные факторы ТМЕ (в том числе, метаболические) способны не только ингибировать функциональную активность нейтрофилов, но и перепрограммировать клетки на реализацию проопухолевой активности (Савченко А.А. с соавт., 2001). Известно, что в ТМЕ уровни концентраций лактата и АДФ повышаются, тогда как содержание глутамата снижается. Нами обнаружено, что у больных РМП в крови снижено количество (ФИ) фагоцитирующих незрелых нейтрофилов, тогда как фагоцитарная активность зрелых клеток остается на уровне нормы. Однако реакция на

воздействие метаболитов in vitro у лиц контрольной группы и больных РМП различается. Так, у лиц контрольной группы выявляется единственная реакция клеток на исследуемые метаболиты – увеличение ФЧ незрелых нейтрофилов при воздействии глутамата. В то же время, у больных фагоцитарная активность нейтрофилов изменяется под воздействием всех исследуемых метаболитов, причем незрелая фракция клеток реагирует активнее. Так, лактат стимулирует фагоцитарную активность (за счет увеличения фагоцитирующих клеток и интенсивности фагоцитоза) незрелых клеток, тогда как на фоне его воздействия у зрелых нейтрофилов снижается величина ФИ по сравнению с контрольными значениями. При инкубации с АДФ при РМП наблюдается повышение количества фагоцитирующих незрелых и зрелых нейтрофилов, а также снижение ФЧ фракции зрелых клеток. Кроме того, на фоне воздействия АДФ проявляются различия в величине ФЧ зрелых нейтрофилов между показателями контрольной группы и больных РМП. Воздействие глутамата на нейтрофилы больных РМП обусловливает снижение ФИ для незрелых нейтрофилов относительно контрольных значений и, также как, и для лиц контрольной группы – увеличение ФЧ для фракции незрелых клеток.

Лактат способен метаболически и эпигенетически ингибировать функцию клеток иммунной системы, тогда как АДФ реализует свое воздействие через пуринергические рецепторы. Глутамат используется клетками для белкового синтеза, сниженная его концентрация (за счет метаболической активности опухолевых клеток) ингибирует реактивность клеток иммунной системы. Следовательно, стимулирование фагоцитарной активности фракции незрелых нейтрофилов лактатом и АДФ характеризует иммунопатогенетические процессы метаболической стимуляции опухолевых клеток (продуцирующих лактат и АДФ) супрессорных клеток, которые, ингибируя механизмы противоопухолевого иммунитета, стимулируют рост опухоли. Реакция на данные метаболиты

фракции зрелых клеток у больных РМП нельзя определить, как стимулирующую. В свою очередь, воздействие глутамата на нейтрофилы лиц контрольной группы и больных РМП, по-видимому, реализуется преимущественно через стимуляцию белкового обмене. Соответственно, реакция на данный метаболит более выражена у фракции незрелых нейтрофилов.

Другой механизм функциональной активности нейтрофилов реализуется через механизмы внешнего киллинга и трогоптоза, в процессе которых активируется НАДФН-оксидаза и синтезируется супероксид-радикал, оказывающий цитотоксическое действие на клетки-мишени (Савченко А.А. с соавт., 2017). С помощью люцигенин-зависимой хемилюминесценции мы обнаружили, что уровень синтеза супероксид-радикала нейтрофилами больных РМП значительно выше, чем у лиц контрольной группы, причем и в реакциях спонтанной хемилюминесценции (нейтрофилы находятся в состоянии относительного покоя), и при зимозан-индуцированной хемилюминесценции (при индукции респираторного взрыва зимозаном). У лиц контрольной группы исследуемые метаболиты не вызывают изменения значений хемилюминесцентных показателей, тогда как у больных РМП изменяются величины показателей, как спонтанной, так и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Так, под влиянием лактата и глутамата in vitro у обследованных пациентов снижается интенсивность спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов. Причем, при воздействии глутамата также повышается Tmax зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Время выхода на максимум характеризует скорость развития респираторного взрыва до максимального уровня, что зависит от эффективности передачи регуляторных сигналов и метаболического состояния клеток (Савченко А.А. с соавт., 2017). АДФ снижает интенсивность спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов, но повышает значения показателей индуцированной хемилюминесценции,

что приводит к увеличению индекса активации, характеризующего уровень метаболических резервов в клетках для синтеза АФК. При этом, на фоне изменений в показателях хемилюминесценции нейтрофилов у больных РМП также выявляется увеличение индекса активации при воздействии АДФ и глутамата относительно контрольных значений. Таким образом, исследуемые метаболиты по-разному модулируют люцигенин-зависимую хемилюминесценцию нейтрофилов, что, по-видимому, связано прежде всего с их влиянием на внутриклеточный метаболизм и, соответственно, активность НАДФН-оксидазы.

Таким образом, нейтрофилы больных РМП более чувствительны к воздействию метаболитов ТМЕ, чем нейтрофилы здоровых людей. Под воздействием лактата и АДФ (продукты опухолевых клеток) стимулируется фагоцитарная активность популяции незрелых нейтрофилов, в составе которых определяет миелоидные супрессорные клетки, ингибирующие противоопухолевый иммунитет. Метаболиты ТМЕ значительно модулируют активность респираторного взрыва нейтрофилов у больных РМП. Выявленные механизмы регуляторного влияния опухоли на нейтрофилы необходимо учитывать при разработке методов иммунотерапии онкологических заболевания.

Литература

1. Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. Анализ связи полиморфизма -31g/c (rs9904341) в гене BIRC5 с риском возникновения рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 64-71. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-64-71. – EDN NXVWNQ.
2. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет.–2015.–Т. 5, № 2.–С. 148-156.

3. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д., Шапкина В.А. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните (с комментарием) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.–2016.–№ 9.–С. 28-34.
4. Грицинская В.Л., Гордиец А.В., Галактионова М.Ю., Савченко А.А., Манчук В.Т., Кадричева С.Г. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.–2001.–Т. 80, № 5.–С. 57-59.
5. Зуков Р.А., Савченко А.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Козина Ю.В., Мазаев А.В. Фенотип клеток осадка мочи у больных раком мочевого пузыря // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.–2022.–Т. 174, № 10.–С. 483-488.
6. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В., Куртасова Л.М., Скопин П.И., Ивашин А.А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44-48. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-44-48. – EDN HJICKX.
7. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Куртасова Л.М., Инжеваткин Е.В. Особенности энзиматического статуса лимфоцитов и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови у больных раком почки // Биомедицинская химия. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 470-476. – DOI 10.18097/PBMC20226806470. – EDN SXHUVT.
8. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 3. С. 52-56. – DOI 10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56. – EDN ZBILTF.

9. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. 2008. № 5. С. 73-80. – EDN JPJQDH.
10. Каспаров Э.В., Савченко А.А., Кудлай Д.А., Кудрявцев И.В., Тихонова Е.П., Головкин А.С., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Реабилитация иммунной системы.–Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2022.–196 с.
11. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // Медицинская иммунология.–2018.–Т. 20, № 2.–С. 227-240.
12. Куртасова Л.М., Манчук В.Т., Савченко А.А. Основы метаболической иммунореабилитации детей с атопическим дерматитом.–Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2002.–153 с.
13. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунных нарушений у детей с заболеваниями органов дыхания.–Новосибирск: Наука, 2001.–108 с.
14. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунореабилитации детей с атопическими заболеваниями.–Новосибирск: Наука, 2006.–222 с.
15. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р. Мониторинг течения аллергического воспаления у больных атопической бронхиальной астмой // Пульмонология.–2003.–№ 5.–С. 47-52.
16. Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при

раке мочевого пузыря // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 308-315. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315.

17. Савченко А.А., Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Мошев А.В. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у больных раком почки при воздействии метаболитов in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.–2021.–Т. 171, № 3.–С. 344-348.
18. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А. и др. Особенности взаимосвязи фенотипа и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком почки // Медицинская иммунология.–2016.–Т. 18, № 3.–С. 259-268.
19. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник Российской академии медицинских наук.–2014.–Т. 69, № 5-6.–С. 23-28.
20. Савченко А.А., Зуков Р.А., Фирсов М.А., Слепов Е.В., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Борисов А.Г. Фагоцитарная и хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови у больных раком мочевого пузыря // Российский онкологический журнал.–2021.–Т. 26, № 2.–С. 39-48.
21. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний // Инфекция и иммунитет.–2017.–Т. 7, № 4.–С. 327-340.
22. Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // Вестник новых медицинских технологий.–2001.–Т. 8, № 2.–С. 64-67.
23. Семёнов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // Сибирское

медицинское обозрение. – 2015. – № 5(95). – С. 13-22. – EDN UMTYBD.

24. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58-63. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63. – EDN UBJKSU.
25. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В., Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17-24. – EDN XSARXN.
26. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А., Панфилова В.Н., Петрова М.Н. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // Клиническая лабораторная диагностика.–2004.–№ 5.–С. 20-35.
27. Сучилова М.М., Николаев А.Е., Шапиев А.Н. и др. Современные возможности лучевой диагностики рака мочевого пузыря // Современная онкология.–2020.–Т. 22, № 4.–С. 101-108.
28. Фоменко Е.Ю., Слепов Е.В., Инжеваткин Е.В., Савченко А.А. Биолюминесцентный метод определения концентраций метаболических субстратов и кофакторов в лимфоцитах // Биомедицинская химия. 2006. Т. 52. № 5. С. 507-510. – EDN KXEZIT.
29. Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 38-42. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-38-42. – EDN URZEGY.
30. Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А., Зуков Р.А., Крылова Г.Н. Сравнительный анализ функциональной активности

нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечно-клеточным раком до и после оперативного лечения // Клиническая лабораторная диагностика.–2004.–№ 1.–С. 39-41.

31. Юрченко А.А., Фирсов М.А., Зуков Р.А., Слепов Е.В. Эволюция современного представления о раке мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 57-64. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-57-64. – EDN LWHOAV.
32. Kooshki L., Mahdavi P., Fakhri S., Akkol E.K., Khan H. Targeting lactate metabolism and glycolytic pathways in the tumor microenvironment by natural products: A promising strategy in combating cancer // Biofactors.–2022.–Vol. 48, no. 2.–P. 359-383.
33. Mao C., Xu X., Ding Y., Xu N. Optimization of BCG Therapy Targeting Neutrophil Extracellular Traps, Autophagy, and miRNAs in Bladder Cancer: Implications for Personalized Medicine // Front. Med. (Lausanne).–2021.–Vol. 8.–735590.
34. Matlung H.L., Babes L., Zhao X.W., van Houdt M., Treffers L.W., van Rees D.J., Franke K., Schornagel K., Verkuijlen P., Janssen H., Halonen P., Lieftink C., Beijersbergen R.L., Leusen J.H.W., Boelens J.J., Kuhnle I., van der Werff Ten Bosch J., Seeger K., Rutella S., Pagliara D., Matozaki T., Suzuki E., Menke-van der Houven van Oordt C.W., van Bruggen R., Roos D., van Lier R.A.W., Kuijpers T.W., Kubes P., van den Berg T.K. Neutrophils Kill Antibody-Opsonized Cancer Cells by Trogoptosis // Cell Rep.–2018.–Vol. 23, no. 13.–P. 3946-3959.
35. Rasteiro A.M., Sá E Lemos E., Oliveira P.A., Gil da Costa R.M. Molecular Markers in Urinary Bladder Cancer: Applications for Diagnosis, Prognosis and Therapy // Vet. Sci.–2022.–Vol. 9, no. 3.–P. 107.
36. Smirnova O.V., Manchouk V.T., Savchenko A.A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages

of acute lymphoblastic leukaemia // Indian Journal of Medical Research.–2011.–Vol. 133, no. 3.–P. 280-286.

37. Sun Y., Chang W., Yao J., Liu H. , Zhang X, Wang W, Zhao K. Effect of immune checkpoint inhibitors in patients with gastric hepatoid adenocarcinoma: a case report and literature review // J. Int. Med. Res.–2022.–Vol. 50, no. 4.–3000605221091095.
38. Zeindler J., Angehrn F., Droeser R., Däster S., Piscuoglio S., Ng C.K.Y., Kilic E., Mechera R., Meili S., Isaak A., Weber W.P., Muenst S., Soysal S.D. Infiltration by myeloperoxidase-positive neutrophils is an independent prognostic factor in breast cancer // Breast Cancer Res. Treat.–2019.–Vol. 177, no. 3.–P. 581-589.

Горбунова Е.А., Акопян А.А., Филькин Г.Н., Тихонов А.А., Медведева Н.Н.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАКА ЖЕЛУДКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С КОМПОНЕНТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА И МОРФОТИПОМ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Актуальность. Рак желудка – актуальная проблема современной онкологии. Ежегодно в мире диагностируется более миллиона новых случаев заболевания. Несмотря на достижения современной онкологии, рак желудка продолжает занимать 3 место в структуре общей смертности от злокачественных новообразований. Одной из причин неудовлетворительного результата лечения рака желудка и неблагоприятного прогноза заболевания в нашей стране является диагностика заболевания на поздних стадиях.

Многочисленными научными исследованиями доказана связь между изменениями в физическом развитии человека и развитием и течением болезни. Антропометрические и биоимедансометрические особенности больных раком желудка могут оказаться важными в качестве диагностических и прогностических факторов заболевания.

Целью данного исследования явилось изучение клинических особенностей течения рака желудка в раннем послеоперационном периоде в зависимости от компонентного состава тела и морфотипа телосложения.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 250 пациентов с морфологически подтвержденным раком желудка, 123 мужчины и 127 женщин. Проведено антропометрическое и биоимпедансометрическое обследование пациентов.

Антропометрическое обследование включало определение длины, массы тела, ширину плеч, ширину таза, поперечный диаметр грудной клетки, окружности (обхваты) талии и бедер.

Для определения морфотипа телосложения использован индекс полового диморфизма J.M. Tanner [1951], который рассчитывался по формуле: 3 * биакромиальный диаметр (ширина плеч) - биксритальный диаметр (ширина таза) с последующим определением морфотипа. У женщин индекс меньше 73,1 свидетельствовал о гинекоморфии, 73,1—82,1 — о мезоморфии, больше 82,1 — об андроморфии. У мужчин меньше 83,7 — о гинекоморфии, 83,7—93,1 — о мезоморфии, больше 93,1 — об андроморфии.

По результатам биоимпедансного анализа определяли следующие показатели: абсолютная жировая масса (кг), тощая масса (кг), активная клеточная масса и ее доля (кг, %), скелетно-мышечная масса и ее доля (кг, %), удельный основной обмен (ккал/кв.м./сут), основной обмен (ккал/сут.), общая жидкость (кг), внеклеточная жидкость (кг), величина фазового угла (°). Исследование проводили с помощью анализатора оценки баланса водных секторов АВС01-036 «Медасс», г. Москва.

Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками были использованы коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределеннии переменных и коэффициент корреляции Спирмена при отсутствии нормального распределения переменных.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе ряда клинических показателей при раке желудка у мужчин и женщин во взаимосвязи с антропометрическими, биоимпедансометрическими параметрами и морфотипом, было установлено, что у мужчин наиболее частым вариантом является аденокарцинома (p=0,001) (рисунок 1).

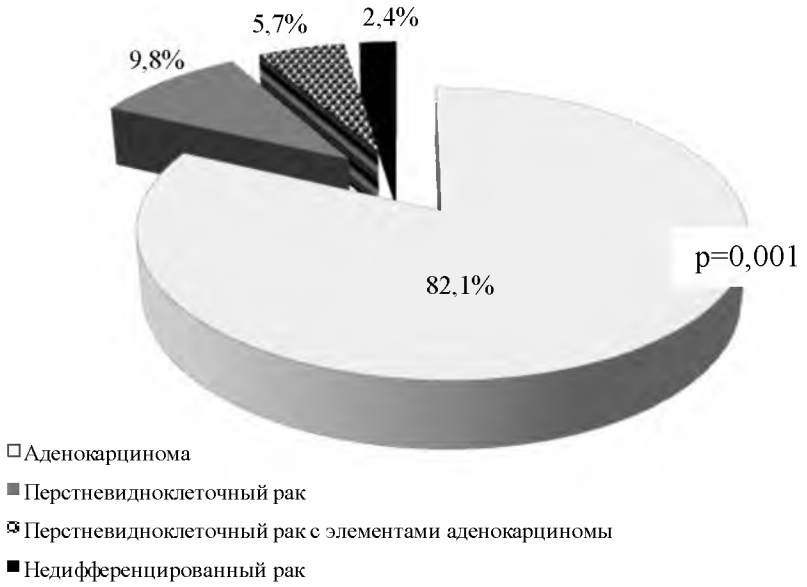


Рисунок 1 – Гистологические варианты рака желудка у мужчин

Данный гистологический вариант был диагностирован у 82,1 % пациентов. Перстневидноклеточный рак обнаружен у 9,8 % мужчин. У 5,7 % мужчин с раком желудка выявлен перстневидноклеточный рак с элементами аденокарциномы и у 2,4 % недифференцированный рак.

Мужчины больные раком желудка с аденокарциномой по гистологическому заключению распределились по морфотипам

телосложения следующим образом: гинекоморфия выявлена у 53 человек, андроморфия – у 10 человек, мезоморфия – у 38 человек (таблица 1).

Перстневидно-клеточный рак и недифференцированный рак встречался исключительно у представителей гинекоморфного морфотипа (12 и 3 человека соответственно). Сочетание аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака выявлено у 5 мужчин-гинекоморфов и 2 андроморфов.

Наиболее распространенным гистологическим вариантом рака желудка у женщин также является аденокарцинома (p = 0,001) (рисунок 2). В нашем исследовании этот вариант рака встречался у 68,5 % пациенток. В то же время у женщин чаще выявлялись более неблагоприятные в прогностическом плане варианты опухоли по сравнению с мужчинами. У 11,8 % пациенток гистологическое исследование показало наличие перстневидно-клеточного рака. У 14,2 % женщин выявлено сочетание перстневидно-клеточного рака с аденокарциномой. Недифференцированный рак зарегистрирован в 5,5 % случаев.

Таблица 1

Частота встречаемости гистологических вариантов рака желудка у мужчин различных морфотипов телосложения

Гистологический вариант рака	Морфотип телосложения		
	Гинекоморфный n (%)	Андроморфный n (%)	Мезоморфный n (%)
Аденокарцинома	53 (73,0 %)	10 (83,0 %)	38 (100 %)
	p1-2=0,002; p1-3=0,047; p2-3=0,029		
Перстневидноклеточный рак	12 (16,0 %)	-	-
Перстневидноклеточный рак с элементами аденокарциномы	5 (7,0 %)	2 (17,0 %)	-
	p1-2=0,148		
Недифференцированный рак	3 (4,0 %)	-	-

Сопоставление морфотипа с частотой встречаемости различных гистологических вариантов опухоли выявил ряд особенностей (таблица 2). У женщин андроморфного морфотипа в 100% случаев выявлена аденокарцинома. Недифференцированный рак встречался только у представительниц гинекоморфного морфотипа (7 человек). Перстневидно-клеточный рак диагностирован у 10 женщин-гинекоморфов и 5 мезоморфов. Сочетание аденокарциномы с перстневидно-клеточным раком имело место у 8 женщин мезоморфного типа и 10 женщин-гинекоморфов.

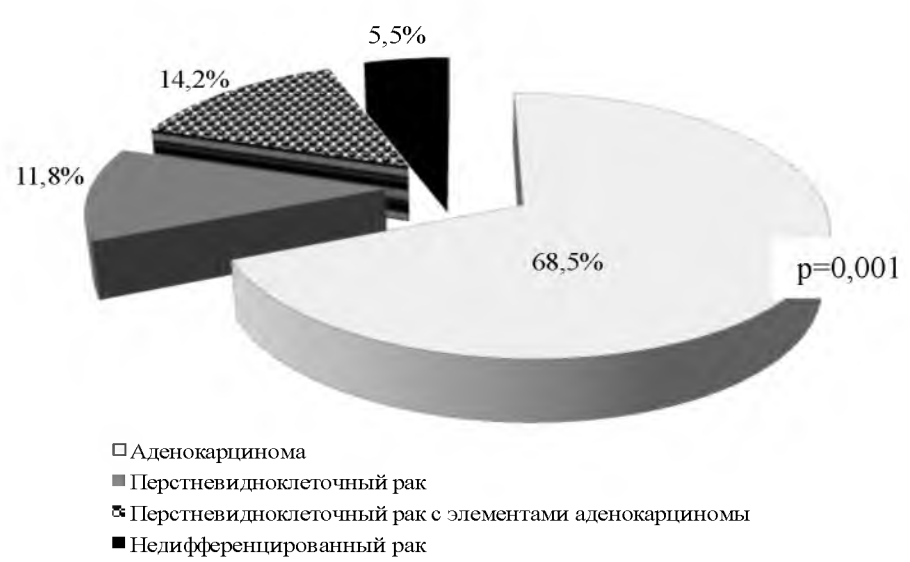


Рисунок 2 – Гистологические варианты рака желудка у женщин

Таблица 2

Частота встречаемости гистологических вариантов рака желудка у женщин различных морфотипов

Гистологический вариант рака	Морфотип телосложения		
	Гинекоморфный n (%)	Андроморфный n (%)	Мезоморфный n (%)
Аденокарцинома	31 (54,0 %)	17 (100 %)	39 (75,0 %)
	p1-2=0,030; p1-3=0,246; p2-3=0,019		
Перстневидноклеточный рак	10 (17,0 %)	-	5 (10,0 %)
	p1-3=0,199		

Перстневидноклеточный рак с элементами аденокарциномы	10 (17,0 %)	-	8 (15,0 %)
	p1-3=0,562		
Недифференцированный рак	7 (12,0 %)	-	-

Корреляционный анализ выявил ряд статистически значимых корреляций средней силы между размерами опухоли и некоторыми антропометрическими и биоимпедансометрическими параметрами. В группе мужчин выявлены обратные корреляционные связи размеров опухоли с величиной фазового угла (r=-0,537; p=0,001), активной клеточной массой (r=-0,485; p=0,001) и скелетно-мышечной массой (r=-0,540; p=0,001). Положительные корреляции средней силы выявлены между размером опухоли и длиной тела (r=0,483; p=0,001), уровнем основного обмена (r=0,522; p=0,001) и содержанием жидкости в организме (r=0,501; p=0,001).

У женщин размер опухоли также имел обратные корреляционные связи с фазовым углом импеданса (r=-0,645; p=0,001), активной клеточной массой (r=-0,485; p=0,001) и скелетно-мышечной массой (r=-0,429; p=0,001). Прямые корреляции средней силы обнаружены с массой тела (r=0,415; p=0,001) и уровнем основного обмена (r=0,474; p=0,001). В то же время значимых связей между размерами опухоли и морфотипом (индексом полового диморфизма) выявлено не было.

По другим клиническим показателям, таким как характер жалоб, наличие или отсутствие послеоперационных осложнений, показатели лабораторных исследований, связей с составом тела и морфотипа пациентов выявлено не было.

Заключение.

Таким образом, проведенный анализ клинических проявлений рака желудка во взаимосвязи с компонентным составом тела и морфотипом телосложения выявил ряд значимых особенностей. Наиболее агрессивные гистологические варианты рака желудка (перстневидноклеточный рак,

перстневидноклеточный рак с элементами аденокарциномы и недифференцированный рак) чаще диагностируются у мужчин и женщин пациентов гинекоморфного морфотипа. Ряд параметров состава тела, такие как величина фазового угла, активная клеточная масса, тощая масса, скелетно-мышечная масса, уровень основного обмена имеют значимые корреляции средней силы с размером опухоли желудка.

Литература

1. Боякова И.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31-35. – EDN XSXBIV.
2. Бунак, В. В. Методика антропометрических исследований / В.В. Бунак. – М.; Л.: Изд– во Наркомздрава РСФСР, 1931. – 222 с.
3. Возможности использования типологии морфофункционального строения организма человека в клинических исследованиях / М. П. Коган, Е. Э. Филимонова, Е. Л. Сорокин, С. В. Кривко // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2020. – № 1(83). – С. 90–94.
4. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
5. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

6. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
7. Медведева, Н.Н. Маркеры в оценке здоровья человека / Медведева, Н. Н., Николаев В. Г., Деревцова С. Н., Синдеева Л. В. // Морфология. – 2019. – Т. 155. – №2. – С.193.
8. Пашкова, И.Г. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека: монография / И. Г. Пашкова, И. В.Гайворонский, Д. Б. Никитюк. – СПб.: СпецЛит, 2019. – 159 с.
9. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований / О. И. Кит, Н. С. Самойленко, Е. М. Франциянц [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 136.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
11. Характеристика корреляционных связей биоимпедансометрии и антропометрических показателей / О. Н. Ковалева, А. Н. Гаджиахмедова, А. М. Лучина [и др.] // Современные проблемы морфологии : материалы научной конференции, посвященной памяти академика РАН, профессора Льва Львовича Колесникова (Москва, 10 декабря 2020 г.) – М.: Научная книга, 2020. – С. 99–101.

Горбунова Е.А., Ковалев И.А., Кожухов Е.В., Медведева Н.Н.

БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Актуальность. Рак желудка (РЖ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей человека. В структуре общей онкологической заболеваемости занимает 5-е место. По оценкам, в 2020 году во всем мире было зарегистрировано более 1 миллиона новых случаев рака желудка, что привело к 768 793 смертельным исходам.

Метод биоимпедансного анализа для оценки состава тела человека является наиболее удобным способом для количественного измерения характеристик тканей во времени, в дополнение к прямой относительности между колебаниями эквивалентности состава тела и коэффициентом выживаемости, клиническим состоянием, болезнью и качеством жизни.

Оценка физического развития человека при помощи биоимпедансного анализа является широко распространенным методом оценки состава тела в практической медицине.

Целью исследования является выявление и изучение биоимпеданосметрических показателей у больных раком желудка.

Материалы и методы. Объект исследования - 250 пациентов с верифицированным раком желудка, которым проведено биоимпедансометрическое обследование до проведения хирургического вмешательства, на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД) в период с 2016 по 2018 гг (группа 1). Также в настоящей работе использованы результаты биоимпедансометрического обследования здоровых 221

мужчины и 267 женщин аналогичного возраста популяции Красноярского края (данные Л.В. Синдеевой, 2004), (группа 2).

Объективная оценка состава тела на основе электрических свойств организма произведена с использованием биоимпедансного анализа на аппаратно-программном комплексе АВС-01 «Медасс» с помощью персонального компьютера, многоразовых посеребренных электродов (Россия), одноразовых биоадгезивных электродов Shiller Biotabs с покрытием из серебра и площадью контактной площадки 528 мм2. Рассчитывали величину фазового угла по формуле: $\varphi = arctg (Xc/R)$, где Xc – реактивное сопротивление, R – активное сопротивление, arctg – тригонометрическая функция арктангенс. Значения, полученные в результате использования многоразовых электродов, не отличались от значений, полученных при использовании одноразовых.

Данный прибор позволяет получить достоверную информацию о составе тела: жировая масса, нормированная по росту (кг), тощая масса (кг), активная клеточная масса (кг), доля активной клеточной массы в процентах, скелетно-мышечная масса (кг), доля скелетно-мышечной массы в процентах, удельный основной обмен (ккал/кв.м/сутки), общая жидкость организма (кг), внеклеточная жидкость (кг), основной обмен (ккал/сутки). Указанные оценки представлены на фоне графических шкал нормальных значений признаков.

Аппарат также позволяет определить величину фазового угла, который характеризует емкостные свойства биологических мембран и жизнеспособность тканей. Измерения проводились с частотой 50 кГц. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics, версии 21.0. Для определения нормальности распределения использованы критерии Шапиро-Франсиа, Колмогорова—Смирнова. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы (M), Min и Max квартилей [LQ; UQ].

Результаты исследования и обсуждение. Биоимпедансометрические показатели организма мужчин, больных раком желудка (показатели компонентного состава тела, водные сектора, уровень обмена и величина фазового угла), в результате проведенного исследования характеризовались высокой вариабельностью (табл. 1).

Таблица 1

Биоимпедансометрические параметры больных раком желудка (мужчины), n=123

Параметр	Me[LQ;UQ]	Min	Max
Жировая масса , кг	15,5 [9,8;22,2]	5,6	30,2
Жировая масса, %	22,4 [16,9;26,1]	3,4	47,9
Тощая масса, кг	59,7 [53,8;66,3]	42,6	81,4
Тощая масса, %	78,6 [70,8;87,2]	52,1	95,3
Активная клеточная масса, кг	32,7 [28,8;36,4]	15,1	49.1
Активная клеточная масса, %	54,2 [51,0;57,6]	35,5	66,2
Скелетно-мышечная масса, кг	30,2 [27,4;34,8]	21,2	47,9
Скелетно-мышечная масса, %	47,7 [45,9;54,8]	24,9	78,3
Общая жидкость, кг	43,5 [38,9;47,6]	26,4	59,3
Общая жидкость, %	57,4 [51,0;62,4]	38,1	74,4
Уровень основного обмена, ккал	1645,0 [1524,0;1760,0]	1093,0	2169,0
Фазовый угол, градус	6,08 [5,45;6,82]	3,31	8,78

Абсолютная жировая масса мужчин, страдающих раком желудка составила 15,5 [9,8;22,2] кг, при этом минимальная выявленное значение данного признака составило 9,8 кг, а максимальное -22,2 кг. Относительная жировая масса также характеризовалась широким разбросом значений - от 3,4% до 47,9%. Абсолютная и относительная тощая масса мужчин были равны 59,7 [53,8;66,3] кг и 78,6 [70,8;87,2] % соответственно. Активная клеточная масса в абсолютных числах составила 32,7 [28,8;36,4] кг, а в процентах от тощей массы 54,2 [51,0;57,6] %. Масса скелетной мускулатуры, определяемая методом биоимпедансометрии, была равна 30,2 [27,4;34,8] кг, что в процентном соотношении к массе тела составило 47,7 [45,9;54,8] %. Абсолютное и относительное содержание жидкости в организме мужчин, страдающих раком желудка, составило 43,5

[38,9;47,6] кг и 57,4 [51,0;62,4] % соответственно. медиана важнейшего показателя биоимпедансного анализа –фазового угла импеданса была равна 6,08 [5,45;6,82] градусов.

Сравнительный анализ биоимпедансометрических параметров больных и здоровых мужчин, также выявил ряд значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Данные сравнительного анализа биоимпедансометрических параметров больных раком желудка (группа 1, n=123) и здоровых мужчин (группа 2, n=221)

Параметр	Группа 1 Me[LQ;UQ]	Группа 2 Me[LQ;UQ]	P
Жировая масса, кг	15,5 [9,8;22,2]	13,6 [11,2;20,5]	0,024
Жировая масса, %	22,4 [16,9;26,1]	19,4 [18,1;25,1]	0,001
Тощая масса, кг	59,7 [53,8;66,3]	61,4 [56,0;63,7]	0,039
Тощая масса, %	78,6 [70,8;87,2]	85,7 [80,3;89,3]	0,001
Активная клеточная масса, кг	32,7 [28,8;36,4]	32,1 [29,9;34,8]	0,647
Активная клеточная масса, %	54,2 [51,0;57,6]	55,4 [53,7;57,8]	0,074
Скелетно-мышечная масса, кг	30,2 [27,4;34,8]	31,8 [30,3;35,2]	0,091
Скелетно-мышечная масса, %	47,7 [45,9;54,8]	50,9 [48,8;57,4]	0,067
Общая жидкость, кг	43,5 [38,9;47,6]	42,7 [39,5;45,2]	0,105
Общая жидкость, %	57,4 [51,0;62,4]	56,5 [52,0;63,9]	0,062
Уровень основного обмена, ккал	1645,0 [1524,0;1760,0]	1629,0 [1558,0;1710,0]	0,641
Фазовый угол, градус	6,08 [5,45;6,82]	6,3 [6,0;6,8]	0,001

Установлено что мужчины больные раком желудка имели большую жировую массу в сравнении с группой здоровых мужчин, как в абсолютных значениях- 15,5 [9,8;22,2] кг, так и в процентах от массы тела 22,4 [16,9;26,1] %. В то же время аналогичные показатели здоровых мужчин составили 13,6 [11,2;20,5] кг и 19,4 [18,1;25,1] % соответственно. Указанные различия были статистически значимыми - p=0,024, p=0,001.

Тощая масса, определяемая методом биоимпедансометрии, у пациентов с раком желудка, напротив, была значимо меньше чем в группе здоровых. Медиана абсолютных ее значений у больных и здоровых мужчин составила 59,7 [53,8;66,3] кг и 61,4 [56,0;63,7] кг соответственно (p=0,039), относительных -78,6 [70,8;87,2] % и 85,7 [80,3;89,3] % соответственно (p=0,001).

Также в группе мужчин больных раком желудка отмечены значимо низкие значения фазового угла - 6,08 [5,45;6,82] градусов при сопоставлении результатов, полученных в группе здоровых мужчин - 6,3 [6,0;6,8] градусов (p=0,001).

По другим показателям биоимпедансометрии, таким как абсолютная и относительная клеточная масса, абсолютная и относительная скелетно-мышечная масса, абсолютное и относительное содержание жидкости в организме, а также уровень основного обмена, статистически значимых различий между мужчинами больными раком желудка и здоровыми мужчинами выявлено не было.

Аналогичная работа была проделана в выборках женщин. Как и в случае с группой мужчин, женщины больные раком желудка, характеризовались широким разбросом значений практически всех изученных биоимпедансометрических параметров (таблица 3).

Исследование состава тела показало, что абсолютная жировая масса женщин с раком желудка, составила 22,6 [31,0;29,3] кг, при этом минимальное выявленное значение данного признака составило 4,3 кг, а максимальное 59,2 кг. Относительная жировая масса также характеризовалась широким разбросом значений - от 7,6 до 58,4 % при значении медианы 31,9 [24,9;35,8] %.

Таблица 3

Биоимпедансометрические параметры больных раком желудка (женщины), n=127

Параметр	Me[LQ;UQ]	Min	Max

Жировая масса , кг	22,6 [31,0;29,3]	4,3	59,2
Жировая масса, %	31,9 [24,9;35,8]	7,6	58,4
Тощая масса, кг	45,2 [42,1;51,4]	30,7	73,7
Тощая масса, %	66,4 [61,7;69,5]	43,8	88,8
Активная клеточная масса, кг	24,1 [20,9;26,4]	12,3	44,9
Активная клеточная масса, %	51,4 [48,0;54,8]	33,5	67,4
Скелетно-мышечная масса, кг	20,3 [17,8;24,6]	12,6	36,1
Скелетно-мышечная масса, %	43,1 [38,0;47,2]	33,5	65,1
Общая жидкость, кг	32,2 [30,7;37,5]	22,4	53,9
Общая жидкость, %	47,4 [40,1;50,5]	29,2	65,7
Уровень основного обмена, ккал	1377,0 [1277,0;1463]	1003,0	2034,0
Фазовый угол, градус	5,65 [5,04;6,16]	3,10	9,01

Абсолютная и относительная тощая масса женщин были равны 45,2 [42,1;51,4] кг и 66,4 [61,7;69,5] % соответственно. Активная клеточная масса в абсолютных числах составила 24,1 [20,9;26,4] кг, а в процентах от тощей массы 51,4 [48,0;54,8] %. Скелетно-мышечная масса по результатам биоимпедансометрии была равна 20,3 [17,8;24,6] кг, что в процентном соотношении к массе тела составило 43,1 [38,0;47,2] %.

Абсолютное и относительное содержание жидкости в организме женщин, страдающих раком желудка, составило 32,2 [30,7;37,5] кг и 47,4 [40,1;50,5] % соответственно. Медиана фазового угла импеданса была равна 5,65 [5,04;6,16] градусов.

Сравнение результатов биоимпедансного анализа состава тела женщин больных раком желудка и здоровых женщин также выявило значимые межгрупповые различия (табл. 4).

Жировая масса в группе женщин больных раком желудка, как в абсолютных числах, так и в процентах от массы тела, была значимо выше - 22,6 [31,0;29,3] кг и 31,9 [24,9;35,8] %. В то время как в группе здоровых женщин указанный показатель составил 19,7 [17,0;30,2] кг (p=0,009) и 28,7 [25,1;34,8] % (p=0,002).

Таблица 4

Данные сравнительного анализа биоимпедансометрических параметров больных раком желудка (группа 1, n=127) и здоровых женщин (группа 2, n=267)

Параметр	Группа 1 Me[LQ;UQ]	Группа 2 Me[LQ;UQ]	P
Жировая масса , кг	22,6 [31,0;29,3]	19,7 [17,0;30,2]	0,009
Жировая масса, %	31,9 [24,9;35,8]	28,7 [25,1;34,8]	0,002
Тощая масса, кг	45,2 [42,1;51,4]	48,3 [44,4;52,3]	0,001
Тощая масса, %	66,4 [61,7;69,5]	65,8 [60,8;68,7]	0,089
Активная клеточная масса, кг	24,1 [20,9;26,4]	27,8 [24,7;30,8]	0,001
Активная клеточная масса, %	51,4 [48,0;54,8]	57,9 [54,5;60,9]	0,001
Скелетно-мышечная масса, кг	20,3 [17,8;24,6]	25,0 [22,1;28,9]	0,001
Скелетно-мышечная масса, %	43,1 [38,0;47,2]	45,2 [42,1;47,0]	0,024
Общая жидкость, кг	32,2 [30,7;37,5]	35,4 [32,5;38,3]	0,001
Общая жидкость, %	47,4 [40,1;50,5]	45,5 [39,6;51,2]	0,006
Уровень основного обмена, ккал	1377,0 [1277,0;1463]	1496,0 [1395,0;1591,0]	0,001
Фазовый угол, градус	5,65 [5,04;6,16]	6,90 [6.10;7,60]	0,001

Анализ тощей массы выявил различия только по абсолютным показателям. У больных женщин она была значимо меньше, а также у них установлены значимо меньшие значения медианы абсолютной и относительной активной клеточной массы. Если активная клеточная масса в данной группе женщин составила 24,1 [20,9;26,4] кг и 51,4 [48,0;54,8] %, то у здоровых женщин - 27,8 [24,7;30,8] кг и 57,9 [54,5;60,9] % соответственно (p=0,001). Аналогичный характер межгрупповых различий имела и скелетно-мышечная масса.

Содержание общей жидкости в организме женщин с диагнозом рак желудка составило 32,2 [30,7;37,5] кг, что значимо меньше, чем у здоровых женщин- 35,4 [32,5;38,3] кг (p=0,001). Однако данный показатель в расчете в процентах от массы тела оказался у больных женщин значимо выше в

сравнении со здоровыми- 47,4 [40,1;50,5] % и 45,5 [39,6;51,2] % соответственно (p=0,006). Также женщины больные раком желудка характеризовались более низкой интенсивностью обменных процессов по данным биоимпедансометрии.

Обращает на себя внимание очень низкий фазовый угол у женщин, больных раком желудка. По данным биоимпедансометрии его величина составила 5,65 [5,04;6,16] градусов, в то время как в группе здоровых женщин он был значимо выше - 6,90 [6.10;7,60] градусов (p=0,001).

Заключение. Таким образов, биоимпедансометрическое обследование мужчин и женщин, больных раком желудка, выявило ряд различий в сравнении со здоровыми людьми в популяции Красноярского края. Для мужчин с установленным диагнозом рак желудка, характерно: большая жировая масса, как абсолютная, так и относительная в процентах от массы тела; меньшие величины абсолютной и относительной тощей массы; низкие значения фазового угла. Для женщин с установленным диагнозом рак желудка, характерно: большая жировая масса, как абсолютная, так и относительная в процентах от массы тела; значимо меньшие значения медианы абсолютной и относительной клеточной массы, скелетно-мышечной массы и общей жидкости; низкие значения фазового угла.

Литература

1. Боякова И.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31-35. – EDN XSXBIV.
2. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский

онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

3. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
4. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
5. Особенности компонентов массы тела мужчин зрелого возраста отдельных социальных групп населения Тюменской области / А. П. Койносов, П. Г. Койносов, С. А. Орлов, Н. А. Ахматова // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7. – № 1(24). – С. 39–41.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
7. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram. – Text: Electronic // CA Cancer J Clin. – 2018. – Nov. – № 68(6). – P. 394–424.

8. Di Vincenzo, O Bioelectrical impedance phase angle in sport: a systematic review / O. Di Vincenzo, M. Marra, L. Scalfi. – Text: Electronic // J Int Soc Sports Nutr. – 2019. – Nov. – 6; 16(1). – P. 49.
9. Hemke. R Quantitative Imaging of Body Composition / R. Hemke, C. Buckless, M. Torriani. – Text: Electronic// Semin Musculoskelet Radiol. – 2020. – Aug. – № 24(4). – P. 375–385.
10. Hui, D. Association Between Multi – frequency Phase Angle and Survival in Patients With Advanced Cancer / D. Hui, R. Dev, L. Pimental [et al.]. – Text: Electronic, // J Pain Symptom Manage. – 2017. – Mar. – № 53(3). – P. 571–577.
11. Liu, AR Body composition and risk of gastric cancer: A population–based prospective cohort study / AR. Liu, QS. He, WH. Wu [et al.]. – Text: Electronic // Cancer Med. – 2021. – Mar. – № 10(6). – P. 2164–2174.

Еремина Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Меланома кожи (МК) «др.греч. «μ‘ελαζ» – черный» наиболее агрессивная опухоль человека, нередко рецидивирующая и метастазирующая, как лимфогенным так и гематогенным путем, практически во все органы и ткани.

В Красноярском крае за период с 2016 по 2020 гг. было зарегистрировано 65 042 впервые установленных случаев злокачественных новообразований, из них 30 532 (46,9%) у мужчин и 34 510 (53,05%) у

женщин. За этот же период выявлено 899 случаев меланомы кожи – у мужчин 343 (38,1%) и 556 у женщин (61,8%). В 2020 г. по сравнению с 2016 г. в Красноярском крае произошел прирост впервые выявленных случаев меланомы кожи на 11,9% (184 и 162 случаев соответственно).

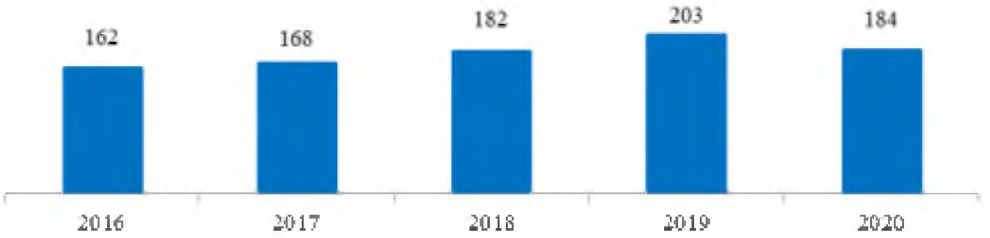


Рисунок 1. Динамика выявления случаев злокачественной меланомы кожи в 2016-2020 годы в Красноярском крае

Приведенные эпидемиологические данные свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости в применении своевременного диагностирования заболевания. При этом стоит отметить, что наибольшее значение при лечении меланомы кожи имеет стадия заболевания, благоприятный прогноз характерен только для ранних стадий заболевания. Так, пятилетняя выживаемость при I стадии достигает 97–99%, при II стадии – 75–94%.

Меланома кожи является этиологически гетерогенным заболеванием, его развитие связано с воздействием как средовых, так и генетических факторов. Установлено, что наличие семейной истории меланомы кожи увеличивает риск развитие опухоли у здоровых членов семьи. По данным литературы, частота меланомы у близких родственников больных данной патологией составляет от 8 до 14%.

Факторы риска развития МК включают в себя семейный анамнез, пол, возраст, фотопигментацию кожи, восприимчивость к солнечным ожогам, склонность к загару, численность невусов, наличие веснушек и психологическое здоровье. Тем не менее, воздействие ультрафиолетового излучения остается наиболее важным причинным моментом развития МК. Примечательно, что интенсивность дозы УФО в общем его количестве имеет первостепенное значение.Таким образом, большие прерывистые

дозы УФО связаны с более высоким риском развития МК по сравнению с тем же количеством хронического УФО излучения, полученного в меньших дозах.Тем не менее, эти значения ограничены в своей надежности различать случаи меланомы низкого и высокого риска возникновения.

Следовательно, существует необходимость в определении новых прогностических маркеров для улучшения диагностики заболевания. Хотя воздействие УФО является основным фактором риска развития меланомы, другие факторы также вносят вклад в развитие и прогрессирование заболевания.

Учитывая вышесказанное, проведение анализа у больных меланомой кожи позволит определить долю влияния факторов внешней среды на заболеваемость меланомой кожи в Красноярском крае, ее этиологическую значимость для своевременной диагностики и возможного скрининга.

Проведен сравнительный анализ в двух группах пациентов с меланомой кожи (1 группа – больные без прогрессирования, n=119; 2 группа – больные с метастатическим поражением, n=94). Средний возраст пациентов первой группы составил 55,20±13,89 лет, второй группы – 57,86±13,92 лет. В сравниваемых группах статистически значимых различий по исследуемому параметру не выявлено.

В сравниваемых группах соотношение мужчин и женщин: в 1 группе – 70,6% составили женщины и 29,4% – мужчины; во 2 группе – 51,1% и 48,9% (r=0,221; p=0,004). Выявлена статистически достоверная слабая прямая корреляция между полом пациента и риском прогрессирования заболевания [ОР 2,300 (95% ДИ 1,307-4,046)] (табл.1).

Таблица 1.

Распределение пациентов по полу

Показатель	Группа 1		Группа 2		$\chi 2$	p	VКрамера
	n	%	n	%	8,495	0,004	V = 0,200
Женщины	84	70,6	48	51,1			R=0,221
Мужчины	35	29,4	46	48,9			

Проведенный анализ сопутствующих дерматологических заболеваний кожи у пациентов с МК, также не обнаружил статистически значимые различия между целевыми группами ($p \geq 0,05$).

При изучении наличия пигментных новообразований кожи у пациентов с МК не обнаружено статистически значимых различий между целевыми группами. Исключением явилось наличие в анамнезе атипических невусов, в 0,5 раза чаще регистрировалось у пациентов 2 группы ($p<0,05$; $r= - 0,148$); ОШ (отношение шансов) 0,497 [ДИ 95% 1,024 – 1,104].

При оценке фототипов кожи по шкале Fitzpatrik и показателю избыточного УФО воздействием на пациентов в анамнезе (по данным анкетирования) различий между сопоставляемыми группами не обнаружено ($p>0,05$).

Анализ распределения пациентов с МК по наличию длительной гормональной терапии, не выявил статистически значимых различий в течении заболевания у наблюдаемых больных ($p>0,05$).

Проведенный анализ распределения пациентов по отягощенной ЗНО наследственности, в т.ч. МК у кровных родственников не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p>0,05$).

Клиническая картина у пациентов с МК при поступлении в стационар характеризовалась средним диаметром (D) пигментного образования у пациентов 1 группы 12,18±6,54мм, у 2 группы - 18,0±10,54мм ($p \leq 0,001$), что явилось статистически значимым признаком при оценке риска прогрессирования. Также установлено, что у пациентов 2 группы длительность течения заболевания коррелирует с прогрессированием процесса ($p<0,05$). Другие клинические проявления заболевания не имели статистически значимых различий в сравниваемых группах ($p>0,05$).

Таблица 2.

Симптомы при поступлении у больных сравниваемых групп

Показатель	Группа 1		Группа 2		$\chi 2$	p	V Крамера
	n	%	n	%			
Длительность заболевания (≤ 3мес)	24	20,2	27	28,7	10,105	0,006	V=0,218 R= -0,214
Длительность заболевания (≤ 1 года)	26	21,8	33	35,1			
Длительность заболевания (≥ 1 года)	69	58,0	34	36,2			

Заключение. Достижения в области диагностики злокачественных образований вносят вклад в изучение этиологии, рисков развития заболевания и их взамоисвязь с клиническим течением болезни. Пол, наличие атипических невусов в анамнезе пациента, длительность заболевания ответствена за определенный процент случаев меланомы кожи, и они, скорее всего, играют модифицирующую роль в патогенетическом комплексе. Остальные ключевые факторы риска, отвечающие за развитие МК, еще только предстоит идентифицировать. Таким образом, представленные данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения факторов риска меланомы кожи для своевременной диагностики и последующего динамического наблюдения пациентов группы риска.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021.
2. Еремина Е.Н., Караханян А.Р., Вахрунин Д.А., Титов К.С., Зуков Р.А.Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи // Сибирское медицинское обозрение = SiberianMedicalReview. 2020. Т.3. С.38-46.

3. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. 2008. № 5. С. 73-80. – EDN JPJQDH.
4. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.
5. Модестов А.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Клименок М.П., Гаас Е.Н. Онкологическая заболеваемость в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 1-2. С. 76-80. – DOI 10.18821/1028-9984-2015-21-1-76-80. – EDN VSZUHD.
6. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61-65. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65. – EDN YQRKBL.
7. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58-63. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63. – EDN UBJKSU.
8. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. No 36. P. 6199–6206
9. Bashmakova E.E., Slepov E.V., Frank L.A., Krasitskaya V.V., Bondar A.A., Eremina E.N., Zukov R.A. Bioluminescent snp genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1

receptor gene polymorphisms // Talanta. 2018. T. 189. C. 111-115. – DOI 10.1016/j.talanta.2018.06.057. – EDN YBTZTN.

10. Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma // Cell. 2015. Vol. 161. No 7. P. 1681–1696
11. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S., Zukov R., Lazarev S., Makarova Y., Nechaeva M., Sakaeva D., Andreev A., Tarasova A., Fadeyeva N., Shustova M., Kuryshev I. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // European Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 149. – P. 222-232. – DOI 10.1016/j.ejca.2021.02.030. – EDN KXARSH.
12. Hansson J. Familial cutaneous melanoma // AdvExp Med Biol. 2010. No 685. P. 134–45.
13. Kong Y., Kumar S.M., Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells // Arch. Pathol. Lab Med. 2010 Dec;134(12):1740-9
14. Gershenwald J.E., Scolyer R.A. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) and beyond // Ann. Surg.Oncol. 2018. Vol. 25.No 8. P. 2105–2110.

Забродская Т.Е., Сафонцев И.П., Клименок М.П.

РОЛЬ ИССКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Актуальность. Рак легкого (РЛ) занимает третье место в общей структуре онкологической заболеваемости Красноярского края. Активное внедрение с 2015 г. компьютерной томографии (КТ) легких как метода

скрининга позволило увеличить выявляемость РЛ на I-II стадии (причем показатель раннего выявления рака легких стал выше, чем в среднем по РФ), но показатель смертности от РЛ при этом остается на высоком уровне [1]. Кроме того, в условиях пандемии COVID-19 на фоне увеличения числа выполненных КТ-исследований органов грудной клетки (ОГК) более чем в 4 раза, в Красноярском крае отмечается снижение заболеваемости РЛ на 5,2% по сравнению с 2019 годом. Основными причинами являются низкий охват диспансеризацией, ошибки диагностики и дефицит врачей-рентгенологов. В такой ситуации необходим поиск новых методов, направленных на автоматизацию диагностики КТ-снимков. Перспективным направлением является использование гибридного подхода к диагностике РЛ, когда с помощью системы искусственного интеллекта (ИИ) выполняется первичный скрининг большого потока томограмм и отбор исследований, требующих анализа врачами-рентгенологами.

Цель исследования. Повышение точности обнаружения признаков рака легкого и снижение смертности от данного заболевания за счет своевременной постановки диагноза.

Материалы и методы. Из краевого PACS-архива было выгружено 10 500 КТ-снимков ОГК, выполненных по поводу инфекции COVID-19 в период с ноября 2020 года по февраль 2021 года. КТ-снимки ОГК деперсонализировались и направлялись на платформу IRA-LABS. Система ИИ осуществляла анализ полученных изображений: при обнаружении очаговых образований в легком указывалась их локализация, размер и объем, после чего снимки направлялись врачам-рентгенологам КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского» (ККОД) для анализа полученных результатов.

Результаты. Использование платформы IRA-LABS в 95,4% случаев (10016 снимков) подтвердило отсутствие узловых образований в легких

(Рисунок 1). Признаки рака легкого были выявлены системой ИИ на 484 КТ-снимках (4,6% случаев).

Рисунок 1 – Результаты обработки загруженных КТ-снимков с помощью системы ИИ

В ходе анализа изображений, отобранных системой ИИ, врачи-рентгенологи ранжировали их на 4 группы (Рисунок 2):

- пациенты с наличием признаков РЛ – 192 случая, что составляет 39,7% от числа случаев, выявленных ИИ;
- пациенты с отсутствием признаков РЛ – 103 случая, что составляет 21,3% от числа снимков, выявленных ИИ;
- пациенты с подозрением на РЛ – 60 КТ-снимков, что составляет 12,4% от числа случаев, выявленных ИИ;
- 129 изображений (26,6%) были исключены из исследования по причине дефектов, возникших при персонификации.

Среди 192 пациентов из группы «пациенты с признаками РЛ» на 01.04.2023 120 живы, 72 умерли. Из 120 живых пациентов 43 пациента (35,8% случаев) состоят на диспансерном учете по поводу ЗНО: 14 пациентов состоят на учете с диагнозом С34, 29 пациентов состоят на учете с другим ЗНО, а 77 пациентов (64,2%) не наблюдались по поводу онкологического заболевания. Среди умерших пациентов у 50 на момент проведения исследования был установлен диагноз ЗНО: 21 пациент наблюдались с диагнозом С34, остальные – состояли на учете по поводу

других онкологических заболеваний. 22 пациента не состояли на учете у врача-онколога, в связи с чем подтвердить наличие рассматриваемой патологии не является возможным.

Рисунок 2 – Структура выявленной патологии после пересмотра КТ-снимков врачами-рентгенологами

Из 60 пациентов с подозрением на РЛ на 01.04.2023 47 пациентов живы, 13 пациентов – умерли. Из 47 живых пациентов 12 пациентов состоят на диспансерном учете по поводу ЗНО: 2 пациента – с диагнозом РЛ, 10 пациентов состоят на учете с другим онкологическим заболеванием; 35 пациентов не обращались в медицинские организации по поводу ЗНО. У 4 из 13 умерших пациентов на момент проведения исследования был установлен диагноз ЗНО: 3 пациента состояли на учете с диагнозом РЛ, 1 пациент наблюдался с диагнозом рак предстательной железы. Оставшиеся 9 пациентов не состояли на учете с онкологическим заболеванием и подтвердить или снять подозрение на РЛ не является возможным.

Из двух вышеперечисленных групп (пациенты с РЛ и пациенты с подозрением на РЛ) было выявлено 112 пациентов, не обращавшихся в медицинские организации по поводу ЗНО. Данные пациенты будут приглашены для повторного проведения КТ с последующей верификацией диагноза и определением тактики ведения.

Ведущими причинами смерти двух вышеперечисленных групп пациентов стали ЗНО органов дыхания и грудной клетки (25,9% - 22 случая), болезни системы кровообращения (20,0% - 17 случаев), коронавирусная инфекция COVID-19 (14,1% - 12 случаев), ЗНО органов пищеварения (9,4% - 8 случаев), ЗНО молочной железы (4,7% - 4 случая), ЗНО мезотелиальных и мягких тканей (3,5% - 3 случая), которые в совокупности обусловили летальный исход в 77,6 % случаев.

Анализ КТ-снимков, ранжированных специалистами, как снимки с отсутствием признаков РЛ показал, что в большинстве случаев (71 изображение) системой ИИ были промаркированы рубцовые изменения ткани легких, для 14 пациентов были обозначены поствоспалительные процессы, для 11 пациентов ИИ выделил гамартомы, а на 2 КТ-снимках – участки инфильтрации легочной ткани. В ряде случаев алгоритмами автоматической обработки изображений были промаркированы сосуды легочной ткани, лимфоузлы и туберкулемы.

Выводы. Использование системы ИИ в ходе ретроспективного анализа позволило в большинстве случаев достоверно выявить признаки узловых образований на фоне воспалительных изменений, вызванных инфекцией COVID-19, что говорит об эффективности гибридного подхода к ретроспективному анализу КТ-снимков ОГК. Чувствительность данного метода составила 98,8% (95% ДИ 96,4-99,7), специфичность – 99,0% (95% ДИ 98,9-99,0), положительная прогностическая ценность (PPV) равна 70,1% (95% ДИ 68,4-70,8), отрицательная прогностическая ценность (NPV) равна 99,9% (95% ДИ 99,8-99,9) [2]. Таким образом, точность (F1-score) системы ИИ при обнаружении признаков РЛ составила 82,0% (95% ДИ 80,0-82,8).

Литература

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы

социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2022.
3. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Московских М.Н., Слепов Е.В. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48-53. – EDN HUUXPT.
4. Ронжин Л.В. Система автоматической разметки неструктурированных протоколов рентгенологических исследований грудной клетки с использованием методов семантического анализа / Л. В. Ронжин, П. А. Астанин, Д. Ю. Кокина [и др.]. //Социальные аспекты здоровья населения – 2023. – №.69(1). – С. 12. Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1455/30/lang,ru/. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-1-12.
5. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.

Замай Г.С., Народов А.А., Горбушин А.К., Воронковский И. И., Грек Д.С., Замай Т.Н., Крат А.В., Коловская О.С., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Николаева Е.Д., Волженцев А.А., Бадмаев О.Н., Лукъяненко К.А., Дымова М.А., Токарев Н.А., Шепелевич Н.В., Озерская А.В.,

Савельева А.С., Чанчикова Н.Г., Шпак В.В., Росинский С.В., Агунькин А.В., Бахтина В.И., Шестерня П.А., Кичкайло А.С.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АПТАМЕРОВ, МЕЧЕННЫХ ИК-МЕТКОЙ Cy7.5 ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОКРАШИВАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск
Красноярская межрайонная больница скорой помощи им. Н.С. Карповича, г. Красноярск
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск
Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск
ООО «Аптамерлаб», г. Красноярск

Введение. Мультиформная глиобластома (МГБ), или глиобластома (ГБ), принадлежит к группе опухолей головного мозга, известных как астроцитомы. ГБ – самая опасная и наиболее распространенная среди всех первичных опухолей мозга у взрослых. Данный тип опухоли характеризуется агрессивным течением заболевания и неконтролируемым поведением, выражающимся в неконтролируемой клеточной пролиферации, резистентности к апоптозу и повышенном ангиогенезе; а также прогрессирующей инвазией в нормальную паренхиму мозга и крайней нестабильностью генома. Кроме того, ГБ характеризуется значительной неоднородностью на цитопатологическом, транскрипционном и геномном уровнях. Особенностью ГБ является

инфильтративный рост и отсутствие четких границ. Часто встречаются терапевтически резистентные опухоли.

Среди проблем интраоперационной визуализации глиальных опухолей выделяют сложность определения их истинных границ. Участки тканей, трактуемые, как отек белого вещества головного мозга, зачастую представляют собой зону инфильтрации опухолевыми клетками. Контрастное усиление опухоли отражает только рентгенологически видимую (макроскопическую) распространенность поражения мозга, а не истинную величину опухолевой инвазии [1]. Для увеличения показателей выживаемости больного и предотвращения вторичного появления опухоли необходимо удалить все злокачественные клетки, отдаленные от основного очага новообразования, которые при интраоперационном осмотре располагаются в здоровой ткани.

Для точного определения локализации опухолевых клеток был предложен метод интраоперационной визуализации, который может обеспечить визуализацию новообразований в режиме реального времени с помощью специфических или неспецифических флуоресцентных красителей и хирургического флуоресцентного микроскопа.

Одним из наиболее распространенных веществ, способных пассивно накапливаться в опухолевой ткани является индоцианин зеленый (760-820 нм), который применяется в нейрохирургии с 2003 г. для интраоперационной оценки аневризм, артериовенозных мальформаций и кортикальной перфузии [2].

Несмотря на широкое применение и доказанную эффективность, препараты, пассивно накапливающиеся в тканях, имеют существенные недостатки, такие как [3]:

1) неспецифическое поглощение препарата клетками может привести к тому, что участки ткани с повышенным метаболизмом (например, очаги воспаления, зоны отека) будут испускать флуоресценцию так же, как и опухолевые ткани;

2) из-за ангиогенеза и васкуляризации солидных опухолей, которые приводят к разрастанию и “запутанности” сосудов, доступ препарата в раковые клетки может быть затруднен, и как итог, они останутся неокрашенными;

Чтобы избежать перечисленных проблем, неспецифические люминоформы должны быть конъюгированы с опухолеспецифическими лигандами такими, как антитела, пептиды или аптамеры [3].

Анализ научной литературы, а также продуктов, проходящих доклинические и клинические испытания, показал, что к настоящему времени появилось большое количество препаратов для интраоперационной визуализации опухолей на основе инфракрасных (ИК) люминофоров, конъюгированных с моноклональными антителами. В частности, препарат Cetuximab-IRDye800CW (NCT02855086) на основе ИК красителя IRDye800CW, рекомендованного FDA (Food and Drug Administration) и антитела к человеческому эпидермальному фактору роста. Рецептор эпидермального фактора роста человека (EGFR/ErbB-1/HER1) – это трансмембранный белок, принадлежащий к семейству рецепторов ErbB, экспрессия которого повышена при многих типах рака таких, как глиобластома, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарцинома протоков поджелудочной железы, рак молочной железы и плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) [4]. Cetuximab-800CW был протестирован у 9 пациентов с ПРГШ, (NCT01987375) и находится на стадии I/II клинических испытаний аденокарциномы поджелудочной железы, злокачественной глиомы и ПРГШ (NCT02736578, NCT02855086, NCT03134846). Еще один ИК люминофор BLZ-100 на основе пептида хлоротоксина, специфичного к аннексину А2, находится на первой стадии клинических испытаний [5].

Ключевым достоинством моноклональных антител является их высокая специфичность в отношении клеток-мишеней. Это минимизирует вред для здоровых клеток, благодаря чему лекарства на основе антител

оказывают меньше побочных эффектов, чем традиционные фармацевтические препараты. Тем не менее, антитела имеют и ряд недостатков [6]. Так, например, фрагмент кристаллизуемой области антител может взаимодействовать с Fc-рецепторами, экспрессированными на поверхности многих типов клеток, что увеличивает их перекрестную реактивность и способствует удержанию в кровотоке. Другие недостатки связаны со сложностью производства, поскольку получение терапевтических антител требует использования большого количества культур клеток млекопитающих с последующей тщательной очисткой в условиях надлежащей производственной практики. Более того, моноклональные антитела, разработанные на животных, перед использованием в клинических целях должны быть специальным образом подготовлены для введения в человеческий организм. Помимо этого антитела имеют короткий срок хранения и не могут быть химически модифицированы.

Изложенные ограничения привели к разработке молекулярных конструкций, которые отличаются простотой получения, возможностями химического синтеза и модификации. Аптамеры – небольшие (5–30 кДа) одноцепочечные молекулы ДНК или РНК несут в своей первичной последовательности буквенный код нуклеотидов, поэтому их можно легко синтезировать и модифицировать. Они складываются в уникальные трехмерные структуры, за счет чего проявляют высокое сродство к мишеням и могут использоваться для ингибирования или активации заданных белков. Аптамеры часто рассматривав качестве «синтетических антител», но во многих отношениях они, все же, превосходят последние в следующих аспектах [7]:

1) затраты на синтез аптамеров в 1000 раз ниже, чем на получение антител;

2) аптамеры легко синтезируются и модифицируются;

3) аптамеры являются низкоиммуногенными и малотоксичными;

4) маленькие размеры аптамеров обеспечивают более быстрое и глубокое проникновение в ткани.

В настоящее время появляются специфические ИК красители на основе антител и пептидов для интраоперационной диагностики глиобластомы. Тем не менее, на сегодняшний день, в мире до сих пор не существует препарата для интраоперационной визуализации глиобластомы на основе аптамеров.

В работе изучена принципиальная возможность использования аптамеров и аналога (по спектральным характеристикам) индоцианина зеленого: люминофора Cyanin 7.5 (Cy 7.5) на послеоперационных тканях и на животной модели.

Материалы и методы. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Красноярского грсударственного медицинского университетета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 37/2012 от 31.01.2012 и Локальным этическим комитетом Красноярской межрайонной больницы скорой помощи им. Н.С. Карповича 20.11.2016.

Первичные культуры клеток были получены из послеоперационных тканей глиальных опухолей головного мозга. Культивирование первичных культур поддерживалось в 5%-ной атмосфере CO2 и 37°C.

Окрашивание послеоперационной ткани глиобластомы осуществляли с помощью аптамеров Gli-233 и Gli-55, меченных Cy 7.5.

Ткань глиальных опухолей, полученную в результате оперативного удаления, промывали фосфатным буфером и наносили аптамеры Gli-233 и Gli-55, меченные Cy 7.5 в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ. После чего ткань инкубировали в течение 5 минут и анализировали с помощью флуоресцентного операционного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss).

Для подтверждения эффективности интраоперационного окрашивания глиальной опухоли мозга использовали модель глиобластомы, полученную путем трансплантации клеток глиобластомы иммуносупрессированным кроликам. Иммуносупрессию осуществляли

введением циклоспорина (20 мг/кг подкожно), циклофосфамида (60 мг/кг подкожно) и кетоконазола (10 мг/кг перорально) за 7 дней до и через 2 дня после трансплантации глиальной опухоли. Формирование модели глиобластомы человека осуществляли путем внутричерепной инъекции клеток первичных культур, полученных от больного глиобластомой с разрешения Этического комитета и информированного согласия пациента. Под наркозом кролику делали двухстороннюю резекционную трепанацию теменных областей черепа, в которые на глубину 5 мм рансплантировали опухоль. Пять нейросфер диаметром около 2 мм и 2×106 клеток адгезивной культуры глиальных клеток в 6 мкл гидрогелевой среды (GrowDex/DMEM, 2:1) помещали в шприц Hamilton между 2 мкл гидрогелевой среды. Опухолевые клетки инокулировали в мозг кроликов через 3 мм трепанационные отверстия, прокол покрывали 5 мкл гидрогелевой среды, разрез кожи зашивали.

Контроль роста глиобластомы осуществляли с помощью 11C-метионина методом ПЭТ/КТ. ПЭТ/КТ-сканирование проводили на сканере Discovery PET/CT 600 (General Electric, США) через 40 минут после инъекции. Данные анализировали с использованием программного обеспечения PET VV на рабочей станции AW Volume Share 5 и шкалы денситометрии Хаунсфилда.

Интраоперационное окрашивание глиальной опухоли осуществляли с помощью аптамеров Gli-233 и Gli-55, меченных Cy7.5 в концентрации 5 мкМ. Анестезию осуществляли с помощью золотила и ксилозина. После проведения операции и окрашивания животному вводили избыток золетила и удаляли мозг. Ткани фиксировали в 10% формалине, а затем анализировали с помощью хирургического флуоресцентного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss).

Результаты и обсуждение. Исследование окрашивания послеоперационной ткани глиобластомы. Выявление возможности интраоперационной визуализации опухолевой ткани было смоделировано

на послеоперационных морфологических препаратах больных глиобластомой с использованием хирургического флуоресцентного микроскопа OPMI Pentero. Вначале была изучена принципиальная возможность ИК-модуля хирургического микроскопа регистрировать флуоресценцию аптамеров, меченных Cy7.5. Для этого флуорсецентно-меченые аптамеры разводили в концентрациях 1 и 1,8 мкМ и анализировали с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа. В качестве контроля был использован фосфатный буфер (Рисунок 2).

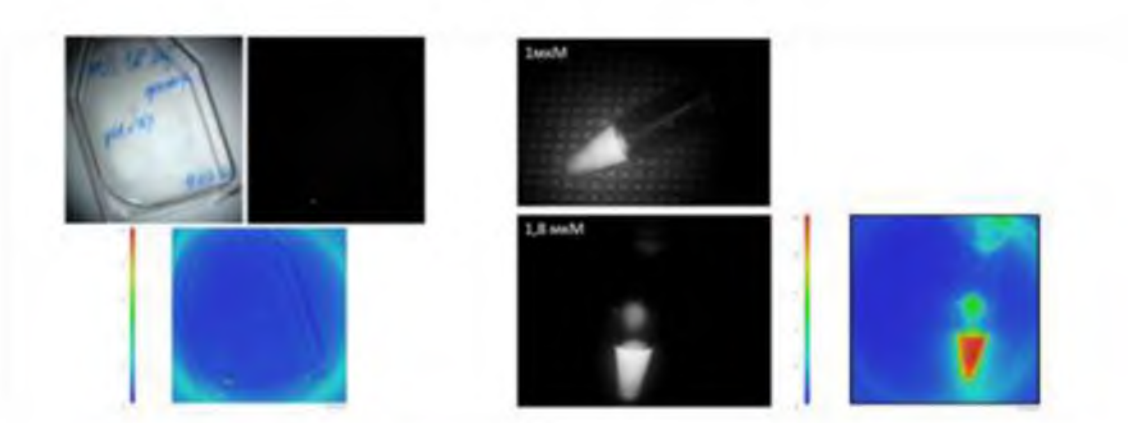


Рисунок 2 – Визуализация аптамеров растворе, меченных меткой Cy 7.5, с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа OPMI Pentero.

Для изучения возможности визуализации послеоперационных образцов целой глиальной опухоли был сделан препарат на основе аптамеров, меченных флуоресцентной меткой Cy7.5. Интактные опухоли глиобластомы, взятые во время операции, промывали фосфатным буфером. С помощью пипетки на ткань наносили 500 мкл аптамеров, в концентрации 1 и 10 мкМ и инкубировали в течение 5 минут, затем снова промывали фосфатным буфером. Для измерения автофлуоресценции были сняты изображения опухолей до окрашивания аптамерами. Изображения флуоресцентно окрашенных опухолей регистрировали с помощью флуоресцентного операционного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss, Германия). Изображения были получены при использовании ИК-модуля. Результаты исследований показали отсутствие автофлуоресценции

опухоли. При окрашивании препаратом на основе аптамеров постоянная флуоресценция появлялась через 5 минут после обработки опухоли. Полученные изображения (Рисунок 3) демонстрируют наличие областей флуоресценции в целых послеоперационных тканях глиобластомы.

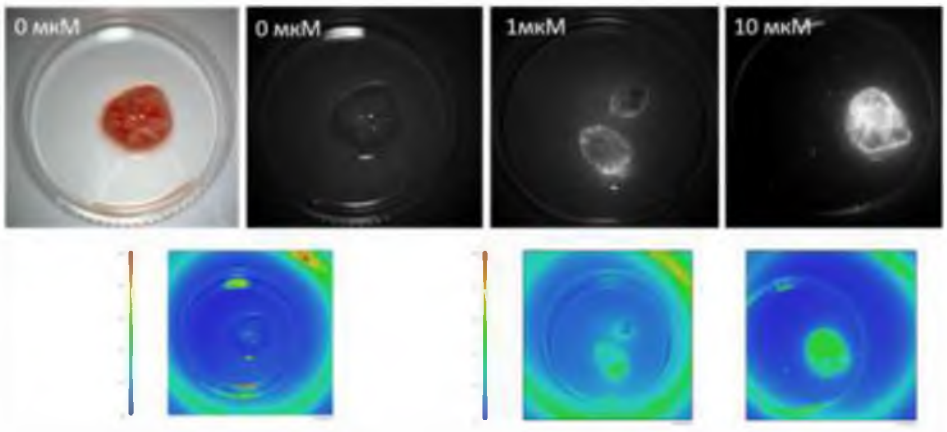


Рисунок 3 – Визуализация глиальной опухоли с помощью аптамеров, меченных Cy7.5, с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа OPMI Pentero.

Модельный эксперимент по интраоперационной визуализации глиальной опухоли Подтверждение возможности использования специфичных к тканям глиомы аптамеров с инфракрасной меткой в качестве интраоперационного красителя было проведено на модели глиальной опухоли человека, развивающейся у кроликов. Кроликам после лекарственной иммуносупрессии проводили трансплантацию первичной культуры глиальной опухоли человека.

Получение культур глиобластомы. Рост клеточной культуры глиальной опухоли контролировали в течение нескольких дней. За это время формировалась линия клеток, представляющая собой гетерогенную культуру с 2 типами клеток: небольшое количество округлых хорошо распластанных клеток и преобладающая популяция клеток с морфологией, типичной для астроцитов (Рисунок 4).

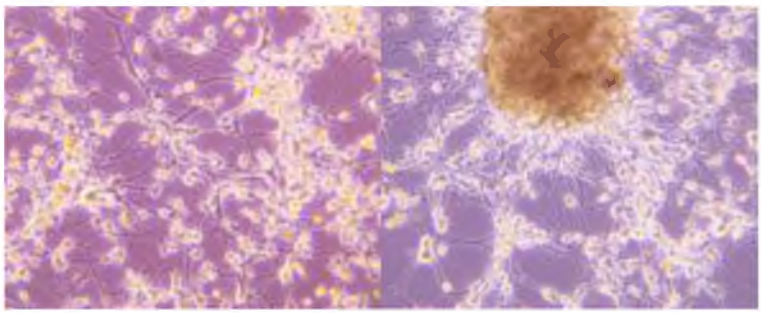


Рисунок 4 – Клетки глиобластомы на 4 день культивирования.

ПЭТ/КТ визуализация глиобластомы кроликов. Развитие ксенотрансплантированной глиомы человека в мозге у кроликов контролировали с помощью ПЭТ/КТ. Для визуализации опухоли у кроликов in vivo использовали 11С-метионин. Накопление 11С-метионина было обнаружено в районе трепанационных отверстий в головном мозге кроликов, в месте трансплантированной глиомы (Рисунок 5).

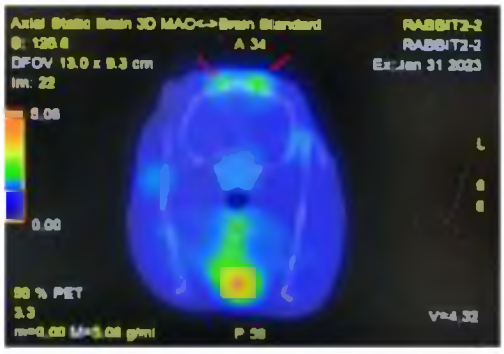


Рисунок 5 – ПЭТ/КТ визуализация мозга кролика на 30-ый день после трансплантации опухоли.

Исследование окрашивания глиобластомы на животной модели. Мозг (не пораженный глиобластомой) и участок мозга с выросшей опухолью, сразу после извлечения при аутопсии кроликов окрашивали с помощью аптамеров, меченных Cy 7.5 и фиксировали в формалине, анализировали с помощью хирургического флуоресцентного микроскопа. Анализ показал, что флуоресценция связавшихся с глиобластомой Gli-233-Cy 7.5 и Gli-55-Cy 7.5 регистрировали с помощью ИК-модуля

хирургического флуоресцентного микроскопа. Неокрашенный аптамерами мозг и здоровый мозг, окрашенный Gli-233-Cy 7.5 и Gli-55-Cy 7.5 не излучали в данном диапазоне длин волн. Мозг с глиальной опухолью окрашенный аптамерами наблюдалась устойчивая флуоресценция в инфракрастной области спектра (Рисунок 6).

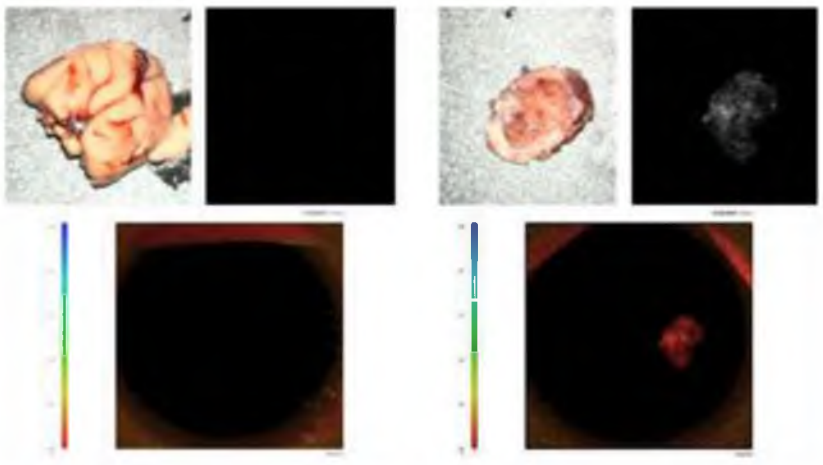


Рисунок 6 – Здоровый головной мозг и участок головного моза с выросшей глиальной опухолью лабораторного кролика, окрашенные Gli-233-Cy 7.5 и Gli-55-Cy 7.5, визуализированные с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа OPMI Pentero.

Полученные результаты доказывают возможность использования аптамеров Gli-233 и Gli-55, связанных с ИК-меткой Cy 7.5 для интраоперационной визуализации глиобластомы.

Благодарности. Изучение аптамеров для глиобластомы поддержано грантом Российского научного фонда №. 22-64-00041, https://rscf.ru/ru/project/22-64-00041/. Визуализация ПЭТ/КТ финансировались Федеральным медико-биологическим агентством; пр.122041800132-2. Получение аптамеров, меченых Cy 7.5 и их исследование на послеоперационных тканях и животной модели глиобластомы финансировалось грантом Сколково №МГ 30/22 от 5.12.2022г.

Литература

1. Журавлева М.А., Шершевер А.С., Бенцион Д.Л. Использование перфузионной КТ в динамическом наблюдении за результатами комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 2: С. 58-64.
2. Teng C.W., Huang V., Arguelles G.R., Zhou C., Cho S.S., Harmsen S., Lee J.Y. K. Applications of indocyanine green in brain tumor surgery: review of clinical evidence and emerging technologies. Neurosurg Focus 2021. 50. №1:E4.
3. Jiao J., Zhang J., Yang F., Song W., Han D., Wen W., Qin W. Quicker, deeper and stronger imaging: A review of tumor-targeted, nearinfrared fluorescent dyes for fluorescence guided surgery in the preclinical and clinical stages. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2020. 152: 123-124.
4. Sepulveda J.M., Sanchez-Gomez P., Vaz Salgado M.A., Gargini R., Balana C. Dacomitinib: an investigational drug for the treatment of glioblastoma Expert Opin. Invest. Drugs. 2018. 27:823-829.
5. Yamada M., Miller D.M., Lowe M., Rowe C., Wood D.H., Soyer P., Byrnes-Blake, JuliaParrish-Novak, LauraIshak James, M.Olson, Gordon Brandt, Paul Griffin K., Spelman L., Prow T.W. Contemporary Clinical Trials Communications. 2021. 23. 100830.
6. Kennedy P. J., Oliveira C., Granja P.L., Sarmento B. Monoclonal antibodies: technologies for early discovery and engineering. Crit. Rev. Biotechnol. 2018. 38. №3:394-408.
7. Ni X., Castanares M., Mukherjee A., Lupold S.E. Nucleic acid aptamers: clinical applications and promising new horizons. Curr. Med. Chem. 2011. 18. №27: 4206-4214.

Захарова И.М., Лазарев А.Ф., Вихлянов И.В.

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

Актуальность. До настоящего времени во многих странах сохраняется рост заболеваемости раком щитовидной железы, не снижается его запущенность и смертность. Последнее связано с высоким удельным весом III и IV стадий (до 30%) опухолевого процесса.

Цель исследования: увеличить удельный вес I и II стадии при диагностике рака щитовидной железы; создать условия к снижению заболеваемости, за счет персонализированной профилактики злокачественных новообразований щитовидной железы.

Материалы. Нами проанализирован собственный материал, представленный регистром 462 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) и контрольной группы –здоровых лиц -318 человека. В обеих группах изучено влияние 45 факторов риска развития рака щитовидной железы (пол, возраст, рост, вес, ИМТ, конституция, тип нервной системы, группа крови, резус фактор, отягощенная онконаследственность, характер труда, работа за компьютером, профессиональные вредности, средовые вредные факторы, курение, длительность курения, количество авиаперелетов, количество рентгеновских исследований, сон, наличие длительных стрессов, число приемов пищи (в день), характер пищи, объем принимаемой пищи, количество выпиваемой воды (в день), прием алкоголя (в литрах, крепкие напитки), прием кофе, прием йодированной соли, травмы, наличие половой жизни, начало менструаций, окончание менструаций, число абортов, наличие поздней или ранней беременности, наличие искусственной менопаузы, операции на щитовидной железе (ЩЖ), хронические заболевания ЩЖ, другие хронические заболевания, медикаментозное лечение, нарушение гомеостаза, онкомаркёры, наличие

раковых мутаций, хронические инфекции, локальные жалобы), из которых отобраны 30 (пол, возраст, рост, вес, ИМТ, конституция, тип нервной системы, группа крови, отягощенная онконаследственность, характер труда, профессиональные вредности, средовые вредные факторы, курение, длительность курения, количество авиаперелетов, количество рентгеновских исследований, сон, наличие длительных стрессов, число приемов пищи (в день), характер пищи, количество выпиваемой воды (в день), прием алкоголя (в литрах, крепкие напитки), прием йодированной соли, травмы, операции на щитовидной железе (ЩЖ), хронические заболевания ЩЖ, другие хронические заболевания ,медикаментозное лечение, нарушение гомеостаза, онкомаркёры, наличие раковых мутаций, наличие локальных жалоб, наличие половой жизни) статистически значимых. Из них управляемых оказалось 16 (вес, ИМТ, характер труда, профессиональные вредности, средовые факторы, курение, число авиаперелетов и рентгеновских исследований, сон, стрессы, характер и прием пищи, количество выпиваемой воды и прием алкоголя, прием йодированию соль, половая жизнь), по которым определили степень реального риска рака щитовидной железы по оригинальной формуле

$$S = \frac{(P1 + P2 + P3 + \dots Pn)}{n} \times 100;$$

где S – величина суммарного влияния в %

Pi – степень влияния фактора в баллах

n – число анализируемых факторов

100% - выравнивающий коэффициент для определения уровня риска РЩЖ в %.

Результаты: у всех онкологических больных величина S превышала 0%, в группе здоровых она не достигала этой величины. В проспективном исследовании на 125 пациентов контрольной группы, у 3 из них величина S оказалась равной 10%, 14%, 25%. При дополнительном обследовании у них был установлен рак щитовидной железы I стадии. Всем остальным

рекомендовано убрать управляемые факторы риска. При наблюдении за этой группой в последующие 3 года злокачественных новообразований в щитовидной железе у них не было найдено.

Зюзюкина А.В., Казаков В.М., Кулигина Н.А., Боякова Н.В., Микитин Д.О., Селезнева А.О., Иманзаде И.А., Головня А.В.

ОНКОПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОНКОЛОГА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Актуальность. В Красноярском крае рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости за 2021 год. Хирургическое лечение является основным методом лечения РМЖ. На сегодняшний день радикальные операции при РМЖ в классическом варианте утрачивают свою значимость. Происходит внедрение в практику ОПО) - радикальные вмешательства с хорошим косметическим эффектом. Решение о проведении ОПО, как способа хирургического лечения опухоли больного размера (особенно при первом этапе комплексного лечения), должно приниматься исключительно через решение мультидисциплинарного консилиума. Комбинация онкологической и пластической хирургии делает их актуальными в условия современной онкохирургии.

Цель исследования: анализ онкологической безопасности и косметического результата ОПО.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ выполненных онкопластических операций. Информация получена из

медицинской информационной системы qMS. Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10,0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. В отделении опухолей молочной железы КГБУЗ “ККОД им. А.И. Крыжановского” с декабря 2022 по май 2023 года было выполнено 52 ОПО. Средний возраст пациенток — 52,9 ± 4,3 года, с распространённостью опухолевого процесса $T_{1-3}N_{0-1}M_0$. Хирургическое вмешательство было этапом комплексного или комбинированного лечения. На ретрогландулярные методики приходиться 10/52 (19,2%), гландулярные ротации 4/52 (7,7%), дермогландулярные ротации (в т. ч. ротация с использованием треугольников Burow, S-методика, V-маммопластика) - 26/52 (50%), пластика Гризотти 2/52(3,8%), редукционные методики по типу инвертированного Т – 4/52(7,7%), метод Раунд-блок 5/52 (9,6%), техника «Омега» 1/52 (1,9%). Ранние послеоперационные осложнения диагностированы у 7 больных (13,5 %): расхождение п/о швов 1/52 (1,9 %), гематома 4/52 (7,7 %), серома 1/52 (1,9 %), некроз кожи и сосково-ареолярного комплекса 1/52 (1,9 %).

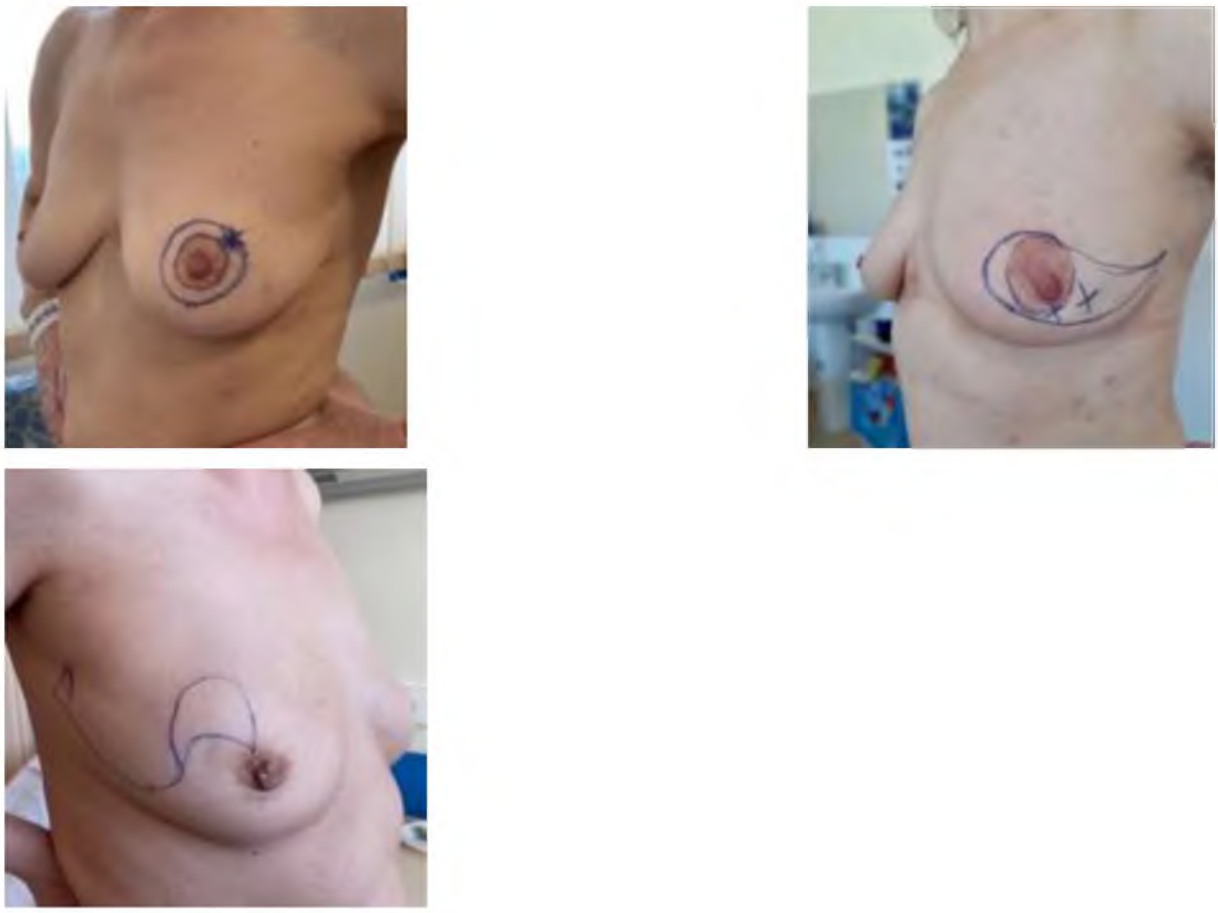


Рис.1. Дермогландулярные ротации.

Рис.2. Редукционный метод по типу инвертированного Т.

Поздние послеоперационные осложнения у пациенток не выявлены. Все пациентки довольны внешним обликом прооперированной МЖ. Применение ОП подхода позволило значительно улучшить эстетические

результаты без ущерба радикализму операции и увеличения количества послеоперационных осложнений.

Выводы. ОПО являются методом хирургической реабилитации, восстанавливающими не только физическое, но и психологическое здоровье пациенток. Раннее восстановление позволяет быстрее вернуться к активной социальной жизни.

Литература

1. Беляев Алексей Михайлович, Каслер Миклош, Матрай Золтан Переводчик: Николаев К. С., Комяхов А. В., Песоцкий Р. С. "Основы и принципы онкопластической хирургии при раке молочной железы" Редактор: Каслер Миклош, Матрай Золтан, Гуляш Густав Издательство: СпецЛит, 2021 г.
2. Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В., Ефанов В.В. и др. Использование торакодорзального лоскута в сложных случаях реконструкции молочной железы. Исследования и практика в медицине 2015;S1:72.
3. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):28-37.DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-28-37
4. Зюзюкина А.В., Слепов Е.В., Винник Ю.С., Зуков Р.А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26. № 1. С. 5-12. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-1-5-12. – EDN OMZCTX.
5. Каприн Андрей Дмитриевич, Аблицова Наталья Валерьевна, Зикиряходжаев Азиз Дильшодович: "Онкопластическая хирургия молочной железы" Редактор: Каприн Андрей Дмитриевич,

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2017 г.

6. Модестов А.А., Слепов Е.В., Ямщиков А.С. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями // Менеджер здравоохранения. 2018. № 4. С. 13-23. – EDN XQEOZN.
7. Рябчиков Денис Анатольевич, Амосова Виктория Андреевна, Петровский Александр Валерьевич "Рак молочной железы. Руководство" Редактор: Рябчиков Денис Анатольевич, Петровский Александр Валерьевич Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2023 г.
8. Ibrahim A.M., Shuster M., Koolen P.G. et al. Analysis of the national surgical quality improvement program database in 19,100 patients undergoing implant-based breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2013;132(5):1057-66. DOI: 10.1097/ PRS.0b013e3182a3beec.
9. Kim T., Cho H. The suitability of absorbable mesh insertion for oncoplastic breast surgery in patients with breast cancer scheduled to be irradiated. J Breast Cancer 2013;16(1):84-9. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.1.84.

Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Литвяков Н.В.

ИЗМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТРАЦИКЛИН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», г. Томск

Введение. На сегодняшний день одними из наиболее эффективных и часто используемых цитостатиков для лечения рака молочной железы (РМЖ) в неоадъювантном режиме (неоадъювантная химиотерапия, НХТ) являются антрациклин-содержащие препараты.

Целью работы является изучение изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы при применении антрациклин-содержащих схем НХТ в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию и статуса гематогенного метастазирования.

Материал и методы. В исследование включено 35 больных люминальным В HER2-негативным РМЖ IIA-IIIB стадии с морфологически верифицированным диагнозом. Все пациентки получали 4-8 курсов НХТ по схемам FAC/AC, CAX. Для анализа аберраций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности CytoScanTM HD Array (Affymetrix (USA)). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В рамках изучения особенностей CNA-ландшафта опухоли до лечения был проведен анализ распределения частот CNA в группе пациенток, включенных в исследование, в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию. В исследуемой группе больных у 23 пациенток зарегистрирована частичная или полная регрессия опухоли (группа 1 - до лечения, группа 1.1 - после НХТ), у 12 больных - стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса (группа 2 - до лечения, группа 2.1 - после НХТ).

В результате сравнения частот встречаемости CNA в 1 и 2 группах показано, что наличие объективного ответа на НХТ в группе 1 наблюдалось при большем количестве делеций (78,3%) в 11q22.3 и 11q23.1 регионах по сравнению с пациентками группы 2 (частота делеций 15,0%) ($p=0,00238$). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве

предиктивного маркера объективного ответа при применении в режиме предоперационной химиотерапии антрациклин-содержащих схем лечения.

Сравнение частот CNA в группе с частичной и полной регрессией опухоли при применении антрациклин-содержащих схем НХТ после лечения: в локусах 1q32.1 и 1q32.2 частота амплификаций статистически значимо снизилась с 82,6% в опухоли до лечения до 41,7% в опухоли после лечения (p=0,0001). Также в процессе проведения НХТ частота делеций снизилась в локусах 17p13.3 и 17p13.1 (78,3% до НХТ и 30,4% после лечения, соответственно; p=0,00023).

Сравнение частот CNA в группе со стабилизацией и прогрессированием опухолевого процесса при применении антрациклин-содержащих схем НХТ после лечения: в 6p12.2 регионе частота амплификаций увеличилась с 0% в опухоли до лечения до 25,0% в опухоли после проведения НХТ (p=0,001). Также в процессе проведения НХТ частота делеций увеличилась в локусе 6p11.1 (0% до НХТ и 25,0% после НХТ, соответственно; p=0,001). Общая картина частоты встречаемости CNA у больных РМЖ до и после лечения, которым в режиме предоперационной химиотерапии были применены антрациклин-содержащие схемы в зависимости от эффекта НХТ, представлена на рисунке 1.

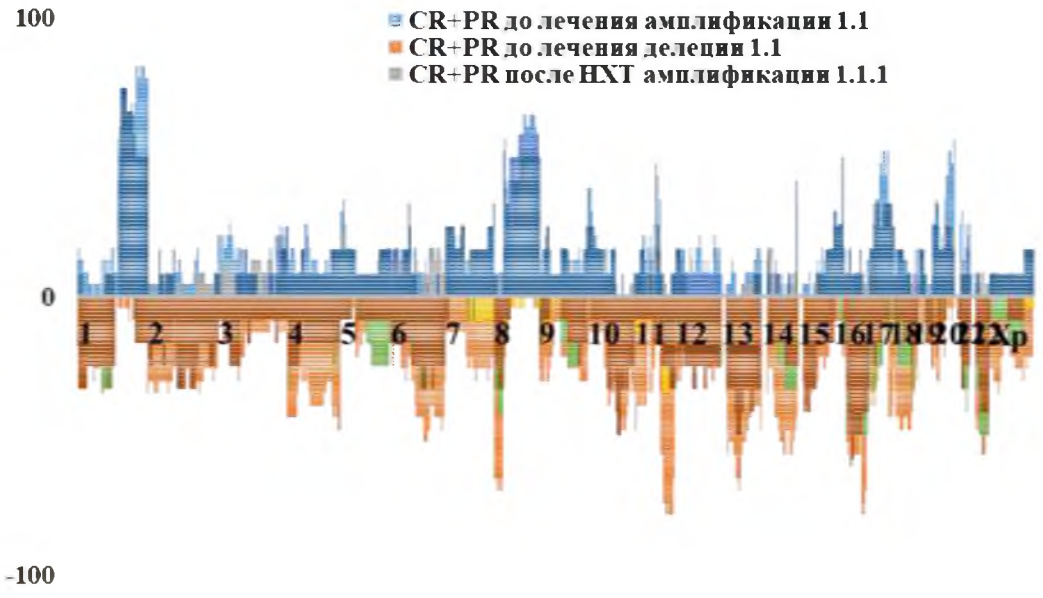


Рис. 1. Частота встречаемости CNA у больных РМЖ до и после лечения, которым в режиме НХТ были применены схемы FAC/AC, CAX в зависимости от эффекта НХТ.

Примечание: Стабилизация и прогрессирование - SD+P; частичная и полная регрессия - CR+PR.

Далее был проведен анализ распределения частот CNA в группах пациенток до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования. В исследуемой группе у 13 пациенток (37,1%) зарегистрировано возникновение гематогенного метастазирования (среднее время 45,7±0,4 мес. (min-max: 4-130)).

В результате сравнения частот встречаемости CNA после лечения показано, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в 9p22.2 регионе (0% до лечения/38,5% после НХТ) (p=0,00229).

Также установлено, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве делеций в 9p21.3 регионе (0% до лечения/23,1% после НХТ) (p=0,053). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования у больных люминальным В РМЖ при назначении антрациклин-содержащих схем НХТ. На рисунке 2 представлена частота встречаемости CNA у больных РМЖ, включенных в исследование, до и после лечения в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

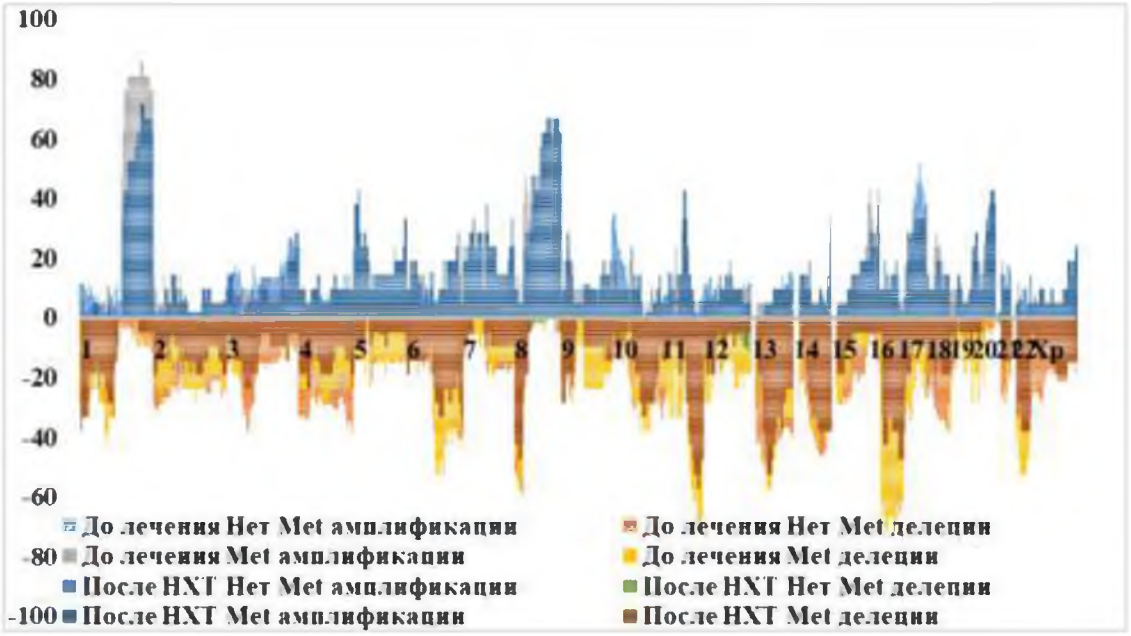


Рис. 2. Частота встречаемости CNA у больных РМЖ до и после лечения, которым в режиме предоперационной химиотерапии были применены схемы FAC/AC, CAX в зависимости от статуса гематогенного метастазирования.

Примечание: Нет Met – отсутствие гематогенного метастазирования; Met – наличие гематогенного метастазирования.

Вывод. Выявлены потенциальные предиктивные маркеры объективного ответа и прогностические маркеры возникновения гематогенного метастазирования для люминального В HER2-негативного РМЖ при применении антрациклин-содержащих схем в режиме НХТ.

Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Литвяков Н.В.

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ. ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ К ЛЕЧЕНИЮ.

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», г. Томск

Актуальность. За последнее десятилетие были предприняты значительные усилия для классификации ТН РМЖ по отдельным клиническим и молекулярным субтипам, основой для которых послужили геномные, транскриптомные, протеомные, эпигеномные и иммунологические подходы. Полученные данные подтвердили многоплановую (транскриптомную и геномную) гетерогенность этого подтипа, а лечение на основе выявленных биомаркеров, а также иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа показали ограниченные и противоречивые результаты.

В свою очередь, самой известной классификацией субтипов ТН РМЖ является экспрессионная классификация, предложенная Brian D. Lehmann и коллегами. После 2 пересмотра, выделены четыре стабильных транскрипционных подтипа (BL1, BL2, M и LAR), которые значительно различаются не только по прогнозу и ответу на химиотерапию, но также по начальным проявлениям и характеру рецидивов.

Однако, в современной онкологической практике до настоящего времени не представлено классификации, имеющей прогностическую значимость. Более того, на сегодняшний день отсутствует «мутационная (tumor mutation) классификация» ТН РМЖ.

Материал и методы. В работе использованы данные 3-х баз – TCGA, Metabric и MCK. По данным базы TCGA частота мутаций оценивалась у 171 пациентки с ТН РМЖ. В качестве группы контроля использовались данные по частотам мутаций от 774 больных РМЖ других молекулярных подтипов (не-ТН РМЖ). Для дополнительного анализа также использовалась база данных Metabric с включением 270 пациентов с ТН РМЖ.

Результаты. При определении соматических мутаций, которые наиболее распространены при ТН РМЖ по сравнению с не-ТН РМЖ, по базе данных TCGA, и определении частоты генных мутаций по базе

данных Metabric, было показано, что 13 генов были общими для ТН РМЖ и не-ТН РМЖ (HMCN1, RYR2, FLG, SPTA1, USH2A, TTN, SYNE1, ABCA13, KMT2C, ZFHX4, TP53, RYR1, MUC16). При этом, 24 гена оказались уникальными для ТН РМЖ (PLXNA2, ASNSD1, F5, FLG2, ZNF687, CACNA1B, TG, DYNC2H1, FAT3, RNF213, DNAH17, HYDIN, ABCA9, AHNAK, USP32, SALL1, PCNT, BRCA1, NOL6, DNAH5, LAMA1, VWF, TNRC18, MXRA5) с частотой мутаций более 5%.

При сравнении только соматических мутаций ТН РМЖ по базам данных TCGA и Metabric, определено пересечение по 4 генам: DNAH5, TG, AHNAK, BRCA1.

Далее была проанализирована выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от мутационного статуса. Из баз TCGA, Metabric и МСК выделили всех пациентов с ТН фенотипом и определили две группы: 1 группа - только с мутацией PIK3CA, 2 группа - с одиночными или множественными мутациями 4 общих генов DNAH5, TG, AHNAK, BRCA1 без мутаций PIK3CA. Показано, что в группе с наличием мутаций данных 4 генов медиана общей выживаемости (ОВ) превышает аналогичную у пациенток с мутацией PIK3CA более, чем в 2 раза. Медиана безрецидивной выживаемости (БВ) в группе с мутацией PIK3CA составила 67 мес., а в группе с 4 мутациями – не достигнута.

На следующем этапе из базы данных Metabric выбрали пациентов с ТН РМЖ и по наличию амплификаций основных генов стволовости разделили их на 2 группы: группа 1 - с 2 и более амплификациями генов стволовости (ГС), группа 2 - с 0-1 амплификацией ГС. Было определено, что для пациентов с отсутствием неоадъювантной химиотерапии (НХТ) в группе с 0-1 амплификацией ГС медиана ОВ составила 211 месяцев, а в группе с 2 и более амплификациями медиана ОВ снизилась более, чем в 2 раза. Для пациентов с НХТ в группе с 0-1 амплификацией ГС медиана ОВ составила 112 месяцев, а в группе с 2 и более амплификациями медиана ОВ выросла в 1,75 раза (рис. 1).

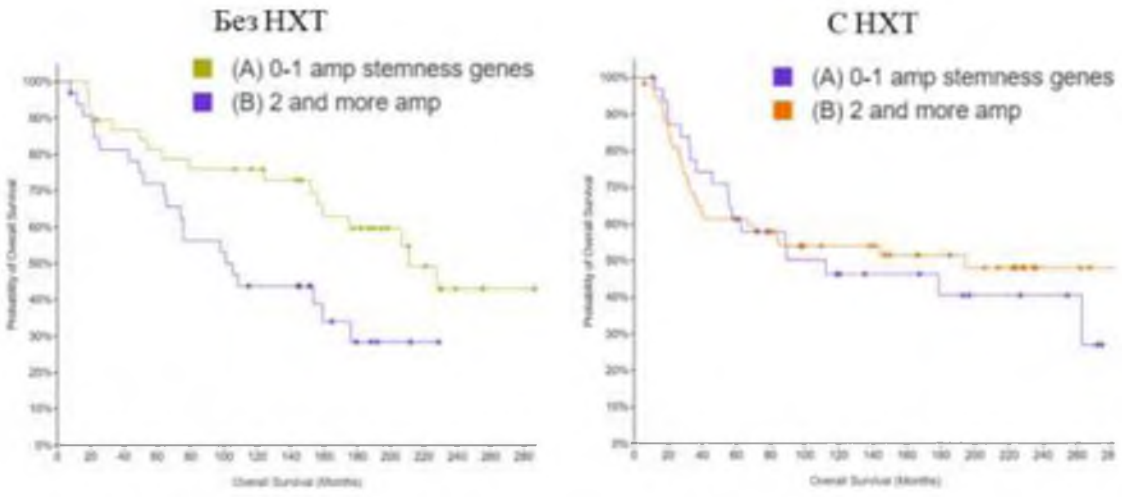


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток групп 1 (2 и более амплификаций генов стволовости) и группы 2 (0-1 амплификации генов стволовости) в зависимости от наличия/отсутствия неоадъювантной химиотерапии.

Выводы. В результате проведения настоящего исследования была показана высокая прогностическая значимость определения наличия представленных мутаций генов DNAH5, TG, AHNAK, BRCA1 в отношении ОВ и БВ для пациенток с ТН РМЖ.

Более того, было показано, что наиболее благоприятный исход определен для пациентов с наличием 0-1 амплификации ГС, которым не проводилась НХТ. Высокие показатели ОВ зарегистрированы в группе больных с наличием 2 и более амплификаций ГС, которым проводилась НХТ.

Полученные данные могут быть использованы в качестве классификации ТН РМЖ на основе амплификаций генов стволовости для определения целесообразности назначения НХТ, а также на основе мутаций для прогнозирования исхода пациентов и определение тактики лечения в адъювантном режиме.

Иванова А.Е., Комиссарова В.А., Чуяшенко А.А., Зюзюкина А.В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Введение. В 2020 году рак молочной железы занял первое место в структуре онкологической заболеваемости, зарегистрировано более 2,2 миллионов новых случаев заболевания, при этом около 684 тыс. связаны со смертельным исходом [1]. Примерно у 20–30% пациентов с ранней стадией РМЖ заболевание прогрессирует с развитием метастатических форм заболевания [2]. У большинства пациентов прогрессирование заболевания происходит в течение 12–24 месяцев [3]. Для диагностики рецидива заболевания РМЖ используются инструментальные методы исследования, а также возможно серийное измерение онкомаркеров: ракового антигена (СА 15-3) и ракового эмбрионального антигена (РЭА) [4,5].

Одним из важных агентов метастазирования являются циркулирующие опухолевые клетки. ЦОК представляют собой гетерогенную группу: эпителиальные опухолевые клетки, мезенхимальные опухолевые клетки, клетки с гибридным эпителиально-мезенхимальным фенотипом, стволовые клетки и опухолевые микроэмболы [6], попадающие в кровоток в ходе развития злокачественного новообразования. ЦОК попадают в системный кровоток пассивным путем после разрушения базальной мембраны и активным путем с помощью эпителиально-мезенхимального перехода. Особенностью ЦОК является большой размер по сравнению с обычными клетками крови [7] и на поверхности клеток экспрессируются эпителиальные молекулы клеточной

адгезии. Поэтому для определения ЦОК используются иммуномагнитные, фильтрационные технологии.

С целью детекции ЦОК возможно использовать аптамеры, которые представляют фрагменты одноцепочечной РНК или ДНК, которые, благодаря уникальной трехмерной конформации, способны с высокой степенью аффинности и селективности связываться с функциональными группами своих биологических мишеней [8,9]. Аптамеры обладают рядом преимуществ по сравнению с естественными антителами, такие как стабильность, слабая иммуногенность [10]. Аптамеры получают с помощью технологии, известной под названием «SELEX» (системная эволюция лигандов экспоненциальным обогащением), представляющей собой процесс последовательного получения наиболее специфичного к мишени пула аптамеров из ДНК-библиотеки со случайными последовательностями. Процедура получения аптамеров состоит из повторяющихся циклов селекции и амплификации. Каждый раунд включает 3 основные стадии: 1) библиотека олигонуклеотидов инкубируется с молекулой-мишенью; 2) комплексы олигонуклеотидов с мишенью отделяются олигонуклеотидов; 3) производится последовательностей. В результате происходит постепенное обогащение олигонуклеотидов последовательностями, повышенным сродством к молекуле-мишени.

Определение количества циркулирующих опухолевых клеток в крови больных раком молочной железы поможет оценить риск рецидива или прогрессирования заболевания, провести количественный мониторинг в реальном времени [11,12,13].

Материалы и методы. Исследование проводилось в несколько этапов. Первичное определение содержания ЦОК выполнено у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы до хирургического лечения в 2017 году. Спустя 32 месяца после хирургического лечения, выполнено повторное определение количества

ЦОК и их производных с оценкой динамики заболевания. Через 48 месяцев после хирургического лечения определено количество ЦОК с оценкой динамики заболевания.

Детекцию ЦОК проводили из 3,5 мл крови пациентов через 1-1.5 часа после сбора в вакутейнеры с гепарином. ЦОК выделяли из крови с помощью аптамера MDA 231, конъюгированного с магнитными шариками, а затем окрашивали аптамером MDA 231, меченным Cy5'. Из полученной суспензии делали мазки, которые фиксировали в метаноле и окрашивали красителем Романовского-Гимзы. Подсчет циркулирующих опухолевых клеток проводили на флуоресцентном микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss Group, Германия) и анализировали с помощью лазерной сканирующей микроскопии.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для оценки влияния фактора риска (наличие ЦОК) на исход пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ЦОК. Оценивался показатель динамики заболевания по прошествии 32 и 48 месяцев после операции, который приведен в дихотомичный вид, где 0 – данных за рецидив заболевания нет, 1 – mts.

Полученные результаты. Для определения прогностической значимости ЦОК на течение заболевания пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ЦОК. Для них оценивается показатель динамика заболевания по прошествии 32 месяцев после операции, который приведен в дихотомичный вид, где 0 – данных за рецидив нет заболеваний нет, 1 – mts. Результаты сравнения приведены в трех таблицах 1,2,3.

Исход заболевания статистически значимо отличается у пациентов с ЦОК от пациентов без ЦОК по прошествии 32 месяцев после операции ($p = 0,02$).

Таблица 1.

Таблица сопряженности с наблюдаемыми частотами

группа (есть/нет ЦОК)	исход 0	исход 1	∑
1	16	5	21
0	16	1	17
∑	32	6	38

Таблица 2.

Таблица сопряженности с ожидаемыми частотами.

группа (есть/нет ЦОК)	исход 0	исход 1	∑
1	17,68421	3,135789	21
0	14,31579	2,684211	17
∑	32	6	38

Таблица 3.

Результаты расчета критериев.

Статистика	x^2	p
Пирсона Хи-квадрат	5,767857	0,01632
М-П Хи-квадрат	8,021014	0,00462
Йетса хи-квад.	3,819182	0,05067
Точный Фишера, односторонний		0,01966
двусторонний		0,02414
хи-квад. Макнемара (A/D)	13,06667	0,00030
(B/C)	4,137826	0,03706

В таблицах 4,5,6 представлены результаты сравнения спустя 48 месяцев после хирургического лечения. Исход заболевания статистически значимо не отличается у пациентов с ЦОК от пациентов без ЦОК по прошествии 48 месяцев после операции (p = 0,07).

Таблица 4.

Таблица сопряженности с наблюдаемыми частотами

группа (есть/нет ЦОК)	исход 0	исход 1	∑
0	31	2	33
1	3	2	5
∑	34	4	38

Таблица 5.

Таблица сопряженности с ожидаемыми частотами

группа (есть/нет ЦОК)	исход 0	исход 1	∑
0	29,52632	3,473684	33
1	4,47368	0,526316	5
∑	34	4	38

Таблица 6.

Результаты расчета критериев

Статистика	χ^2	p
Пирсона Хи-квадрат	5,310517	0,02120
М-П Хи-квадрат	3,753857	0,05269
Йетса хи-квад.	2,318271	0,12786
Точный Фишера, односторонний		0,07607
двусторонний		0,07607
хи-квад. Макнемара (A/D)	23,75758	0,00000
(B/C)	0,000000	1,00000

По результатам проведённого анализа определена оценка влияния ЦОК на прогноз заболевания. Значение показателя абсолютного риска 28,6% - риск развития неблагоприятного исхода при наличии ЦОК. Значение показателя абсолютного риска неэкспонированной группы 5,9% - риск развития неблагоприятного исхода при отсутствии ЦОК. Значение показателя относительного риска 4,857. Так как значение больше 1, то вероятность развития нежелательно исхода при наличии ЦОК выше.

Заключение. Продемонстрирована оценка влияния циркулирующих опухолевых клеток на прогноз заболевания. Метод может быть использован как дополнительная опция прогнозирования риска развития неблагоприятного прогноза. Проведенное исследование показало возможность применения аптамера в детекции молекулярных мишеней, таких как циркулирующие опухолевые клетки.

Литература

1. Breast. Source: Globocan 2020 // World Heath Organization : [website]. – URL: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf (date of access: 12.02.2021).
2. Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V.Breast Cancer. Essentials for Clinicians. ESMO Press. 2019.
3. Pagani O, Senkus E, Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(7):456-63. DOI: 10.1093/jnci/djq029.
4. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2005;26(6):281-93. DOI: 10.1159/000089260.
5. Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, Shi Y, Zhao X, Jing J. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2017;470:51-55. DOI: 10.1016/j.cca.2017.04.023.
6. Ковалев АА, Грудинская ТА, Кузнецова Т.П. и др. Гетерогенность циркулирующих опухолевых клеток. Онкология. 2012; 14 (2): 126-9.
7. Vona G, Sabile A, Louha M et al. Isolation by size of epithelial tumor cells: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulatingtumor cells. Am J Pathol 2000; 156 (1): 57-63.
8. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. Nature. 1990 Aug 30;346(6287):818-22. doi: 10.1038/346818a0. PMID: 1697402.
9. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. Science.

1990 Aug 3;249(4968):505-10. doi: 10.1126/science.2200121. PMID: 2200121.

10. Ulrich H. RNA aptamers: from basic science towards therapy. Handb Exp Pharmacol. 2006;(173):305-26. doi: 10.1007/3-540-27262-3_15. PMID: 16594622.
11. Russano M, Napolitano A, Ribelli G, Iuliani M, Simonetti S, Citarella F, Pantano F, Dell'Aquila E, Anesi C, Silvestris N, Argentiero A, Solimando AG, Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Liquid biopsy and tumor heterogeneity in metastatic solid tumors: the potentiality of blood samples. Journal of experimental & clinical cancer research: CR. 2020; 39(1):95. DOI: 10.1186/s13046-020-01601-2.
12. Banys-Paluchowski M, Reinhardt F, Fehm T. Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer: Clinical Applications and Future Possibilities. Applied Sciences. 2020;10(9):3311. DOI: 10.3390/app10093311.
13. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58-63. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63. – EDN UBJKSU.

Кадырова Д. Д., Анжиганова Ю. В., Табарин И. В., Семенов Э. В.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРОВЕДЕНИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ НЕОАДЪЮВАТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИЕЙ В УСЛОВИЯХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА ИМ. А.И.КРЫЖАНОВСКОГО ЗА 2022г.

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Введение. Рак мочевого пузыря занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований в мире. Скрытые метастазы к моменту постановки диагноза являются основной причиной того, что мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря имеет плохой прогноз. Даже после радикальной цистэктомии мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря в основном прогрессирует в течение 2 лет с частотой рецидива более 50 %.

Радикальная ЦЭ является стандартным методом лечения, локализованного мышечно- инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Применение только хирургического лечения обеспечивает 5-летнюю выживаемость лишь у 50% пациентов с МИРМП. С целью улучшения этих результатов применяется неоадъювантная химиотерапия (НАХТ). Основная задача лекарственной терапии– воздействие на микрометастазы, уменьшение риска прогрессирования, уменьшение объема опухоли, улучшение абластичности опухоли и ее резектабельности.

Основным недостатком неоадъювантной химиотерапии является отсутствие истинной оценки регрессии первичной опухоли в связи с неточностью клинического стадирования. Несмотря на совершенство лучевых методов диагностики, ошибки в стадировании (Т) достигают 30-50%. Чувствительность компьютерной томографии в определении распространения опухоли за пределы стенки мочевого пузыря составляет 60-96%, а специфичность - от 66 до 93%. Следовательно, в среднем, у 17% больных остается нераспознанным распространение опухоли в клетчатку, а у 18% - гипердиагностика местного распространения опухоли. Также в период использования неоадъювантной химиотерапии возможен риск прогрессирования заболевания у тех пациентов, которые не будут чувствительны к проводимому лечению.

Важным аспектом проведения терапии являются критерии Гальского, характеризующие возможность проведения химиотерапии на основе цисплатина у больных мышечно-инвазивным РМП. К ним относятся: коморбидный фон (ECOG <2), индекс клиренса креатинина (<60 мл/мин), снижение слуха (> 2 степени), выраженная сердечная недостаточность, полинейропатия (> 2 степени).

Оценка результатов. В 2022 году в условиях Красноярского краевого онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского было выполнена 78 цистэктомий РМП (T1-T4N0-3). Большая часть оперативных вмешательств проведено пациентам мужского пола и составила 77% от общего объема, 11 операций проведено женщинам. Средний возраст мужчин составил 63 года, при этом самому молодому пациенту – 32 года, а возрастному 81 год. У женщин, соответственно 47 лет и 71 год. Средний возраст пациенток составляет 65 лет.

Большую часть пациентов группы НАХТ имели распространенность первичного очага T2a–T2бN0, группу без дооперационного лечения преимущественно составили больные с распространенностью опухоли T3–T4N0-3.

35 пациентам обоих полов НАХТ перед проведением оперативного вмешательства не была проведена по ряду причин: макрогематурия, выраженная анемия, тяжесть сопутствующей патологии, противопоказания к проведению лекарственной терапии, мультицентричное поражение опухолью мочевого пузыря при неинвазивном раке мочевого пузыря (T1N0M0), микроцистис, синхронный рак. Из них выявлено pN1-3 у 12 пациентов и составила 34 % от общего числа.

Пациенты, находящиеся на неоадъюватной химиотерапии, получали от одного до четырех курсов терапии. Большая часть пациентов (более 95 %) получали терапию по схеме CemCis (гемцитабин + цисплатин). Среднее количество - 3 курса терапии. Основными нежелательными явлениями при лечении были гематологические нарушения (анемия,

лейкопения, тромбоцитопения), азотемия, астения. Перед проведение оперативного вмешательства и в процессе лечения проводился радиологический контроль (МСКТ грудной клетки, брюшной полости с контрастированием, МРТ малого таза/УЗИ - при наличии противопоказаний) для оценки динамики лечения и исключения прогрессирования. 3е пациентов получали НАХТ в клинических исследованиях.

Согласно клиническим рекомендациям радикальная ЦЭ включает два непрерывных этапа: удаление мочевого пузыря с лимфодиссекцией и реконструктивно-пластический компонент. Вторым непрерывным этапом и является выбор способа деривации мочи.

Классификация видов деривации мочи:

- Наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухих» и «влажных» стом);
- Создание мочевых резервуаров, обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания: орто- и гетеротопическая пластика мочевого пузыря;
- Отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz-pouch II).

У пациентов, не получивших лекарственное лечение методом предпочтения деривации мочи была уретерокутаностомия преимущественно лапаротомным путем- 21 (72 %). 4 (11%) пациентам проведен лапароскопическая уретерокутанеостомия, 6 (18%) пациентам проведена РЦЭ с формированием илеокондуита (1 из них оперирован лапароскопически). Создание кишечного артифицированного мочевого пузыря применимо к 4 пациентам (11%).

Пациентам, получавшим НАХТ, проводились как лапароскопические, так и открытые цистэктомии.

Операция с формированием уретероилеостомией проведена 15 пациентам (35%), из них 3 выполнены лапароскопически. Операцией

выбора в отделении является цистэктомия с формированием артифицированного мочевого пузыря, которая была выполнена 20 пациентам (46,5 %). 5 пациентам проведена лапароскопическим доступом. Формированием уретерокутанеостом было выполнено 8 пациента (18,5%).

При оценки гистологических заключений были получены следующие результаты: в группе пациентов, не получавших НАХТ превалировали стадии pT2b-pT4 с поражением л/у pN1-3 в 34% (12 пациентов). А в группе лиц, получавших НАХТ, у двух пациентов с cN1-2 полный регресс метастатического поражения, у одного уменьшение размеров по радиологические оценки. После проведенной РЦЭ патоморфоз I степени зарегистрирован у 12 (28 %) больных, II степени – у 11 (25,5%), III степени – у 3 (7%), IV степени (полный) – у 16 (37,5%). Один пациент (2%) гистологически отмечен продолженный рост (pT2aN0 до pT3aN0). У 7 мужчин выявлен рак предстательной железы pT2N0.

Летальность всех наблюдаемых пациентов за 2022 год составила 19 % (15 пациентов).

Выводы. Полученные результаты показали преимущество применения неоадъюватной химиотерапии и радикальной цистэктомией по сравнению только с оперативным лечением.

Микрометастазы и макрометастазы в лимфатических узлах могут быть подвергнуты эффективному воздействию к моменту хирургического вмешательства на фоне НАХТ.

Важным прогностическим фактором является достижение полного лечебного патоморфоза (pT0) после НАХТ.

НАПХТ снижает частоту перехода местно-распространенных опухолей в метастатические формы, позволяя повысить вероятность отрицательного хирургического края (R0), который является известным предиктором местного рецидива после РЦЭ.

Применение НАХТ можно достигнуть увеличения общей выживаемости пациентов, а применение только хирургического лечения

обеспечивает 5-летнюю выживаемость лишь у 50% пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Литература

1. Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. Анализ связи полиморфизма - 31g/c (rs9904341) в гене BIRC5 с риском возникновения рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 64-71. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-64-71. – EDN NXVWNQ.
2. Валькова Т.В., Шкапова Е.А., Зуков Р.А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № S1. – С. 23-24. – EDN JJYPKH.
3. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
4. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
5. Зуков Р.А., Савченко А.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Козина Ю.В., Мазаев А.В. Фенотип клеток осадка мочи у больных раком мочевого пузыря // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 10. – С. 483-488. – DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-483-488. – EDN BQCXCX.

6. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В., Куртасова Л.М., Скопин П.И., Ивашин А.А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44-48. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-44-48. – EDN HJICKX.
7. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 3. С. 52-56. – DOI 10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56. – EDN ZBILTF.
8. Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н., Мурадян А.Г., Сафиуллин К.Н., Тараки И.А., Демяшкин Г.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2022;18(3):92-98.
9. Клинические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря 2022
10. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. Москва, 2009
11. Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 308-315. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315.
12. Савченко А.А., Зуков Р.А., Фирсов М.А., Слепов Е.В., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Борисов А.Г. Фагоцитарная и хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови у больных раком мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 39-48. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-39-48. – EDN JLGAGG.
13. Семёнов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // Сибирское

медицинское обозрение. – 2015. – № 5(95). – С. 13-22. – EDN UMTYBD.

14. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В., Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17-24. – EDN XSARXN.
15. Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 38-42. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-38-42. – EDN URZEGY.
16. Юрченко А.А., Фирсов М.А., Зуков Р.А., Слепов Е.В. Эволюция современного представления о раке мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 57-64. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-57-64. – EDN LWHOAV.

Карапетян А.М., Филькин Г.Н., Медведев Д.А.

ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ КАК ВАРИАНТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИНХРОННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

В структуре смертности среди онкозаболеваний рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 9-ое место – 4,5 случая на 100 тысяч населения. По данным эпидисследований, к 2040 году прогнозируется увеличение смертности от РПЖ на 79,9%.

Выбор метода хирургического лечения зависит от стадии заболевания, локализации опухоли, степени выраженности механической желтухи и т.д. При раке головки поджелудочной железы (ПЖ) стандартным объемомрадикального хирургического вмешательстваявляется панкреато-дуоденальная резекция (ПДР), при раке тела и хвоста ПЖ – левосторонняя субтотальная резекция ПЖ, примультицентричном РПЖ – тотальная панкреатэктомия (ТПЭ). Одним из специфичных осложнений, характерных для 87%больных, перенесших ПДР и ТПЭ, является секреторная диарея, продолжающаяся иногда несколько месяцев.

ТПЭ впервые была выполнена в 1884 году T.Billroth, с тех пор отношение хирургов к ней менялось с ожиданием улучшения выживаемости ввиду высокого радикализма, до полного отрицания роли ТПЭ в лечении РПЖ в связи с высокой периоперационной летальностью, а также трудностью коррекции панкреатической экзо- и эндокринной недостаточности.

Впервые практическое исполнение тотальной панркреатэктомии описано в 1943 г T.Rockey. К сожалению, течение послеоперационного периода у пациента осложнилось желчным перитонитом, он умер на 15-е сутки.

Рак 12-перстной кишки достаточно редко встречающаяся опухоль – около 0,5-3% от всех раковых поражений пищеварительного тракта. Его прогноз по сравнению с раком поджелудочной железы более благоприятный.

По клиническим проявлениям различают стенозирующую, инфильтративно-язвенную и полипозную форму рака ДПК.Гистологически у 80% больных диагностируют аденокарциному разной степени дифференцировки.

Оптимальным хирургическим вмешательством при ранних формах рака ДПК является сегментарная резекция. Основным же хирургическим

методом выбора является ПДР. Из паллиативных хирургических вмешательств чаще всего производятся дуоденоеюностомия или гастроэнтеростомия.

Обе локализации представляют серьезную диагностическую проблему, так как в большинстве случаев, проявляются поздно, характеризуются местным распространением, либо метастатическим процессом и в 80-85 % случаев, на момент выявления, являются нерезектабельным.

Современные достижения в области периоперационного ведения пациентов, а также появление ряда эффективных препаратов для замещения как экзокринной, так и эндокринной функции поджелудочной железы позволили пересмотреть взгляды на роль и место в клинической практике ТПЭ при различных видах поражения органа.

На примере клинического случая продемонстрированы особенности клинического течения заболевания, диагностики, хирургического лечения и течения послеоперационного периода у больной перенесшей тотальную панкреатэктомию.

В статье представлены результаты лечения пациентки Б. 1950 г.р., проходившей лечение вКГБУЗ «КККОД им А.И. Крыжановского» (КККОД) с 17.06.2020г. по 08.07.2020г.

Пациентка поступила в онкоабдоминальное отделение им. Н.А.Рыкованова КККОД 17.06.2020г. с жалобами на общую слабость в течение 3-4 месяцев, боли в эпигастрии после приема пищи, потеря веса до 5 кг за последние три месяца.

При обследовании по месту жительства на фоне анемии средней степени тяжести (Hb 76 г/л) диагностирована опухоль ДПК. Пациентка для дообследованияи лечения направлена в г.Красноярск.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Питания удовлетворительного. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Живот правильной

формы, при пальпации мягкий, несколько болезненный в эпигастральной области. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

В общем анализе крови от 18.06.2020г. анемия (Hb 81 г/л, эр. 4,23×1012/л). Биохимические анализы крови не изменены.

УЗИ органов брюшной полости (04.03.2020г.) – susp.tumorduodenic регионарной лимфаденопатией брюшной полости. Состояние после холецистэктомии. Диффузные изменения в поджелудочной железе. Очаговые образования обеих почек (УЗ-признаки кист).

Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (03.04.2020г.) - Состояние после холецистэктомии. КТ-признаки tumor/mts поджелудочной железы с инвазией селезеночной вены. Признаки tumorДПК. Гепатоспленомегалия. Мелкая капиллярная гемангиома печени. Кисты почек (BosniakI). Удвоение правой почки.

Фиброгастродуоденоскопия (05.03.2020г.) – TumorДПК. Недостаточность кардии. Диффузный атрофический гастрит

Гистологическая верификация из ДПК- морфологическая картина аденокарциномы.

Клинический диагноз: Рак ДПК Ist (pT1N0M0). Опухоль тела поджелудочной железы. В онкоабдоминальном отделении им. Н.А.РыковановаКККОД выполнена операция 19.06.2020г.: При ревизии органов брюшной полости признаков отдаленного метастазирования не выявлено. Опухоль тела поджелудочной железы до 4 см с признаками инвазии в парапанкреатическую клетчатку. Интраоперационная биопсия – аденокарцинома. В нижне-горизонтальной ветви ДПК опухоль до 3,5 см с прорастанием всех слоев, инвазией в брыжейку поперечно-ободочной кишки и связку Трейца. Диаметр холедоха до 0,6 см. Учитывая истонченные стенки холедоха и его диаметр, ретроградно транспеченочно установлен дренаж Rush № 8. Выполнена тотальная панкреатэктомия.

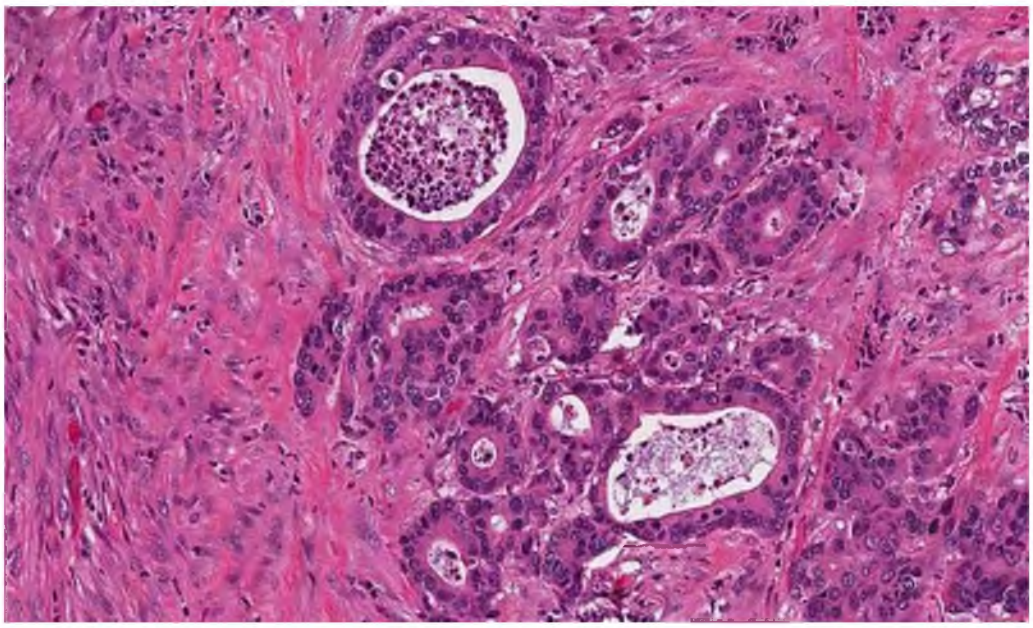


Рис.1. светлоклеточная аденокарцинома поджелудочной железы

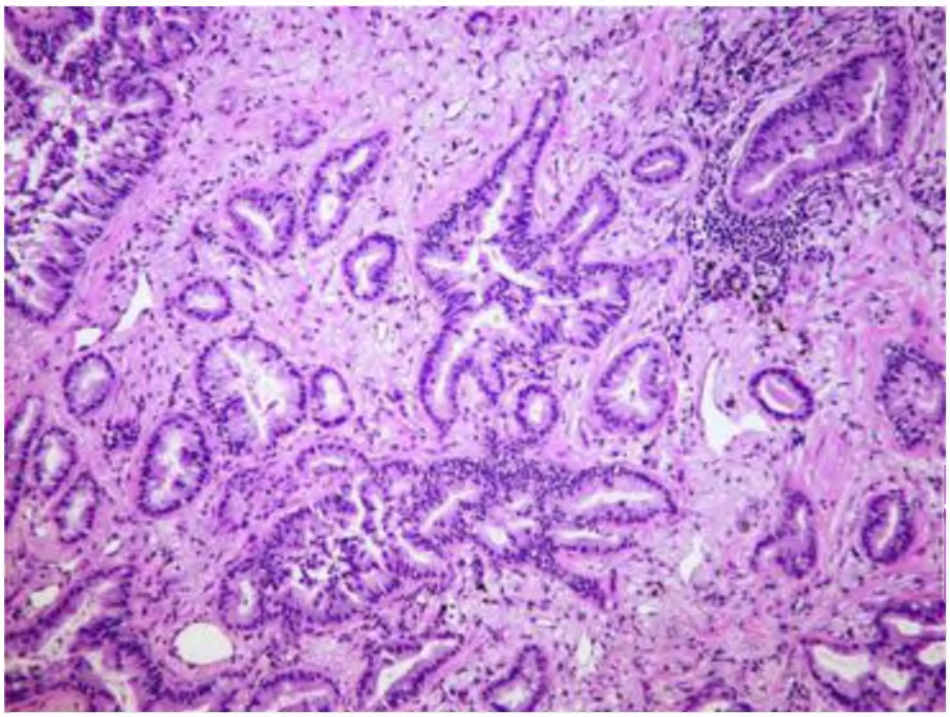


Рис.2. аденокарцинома ДПК

Гистологическое заключение: в ПЖ – умереннодифференцированная светлоклеточная аденокарцинома поджелудочной железы (G2), с врастанием опухолевой ткани в парапанкреатическую клетчатку. ДПК - умереннодифференцированнаяаденокарцинома (G2) двенадцатиперстной кишки, с инвазивным ростом опухоли на все слои стенки кишки, с

врастанием опухолевой ткани в головку ПЖ, парапанкреатическую клетчатку, метастазами в три лимфатических узла прилежащей клетчатки.

В послеоперационном периоде в первые двое суток состояние больной расценивалось как тяжелое, в сознании, контактна, ЧСС 40-58 уд. в мин., САД от 107 до 156 ммрт.ст., ДАД от 70 до 88 ммрт.ст., ЧДД 24-26 в минуту, SpO2 95-98%. Диурез 1800-2300 мл в сутки. По дренажам из брюшной полости потери составили до 210 мл серозного-геморрагического отделяемого. По холедохостоме от 150 до 200 мл желчи в сутки.

С первых суток в качестве парентерального питания подключен «Нутрифлекс» 1875 мл. С 4-х суток стала употреблять воду до 1000 мл в сутки. Стул на 5 сутки. Удаление дренажей на 6-е сутки. Питание с 6-х суток смешанное «нутрифлекс» 1875 мл и peros 500 мл. Стул ежедневно, диурез суточный 1800-2100 мл. На 10-е сутки полный переход на самостоятельное питание.

Пациентка выписана на 19-е сутки в удовлетворительном состоянии. Планируется удаление холедохостомы через 1 месяц. Поздняя выписка пациентки обусловлена отсутствием эндокринолога по месту жительства. Мониторинг, подбор и расчет инсулина проводился эндокринологом в условиях КККОД.

По биохимическим показателям на 1-е сутки после операции наблюдалось увеличение показателей печеночных проб (АСТ 133,4 Е/л, АЛТ 129,9 Е/л), однако на 4-е сутки показатели вернулись к исходным значениям. Амилаза крови на 3-и сутки 389,8 Е/л, снижение её до 108 Е/л на 4-е сутки. Также с первых суток наблюдалось снижение белка крови, пик снижения наблюдался на 4-е сутки – 45,8 г/л. Показатели белка крови на протяжении всего послеоперационного периода не поднимались выше 56,1 г/л. Исходный белок на момент поступления 67,7 г/л. Белковых препаратов в период госпитализации пациентка не получала.

Сахар крови в день поступления 4,82 ммоль/л. Гликемический профиль в дооперационном периоде не проводился ввиду отсутствия показаний.

Первые 4 суток инфузионно вводился инсулин 24 ЕД разведенный на 25 мл 0,9% физиологического раствора, со скоростью от 0,2 мл до 1 мл в час, в зависимости от показателей сахара в крови.Минимальный показатель сахара в крови в первые 4 суток 2,5 ммоль/л, максимальный показатель 19,28 ммоль/л.

Далее с 5-х суток сахар крови колебался от 4 до 12ммоль/л. Принято решение вводить инсулин короткого действия Актрапид НМ 4-6 ЕД под контролем гликемии каждые 4 часа. В 22:00 введение инсулина длительного действияПротафан 6 ЕД. Все рекомендации по коррекции сахара в крови проводились эндокринологом.

Далее с 7-х суток, с учетом преобладания питания per oss, сахара колебались от 4,2 до 15ммоль/л. Наблюдался однократный подъем сахара до 18,2ммоль/л на 8-е сутки после операции, что связано с приемом пищи за короткое время до забора крови.

Наибольшее расхождение показателей сахара в крови наблюдается при переходе на полное самостоятельное питание, от 4,2 ммоль/л до 21,5 ммоль/л, что связано с погрешностью в диете.

Контроль и коррекция сахаров в раннем послеоперационном периоде не всегда показывает желаемого результата. Однако, за счет постоянного суточного интервального контроля уровня гликемии, их коррекции с помощью инсулина короткого и пролонгированного действия, можно добиться адекватно допустимых значений уровня суточной гликемии.

Немало важным прогностическим показателем является и экзокринная недостаточность поджелудочной железы после ТПЭ, что требует в дальнейшем пожизненного приема ферментов.

Обсуждение. Современные достижения медицины позволяют нам снизить показатели послеоперационной летальности и частоты осложнений при выполнении ТПЭ до уровня, сопоставимого с ПДР.

В конечном счете, за счет коррекции тяжелых экзо- и эндокринных осложнений, постоянной коррекции уровня гликемии и адекватного подбора схемы инсулинотерапии, мы можем добиться приемлемого качества жизни после тотальной панкреатэктомии.

Какие последствия для организма больного несет тотальное удаление ПЖ и не приведет лиТПЭ к необратимым изменениям со стороны эндокринной и пищеварительной системы?

ТПЭ приводит к нарушениям метаболизма на фоне полной экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности. Сахарный диабет, обусловленный ТПЭ (характеризуется отсутствием в организме эндогенного инсулина и глюкагона), имеет особую лабильную форму течения с длительными клинически значимыми гипогликемическими эпизодами.

Можем ли мы добиться существенного продления жизни пациента после ТПЭ?

На увеличение шансов продления жизни пациента мы можем рассчитывать только в комплексе с профилактической послеоперационной химиотерапией, так как в большинстве наблюдений только хирургическое лечение не обеспечивает истинного радикализма, даже при операции в предельно переносимом объеме, поэтому принципиальное значение приобретает послеоперационная профилактическая химиотерапия с использованием последних достижений молекулярной биологии.

Заключение. Синхронный рак не является противопоказаниям к ТПЭ, и, может являться вариантом выбора операции для хирурга. Соблюдение диеты, режима питания и заместительная ферментативная терапия после ТПЭ, позволяют сохранять основные процессы

пищеварения в пределах допустимых критериев без мальабсорбции и дистрофии.

Ключевым моментом после ТПЭ является мониторирование гликемии и правильно подобраннаядоза инсулина.

Немало важным фактором успеха является работа с пациентом, обучение его грамотному контролю и коррекции сахаров после выписки в школе пациентов.

Литература

1. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
2. Маркова Е.В., Зотова Н.В., Савченко А.А., Титова Н.М., Слепов Е.В., Черданцев Д.В., Коноваленко А.Н. Метаболизм лимфоцитов больных острым панкреатитом при различных генотипах GSTM1 и GSTT1 генов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 317-326. – EDN KYFUNH.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака билиопанкреатодуоденальной области. - М.: Медицина, 2007.
4. Barbier L, Jamal W, Dokmak S, Aussilhou B, Corcos O, Ruszniewski P, Belghiti J, Sauvanet A. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. HPB (Oxford). 2013;1:29.
5. Barnhill M., Hess E., Guccion J.G. et al. Tripartite differentiation in a carcinoma of the duodenum // Cancer.—1994.—Vol. 73.— P. 266–272.
6. Dresler CM, Fortner JG, McDermott K, Bajorunas DR. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy. AnnSurg. 1991;214:131-140.

7. J.W. Braasch, 1978; J.T. 1974; Heidt D.G., 2007
8. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics (2007). CA Cancer J. Clin. 2007; 57 (1): 131—7.
9. Muller MW, Friess H, Kleeff J, Dahmen R, Wagner M, Hinz U et al. Is there still a role for total pancreatectomy? Ann Surg. 2007;246:966- 975
10. Rockey EW. Total pancreatectomy for carcinoma: case report. Ann Surg. 1943;118:603-611.
11. UngerK., MehtaK. Y., KaurP., WangY., MenonS. S., JainS. K., MoonjellyR. A., SumanS., DattaK., SinghR., Fogel P., Cheema A.K. Metabolomics based predictive classifier for earlydetection of pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncotarget. 2018;9:3078–23090. doi: 10.18632/oncotarget.25212.
12. Vincent A., Herman J., Schulick R., Hruban R. H., Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet. 2011;378:607–620. doi: 10.1016/S0140- 6736(10)62307-0.

Клименок М.П., Шевчук Е.А., Пермякова К.Д., Забродская Т.Е., Титова И.Н., Зырянова А.З., Сафонцев И.П.

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ В 2022 ГОДУ

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

В 2022 году на территории края зарегистрировано 13 308 случаев впервые выявленных злокачественных новообразований (далее – ЗНО). Заболеваемость составила 467,1 случая на 100 тыс. населения, и по сравнению с 2020 годом выросла на 10,4% (2020 год – 423,0 случаев на 100 тыс. населения). Необходимо помнить, что в 2020 и 2021 годах отмечалось снижение показателя заболеваемости относительно 2019 года на 12,2% и

6,1% соответственно на фоне ограничений в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и снижения числа лиц прошедших профилактические осмотры и диспансеризацию, а также временного ограничения плановых амбулаторных приемов.

Таблица 1

Заболеваемость злокачественными новообразованиями,
на 100 тыс. человек, 2018-2022 годы.

Наименование	2018 г.	2019 г.	2020г.	2021г.	2022г.
Красноярский край	468,5	481,0	423,0	452,3	467,1
СФО	464,5	474,0	417,5	435,2	н/д
РФ	425,5	436,3	379,7	397,9	н/д

Заболеваемость ЗНО у мужчин в 2022 году составила 468,1 на 100 тыс. мужского населения и с 2020 года выросла на 7,1% (2020 год – 436,9 на 100 тыс. мужского населения), у женщин рост составил 13,5% (с 410,9 до 466,2 на 100 тыс. женского населения).

Максимальное число заболевших у мужчин и женщин приходится на возрастную группу 65-69 лет – 21,5 % и 15,8% соответственно. Средний возраст заболевших в 2022 году по сравнению с 2020 годом вырос у мужчин до 64,9 лет (в 2020 году – 64,6 лет), у женщин до 63,8 лет (в 2020 году – 63,3 года), а средний возраст заболевших среди лиц обоих полов составил 64,3 года (2020 год – 64,0 года).

В структуре заболеваемости в 2022 году на первом месте находились ЗНО молочной железы – 12,4 %, 1 649 случаев (в 2020 году – 11,0 %, 1 328 случаев), на втором месте ЗНО кожи – 10,6 %, 1 409 случаев (в 2020 году – 8,6 %, 1044 случая), на третьем ЗНО легкого – 10,5 %, 1 401 случай (в 2020 году – 10,6 %, 1 277 случаев), на четвертом месте ЗНО предстательной железы – 9,0 % 1 243 случая, на пятом месте ЗНО ободочной кишки – 7,1 %, 946 случаев.

Рисунок 1 – Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями (оба пола) в 2022 году, %

В структуре заболеваемости у мужчин в 2022 году лидируют ЗНО предстательной железы – 20,0 % (1 243 случая), ЗНО легкого – 16,5 % (1 031 случай), ЗНО кожи – 8,0% (501 случай), ЗНО желудка – 6,9 % (429 случаев), ЗНО ободочной кишки – 7,7% (478 случаев).

У женщин в чаще всего встречаются ЗНО молочной железы – 23,2 % (1 639 случаев), кожи – 12,8 % (908 случаев), тела матки – 7,6% (536 случаев), ободочной кишки – 6,6% (468 случаев), шейки матки – 5,8% (413 случаев).

В 2022 по сравнению с 2020 годом при большинстве наиболее часто встречающихся локализаций ЗНО вновь наблюдается рост показателя заболеваемости: ЗНО ободочной кишки на 13,3% (с 29,3 до 33,2 случаев на 100 тыс. населения), прямой кишки на 27,8% (с 19,8 до 25,3 случаев на 100 тыс. населения), легкого на 10,0% (с 44,6 до 49,2 случаев на 100 тыс. населения), молочной железы на 24,9% (с 86,5 до 108,0 случаев на 100 тыс. женского населения), тела матки на 16,9% (с 30,2 до 35,3 случаев на 100 тыс. женского населения), предстательной железы на 20,0% (с 77,6 до 93,4 на 100 тыс. мужского населения). Кроме того, показатели заболеваемости

ЗНО ободочной кишки, прямой кишки, молочной железы, меланомы кожи, предстательной железы достигли наибольшего значения за 10 лет.

Заболеваемость населения трудоспособного возраста в 2022 году составила 198,7 случаев на 100 тыс. населения трудоспособного возраста, с 2020 года этот показатель вырос на 3,4% (2020 год – 192,2 на 100 тыс. населения трудоспособного возраста). В этом возрастном периоде заболеваемость среди женщин выше заболеваемости мужчин – 214,0 и 184,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно.

У сельских жителей выявлено 2 487 случаев ЗНО, что составило 18,7% от общего количества впервые выявленных заболеваний в 2022 году. Заболеваемость сельского населения составила 394,9 случаев на 100 тыс. населения, что ниже заболеваемости городского населения – 487,6 случаев на 100 тыс. населения.

В 2022 году по сравнению с 2020 годом выявление ЗНО на I–II стадиях выросло на 2,4% до 59,4 % (2020 год – 58,0%).

Таблица 2

Динамика выявления злокачественных новообразований на I-II стадии, 2018-2022 годы (%)

Наименование	2018 г.	2019 г.	2020г.	2021г.	2022г.
Красноярский край	55,7	56,2	58,0	58,3	59,4
СФО	52,2	56,3	54,3	54,3	н/д
РФ	53,7	57,4	56,3	56,5	н/д

Наибольший рост показателя раннего выявления в 2022 году по сравнению с 2020 годом отмечается при ЗНО печени на 22,5% (с 13,0% до 16,3%), пищевода на 22,5 % (с 34,6 % до 42,4 %), желудка на 11,6% (с 37,8% до 42,2%), почки на 9,1% (с 59,2% до 64,6%). За этот же период рост выявления ЗНО видимых локализаций на I-II стадиях составило от 0,9% при ЗНО кожи (с 98,0% до 98,9%) до 3,3% при ЗНО полости рта (с 48,9% до 50,5%). ЗНО прямой кишки стали выявлять на ранних стадиях на 1,1% чаще (с 56,1% до 56,7%), молочной железы на 2,1% (с 76,0% до 77,6%). В

то же время раннее выявление ЗНО шейки матки с 2020 года снизилось на 15,8% (с 69,0% до 58,1%), что говорит о необходимости разработки и применения новых организационных технологий проведения и оценке качества скрининга рака шейки матки, а также выявления и лечения предраковых заболеваний.

В 2022 году численность контингента пациентов со злокачественными новообразованиями в крае увеличилась до 78 042 человека

(2020 год – 75 692). В структуре наибольшую долю составляли пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы – 20,9% (16 340 человек), кожи – 9,1% (7 132 человека), предстательной железы – 8,7% (6 775 человек), ободочной кишки – 6,2% (4 818 человек), тела матки – 6,2% (4 801 человек). Доля пациентов, состоящих на диспансерном учете пять лет и более в 2022 году, по сравнению с 2020 годом выросла и составила 56,7 % (в 2020 году – 55,6%). В структуре этого контингента наибольшая доля пациентов с ЗНО молочной железы – 24,2%, тела матки – 7,6%, предстательной железы – 7,1% и шейки матки – 6,6%.

Доля больных, умерших в течение года с момента установления диагноза, в Красноярском крае продолжает снижаться и в 2022 году составила 19,0 % (в 2020 году – 20,2 %). Наименьшая догодичная летальность отмечается при новообразованиях кожи – 0,2 %, щитовидной железы – 1,6 %, молочной железы 4,0%, предстательной железы – 5,0 %. Наибольшая – при ЗНО печени – 67,2 %, поджелудочной железы – 62,0 %, пищевода – 55,6 %, легкого – 50,5 %, там, где высок процент запущенности.

По предварительным данным за 12 месяцев 2022 года от новообразований в крае умерли 6 283 человека (2020 год – 6 737 человек), смертность составила 221,0 на 100 тыс. населения (2020 год – 235,5 на 100 тыс. населения). Из них от злокачественных новообразований в 2022 году

умерли 6 094 человека (2020 год – 6 626 человек), смертность составила 214,3 на 100 тыс. населения (2020 год – 231,6 на 100 тыс. населения).

Литература

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
2. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61-65. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65. – EDN YQRKBL.
3. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 38-42. – EDN VKGOJJ.
4. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.

Кобер К.В., Табарин И.В., Скуйбитов М.А., Бургарт В.Ю., Дашанов Д.О., Детцель К.А.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНХРОННОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ВЕРХНИХ И НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Уротелиальный рак занимает 5-е место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы, молочных желез, легкого и колоректального рака. Данный вид опухоли может возникать как в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник).

Наибольшее число случаев (90–95 %) уротелиального рака представлены раком мочевого пузыря, уротелиальный рак верхних мочевыводящий путей (УРВМП) встречается гораздо реже – в 5–10 % случаев. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. У 17 % пациентов с УРВМП также выявляют рак мочевого пузыря. Ежегодно в мире регистрируют 549,4 тыс. новых случаев заболевания раком мочевого пузыря (РМП).

Рак мочевого пузыря – наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей и по распространенности на 2020 год в Мире занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Отмечается сохранение тенденции к постоянному увеличению числа заболевших. Около 80% пациентов относятся к возрастной группе 50-80 лет, а пик заболеваемости приходится на 7-ое десятилетие жизни. Опухоли мочевого пузыря превалируют среди новообразований мочевых органов и составляют 70% от их числа. Уровень смертности от этого заболевания во многих индустриально развитых странах составляет от 3% до 8,5%.

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) представляет собой более агрессивную по своей природе опухоль, так, 60 % УРВМП на момент установления диагноза представлены инвазивными

формами, а у 7 % пациентов есть уже метастазы, в то время как при раке мочевого пузыря инвазивные формы встречаются в 15–25 % случаев.

В отделении онкоурологии ККОД им. А.И. Крыжановского за 2022 год прооперировано 865 пациентов с уротелиальным раком, из них 56 пациентов с УРВМП, 809 пациентов - с раком мочевого пузыря.

Золотым стандартом лечение УРВМП является нефруретероэктомия с резекцией мочевого пузыря в области устья мочеточника.

При раке мочевого пузыря, в случае немышечно-инвазивного рака, лечение начинается с трансуретральной резекции мочевого пузыря с последующим проведением внутрипузырной химиотерапии. Стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией и с применением неоадъювантной платиносодержащей химиотерапии. Но возможны и другие опции, такие как органосохраняющее лечение с проведением химиолучевой терапии.

Представляем пример успешного эндовидеохирургического лечения уротелиального рака верхних и нижних мочевыводящий путей. Следует отметить, что подобные случаи в отечественной и зарубежной литературе были единичными и ранее проводились открытым лапаротомным доступом.

Клинический случай. Пациент Б., 77лет, был направлен в ККОД им. А.И. Крыжановского в декабре 2022 г. с жалобами на учащенные позывы к мочеиспусканию, затрудненное мочеиспускание, эпизоды макрогематурии, дискомфорт за лоном. Указанные жалобы отмечал с сентября 2022г. По данным ультразвукового исследования от 12.2022г. выявлено образование в лоханке правой почки до 1х1 см. В просвете мочевого пузыря множественные образования от 1,0 до 3,0 см в диаметре. По данным компьютерной томографии (МСКТ) от 12.2022г. выявлены признаки расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) правой почки с визуализацией содержимого, накапливающего контрастный препарат.

Полное удвоение ЧЛС правой почки с визуализацией 2-х мочеточников. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 12.2022г. обнаружены признаки инфильтрации мочевого пузыря с инвазией стенки в передне-нижних отделах, с распространением в простатическую часть уретры, с вероятным распространением на паравезикальную клетчатку. Пациенту проведена цистоскопия с биопсией опухоли, по данным гистологического заключения верифицирован умеренно-дифференцированный переходно-клеточный рак. С учетом вышеперечисленного, клинически диагностирован рак мочевого пузыря с инвазией мышечного слоя (с учетом МРТ-картины), образование в правой лоханке было расценено как злокачественное. Коллегиально было решено о проведении одномоментной лапароскопической цистпростатвезикулэктомии с подвздошно-тазовой лимфаденэктомией, уретерокутанеостомией слева с нефруретерэктомией справа.

Лапароскопическим доступом на первом этапе выполнена мобилизация подвздошно-тазовой клетчатки, затем проведена мобилизация мочевого пузыря с опухолью, с простатой и семенными пузырьками. Клипированы и коагулированы сосуды мочевого пузыря, простаты. Далее был отсечен левый мочеточник паравезикально от мочевого пузыря, правый мочеточник не пересекался. Препарат единым блоком (мочевой пузырь с опухолью, простатой и семенными пузырьками) отсечен от уретры. Левый мочеточник забрюшинно через контрапертуру в левой подвздошной области выведен на кожу, заинтубирован и подшит. Второй этап выполнялся на левом боку в позе бегущего человека. После вскрытия брюшины по правому боковому каналу мобилизована правая почка с паранефрием, паракавальной клетчаткой. Выделены, клипированы и пересечены правая почечная артерия, почечная вена и яичковая вена, далее препарат отсечен. В правой подвздошной области выполнена минилапаротомия, единым блоком удалены правая почка с паранефрием, паракавальной клетчаткой, с двумя правыми мочеточниками, мочевой

пузырь с опухолью и простатой, с семенными пузырьками и подвздошно-тазовой клетчаткой. Продолжительность операции составила 360 минут. Послеоперационный период протекал без осложнений. Патогистологическое заключение: в присланном материале в мочевом пузыре картина папиллярного переходно-клеточного рака второй степени клеточной анаплазии с тотальным поражением слизистой, с инвазией мышечного слоя; картина инвазивного папиллярного переходно-клеточного рака лоханки второй степени клеточной анаплазии, лимфоузлы без метастазов.

Проанализировав все полученные данные, в том числе результаты МРТ – наличие множественных опухолей в мочевом пузыре, КТ данные опухоли правой лоханки, результаты гистологического исследования, мы пришли к выводу о наличии синхронного рака. Пациенту был установлен окончательный диагноз: Первично-множественный синхронный рак, рак лоханки правой почки IIst. (pT2N0M0G2), рак мочевого пузыря IIst. (pT2N0M0G2). Пациент был выписан на 9-ые сутки после операции в удовлетворительном состоянии, без признаков нарушения функции почки. Учитывая радикальное проведенное лечение, пациенту рекомендован режим динамического наблюдения у онколога: МСКТ органов грудной клетки 1 раз в 6 месяцев, МСКТ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев, УЗИ органов брюшной полости и малого таза 1 раз в 3 месяца.

В отделении онкоурологии ККОД им. А.И. Крыжановского с 1992 по 2022 годы зафиксировано 3 случая оперативного лечения синхронного уротелиального рака верхних и нижних мочевыводящих путей. В данных 3 случаях операции проводились открытым лапаротомным доступом. Все 3 случая были с раком мочевого пузыря и раком лоханки почки, в 2 из них проводилась цистпростатвезикулэктомия с нефруретерэктомией, а в 1 случае - нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря и цистоуретеропластикой.

В зарубежной литературе в 2005 году впервые опубликованы данные об успешной лапароскопической радикальной цистпростатэктомии с билатеральной нефруретерэктомией у двух мужчин с раком мочевого пузыря и терминальной почечной недостаточностью. По данным отечественной литературы в 2014 году врачами «Новосибирского НИИ туберкулеза» опубликованы сведения о проведении одномоментной цистэктомии с нефруретеркэтомией открытым доступом у пациентов с 4-стадией туберкулеза мочевого пузыря и пиелонефритом.

В 2015 году Вторенко В.И. и соавт. опубликован случай билатеральной нефруретерэктомии с цистпростатэктомией у пациента с терминальной почечной недостаточностью и раком мочевого пузыря. Операция проводилась открытым доступом, ввиду тяжести состояния пациента и ожидаемого удлинения времени операции при лапароскопическом вмешательстве. Продолжительность открытой операции составила 215 минут. Пациент был выписан на 43 сутки в удовлетворительном состоянии, на программном гемодиализе.

Японскими авторами в 2021 году опубликованы данные о первых 3 случаях оперативного лечения синхронного уротелиального рака верхних мочевыводящих путей (мочеточника) и инвазивного рака мочевого пузыря. Операции одномоментной радикальной цистпростатвезикулэктомии с нефруретерэктомией проводились лапароскопическим доступом с использованием роботизированной техники с системой da Vinci Xi. На первом этапе выполнялась нефруретерэктомия, на втором - цистпростатвезикулэктомия с лимфаденэктомией, уретерокутанеостомой. После препарат удалялся единым блоком. Средняя продолжительность оперативного вмешательства у японских хирургов составила 435 минут (диапазон 429-484 минуты). Послеоперационные осложнения описаны в 1 случае в виде грыжи передней брюшной стенки. Все пациенты выписывались на 13-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

В отечественной литературе сведения о проведении данного оперативного вмешательства лапароскопическим доступом не найдены.

Заключение. Оперативное лечение первично-множественного локализованного уротелиального рака верхних и нижних мочевыводящих путей обеспечивает радикальность и долгий период безрецидивного течения. Представленный нами клинический случай оперативного лечения синхронного уротелиального рака верхних и нижних мочевыводящих путей является первым в практике отделения онкоурологии, который проводился лапароскопическим доступом, что отражает современные тенденции и демонстрирует высокую эффективность, меньшую травматичность и отсутствие тяжелых осложнений.

Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24.
2. Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. Анализ связи полиморфизма - 31g/c (rs9904341) в гене BIRC5 с риском возникновения рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 64-71. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-64-71. – EDN NXVWNQ.
3. Валькова Т.В., Шкапова Е.А., Зуков Р.А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № S1. – С. 23-24. – EDN JJYPKH.
4. Зуков Р.А., Савченко А.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Козина Ю.В., Мазаев А.В. Фенотип клеток осадка мочи у больных раком мочевого пузыря // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –

2022. – Т. 174, № 10. – С. 483-488. – DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-483-488. – EDN BQCXCX.

5. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В., Куртасова Л.М., Скопин П.И., Ивашин А.А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44-48. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-44-48. – EDN HJICKX.
6. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семенов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 3. С. 52-56. – DOI 10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56. – EDN ZBILTF.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017году. Заболеваемость и смертность. Москва, 2018.
8. Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 308-315. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315.
9. Савченко А.А., Зуков Р.А., Фирсов М.А., Слепов Е.В., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И., Борисов А.Г. Фагоцитарная и хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови у больных раком мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 39-48. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-39-48. – EDN JLGAGG.
10. Семёнов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 5(95). – С. 13-22. – EDN UMTYBD.

11. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В., Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17-24. – EDN XSARXN.
12. Холтобин Д. П., Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание? Урология. 2014;5:26-28.
13. Черняев Д.В., Слепов Е.В., Мазаев А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Интегративные модели оценки риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 38-42. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-38-42. – EDN URZEGY.
14. Юрченко А.А., Фирсов М.А., Зуков Р.А., Слепов Е.В. Эволюция современного представления о раке мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 57-64. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-2-57-64. – EDN LWHOAV.
15. Berglund R.K., Matin S.F., Desai M., Kaouk J., Gill I.S. Laparoscopic radical cystoprostatectomy with bilateral nephroureterectomy: initial report. BJU International. 2005;97:37–41.
16. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49: 1374.
17. Siegel R.L. et al. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5.
18. Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;66:7.
19. Soria F. et al. Epidemiology diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol 2017;35:379.
20. Vtorenko V.I., Trushkin R.N., Lubennikov A.E., Podkorytova O.L., Motin P.I. Билатеральная нефруретерэктомия с цистпростатэктомией ad bloc, лимфаденэктомия у пациента с терминальной стадией

почечной недостаточности и раком мочевого пузыря T2bN0M0. Урология. 2015;2:126-129.

21. Yajima S., Nakanishi Y., Matsumoto S., Tanabe K., Masuda H. Curr Urol. 2021;15(4):193-197. doi: 10.1097/CU9.0000000000000043.

Козин В.А., Козина Ю.В., Милехина О.А., Голикова Я.С., Лавренова А.И., Карымова Н.Б.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА РАДИОТЕРАПИИ КГБУЗ «КККОД ИМЕНИ А.И.КРЫЖАНОВСКОГО».

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

В настоящее время локальное лечение (стереотаксическая радиотерапия и хирургическое лечение) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением.

Стереотаксическая радиотерапия-дистанционная лучевая терапия с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего оборудования, обеспечивающие подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций.

Стереотаксическая радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза подводится за одну фракцию и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2 до 7) фракций.

В дневном радиотерапевтическом стационаре с января 2022 данный вид лечения проведен 21 пациенту. Из них: 17 пациентов с

метастатическим поражением головного мозга при первичных злокачественных опухолях различных локализаций.

2 пациента с раком легкого с метастатическим поражением легкого.

2 пациента с доброкачественными опухолями: 1 пациент с невриномой, 1 пациент с менингиомой.

Метастазы в головной мозг злокачественных опухолей- наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации метастазов в головной мозг возрастает. У 17 пациентов с метастатическим поражением головного мозга использовалась стереотаксическая терапия. Из них у 10 пациентов в режиме радиохирургии, у 7 пациентов в режиме гипофракционирования, из них у 5 после хирургического удаления метастазов.

По принадлежности к первичному очагу опухоли, пациенты имели следующее соотношение: рак легкого – 7 человек, рак молочной железы - 4 человека, меланома - 1 человек, рак почки - 2 человека, рак слепой кишки - 1 человек, нейроэндокринный рак - 1 человек.

Мы проводили лечение у больных с количеством метастатических очагов от 1 до 9. Средний возраст пациентов 58 лет (от 38 до 72 лет). Соотношение женщин и мужчин составило 10 и 7.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась в режиме радиохирургия 1 фракция, разовая доза 24 Гр. В режиме гипофракционирования – 3 фракции при разовой дозе 8 - 9 Гр, 5 фракций при разовой дозе 6 Гр.

Лечение осуществлялось на линейном ускорителе электронов TrueBeam STx (Varian), под контролем системы позиционирования ExacTrac. Фиксация осуществлялась с помощью специализированных термопластических масок. Объемное планирование лучевого лечения осуществлялось в программах "Eclipse" и “iPlan” на основании

топометрических КТ, МРТ. Побочных реакций, токсичности в ходе лучевой терапии не отмечалось.

Период наблюдения составил с 3 до 12 месяцев. В период наблюдения стабилизация процесса в головном мозге отмечалась у 13 пациентов, частичный регресс у 4 пациентов. В период наблюдения летальные исходы 3 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, в связи с прогрессированием основного заболевания.

У 2 пациентов с поражением легкого также отмечалась стабилизация метастатических очагов. Период наблюдения месяцев 6-9 месяцев.

Таким образом, можно заключить, что стереотаксическая лучевая терапия является высокоэффективным и достаточно безопасным методом лечения пациентов с онкологическим заболеванием.

В большинстве случаев не требует госпитализации в круглосуточный стационар. Но при этом требует высокопрофессиональной подготовки врача-радиотерапевта, медицинского физика и медицинской сестры-оператора линейного ускорителя.

Стереотаксическая лучевая терапия практически не влияет на общее состояние, показатели крови, может совмещаться с системным лечением, в том числе с различными режимами химиотерапии, не требуя их прерывания.

Значительно сокращается время пребывания пациента в условиях диспансера.

Так же одним из преимуществ является незначительная нагрузка на здоровую ткань мозга, что делает возможным многократное проведение данного лечения.

Проведение лучевой терапии данным методом, практически не приводит к когнитивным расстройствам, т.о. не ухудшая качество жизни пациентов.

Литература

1. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2 (110). С. 100-105. – EDN YXOWLM.
2. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.
3. Козина Ю.В., Слепов Е.В., Кашаева О.В., Павленко А.Ю., Зуков Р.А. Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 93-98. – DOI 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98. – EDN JLZGCW.
4. Скопин П.И., Ивашин А.А., Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 33-38. - DOI 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38. – EDN TILQNY

Козин В.А., Лоскутов А.А., Лавренова А.И., Карымова Н.Б.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В НЕОАДЪВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РМЖ.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Примерно у 30% больных с местнораспространенным раком молочной железы после проведения неоадьювантной химиотерапии опухоль проявляет химиорезистентность. В некоторых случаях прогрессирует. В данном случае необходимо изменение лечебной тактики,

рекомендуется проведение неоадьювантной, предоперационной лучевой терапии.

Опыт применения неоадьювантной, предоперационной лучевой терапии при неоперабельном местнораспространенном раке молочной железы для улучшения резектабельности ограничен и недостаточно изучен в рандомизированных исследованиях. Основной задачей при проведении данного метода лечения является девитализация наиболее злокачественных клеток опухоли, их максимальное разрушение для возможности реализации хирургического вмешательства.

Два клинических исследования.

Из Сербии с участием 134 пациенток с раком молочной железы IIIA и IIIB показало. Частота ответа составила 78% после лечения 45 Гр за 15 фракций. Пациентки перенесли мастэктомию и регионарную лимфодиссекцию, достигнув полного патологического ответа в молочной железе в 15% случаев и в 7.5% в подмышечных лимфоузлах.

Из Германии с наблюдением 315 пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию и лучевую терапию в дозе 50 Гр за 25 фракций плюс «буст» на опухоль или лимфатические узлы, показало, что общая частота патологического ответа достигла в опухоли 29.2%, в лимфатических лимфоузлах 56%. У 51% больных удалось выполнить органосберегающие операции.

В современных клинических рекомендациях по проведению неоадьювантного курса лучевой терапии при неоперабельных, нерезектабельных опухолях после окончания неоадьювантной химиотерапии или при отказе от операции, с целью оптимального локального контроля над заболеванием, рекомендуется провести курс дистанционной лучевой терапии в сроки от 3 до 4 недель после завершения лекарственной терапии, возможно одновременно с лекарственной терапией (после консилиума радиотерапевта, хирурга и химиотерапевта). На дозе 45-50 иГр оценка эффекта с повторным

обсуждением тактики лечения хирургом и радиотерапевтом. Если возможно хирургическое лечение, предпочтительно выполнение РМЭ.

Клинический пример:

Пациентка М., 70 лет была госпитализирована в Дневной стационар радиотерапии в феврале 2023г для проведения предоперационного курса дистанционной лучевой терапии на молочную железу и зоны регионарных лимфатических узлов.

Из анамнеза: Пациентка наблюдалась по данному заболеванию с декабря 2021 г, когда самостоятельно обнаружила новообразование в левой молочной железе и обратилась в Томский областной онкологический диспансер. Были проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования, верифицирована инвазивная карцинома молочной железы, тройной негативный подтип. После стандартного обследования установлен Диагноз: Рак левой молочной железы IIIB стадия (T4bN1M0).

В последующем, пациентка переехала в Красноярский край, и наблюдалась в Красноярском Краевом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского. По решению врачебной комиссии была назначена полихимиотерапия в неоадъюватном режиме: 4 курса «АС» и 12 курсов Паклитаксел. Отмечалось заметное уменьшение опухоли.

В январе 2022 года проведена очередная врачебная комиссия в составе: хирург, радиотерапевт, химиотерапевт. При осмотре левая молочная железа деформирована, сосок втянут; за соском пальпируется плотная бугристая опухоль до 5-6 см, полностью ригидна, фиксирована к передней грудной стенке, в левой подмышечной области пальпируется малоподвижный конгломерат лимфатических узлов до 4 см. Случай признан неоперабельным. Принято решение провести неоадъюватный курс дистанционной лучевой терапии.

Проведено лечение: предоперационный курс дистанционной лучевой терапии на задержке дыхания. На левую молочную железу при разовой

дозе 2.5 Гр до суммарной дозы 45 Гр за 18 фракций, на шейно-надподключично-подмышечные лимфатические узлы слева суммарная доза составила 40 Гр за 16 фракций.

Динамика положительная. При осмотре сохраняется деформация левой молочной железы, сосок втянут; за соском пальпируется плотная бугристая опухоль до 4 см, появилась частичная подвижность, регионарные лимфатические узлы не пальпируются.

Для уточнения локального контроля была проведена КТ: В левой молочной железе на границе нижних квадрантов определяется объемное образование неправильной формы с бугристыми контурами, общим размером до 32х16мм. На уровне образования обращает на себя внимание неравномерное утолщение большой грудной мышцы. В левой подмышечной области лимфатические узлы не увеличены.

Представлена на врачебную комиссию. Направлена на оперативное лечение.

В плановом порядке, учитывая распространенность опухоли, вовлеченность большой грудной мышцы, выполнена радикальная мастэктомия по Холстеду слева.

Гистологическое исследование (после операции): В срезах молочной железы определяется опухолевый узел имеющий строение инвазивной злокачественной опухоли представленной солидными комплексами, тяжами и группами атипичных эпителиальных клеток с перстневидно-клеточной дифференцировкой, умеренными дистрофическими изменениями. Структуры рака in situ не определяются. Опухоль прорастает в мышечную ткань. Лимфоидная инфильтрация стромы незначительная. Определяется периваскулярная и периневрaльная инвазия. Сосок обычного гистологического строения. Из 8 лимфоузлов в 7 метастазы железистого рака. Инфильтративный рак молочной железы с лечебным патоморфозом второй степени (по Лавниковой Г.А.) ,

Иммуногистохимическое исследование: Морфологическая картина, с учетом результатов иммуногистохимического исследования и клинико-анамнестических данных (курсы ПХТ), соответствует инвазивной дольковой карциноме молочной железы с перстневидно-клеточной дифференцировкой, Grade II (3+2+1), по шкале Allred ER 0, PR 0, Her2/neu 1+(отрицательно), Ki67 5%, с признаками лечебного патоморфоза, молекулярно-биологический подтип тройной негативный, с метастазами в лимфатический узел ER 6(3+3), PR 5(2+3), Her2/neu 0(отрицательно), Ki67 5%, люминальный А. Послеоперационный период прошел без осложнений.

Проведена врачебная комиссия, назначена адъювантная химиотерапия: Капецитабин в монорежиме в стандартной дозировке.

Хочется отметить, что все этапы комплексного лечения данной пациентки укладывались в нормативы клинических рекомендаций.

Таким образом, неоадъюватный, предоперационный курс дистанционной лучевой терапии дает возможность перевода пациенток с раком молочной железы из неоперабельного или условно операбельного состояния опухоли в операбельное.

Достижения в области современной высокотехнологичной лучевой и системной терапии позволяют использовать предоперационную лучевую терапию у пациентов с опухолями, резистентными к системному лечению.

Литература

1. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2 (110). С. 100-105. – EDN YXOWLM.
2. Зюзюкина А.В., Слепов Е.В., Винник Ю.С., Зуков Р.А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // Российский онкологический журнал.

2021. Т. 26. № 1. С. 5-12. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-1-5-12. – EDN OMZCTX.

3. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.
4. Козина Ю.В., Слепов Е.В., Кашаева О.В., Павленко А.Ю., Зуков Р.А. Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 93-98. – DOI 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98. – EDN JLZGCW.
5. Скопин П.И., Ивашин А.А., Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 33-38. - DOI 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38. – EDN TILQNY

Козина Ю.В, Милехина О.А., Козин В.А, Пестрякова О.С, Малышкина П.В.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ SBRT В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ЛЕГКИЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

С начала нового столетия SBRT (стереотаксическая лучевая терапия) как метод лечения различных локализаций злокачественных новообразований после своего внедрения в онкологическую практику

стала бесспорным лидером, за счет высокоточного подведения больших доз ионизирующего излучения к строго ограниченной области.

Данная методика выполняется за несколько фракций и в основном применяется при лечении опухолей небольших размеров в труднодоступных для удаления местах, таких как головной мозг, поджелудочная железа, почки, легкие, предстательная железа, позвоночник, а также на остаточные очаги после выбранного системного лечения.

Стоит отметить, что механизм повреждающего действия ионизирующего излучения при применении SBRT не отличается от других типов облучения и заключается в необратимом повреждении молекул ДНК и нарушению структуры злокачественной клетки, тем самым угнетая ее деление.

Известно, что терапевтический эффект после проведения процедуры SBRT наступает через несколько месяцев и позволяет достичь отличных показателей локального контроля вплоть до 90%.

Стереотаксическая лучевая терапия рака легкого и метастазов в легкие начала применяться в условиях радиотерапевтического отделения ККОД имени А.И. Крыжановского в 2022 году.

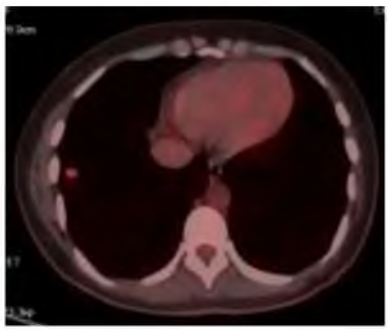
За прошедшее время данной методикой при локализации опухолевого очага в легких, пролечено 10 пациентов. Из них – 1 пациент возрастной группы старше 75 лет, с выраженной сопутствующей патологией, с клинически подтвержденной T1N0M0 стадией периферического рака легкого, 2 пациента с рецидивом заболевания после радикального оперативного лечения, 7 пациентов с метастатическими очагами после проведенного комбинированного лечения рака прямой кишки, предстательной железы, легких, почек и меланомы.

Клинический пример: Пациентка, женщина 33 лет.

Находится на лечении в ККОД имени А.И. Крыжановского с 2021 года с диагнозом: Меланома кожи спины IVst (T4bN1bM1b),

множественные мтс в легкие, л/у левой надключичной, подмышечной области слева. Широкое иссечение кожи спины слева 13.07.2021 г. 1 курс Ипилимумаб + Ниволумаб (05.08.2021г) Иммунноопосредованный гепатит, гипертиреоз. Купированы 03.09.2021г. Ниволумаб №1 с 15.09.2021г. Иммунноопосредованный гипертиреоз. Отрицательная динамика по мтс в легких от 09/2022 г. - увеличение размера солитарного ПЭТ - позитивного мтс в S8 справа, остальные МТС без гиперфиксации РФП от 30.09.2022 г. Увеличение в размере мтс в S8 от 12.2022г. (рис. 1-3)

Рисунок 1. МСКТ ОГК 30.09.2022



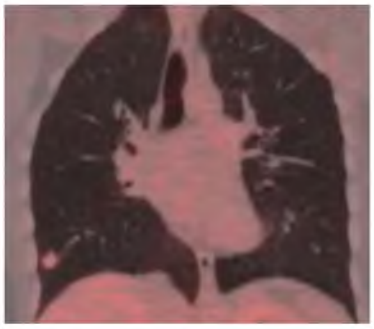


Рисунок 2-3. ПЭТ КТ с 18 ФДГ 07.12.2022

Пациентка представлена и обсуждена на мультидисплинарном консилиуме, где определена тактика дальнейшего ведения. Учитывая рост очага и повышение SUV до 5,46 в S8 правого легкого, отсутствие иных очагов накопления радиофармпрепарата- курс SBRT в условиях РТО ККОД имени А.И. Крыжаноского.

С 19.12.2023- 21.03.2023 проведен курс стереотаксической лучевой терапии (SBRT) на ЛУЭ TruebeamStx на пат очаг в S8 правого легкого

конформно с модуляцией интенсивности дозы RapiDArc, под ежедневным контролем визуализации и позиционирования CBCT РД-20 Гр СД-60 Гр.

План лечения проходим по всем критериям толерантности относительно здоровых тканей, согласно протоколам RTOG. Осложнений лечения, связанных с облучением, отмечено не было. С января 2023 г.продолжено введение Ниволумаба (рис. 4,5).

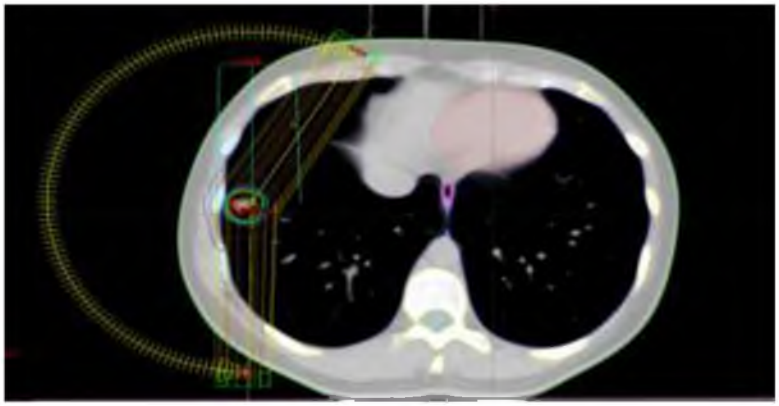
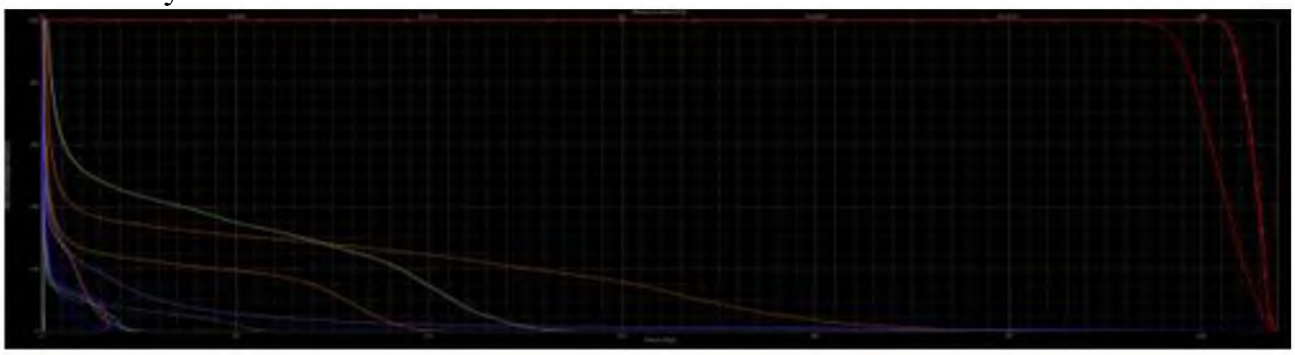


Рисунок 4. План лечения RA



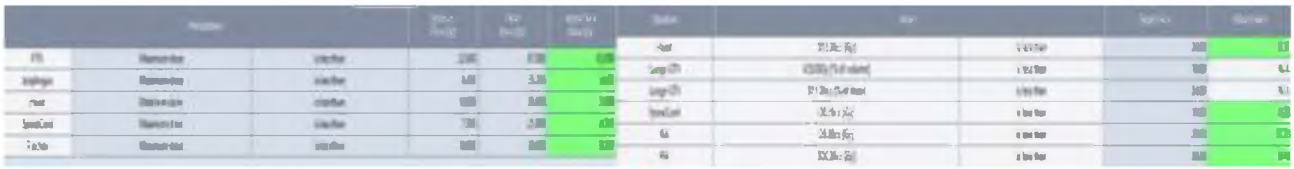


Рисунок 5. Гистограмма доза-объем

По данным контрольного МСКТ ОГК: Состояние после ДГТ по поводу MTS в S8 правого легкого, постлучевой пульмонит (пневмофиброз?) в зоне облучения (учесть клинику). Образование четко не визуализируется (рис. 6).

Рисунок 6. МСКТ ОГК 24.03.2023г.

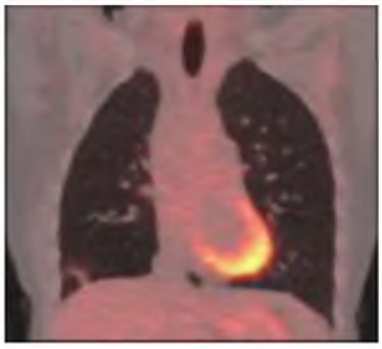


Рисунок 7-8. ПЭТ КТ с 18 ФДГ 17.03.2023г.

По данным ПЭТ- КТ с 18 ФДГ от 03.2023: Метаболическая активность РФП в участке уплотнения легочной ткани в S8 правого легкого, имеет воспалительный генез (постлучевые изменения). В сравнении с данными ПЭТ-КТ от 12.2022 – динамика положительная (рис. 7,8).

Заключение: Применение методик стереотаксической гипофракционированной лучевой терапии на современном радиотерапевтическом оборудовании является важной и в некоторых случаях, необходимой опцией в комбинированном лечении пациентов с ЗНО различных локализаций, в том числе легких, с точки зрения локального контроля над опухолью, и как следствие более длительной общей выживаемости.

Литература

1. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы //

Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2 (110). С. 100-105. – EDN YXOWLM.
2. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.
3. Козина Ю.В., Слепов Е.В., Кашаева О.В., Павленко А.Ю., Зуков Р.А. Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 93-98. – DOI 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98. – EDN JLZGCW.
4. Скопин П.И., Ивашин А.А., Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 33-38. - DOI 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38. – EDN TILQNY

Косенко В.П, Савельева А.С., Колтунов М.В., Меркулова Н.А.

ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Актуальность. На сегодняшний день заболеваемость первичными опухолями головного мозга составляется 20-23 случаев на 100000 населения в год и составляет до 2% всех первичных опухолей. Метастазы в головном мозге — наиболее распространенная интракраниальная опухоль

во взрослой популяции. Вторичное (метастатическое) поражения головного мозга фиксируются в 30 случаях на 100000 населения в год.

Исследования последних лет показали, что около 40% онкологических больных являются потенциальными кандидатами для развития метастазов в головном мозге. Рост встречаемости метастатических опухолей головного мозга, вероятно, связан с совершенствованием методов диагностики и лечения больных онкологического профиля, как результат, увеличением продолжительности жизни онкологических больных. Основным методом диагностики головного мозга является высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (МРТ) с применением контрастных средств. Постконтрастная трехмерная (3D) Т1 взвешенная последовательность МРТ является золотым стандартом для обнаружения патологических очагов в головном мозге, но дополнительная анатомическая (визуализация с взвешиванием по магнитной восприимчивости, диффузионно-взвешенные изображения), функциональная (МР-перфузия) и метаболическая (МР-спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография) информация может помочь дифференцировать этиологию очагового поражения, лучевой некроз, псевдопрогрессию от истинной прогрессии опухоли.

Прогноз выживаемости для пациентов, как с первичными опухолями головного мозга, так и с метастатическим поражением головного мозга остается относительно неблагоприятным, несмотря на совершенствование диагностических и лечебных мероприятий. Среди прогностических факторов, определяющих результаты лечения, важными являются общее состояние пациента по шкале Карновского, возраст больного, скорость прогрессирования первичной опухоли и экстракраниальных метастазов, число, размер и локализация вторичных очагов в головном мозге.

Лечебные мероприятия при метастазах головного мозга включают: хирургическое удаление, облучение всего головного мозга или ложа удаленной опухоли, стереотаксическую радиохирургию (СРХ),

стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования и химиотерапию. Выбор тактики ведения пациентов с опухолями головного мозга зависит от её гистологического типа, локализации, размеров, клинической картины.

При первичных злокачественных опухолях головного мозга, согласно клиническим рекомендациям, предпочтение отдается хирургическому методу лечения. В случаях когда риск хирургического вмешательства превышает риск естественного течения заболевания, либо сопряжён с высоким риском инвалидизации, применяют стереотаксическую радиохирургию. Радиохирургическое лечение может быть показано при первичных новообразованиях доброкачественного и злокачественного характера в головном мозге, метастатических поражениях, остаточной ткани опухоли после операции. СРХ актуальна для лечения образований, расположенных в функционально значимых или глубинных отделах мозга, для которых характерен максимальный риск осложнений при применении открытых методов лечения.

СРХ составляет существенную альтернативу хирургии и облучению всего головного мозга, обеспечивая доставку высокой дозы ионизирующей радиации к опухолевым очагам за одну или несколько фракций. Краниальное облучение доставляет относительно низкую дозу радиации, имеет нейрокогнитивные последствия, и его иммуностимулирующие эффекты не исследовались. СРХ доставляет высокую дозу конформного излучения с визуальным контролем, чтобы минимизировать дозу на окружающие неизмененные ткани мозга и, по-видимому, способствует противоопухолевому иммунитету.

Точность подведения дозы обеспечивается иммобилизацией больного с использованием масочной технологии фиксации головы под компьютерно-томографическим контролем. Облучение опухолей высокими дозами производится за 1-5 сеансов. При облучении за 1 сеанс процедура называется радиохирургией, в случае подведения лечебной

дозы за 2-5 сеансов - стереотаксической радиотерапией в режиме гипофракционирования. Благодаря данному виду лечения появилась возможность лечебного воздействия на образования, имеющие минимальный размер (2-5 мм в диаметре), а также расположенные в глубинных отделах мозга, недоступных для оперативного лечения.

Для планирования лечения стереотаксической радиохирургией МРТ комбинируют с компьютерной томографией. Для наблюдения после СРХ и фракционной радиотерапии используется МРТ.

Цель работы обобщить данные о пациентах с единичными и множественными интракраниальными образованиями и оценить эффективность применения стереотаксической радиохирургии и радиотерапии.

Материалы и методы. Исследования проводились в период с 2020 года по 2022 год в условиях отделения лучевой диагностики и радиотерапевтического стационара №2 Красноярского краевого клинического онкологического диспансера на магнитно-резонансном томографе Siemens Magneton Aera с индукций магнитного поля 1.5 Тл, с использованием протоколов, включающих следующие последовательности: T2, T1, FLAIR, T2* (SWI), диффузно-взвешенные изображения (ДВИ). Всем пациентам проводилось внутривенное контрастное усиление препаратами Гадовист, Прохэнс, в стандартной дозировке (из расчета 0,1-0,2 мл на килограмм массы тела обследуемого). Выполнялись постконтрастные последовательности с толщиной среза 1 мм, 3D T1- взвешенные изображения в аксиальной плоскости, с последующей мультипланарной реконструкцией в коронарной и сагиттальной плоскостях. Для совмещения изображений и планирования СРХ использовалась система MultiPlan. Общий объем опухоли (GTV – gross tumor volume) определялся по данным МРТ как патологический очаг, интенсивно накапливающий контрастное вещество. При планировании СРХ и фракционной радиотерапии выполнялись прецизионность

(точность) облучения – когда в облучаемый объем попадают все части опухоли, селективность – когда ограничено (минимизировано) облучение окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов.

Проведена ретроспективная оценка результатов стереотаксического лучевого лечения 17 пациентов (7 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 29 до 70 лет (средний возраст 45 лет) с образованиями головного мозга различной природы и локализации (таблица 1). Всего было проанализировано 17 интракраниальных очаговых образований.

Таблица 1.

Распределение интракраниальных образований по этиологии и локализации

Образование	Количество	%
- внутримозговое		
Опухоль глиального ряда супра- и инфратенториальной локализации	3	17,6%
Вторичное очаговое образование	12	70,6%
- внемозговое		
Менингиома кавернозного синуса	1	5,9%
Невринома слухового нерва	1	5,9%

Пациенты с опухолями головного мозга распределились следующим образом: 3 пациента с внутримозговыми злокачественными опухолями глиального ряда супра- и инфратенториальной локализации, из них 1 пациент с наличием опухоли в стволе головного мозга; 1 пациент с менингиомой кавернозного синуса и 1 - с невриномой слухового нерва. Наиболее многочисленную группу (12 случаев) составляли пациенты с метастазами в головной мозг первичных злокачественных опухолей различной локализации (таблица 2). Из них у 4-х пациентов определялся солитарный очаг в головном мозге, у 5-х 2 очага и 3 пациента с множественными (более 3-х) очагами вторичного поражения головного мозга. Размеры вторичных очагов были вариабельны при первичном их выявлении, максимальный диаметр очагов представлен в таблице 3.

В анамнезе у 7 пациентов было проведено хирургическое вмешательство по поводу опухоли головного мозга. При контрольной постоперационной МРТ у этих пациентов определялась контраст-позитивная остаточная ткань опухоли, в последующем, которым было проведено стереотаксическое лучевое лечение.

Таблица 2.

Распределение пациентов по локализации первичной злокачественной опухоли

Локализация первичной злокачественной опухоли	Количество	
	Абсолютное	%
Легкие	3	25%
Молочные железы	5	41,7%
Желудок	1	8,3%
Меланома кожи	1	8,3%
Почки	2	16,7%

Таблица 3.

Распределение интракраниальных образований по количеству и максимальному диаметру

Количество очагов	Количество	
	Абсолютное	%
Солитарный	4	33,3%
Единичные (2-3)	5	41,7%
Множественные (более 3х)	3	25%
Максимальный диаметр очага		
до 5 мм	3	25%
5-30 мм	5	41,7%
30 мм и более	4	33,3%

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов TrueBeam STX, в двух режимах в зависимости от размеров образования. Образования объемом до 3 см3 подвергались одному сеансу радиохирургии дозой 18-24 Гр. Образования объемом более 3 см3 облучали несколько (3-5 сеансов) раз в режиме

гипофракционирования, с разовой дозой от 5 до 9 Гр, максимальная доза достигалась порядка 25-36 Гр. Всем пациентам перед проведением лучевой терапии, для иммобилизации и более точного воспроизведения процедуры, изготавливали термопластическую индивидуальную трехслойную маску.

По результатам МРТ в динамике проводилась оценка ответа опухоли на проведенные СРХ и радиотерапию в режиме фракционирования, при этом оценивался максимальный диаметр патологического образования, как наиболее важный показатель (таблица 4). Самый длительный срок наблюдения после лечения составил 24 месяцев, минимальный - 6 месяцев (медиана 15 месяцев).

Результаты. Контрольные МР-исследования для оценки лучевого лечения были проведены всем пациентам. В 2 случаях отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размера опухоли, у 11 пациентов максимальный диаметр образования оставался прежним - стабилизация процесса. У одного из двух пациентов с первичной злокачественной опухолью головного мозга анапластической астроцитомой (Grade 3) отмечалась стабилизация процесса, у второго - признаки продолженного роста опухоли. Отмечался регресс мелких (до 5 мм) вторичных интракраниальных очагов в двух случаях у пациентов с первичной опухолью легкого и молочных желез. Более крупные метастатические очаги были стабильные по максимальному диаметру на протяжении 24 месяцев динамического наблюдения. Так же зарегистрирована стабилизация в случаях внемозговой локализации опухоли: менингиома кавернозного синуса и невринома слухового нерва. Таким образом, у большинства пациентов (14 человек) МР-картина стабильная после радиохирургического лечения, без изменения максимального диаметра и радиологических характеристик опухоли, что можно расценить как положительный эффект лучевой терапии.

Таблица 4.

Показатели ответа интракраниальных опухолей на стереотаксическое лучевое лечение

Тип ответа опухоли	Количество	
	Абсолютное	%
Регрессия	2	11,7%
Стабилизация	14	82,3%
Прогрессирование	1	5,9%

Заключение. Магнитно-резонансная томография позволяет проводить эффективный мониторинг интракраниальных опухолей, подвергшихся стереотаксическому лучевому лечению. Благоприятным ответом на лечение считается регресс опухоли и/или ее стабилизация в виде отсутствия динамики максимального диаметра, в таких случаях целесообразно дополнять диагностический ряд функциональной или метаболической визуализацией (МР-перфузия, ПЭТ-КТ).

Кравцова Е.А, Цыденова И.А., Долгашева Д.С., Гаптулбарова К.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К.

ПРЕДИКТИВАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ И АБЕРРАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК ГЕНОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г.Томск

Введение. На сегодняшний день главной задачей для персонализации лечения онкологических больных является установление устойчивости и чувствительности к конкретным химиотерапевтическим препаратам. Для выполнения этой задачи в опухолевой ткани возможно определение маркеров химиочувствительности. Экспрессия некоторых генов в опухолевой ткани связана с химиорезистентностью и прогнозом у пациенток с раком молочной железы. Повышенное внимание

представляют исследования по изучению хромосомных аберраций в локусах данных генов, оказывающие влияние на уровень экспрессии генов. Таким образом, целью работы является анализ связи экспрессии генов химиочувствительности ERCC1, RRM1, TOP1, TOP2α, TUBB3, TYMS, GSTP1 с эффектом неоадъювантной химиотерапии (НХТ).

Материалы и методы. Было обследовано 97 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ люминального В подтипа и клинической стадией IIA–IIIB. Для анализа аберраций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности CytoScanTM HD Array фирмы Affymetrix (USA). Для биоинформатического анализа использовалась программа «Chromosome Analysis Suite 4.0». Уровень экспрессии определяли при помощи ОТ-ПЦР. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера.

Результаты. Выявлено, что у пациенток с наличием объективного ответа на лечение экспрессия гена RRM1 статистически выше, по сравнению с больными со стабилизацией и прогрессированием (p=0,04). Высокие уровни экспрессии генов TOP2α и TYMS связаны с наличием объективного ответа на проводимое лечение (p=0,03). Подобный результат продемонстрирован для гена TUBB3 у больных, пролеченных таксотером в монорежиме. Высокий уровень экспрессии гена GSTP1 в биопсии опухоли связан с низкой эффективностью НХТ по схеме СР (p=0,05).

Дальнейшее исследование связи присутствия хромосомных аберраций в исследуемых генах химиочувствительности у пациенток с РМЖ выявило, что CNA слабо коррелирует с эффектом НХТ. Пациенты с гиперэкспрессией гена GSTP1 имеют 100% безметастатическую выживаемость (log-rank test p=0,02). По сравнению с нормальной копийностью и амплификацией гена RRM1, у пациенток с наличием делеции данного гена наблюдаются лучшие показатели выживаемости. Наличие амплификации гена GSTP1 обусловливает высокую

выживаемость (5-летняя БМВ 86%), в то время как при делеции данный показатель превышает чуть более 50%.

Заключение. В результате проведенного исследования были получены противоречивые результаты о предиктивной и прогностической роли экспрессии и аберраций числа копий исследуемых генов химиочувствительности. В будущем оценка данных параметров будет полезна для персонализированного подхода к выбору химиотерапевтических препаратов.

Крат А.В., Замай Т.Н., Чанчикова Н.Г., Озерская А.В., Замай Г.С., Коловская О.С., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Николаева Е.Д., Бадмаев О.Н., Токарев Н.А., Шепелевич Н.В., Савельева А.С., Сидоров С.А., Бахтина В.И., Кичкайло А.С.

РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО МЕТОДОМ ПЭТ/КТ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г.Красноярск,
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск
Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г.Красноярск

Введение. Среди всех видов онкозаболеваний рак легкого (РЛ) является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований и составляет около 25% всех смертей от рака. В России каждый год вновь регистрируется свыше 63 тыс. заболевших раком легкого. Несмотря на разнообразие существующих методов диагностики

рака легкого, основная масса больных выявляется в IV стадии, когда исход лечения уже неблагоприятен. Для проведения эффективного лечения и увеличения выживаемости пациентов необходима ранняя и своевременная диагностика преметастатических раковых опухолей.

В настоящее время наиболее чувствительным методом диагностики рака легкого является метод ПЭТ/КТ, где в качестве радиофармпрепарата используют фтордезоксиглюкозу (18F-ФДГ), которая не обладает достаточной степенью специфичности и входит во все ткани с повышенным метаболизмом. Таким образом, чувствительная и специфичная диагностика рака легкого остается нерешенной проблемой.

В последнее десятилетие в области диагностики злокачественных новообразований, в основе которой лежит целенаправленное обнаружение ключевых молекул, стимулирующих рост и прогрессирование опухоли, достигнуты значительные успехи. Основным направлением диагностики рака стало определение опухолевых клеток, осуществляемое с помощью моноклональных антител, малых молекул, пептидов и нуклеиновых кислот. Для специфической диагностики онкозаболеваний используют моноклональные антитела, связывающиеся с молекулярными биомаркерами с высокой специфичностью и сродством. Широкое распространение антител в клинике связано с их неоспоримыми преимуществами, в частности: (1) их высокой специфичностью по отношению к терапевтической мишени; (2) широким распространением технологий получения антител и (3) отсутствием интеллектуальной собственности на производство антител.

Тем не менее, в использовании и производстве антител имеются недостатки, ограничивающие их применение в качестве диагностических препаратов, наиболее важными из которых являются следующие: (1) процедура получения антител, которую трудно масштабировать, не влияя на характеристики антител; (2) возможность вирусного или бактериального загрязнения производственного процесса, которое

способно изменять качество продукции; (3) трудности в поиске антител с диагностическим эффектом; (4) ограниченный срок хранения вследствие возможной необратимой денатурации; (5) сложность химической модификации антител для придания им новых свойств и (6) высокая стоимость разработки и производства терапевтических моноклональных антител. Именно поэтому поиск новых инновационных препаратов, заменяющих моноклональные антитела, является актуальным.

Вследствие достигнутых успехов в области молекулярной биологии стало понятно, что наиболее приемлемой заменой моноклональным антителам могут стать их синтетические функциональные аналоги – аптамеры. Аптамеры, состоящие из коротких ДНК- или РНК-олигонуклеотидов (15-100 нт), образуют сложные третичные или квадрупольные структуры путем гибридизации комплементарных последовательностей. Большие площади поверхности аптамеров, несмотря на их малую молекулярную массу (5-30 кДа), обеспечивают их высокое сродство с молекулярными мишенями. Константы диссоциации (Kd) аптамеров, как правило, находятся в диапазоне от нескольких микро- до нескольких пикомолей, что сопоставимо с аффинностью антител. В настоящее время синтез аптамеров автоматизирован, что обеспечивает экономичное и быстрое объемное производство с минимальным изменением от партии к партии, в отличие от моноклональных антител. Кроме того, структурная стабильность аптамеров обеспечивает им длительный период хранения. Аптамеры способны выдерживать широкий диапазон температур, их функциональная третичная структура легко восстанавливается после тепловой денатурации. Другим значительным преимуществом аптамеров является их способность к химическим модификациям.

Аптамеры in vitro позволяют находить в периферической крови белки-биомаркеры рака легкого и циркулирующие опухолевые клетки с высокой степенью чувствительности и специфичности. Однако

чувствительность и специфичность аптамеров к раку легкого in vivo требует подтверждения.

Работа посвящена разработке радиофармпрепарата (РФП) на основе аптамера к раку легкого человека и оценке его эффективности по выявлению клеток рака легкого на иммуносупрессированных мышах, которым была трансплантирована опухоль легкого человека.

Материалы и методы. Синтез радиофармпрепарата осуществляли методом, описанным в работе, в результате которого синтезировали аптамер, меченный 11C. Для синтеза РФП использовали аптамер LC17. Оценку накопления РФП в опухоли мышей проводили на сканере Discovery PET/CT 600 (General Electric, США) через 40 минут после инъекции. Данные анализировали с использованием программного обеспечения PET VV на рабочей станции AW Volume Share 5 и шкалы денситометрии Хаунсфилда.

Первичные клультуры клеток рака легкого человека для трансплантации получали из послеоперационного материала. Забор материала осуществляют с одобрения Этического комитета и информированного согласия пациента. Ткань в фосфатном буфере, содержащем антибиотики и антимикотики, очищали от некротических тканей и скоплений кровеносных сосудов и измельчали, после чего фильтровали через 70-микронное клеточное сито и дважды промывали фосфатным буфером путем центрифугирования. Клетки ресуспендировали в фосфатном буфере и с помощью Lymphocytes Separation Media обогащали культуры клеток рака легких и удаляли эритроциты и тромбоциты. Культивирование клеток осуществляли 2-3 недели со сменой питательной среды каждые 2-3 дня по мере ее обеднения в CO2-инкубаторе в 5%-ной атмосфере CO2 при 37°C. Для снятия и пересева клеток использовали раствор трипсин-ЭДТА (0,25%).

Трансплантацию опухолевых клеток рака легкого осуществляли путем инъекции клеток первичной культуры в правую часть легкоих

иммуносупрессированных мышей. Иммуносупрессию осуществляли циклофосфамидом, циклоспорином и кетоконазолом.

Результаты. Жизнеспособность выделенных клеток рака легкого и их пролиферативная активность зависят от индивидуальных особенностей опухолей. Чаще всего через 2-3 недели культивирования (максимальный срок – 1,5 месяца) происходит деградация культуры и опухолевые клетки вытесняются фибробластами, которые попадают в культуру при выделении из образцов тканей. Исходя из этого, трансплантацию опухолевых клеток иммуносупрессированным мышам проводили через 10 дней после начала культивирования. За это время формировалась линия клеток, представляющая собой гетерогенную культуру с минимальным количеством ибробластов и 2 типами опухолевых клеток: небольшое количество округлых хорошо распластанных стволовых опухолевых клеток и преобладающая популяция клеток с морфологией, типичной для клеток рака легкого (Рисунок 1).

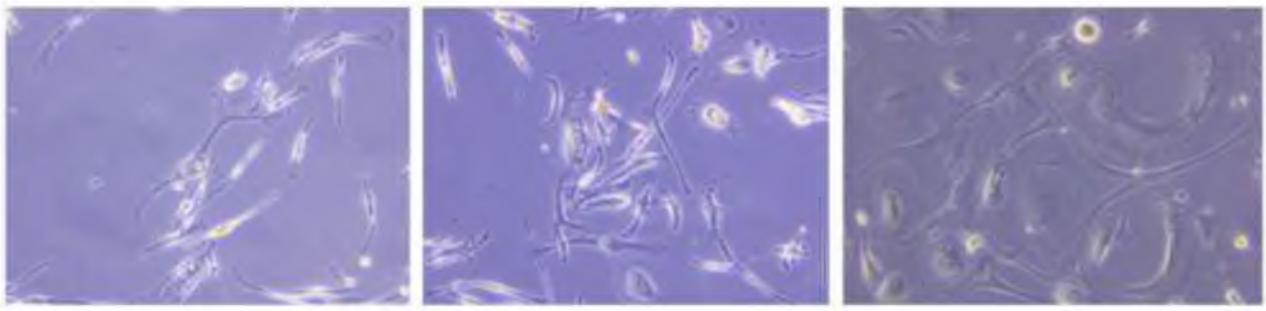


Рисунок 1 – Клетки рака легкого, полученные из разных послеоперационных материалов, на 10-ый день культивирования.

Исследования РФП на основе аптамера LC17 на первичных культурах рака легкого показали, что он связывается с клетками рака легкого, но не связывается со здоровыми клетками – лимфоцитами (Рисунок 2).

Для исследования связывания и накопления радиофармпрепарата 11C-LC17 в опухоли рака легкого in vivo использовали

иммуносупрессированных мышей, которым в правую часть легких была осуществлена ксенотрансплантация первичных культур клеток рака легкого человека. После развития опухоли, которое происходило в течение 2-х недель, мышам вводили РФП на основе радиоактивно-меченного аптамера к раку легких – 11C-LC17. Сканирование животных с помощью сканера Discovery PET/CT 600 (General Electric, США) проводили через 40 минут после введения препарата (Рисунок 3).

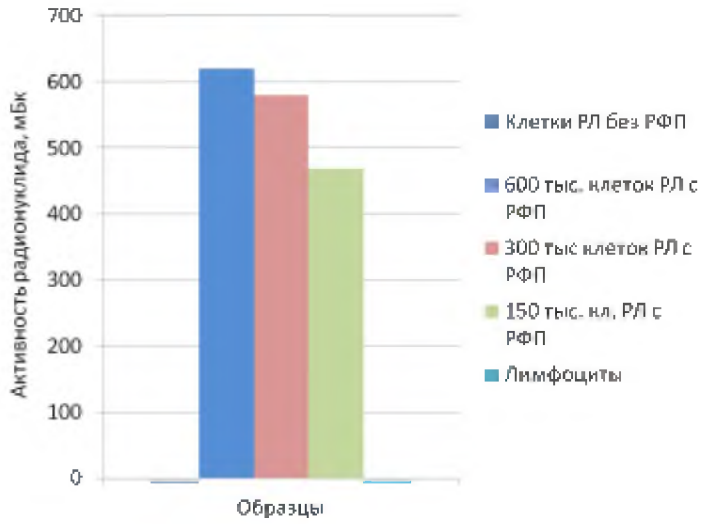


Рисунок 2 – Активность связанных с радиофармпрепаратом 11C-LC17 клеток рака легкого и лимфоцитов человека

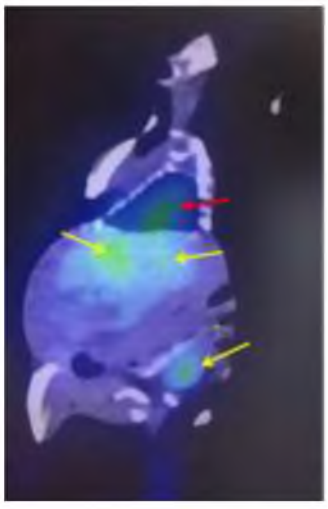


Рисунок 3 – ПЭТ/КТ визуализация рака легкого человека у иммуносупрессированных мышей на 15-ый день после трансплантации опухоли, красная стрелка указывает на опухоль в легких, желтые

соответсвуют неспецифическому накоплениею в печени и мочевом пузыре.

Полученные результаты подтверждают возможность использования радиофармпрепарата 11C-LC17 для визуализации рака легкого in vivo.

Благодарности. Синтез радиофарм-препарата на основе аптамера и ПЭТ/КТ визуализация финансировались Федеральным медико-биологическим агентством; пр.122041800132-2. Анализ свойств аптамера, разработка животной модели для рака легкого поддержано Министерством науки и высшего образования, проект FWES-2022-0005.

Литература

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
2. Пономарева А.А., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В., Чойнзонов Е.Л., Лактионов П.П., Власов В.В. Молекулярно-генетические маркеры в диагностике рака легкого. Молекулярная биология. 2011. 45(2):203-217.
3. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 38-42. – EDN VKGOJJ.
4. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.

5. Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. 2012. 12(4):278-87.
6. Lakhin A.V., Тарантул В.З., Генинг Л.В. Аптамеры: проблемы, пути их решения и перспективы. Acta Naturae. 2013. 5(4):34-43.
7. Zamay G.S., Kolovskaya O.S., Zamay T.N., Глазырин Ю.Е., Krat A.V., Zubkova O.A., Spivak E.A., Wehbe M.B., Gargaun A.A., Muharemagic D.A., Komarova M.A., Grigorieva V.L., Savchenko A.A., Modestov A.A., Berezovski M.V., Zamay A.S. Aptamers selected to postoperative lung adenocarcinoma detect circulating tumor cells in human blood // Molecular Therapy. - 2015. - №23. - P.1-11.
8. Shabalina A.V., Sharko D.O., Glazyrin Y.E., Bolshevich E.A., Dubinina O.V., Kim A.M., Veprintsev D.V., Lapin I.N., Zamay G.S., Krat A.V., Zamay S.S., Svetlichnyi V.A., Kichkailo A.S., Berezovski M.V. Development of electrochemical aptasensor for lung cancer diagnostics in human blood // Sensors. - 2021. - Vol.21, №23. - P.7851-7871.
9. Ozerskaya A.V., Zamay T.N., Kolovskaya O.S., Tokarev N.A., Belugin K.V., Chanchikova N.G., Badmaev O.N., Zamay G.S., Shchugoreva I.A., Moryachkov R.V., Zabluda V.N., Khorzhevskii V.A., Shepelevich N.V., Gappoev S.V., Karlova E.A., Saveleva A.S., Volzhentsev A.A., Blagodatova A.N., Lukyanenko K.A., Veprintsev D.V., Smolyarova T.E., Tomilin F.N., Zamay S.S., Silnikov V.N., Berezovski M.V., Kichkailo A.S. 11C-Radiolabeled Aptamer for Imaging of Tumor and Metastasis Using Positron Emission Tomography - Computed Tomography // Molecular Therapy - Nucleic Acids. - 2021. - Vol.26, P.1159-1172.

Куприянова М.В., Евдокимова Е.Ю., Евдокимова М.С.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ EU-TIRADS В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Введение. В настоящее время активно обсуждаются вопросы стандартизации ультразвуковых признаков узловых образований щитовидной железы, оценка риска их злокачественности с целью отбора для дальнейшей тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Актуальным является процесс улучшения воспроизводимости результатов УЗИ между специалистами и оптимизация работы системы «врач УЗД ↔ эндокринолог».

С внедрением системы стратификации рисков злокачественности (TIRADS) появилась возможность унифицированного подхода в оценке очаговой патологии щитовидной железы. Использование в диагностическом процессе системы TIRADS и Bethesda (морфологическая классификация биоптатов щитовидной железы) позволяет выделить группы онкологического риска и оптимизировать показания для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии.

Цель исследования. Оценка эффективности применения европейской системы TIRADS в диагностике злокачественных новообразований щитовидной железы.

Материалы и методы. В ходе исследования проанализированы результаты цитологического исследования и ультразвуковых критериев узловых образований у 99 больных КГБУЗ КОД с 2021 по 2022 год. Необходимо отметить, что ТАБ выполнялась в соответствии с клиническими рекомендациями по ДРЩЖ (критерии исключения: диаметр образований менее 1,0 см и образования более 1,0 см, имеющие УЗ-признаки, соответствующие категории TI-RADS 2). У 52 (52,5%) пациентов, направленных на проведение ТАБ, отсутствовала категория TIRADS. В группе больных с установленной категорией (n-47) получены следующие данные: TIRADS 3 (n-8), TI-RADS 4 (n-21), TI-RADS 5 (n-18).

Результаты и обсуждение. Согласно клиническим рекомендациям по дифференцированному раку щитовидной железы (2020) основная роль УЗИ при выявлении очаговых образований - уточнение показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии, навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфоузлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства. Подозрительными признаками рака щитовидной железы являются гипоэхогенная солидная структура, полицикличные дольчатые контуры, наличие микрокальцинатов (гиперэхогенные включения диаметром менее 1,0 мм) и вертикализация образования («выше/чем/шире»), что соответствует категории EU-TIRADS 5. Доброкачественные узлы щитовидной железы чаще всего имеют «губчатую» или анэхогенную структуру (EU-TIRADS 2), проведение ТАБ нецелесообразно.. Образования повышенной эхогенности/ изоэхогенной структуры (EU-TIRADS 3) и пониженной эхогенности (EU-TIRADS 4). относятся к среднему (2-4%) и низкому риску злокачественности (6-17%), что требует проведения ТАБ для исключения злокачественного процесса. Фартушный Э.Н. с соавторами установили высокую диагностическую точность на уровне 90–99% для доброкачественных образований ЩЖ (1 и 2-я категории EU-TIRADS), не требующих проведения биопсии, и 78–86% для узлов с высоким риском злокачественности (EU-TIRADS 4-5) при использовании нейронной сети как метода искусственного интеллекта для распознавания и классификации узлов ЩЖ в соответствии с категориями EU-TIRADS.

При анализе полученных результатов исследования папиллярный рак выявлен у 9 (17,3%) человек в группе без TIRADS. У больных с категорией EU-TIRADS 4 (n-21) ЗНО выявлены в 13 (56,5%) случаях, фолликулярные опухоли составили 34,7% (n-8). Наибольшее количество совпадений результатов цитологического и ультразвукового исследований наблюдалось у 18 пациентов с категорией EU-TIRADS 5, где в 83,3%

случаев (n-15) был диагностирован папиллярный рак ЩЖ. По итогам полученного исследования чувствительность метода УЗИ с использованием категории TIRADS в диагностике ЗНО щитовидной железы составила 95,0%, специфичность 80,0%, точность 89,3%.

Выводы. Таким образом, междисциплинарный подход в оценке изменений щитовидной железы при подозрении на ЗНО и активное внедрение TI-RADS в клиническую практику позволит клиницистам оптимизировать тактику лечения у больных с узловой патологией и снизить количество неоправданных биопсий, сведя к минимуму число малоинформативных цитологических результатов.

Литература

1. Борсуков А.В. Анализ американской и европейской версии TI-RADS-2017: возможности воспроизводимости в кабинете ультразвуковой диагностики // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 25–28. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16388.
2. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017 Sep;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
3. Щеголев А.А., Ларин А.А., Слободяник А.С., Светлов Е.В., Шафигуллин Р.Р. Сопоставление результатов пункционных биопсий узлов щитовидной железы и ультразвуковой стратификации рисков рака щитовидной железы по системе TIRADS с результатами гистологического исследования. Медицинский Совет. 2022;(14):114-119. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-114-119.
4. Фартушный Э.Н., Сыч Ю.П., Фартушный И.Э., Кошечкин К.А., Лебедев Г.С. Стратификация узловых образований щитовидной железы по категориям Eu-TIRADS с использованием трансферного

обучения свёрточных нейронных сетей. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2022;18(2):17-26. https://doi.org/10.14341/ket12724.

5. Фисенко Е.П., Сенча А.Н., Катрич А.Н., Сыч Ю.П., Цветкова Н.В., Борсуков А.В., Костромина Е.В. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №2. – С. 55-63. doi: https://doi.org/10.14341/ket10115.

Литвинова С.П., Жестовская С.И., Куприянова М.В., Колегов И.Ю., Вязьмин В.В., Колтунов М.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск

Введение. В онкологической практике отдаленные метастазы могут возникать в мягких тканях, при этом у пациентов при злокачественном заболевании возможно наличие и таких образований как липомы, фибромы, олеонекроз и другие доброкачественные изменения. В дифференциальной диагностике пальпируемых опухолей мягких тканей применяется ультразвуковое исследование (УЗИ). В данной статье приводится клинический случай ультразвуковой картины метастатического поражения костей черепа с интракраниальным компонентом при исследовании мягких тканей лобной области.

При ультразвуковом исследовании лобной области с целью точной дифференциации структур рекомендовано использование

высокочастотных датчиков 15-24 МГц (рисунок 1). В связи с тем, что ультразвуковая волна не распространяется в костной ткани, ультразвуковое исследование позволяет оценить только контур костной пластины.

Клинический случай. В краевой клинический онкологический диспансер обратилась пациентка с жалобами на наличие безболезненного образования в лобной области, которое обнаружила самостоятельно около трех месяцев назад. В анамнезе у пациентки рак левой молочной железы IIa stadia T1cN1M0 (инвазивный неспецифический рак 2й степени злокачественности, люминальный В (HER2 отрицательный) подтип). В 2020 году проведено комбинированное лечение: радикальная мастэктомия слева, послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии, назначена гормонотерапия.

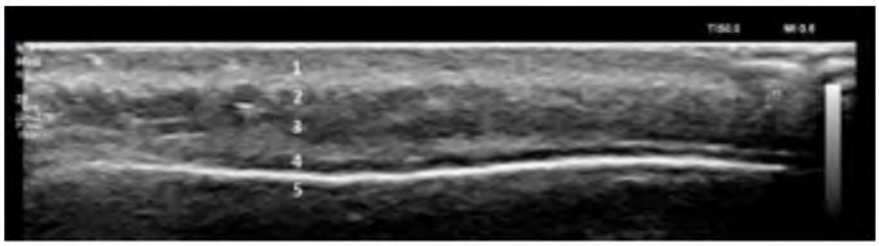


Рисунок 1. Эхограмма лобной области с частотой исследования 18Мгц. В-режим. (1) кожа, (2) подкожно-жировая клетчатка, (3) лобная мышца, (4) подапоневротическая клетчатка, (5) лобная кость.

Учитывая жалобы пациентки на образование лобной области проведено ультразвуковое исследование. По результатам сканирования в В-режиме в проекции опухолевидного образования лба отмечается четкая дифференцировка кожи, подкожно-жировой клетчатки и лобной мышцы. В лобной кости выявлено не менее пяти гипоэхогенных образований, с гиперэхогеными хаотично расположенными включениями в структуре, с четкими неровными контурами, деструкцией лобной кости, размерами от 1,0см до 3,5см в диаметре, толщиной до 1,7см, с тенденцией к слиянию (Рисунок 2).

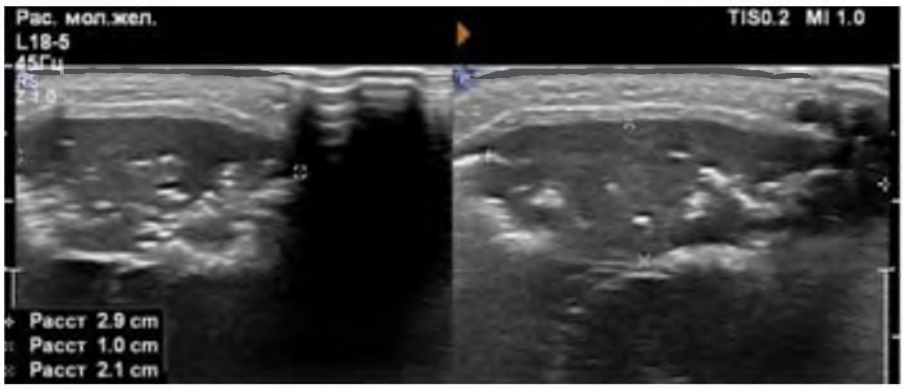


Рисунок 2. Эхограмма лобной области. В-режим. Отсутсвие визуализации гиперэхогенного контура лобной кости, за счет дефекта в виде гипоэхогенного гетерогенного образования размерами 2,9х1,0х2,1см.

Выявленные образования, за счет деструкции костной пластины, явились акустическим окном для фрагментарной визуализации структур головного мозга. Слева в лобной доли визуализируется зона повышенной эхогенности с четкими крупнолобулярными контурами, исходящая из образования лобной кости (Рисунок 3А), при ЦДК отмечается интранодулярный кровоток (Рисунок 3Б).

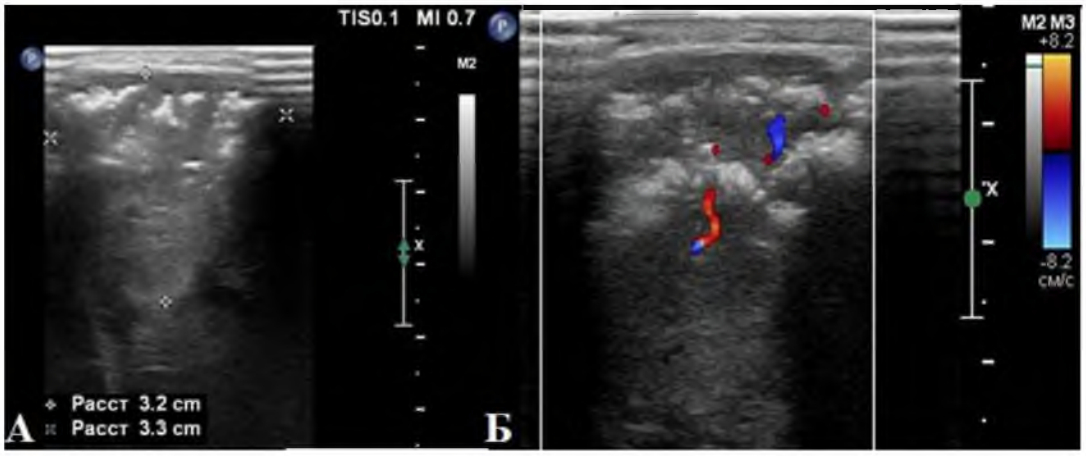


Рисунок 3. Эхограмма образования лобной кости с распространением в лобную долю головного мозга. А. В-режим. Б. Режим ЦДК.

Ультразвуковая картина изменений в лобной кости характерна для метастазов, учитывая анамнез пациентки образование головного мозга также расценено как возможное вторичное поражение.

Пациентке проведено дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением Гадобутролом и

сцинтиграфии костей скелета с радиофармпрепаратом (РФП) Пирфотех 99mTc.

По данным магнитно-резонансной томографии в лобной и теменных костях определяется инфильтративное образование, максимальными размерами до 13,9х4,2 см с наличием интракраниального компонента, размерами до 3,0х3,1 см, с зоной перифокального отёка, распространяющегося в лобные доли, интенсивно накапливающее контрастный препарат. В теменных долях определяются гиперваскулярные очаговые образования размерами до 1,0 см. Мозговые оболочки в зоне поражения утолщены, интенсивно накапливают контрастный препарат (Рисунок 4).

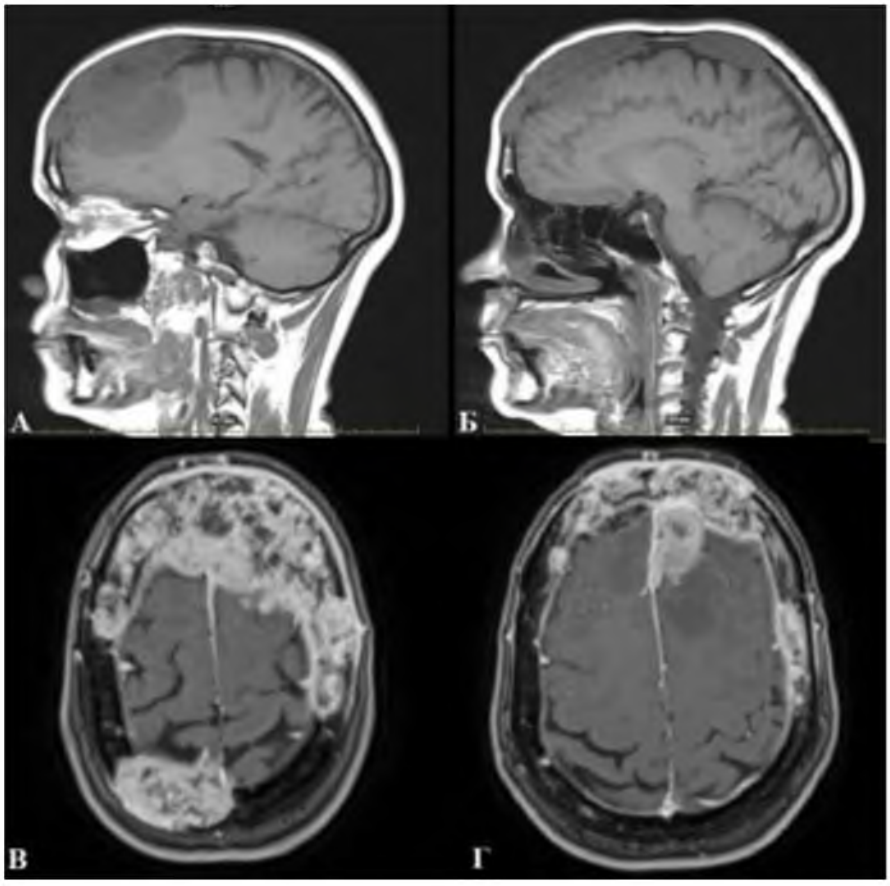


Рисунок 4. МР- картина метастазов в кости черепа с интракраниальным компонентом, признаки лептоменингиального канцероматоза. А, Б – Корональная проекция. В, Г – Аксиальная проекция.

При сцинтиграфии скелета определяется гиперфиксация РФП в области костей свода черепа с обеих сторон, других очагов и участков гиперфиксации препарата в костной системе не визуализируется (Рисунок 5).

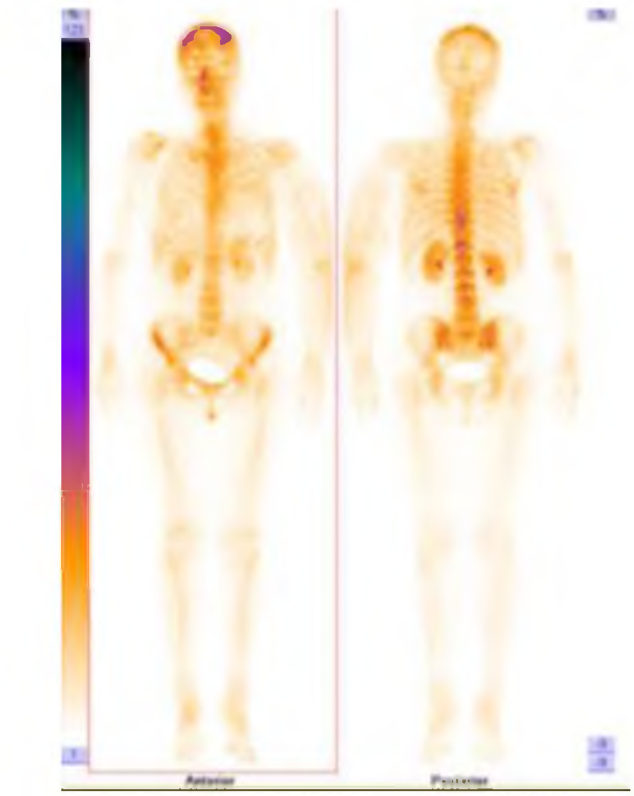


Рисунок 5. Сцинтиграфия скелета планарная в режиме «Whole body» в вентральной и дорзальной проекциях.

На серии КТ срезов костей черепа определяется субтотальное поражение лобной кости, поражение теменных костей с обеих сторон в виде разнокалиберных участков литической деструкции, с наличием замещающих мягкотканных компонентов, что соответствует участкам гиперфиксации РФП по данным остеосцинтиграфии.

Пациентке проведена операция по удалению интракраниального компонента опухоли в КГБУЗ «Краевая клиническая больница», метастатическое поражение головного мозга и костей черепа подтверждено гистологически.

Заключение. Литическая деструкция костей черепа с наличием замещающего мягкотканного компонента позволило при ультразвуковом

исследовании выявить изменения головного мозга и предположить метастатический характер поражения.

Литвиновская О.П., Лаптев А.А, Еремеева О.Г., Говорушкина Ю.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КАТЕТЕРОВ (PICC) В КГБУЗ «ККККОД ИМ.А.И. КРЫЖАНОВСКОГО»

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

В современном аспекте лечения онкологических заболеваний преобладает комплексный подход, сочетающий в себе химио-лучевую терапию и оперативное лечение. Многие из препаратов используемых в настоящее время, требуют доступа к магистральной вене, ввиду высокой степени агрессивного воздействия на интиму венозной системы. Учитывая так же необходимость неоднократной курсовой терапии, возникает потребность в выборе варианта постоянного венозного доступа. На это влияют: длительность лечения, его кратность, регулярность, особенности требований по уходу за системой, комфорт и безопасность при использовании. Немаловажное значение так же имеют: физические свойства препарата, предполагаемый объем и скорость введения, риски развития осложнений со стороны сосудистой системы и степень повреждающего воздействия на венозную стенку.

В нашем диспансере с 2009 года активно внедрена методика имплантации порт-систем, что позволило достигнуть значимых результатов в вышеперечисленных требованиях.

С 2019г в качестве альтернативной методики обеспечения постоянного венозного доступа для химиотерапевтических больных, в нашем учреждении используется установка периферически

имплантируемых центральных венозных катетеров (PICC- Peripherally Inserted Central Catheter).

PICC-катетеры впервые были предложены в 1973–1975 годах (Shaw J.C.L.et al.) как альтернатива центральным венозным катетерам, вводимым непосредственно в подключичную, яремную или бедренную вену. Широкое распространение в нашей стране они получили в 90-е годы XX в., надежно зарекомендовали себя как один из вариантов центрального венозного доступа, рассчитанный на использование сроком от 3 месяцев до 1 года. PICC обеспечивают возможность частого применения в стационаре, а также периодическое использование в амбулаторных условиях, быструю и безопасную процедуру имплантации, удобство и комфорт для пациента.

PICC –line представляет из себя силиконовую или полиуретановую трубку длиной 45–65 см, диаметром 3–7 Fr, содержащую от 1 до 3 изолированных просвета. Дистальный конец катетера может быть открытым или иметь трехходовой клапан GROSHONG, который минимизирует риск рефлюкса крови и тромбообразования. На проксимальном конце PICC имеет коннектор Люэра, универсальный для присоединения любой инфузионной системы.

ПИЦВК устанавливается пункционным методом по Сельдингеру через медиальную либо латеральную подкожную вену руки. Своим дистальным концом катетер должен достигать места впадения верхней полой вены в правое предсердие. Такое расположение позволяет противоопухолевому препарату максимально быстро смешиваться с венозной кровью, предупрежда раздражающее воздействие на сосудистую стенку.

Процедура имплантации осуществляется специально обученным врачом, в сопровождении операционной медсестры, в условиях стерильной операционной под контролем УЗ навигации и занимает порядка 10–30 мин. Обязательно выполняется УЗИ ангиоархитектоники венозного русла

верхних конечностей, для определения стороны и места пункции. Катетер заводится по методике Сельдингера, и располагается в верхней полой вене, над входом в правой предсердие.

Наружный конец катетера фиксируется к коже, использование атравматичной (бесшовной) фиксации более предпочтительно, с точки зрения снижения риска местного инфицирования. Осуществляют контроль гемостаза, накладывают асептическую повязку.

Перед и после использованием в нашем диспансере обязательно осуществляется промывание PICC стерильным физиологическим раствором, объемом не менее 10-20мл. Кроме того, нашим пациентам доступно профилактическое промывание системы по мере необходимости, замена кожных фиксаторов, смена повязок в амбулаторных условиях.

Основными показаниями к установке ПИЦВК служат внутривенная системная химиотерапия (сроком не более 1 года), необходимость в длительном парентеральном питании, продолжительная инфузионная антибактериальная терапия и частые гемотрансфузии.

Среди противопоказаний к имплантации выделяются клинически значимые нарушения гемостаза, индивидуальные аллергические реакции на материал, из которого изготовлен катетер, предстоящее проведение лучевой терапии на область расположения катетера, сепсис, синдром сдавления верхней полой вены, тромбоз или окклюзия магистральных вен системы верхней полой вены, инфекционные или инфильтративные процессы в месте предполагаемой пункции.

В нашем диспансере с 2019года по настоящий момент произведена имплантация 552 систем. Из них: 24 в 2019г., 67 в 2020г., 204 в 2021г., 202 в 2022г, 55 за период с 01.01.2023 по 01.05.2023г

Все установки протекали без развития интраоперационных осложнений, по стандартным алгоритмам.

Среди причин удаления имплантированной системы мы выделили окончание терапии, окклюзию тромботической этиологии, повреждение

внешней части катетера без возможности смены поврежденной части. У незначительной части пациентов потребовалась замена на ПОРТ-систему в связи с изменениями в количестве назначаемых курсах химиотерапии.

Согласно проведенным опросам среди пациентов, которым был установлен ПИЦВК, получена информация о высокой степени комфорта и удобства в быту. Больные продолжают вести активный образ жизни, без существенных ограничений.

Принимая во внимание все вышеуказанные положительные аспекты, можно с уверенностью утверждать, что установка PICC позволяет комфортно и безопасно проводить необходимое лечение и диагностику заболеваний, избегая большого количества потенциальных осложнений.

Литература

1. Ng P. K., Ault M. J., Maldonado L. S. Peripherally inserted central catheters in the intensive care unit // J. Intensive Care Med. - 1996. - 11: 49-54.
2. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы Л.В. Цепенщиков, В.К. Лядов Клиническая онкогематология , том 7, №2, 2014г.
3. McGee, William et al. “Точное размещение кончика центрального венозного катетера. Проспективное рандомизированное

многоцентрованное исследование". Critical Care Medicine, 1993. Vol. 21, No. 8: 1118-1123

4. «Выбор повязок на рану входного отверстия венозного катетера для профилактики катетер-ассоциированной инфекции кровообращения.» Д.Ш. Биккулова, Д. Т. Джандарова, Д.В. Литвинов. «Вестник интенсивной терапии» № 3, 2014

Мартынова Е.С., Анжиганова Ю.В., Семенов Э.В.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И НАЧАЛЬНЫЙ РАК ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Актуальность. Рак тела матки - злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия) и наряду с опухолями молочной железы и яичников, относится к группе гормонозависимых опухолей женской репродуктивной системы. В течение последних 20 лет в большинстве экономически развитых странах Мира отмечается постепенное, но неуклонное повышение заболеваемости раком этих локализаций. Практически во всем мире рак тела матки является первой по распространенности локализаций среди опухолей женских гениталий. Такая тенденция может объясняться не только увеличением средней продолжительности жизни, а в первую очередь связана нарастанием «болезней цивилизации» таких как ановуляция, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, миома матки и генитальный эндометриоз.

Ежегодно в мире злокачественные новообразования диагностируются у 8,75 млн женщин из более 1,085 млн. случаев приходится на долю рака женских половых органов. Расчетный стандартизированный показатель заболеваемости раком тела матки в Мире составляет 8.7 тем самым занимает 6 место в структуре всех злокачественных новообразований у женщин и на 3 месте в структуре злокачественных новообразований репродуктивной системы. Показатель смертности от РТМ в мире составляет 1.8 и состоит на 13 месте в структуре смертности от всех ЗНО у женщин. Следует отметить, что существуют различия по распространенности РТМ: у женщин западных стран данный показатель выше по сравнению с восточными. За 2020 год в Российской Федерации зарегистрировано 299 967 новых случаев выявления ЗНО у женщин, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,9%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2% всех злокачественных новообразований у женщин. Среди злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы рак тела матки стоит на 2-м месте, уступая раку молочной железы (20,9%), тем самым в целом отражает эпидемиологическую ситуацию в мире. Расчетный стандартизированный показатель заболеваемости раком тела матки за 2020г составил 19.7, а показатель смертности 3,9 на 100 тысяч населения. За десятилетний промежуток времени наблюдается неуклонный рост заболеваемости РТМ, при относительной стабильности показателей заболеваемости раком шейки матки и раком яичников. Наиболее часто рак эндометрия встречался у пациенток 50-69 лет, однако около 25% всех случаев РТМ встречаются у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста.

У пациенток в РФ в возрасте от 15 до 45 лет впервые был диагностирован рак эндометрия у 1189 («грубый» показатель 20,93) женщин за 2020 год. Рост заболеваемости среди пациенток молодого

возраста является особенно тревожным фактом, негативно влияющим на репродуктивную функцию и снижение естественного прироста населения. Эпидемиологическая ситуация заболеваемости РТМ В Сибирском федеральном округе (СФО): Лидирующую позицию по заболеваемости занимает Красноярский край, на 2 и 3 месте Новосибирская и Кемеровская области соответственно. Так в Красноярском крае за 2020 год выявлен 461 случай заболевания раком эндометрия (17,13 РСП). Смертность от Рака эндометрия в СФО за 2020 год составила 4,44 на 100 тысяч населения, Красноярский край и Кемеровская область определяют лидирующие позиции с показателем смертности 5,25%ооо. Ранняя выявлемость РТМ в Красноярском крае составляет 84,8% из них 63,7% - 1 стадия, 21,1% - 2 стадия, что в целом отражает показатель на уровне РФ – 84,6%.

По данным литературных источников установлено, что эта локализация злокачественного новообразования в 69,2% случаев развивается на фоне эндокринно-метаболических нарушений, таких как ожирение и сахарного диабета, а также гирсутизма, гипертонической болезни, гипотиреоза и других заболеваний. У половины пациенток имеются расстройства репродуктивной функции, проявляющиеся первичным либо вторичным бесплодием, когда наступившая беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем, или эктопической локализацией беременности. У трети молодых больных РЭ обнаруживается миома матки либо генитальный эндометриоз. Практически у каждой второй пациентки больной РТМ молодого возраста гормональные нарушения начинаются с периода менархе. Они проявляются поздним началом месячных (14–16 лет), протекающих 3–5 лет без особенностей, а далее сменяющихся аменореей либо опсоменореей, которые продолжаются 3–5 месяцев и, как правило, переходят в меноррагию либо менометроррагию. Как правило менструальный цикл таким пациентка нормализуют с помощью гормональных средств, но устойчивого равновесия в овариально-менструальной функции не

наступает, так как основная проблема не остается решенной. Наряду с вышеперечисленными факторами риска важным является Синдром поликистозных яичников (Штейна — Левенталя) который также проявляется с периода менархе. По данным литературного обзора проведенных исследований установлено, что у молодых больных (до 45 лет) сочетание РТМ и синдрома Штейна — Левенталя отмечается более чем в 30% случаев. Длительность расстройств функции яичников от момента их проявления до диагностирования РТМ варьируется от 3 до 15 лет. Все вышеперечисленные факторы риска патогенетически обуславливают развитие предраковых заболеваний и рака эндометрия за счет гиперэстрогенных состояний и прогестероновой недостаточности.

У молодых пациенток с предраковыми заболеваниями эндометрия, такими как аденоматозная гиперплазия эндометрия и начальным (неинвазивным) высокодифференцированным раком тела матки рекомендуется гормональное лечение с сохранением фертильности. Применение гормональной терапии целесообразно проводить в медицинских организациях, имеющих опыт такого лечения. Итак, согласно клиническим рекомендациям, «Рак тела матки и саркомы матки» Министерства Здравоохранения РФ в качестве гормональной терапии рекомендовано применять внутриматочную спираль с левоноргестрелом в комбинации с препаратами из группы аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона или медроксипрогестерон в дозировке 400–600 мг/сутки на срок не менее 6 месяцев. Для оценки эффективности лечения рекомендуется проведение гистологического исследования эндометрия каждые 3 месяца. Через 6 месяцев после начала гормонотерапии выполняют гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. При отсутствии полного ответа через 6–12 месяцев от начала гормонотерапии показано хирургическое лечение. При достижении полного ответа рекомендуется реализация репродуктивной функции в

кратчайшие сроки, возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий.

За период с 2019 по 2021 год впервые выявлена аденоматозная гиперплазия эндометрия у пациенток репродуктивного возраста до 40 лет у 119 пациенток, диагноз рак эндометрия in situ у 6 пациенток, начальный неинвазивный высокодифференцированный рак эндометрия у 14 женщин. Из них оперативному лечению было подвергнуто 17 пациенток с аденоматозной гиперплазией эндометрия, 4 пациентки с раком эндометрия in situ были прооперированы после проведенной гормональной терапии, с диагнозом рак тела матки 9 пациенток предпочли органоуносящие операции с сохранением яичников, 2 пациентки получали гормональную терапию с динамическим контролем без полного ответа на терапию и в последствии были прооперированы. По решению врачебной комиссии на этапе амбулаторного звена в поликлинике КККОД гормональную терапию получали 106 пациенток с предраковыми заболеваниями эндометрия, 4 пациентки с высокодифференцированным раком тела матки. Наблюдение за пациентками осуществлялось согласно клиническим рекомендациям РФ. Таким образом полный ответ на гормональную терапию был достигнут у 110 пациенток.

Заключение. Предраковые заболевания эндометрия и рак эндометрия занимают лидирующие позиции по онкопатологии среди репродуктивной системы в том числе у молодых женщин. В связи с этим необходим принцип формирования групп риска по развитию рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста, учитывая эти данные активное ведение пациенток в условиях первичного амбулаторного звена и женских консультациях. В настоящее время значимым является наличие возможности проведения гормональной терапии, при своевременном направлении пациенток к онкологу достигнута высокая эффективность данного метода у пациенток с предраковыми заболеваниями и раком

эндометрия, что позволяет сохранить фертильность и реализовать репродуктивные планы.

Литература

1. Амирасланов А.Т.О., Сафарова С.И.К. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия // Вестник современной клинической медицины. 2019. №2.
2. Балтрукова А.Н., Берштейн Л.М., Берлев И.В. Сдвиги в менструальной и репродуктивной функции у больных раком эндометрия за последние 50 лет // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2016. №4.
3. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р.О., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток // Consilium Medicum. 2019. №6.
4. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Сибирский онкологический журнал. 2019. №6.
5. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
6. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) /— Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
8. Павловская М.А., Гутикова Л.В. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: иммуноморфологические особенности патологии // Медицинские новости. 2015. №5 (248).
9. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Брехова И.С., Букреев А.В. Поиск возможностей проведения органосохраняющих мероприятий в лечении начального рака эндометрия // Вестник ХГУ им. Н.Ф. Катанова. 2014. №8.
10. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Комбинированная гормонотерапия агонистами гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: проспективное пилотное исследование // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №3
11. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58-63. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63. – EDN UBJKSU.

Милеева И.В., Дмитриева Е.В.

НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ, МНОГОЦЕНТРОВОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СЕРОЗНЫМ ИЛИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ БРЮШИНЫ И РАКОМ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ NGS-ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA 1,2 . МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ГЕНОМНУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ (HRD)

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

На базе отделения онкогинекологии КГБУЗ КККОД им. А.И.Крыжановского в 2021-2022 годах проведено ряд исследований. В период с 11.10.2021 по 05.03.2022 проходило неинтервенционное, многоцентровое одномоментное исследование для определения распространенности дефицита гомологичной рекомбинации у пациенток с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, первичным раком брюшины и раком маточной трубы высокой степени злокачественности. С 19.07.2022 по 21.11.2022 проходили исследования: молекулярно-генетический анализ NGS- исследование методом секвенирования на мутации генов BRCA 1,2 и молекулярно-генетическое исследование на геномную нестабильность (HRD

Первичная конечная точка. Оценить общую распространенность HRD у пациенток с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, первичным раком брюшины и/или раком маточных труб (III или IV стадии)

Вторичные конечные точки

- Определить региональную распространенность HRD в популяциях пациенток из разных географических регионов (стран)
- Определить распространенность мутаций в генах BRCA1/2 в клетках опухоли в популяциях пациенток из разных географических регионов (стран)
- Определить распространенность геномной нестабильности в популяциях пациенток из разных географических регионов (стран)

- Идентифицировать факторы риска, связанные с HRD-положительным статусом и мутациями в генах BRCA1/2 в клетках опухоли

Для включения пациенток в исследование необходимо соблюсти определенные критерии включения и исключения.

Критерии включения

Пациентки в возрасте ≥ 18 лет или пациентки, которые достигли совершеннолетия согласно требованиям местного законодательства

Возможность и желание предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании

Пациентки с впервые выявленным (в течение 120 дней до включения в исследование) и гистологически подтвержденным серозным или эндометриоидным раком яичников высокой степени злокачественности (стадии III или IV по классификации FIGO, Prat J, 2014 г.), включая первичный рак брюшины и/или рак фаллопиевых труб

Пациентки с доступным гистологическим заключением и архивными FFPE-образцами опухолевой ткани, которые были получены в течение 120 дней до включения в исследование

Критерии исключения

Пациенты с муцинозной светлоклеточной недифференцированной карциномой или злокачественной опухолью Бреннера

Пациенты с любыми диагностированными тяжелыми острыми или хроническими заболеваниями или психическими нарушениями, которые могут повысить риск, связанный с участием в исследовании, или могут повлиять на интерпретацию результатов исследования, а также пациенты, которые, по мнению исследователя, не подходят для участия в данном исследовании.

Также имелись определенные требования к образцам материала, отправляемого на исследование, а именно:

Для отправки на молекулярно-генетический анализ необходимы 1 парафиновый блок с опухолевой тканью (содержание опухолевых клеток в нем должно быть не менее 40 %) и стекло-отпечаток (микропрепарат) к нему.

Условия подготовки образца, пригодного для молекулярно-генетического тестирования:

Время «тепловой ишемии» не более 1 часа.

Фиксация свежим 10% забуференным раствором формалина, не более 24 часов.

Время фиксации зависит от размеров образцов (кусочки операционного материала, стандартный размер 3-5*10*10 мм фиксируются 12- 24 часа, минимальное время фиксации для кусочка толщиной 3 мм- 6 часов, биоптаты фиксируются не дольше 6-8 часов)

В исследованиях приняли участие 52 женщины в возрастном диапазоне от 30 лет до 82 года. Из них 51 женщина с впервые выявленным серозным раком яичников высокой степени злокачественности и 1 женщина с впервые выявленным серозным раком маточной трубы высокой степени злокачественности.

При неинтервенционном, многоцентровом одномоментном исследовании для определения распространенности дефицита гомологичной рекомбинации у пациенток с впервые выявленным серозным или эндометриоидным раком яичников, первичным раком брюшины и раком маточной трубы высокой степени злокачественности всего в 65,7 % случаев (19 женщин) выявлено положительных различных вариаций геномных нестабильностей GSS (GIS) с BRCA- мутациями, а именно:

Показатель геномной нестабильности, GSS (GIS), Статус HRD (положительный) - 34,4 %

Показатель геномной нестабильности, GSS (GIS), Статус HRD (положительный), BRCA 1,2 - 12,5 %

Статус HRD (положительный), BRCA 1,2 - 9,4 %

Статус HRD (отрицательный), BRCA 1,2 - 3,1 %

У 2 женщин (6,3 %) в ходе тестирования на геномную нестабильность произошла дегенерация ДНК.

В 34,3 % случаев (13 женщин) отрицательный результат тестирования

При молекулярно-генетическом исследовании на геномную нестабильность (HRD) в 33,3% (4 женщин) выявлен положительный результат .

В 58,4 % (7 женщин) – отрицательный результат, и 8,3 % (1 женщина) анализ провести не удалось в виду недостаточного количества опухолевых клеток в предоставленном материале.

При молекулярно-генетическом анализе NGS- исследование методом секвенирования на мутации генов BRCA 1,2 у 37,5 % (3 женщины) определено наличие мутации, в 62,5 % мутации генов BRCA 1,2 не выявлены.

Результаты, полученные в ходе исследований МГТ, предоставляют дополнительные возможности применения поддерживающей терапии PARP-ингибиторами для пациенток с впервые выявленным раком яичников с мутацией в генах BRCA 1/2, а также предполагают возможность долгосрочной ремиссии или даже излечения для некоторых пациенток.

Милеева И.В., Сычев А.В., Букреев А.В., Вааг О.А,. Аксютенко Ю.М., Дмитриева Е.В.

ОПЫТ АПРОБАЦИИ ДВУХ МЕТОДИК БСЛУ В ПРАКТИКЕ ОТДЕЛЕНИЯ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

В последние годы продолжается рост заболеваемости ЗНО женской репродуктивной системы. Согласно действующим клиническим рекомендациям прогноз заболевания определяется состоянием регионарных лимфоузлов. Для оценки их статуса, стадирования опухолевого процесса и определения послеоперационной тактики применяется лимфаденэктомия (ЛАЭ) с последующим гистологическим исследованием.

В то же время удаление тазовых и парааортальных лимфоузлов сопровождается рядом осложнений и снижением качества жизни. Наглядным примером можно считать пациенток из группы низкого риска. Согласно имеющимся литературным данным вероятность обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах у таких пациенток составляет менее 5%, и операция не увеличивает выживаемость. В частности, в исследовании MRC ASTEC показатели общей выживаемости в группах больных с ЛАЭ и без ЛАЭ практически не различались. При этом после операции часто наблюдаются осложнения: лимфедема, клинически значимые лимфатические кисты, требующие последующего дренирования, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, кишечная непроходимость, более высокая кровопотеря. Следовательно, тазовая ЛАЭ в данной ситуации несет больше вреда, чем пользы, и может быть заменена биопсией сторожевых лимфоузлов (СЛУ), которая менее травматична, но позволяет с достаточной точностью определить стадию опухолевого процесса и не влечет выраженных осложнений. Кроме того, исследования последних лет продемонстрировали целесообразность выполнения биопсии СЛУ перед принятием решения о ЛАЭ.

Существуют различные варианты детекции СЛУ, который является первым коллектором на пути лимфооттока. Гистологическое исследование полученного материала позволяет судить о распространенности опухолевого процесса, выделять микрометастазы и определять тактику лечения. Данный диагностический метод может быть применен в отношении всех пациенток с I и II стадией рака тела матки с высоким и низким риском лимфогенного метастазирования.

В условиях онкогинекологического отделения ККОД им А.И. Крыжановского апробированы две методики биопсии СЛУ при ЗНО женской репродуктивной системы: раке тела матки, раке шейки матки и раке вульвы. Первая методика предусматривала введение флуоресцентного маркера индоцианинового зеленого (ICG) в ткань шейки матки. Вторая

методика основывалась на обнаружении предварительно введенных радиоактивных коллоидных частиц при помощи сцинтиграфии и интраоперационного датчика.

Всего прооперировано 15 пациенток: 7 с ЗНО тела матки, 6 с ЗНО шейки матки, 2 с ЗНО вульвы. Биопсия СЛУ завершена удачно в 13 из 15 случаев. В одном случае не представлялось возможным идентифицировать лимфоузлы в связи с тотальным «свечением» всей зоны после введения индоцианинового зеленого. Во втором случае не выявлен СЛУ при сцинтиграфии, предположительно в связи с техническими погрешностями.

Во всех случаях при гистологическом исследовании СЛУ метастазов не обнаружено, что подтверждалось по плановой гистологии после ЛАЭ.

Таким образом, с целью уменьшения интра- и послеоперационных осложнений для стадирования новообразования и определения тактики послеоперационного ведения больных целесообразно применение обеих методик биопсии СЛУ в практике отделения онкогинекологии.

Митрофанова В.В., Степанов Н.А., Стоян Д.А., Лещёва О.С., Кутлуахметова Г.Р., Кондаков И.А., Батухтина Ю.В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ (ВБП) У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА РАННЕЙ СТАДИИ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одной из распространенных онкогематологических патологий, которая достаточно благодарна в плане лечения и благоприятна в прогнозе. Это заболевание

поражает, в основном, молодое население (16-35 лет), что придает особое, социально-экономическое значение вопросу лечения данной нозологии.

Стандартом лечения ранних стадий ЛХ считается комбинированный подход, заключающийся в применении лекарственной терапии с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). Современная радиотерапия является краеугольным камнем, одной гранью которого остаются лучевые осложнения, несущие такие последствия как ишемическая болезнь сердца, подавление кроветворения в костном мозге, бесплодие, дерматит, алопеция и т.д., что пагубно влияет на общий статус пациента и качество жизни. Согласно результатам исследований H10F/H10U и RAPID, 1-летняя ВБП у пациентов, в лечении которых использовалась полихимиотерапия (ПХТ) по схеме ABVD с последующей ДЛТ, в сравнении с группой, получавшей лишь лучевое лечение, составила 100% против 93% в пользу комбинированного метода. Интересно, что в рандомизированных исследованиях GHSG HD7 - HD15 (медиана наблюдения 9,2 года) смерть наступила у 43 пациентов (9,1%). Однако лишь в 10 случаях смерть была связана с ЛХ, в то время как причиной остальных исходов являлись осложнения лечения, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы, легких, возникновением вторичных опухолей. Поэтому важно иметь объективные данные, отражающие эффективность ДЛТ для улучшения качества персонализированного подхода в лечении онкологических пациентов.

Цель. Сравнить двухлетнюю ВБП у двух групп пациентов, страдающих ЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом: у первой группы использовалась ПХТ с последующей консолидирующей ДЛТ, а в случае второй группы было проведено только лекарственное лечение.

Материалы и методы. Лечение и обследование больных, принимавших участие в исследовании, было проведено на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в период с 2018 по 2021 год. Для лечения отобранных

пациентов использовалась стандартные схемы ПХТ – ABVD и BEACOPP-esc. Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 62 больных лимфомой Ходжкина (I-II st.) в возрасте от 19 до 84 лет (медиана возраста – 37,5 лет).

Статистический анализ полученных результатов был осуществлен с помощью IBM SPSS Statistics 23. Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Майера. Уровень значимости различий был равен 0,05.

Результаты. В группе пациентов, где использовалась только ПХТ, двухлетняя ВБП составила 61,3±7,4%, а у пациентов, получавших лучевое лечение после ПХТ, 2-летняя ВБП составила 94,4±5,4%.

Двухлетняя ВБП в группе пациентов, у которых были поражены лимфатические узлы средостения и которые получали только полихимиотерапию, составила 60,5±9,3%, в то время как у пациентов с аналогичной локализацией ЛХ, которым была назначена консолидирующая радиотерапия после ПХТ, двухлетняя выживаемость составила 100%.

Консолидирующая радиотерапия статистически значимо улучшила показатели выживаемости не только в целом (P=0.031), но и в подгруппе пациентов с пораженным средостением (P=0.022).

Выводы. Полученные результаты в ходе статистического анализа оставляют открытым вопрос эффективности консолидирующей лучевой терапии в лечении ЛХ ранней стадии, благоприятного прогноза. Несмотря на то, что различия в полученных ВБП являются статистически значимыми, p-value остается близок к значению 0,05. Такой результат связан с недостаточным количеством пациентов, что ставит перед нами необходимость дальнейшей работы по внесению и обработке новых данных для получения объективной оценки эффективности применения ДЛТ в лимфомы Ходжкина.

Литература

1. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010-2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64-67. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-64-67. – EDN PNFFHW.
2. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Ю.В., Куртасова Л.М., Скопин П.И., Ивашин А.А. Возможность управления показателями клеточного иммунитета у больных раком мочевого пузыря на фоне радиотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 44-48. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-44-48. – EDN HJICKX.
3. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. 2008. № 5. С. 73-80. – EDN JPJQDH.
4. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.

Мошев А.В., Зыкова У.В.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Больница КНЦ, г. Красноярск

Введение. Почечно-клеточный рак (ПКР) относится к наиболее распространенным онкоурологическим злокачественным новообразованиям (ЗНО). По темпам прироста за последние годы он устойчиво занимает одно из ведущих мест.

Несмотря на существование различных взглядов на роль иммунной системы в патогенезе ЗНО, следует признать, что основную роль канцерогенезе играют клетки иммунной системы. При этом основным структурно-функциональным элементом иммунной системы являются лимфоциты. В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их внутриклеточные метаболические реакции.

Цель исследования: изучение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных ПКР в зависимости от периода заболевания и клинико-морфологических показателей.

Материалы и методы. Проведение наблюдения за 202 пациентами с ПКР в период до и после хирургического лечения осуществлялось на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И.Крыжановского». средний возраст пациентов составил 56,96±0,51 лет. Стадию заболевания оценивали в соответствии с классификацией TNM, гистологический вариант опухоли – в соответствии с классификацией ВОЗ, микроваскулярную ангиолимфатическую инвазию – по S.A.Furman.

Мононуклеары выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографина. В лимфоцитах периферической крови определяли показатели активности

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PDH, КФ 1.1.1.49), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (G3PDH, КФ 1.1.1.8), малик-фермента (NADPMDH, КФ 1.1.1.40), НАД+- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (LDH и R_LDH, КФ 1.1.1.27), НАД+- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (MDH и R_MDH, КФ 1.1.1.37), НАДФ+- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (NADPGDH и R_NADPGDH, КФ 1.4.1.4), НАД+- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (NADGDH и R_NADGDH, КФ 1.4.1.2), НАД+- и НАДФ+-зависимых изоцитратдегидрогеназ (NADIDH, КФ 1.1.1.41 и NADPIDH, КФ 1.1.1.42, соответственно) и глутатионредуктазы (GR, КФ 1.6.4.2). исследование проводили на ферментативной препарате НАД(Ф)Н:ФМНоксидоредуктаза-люцифераза из Photobacterium leognathi. Активности исследуемых оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (1Е=1 мкмоль/мин) на 104 клеток.

Статистический анализ проводили в пакете прикладныз программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Количественные параметры в группах сравнения представлялм в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (С25-С75). Оценку статистически значимых различий проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Исследование активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных ПКР в зависимости от клинико-морфологических показателей установило, что в период до оперативного вмешательства в группе больных с размером опуходи более 7,1 см показатели активности фермента NADGDH значительно превышают соответствующие значения пациентов с размером опухоли менее 7,0 см (221,60; 9,10-338,45 и 5,12; 0,00-28,33, $p<0,05$). NADGDH катализирует превращение глутаминовой кислоты в альфакетоглутаровую, участвуя в катаболизме аминокислотс образованием метаболитов энергетического обмена.

В период после хирургического лечения в группе больных ПКР с размером опухоли более 7,1 см выявлено статистически значимое увеличение активности анаэробной реакции LDH (47,79; 7,86-117,53 и 19,46; 10,51-85,72, $p<0,05$), MDH (179,72; 33,16-306,22 и 70,45; 0,00-258,40, $p<0,05$), NADGDH (17,02; 0,00-107,39 и 0,11; 0,00-6,29, $p<0,05$). Вероятно, хирургическое удаление опухоли приводит к уменьшению антигенной нагрузки, снижению иммуносупрессии и, как следствие, к активации внутриклеточных процессов, в том числе таких, как гликолиз и цикл трикарбоновых кислот.

Анализ показателей активности в зависимости от стадии опухолевого процесса показал, что метаболические изменения в лимфоцитах периферической крови у больных ПКР наиболее выражены при III стадии заболевания. Так, в период до хирургического лечения у таких больных снижена активность NADGDH (5,11; 0,00-28,33 и 17,71; 15,86-31,45, $p<0,05$) и увеличена активность GR (0,89; 0,02-5,41 и 0,03; 0,00-0,35, $p<0,05$) относительно показателей пациентов с I стадией опухолевого процесса. Следует отметить, что в период после хирургического лечения у больных ПКР с III стадией по сравнению с пациентами с I стадией заболевания наблюдается снижение уровня активности R_NADGDH (9,71; 4,81-34,64 и 44,47; 9,93-60,53, $p<0,05$) в лимфоцитах периферической крови.

Кроме того, у больных ПКР на III стадии опухолевого процесса в лимфоцитах крови снижена интенсивность пластических процессов и отмечается активация антиоксидантной системы. Преобладание анаэробных форм получения энергии в организме на данном этапе создает условия для увеличения в клетках количества активных форм кислорода, способных повреждать клеточные мембраны. Активация GR в данный период у больных ПКР является компенсаторным механизмом, направленным на защиту белков от повреждающего воздействия внутриклеточных радикалов.

Необходимо также отметить значительное снижение активности R_MDH (0,00; 0,00-3,48 и 2,22; 0,00-6,03, $p<0,05$) и увеличение активности G3PDH (69,36; 0,00-212,32 и 27,58; 0,00-211,83, $p<0,05$) в лимфоцитах крови у больных ПКР при наличии микроваскулярной ангиолимфатической инвазии. Оба фермента являются участниками внутриклеточных транспортных механизмов, обеспечивающих перенос восстановленных коферментов из цитоплазмы в митохондрии.

Заключение. Результаты проведенного исследования выявили зависимость изменений метаболических обменных процессов в лимфоцитах периферической крови у больных ПКР от клинико-морфологических показателей. Наиболее выраженные изменения обнаружены при размере опухоли более 7,1 см, при III стадии опухолевого процесса и при наличии микроваскулярной ангиолимфатической инвазии в опухоли.

Литература

1. Валькова Т.В., Шкапова Е.А., Зуков Р.А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № S1. – С. 23-24. – EDN JJYPKH.
2. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Куртасова Л.М., Инжеваткин Е.В. Особенности энзиматического статуса лимфоцитов и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови у больных раком почки // Биомедицинская химия. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 470-476. – DOI 10.18097/PBMC20226806470. – EDN SXHUVT.
3. Инжеваткин Е.В., Савченко А.А., Слепов Е.В., Хлебопрос Р.Г. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов мышей после введения 1x10 4 клеток асцитной карциномы Эрлиха //

Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 1 (85). С. 25-30. – EDN SCFFOP.

4. Инжеваткин Е.В., Фоменко Е.Ю., Слепов Е.В., Савченко А.А. Особенности метаболизма лимфоцитов мышей с асцитной карциномой Эрлиха в динамике роста опухоли // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 138. № 11. С. 563.
5. Куртасова Л. М., Зуков Р. А. Влияние интерферонотерапии на иммунофенотипический спектр и энзиматическую активность лимфоцитов периферической крови у больных раком почки // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 281-288. – EDN SGXKLB.
6. Куртасова Л. М., Зуков Р. А. Влияние рекомбинантного интерферона α2b на метаболические показатели лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови у больных диссеминированным раком почки // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 10. – С. 8-12. – DOI 10.30906/0869-2092-2017-80-10-8-12. – EDN ZOLKFJ.
7. Куртасова Л. М., Толстикова А. Е., Савченко А. А. Иммунологические показатели, ферментный профиль лимфоцитов и функциональнаяактивность нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 7. – С. 42-46. – DOI 10.15690/vramn.v68i7.711. – EDN QOMJZD.
8. Куртасова Л. М., Шакина Н. А., Лубнина Т. В. Изменения метаболизма лимфоцитов крови у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 515-523. – DOI 10.15789/2220-7619-MCI-803. – EDN EHDTJV.

9. Куртасова Л. М., Шакина Н. А., Лубнина Т. В., Николаева А. И. Изменения иммунофенотипического спектра и ферментного профиля лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста с гипертрофией глоточной миндалины // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 6. – С. 633-639. – DOI 10.15690/vramn579. – EDN VDLCXT.
10. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Московских М.Н., Слепов Е.В. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48-53. – EDN HUUXPT.
11. Почечно-клеточный рак / Р. А. Зуков, Ю. А. Дыхно, А. А. Модестов, Е. А. Шкапова. – Новосибирск : Новосибирское отделение издательства "Наука", 2015. – 244 с. – ISBN 978-5-02-019216-4. – EDN VWIVAH.
12. Слепов Е.В., Семенов Э.В., Мазаев А.В., Куртасова Л.М., Зуков Р.А. Характеристика апоптоза, некроза и особенностей клеточного цикла в опухолевой ткани при уротелиальной карциноме // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 6 (102). С. 17-24. – EDN XSARXN.
13. Фоменко Е.Ю., Слепов Е.В., Инжеваткин Е.В., Савченко А.А. Биолюминесцентный метод определения концентраций метаболических субстратов и кофакторов в лимфоцитах // Биомедицинская химия. 2006. Т. 52. № 5. С. 507-510. – EDN KXEZIT.

Образ И.Л., Титова И.Н., Гаджиева Т.А., Липунцова А.С, Богомолова Е.В., Кожемякина А.В.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ BRAF/MEK+АНТИ-PD1/PDL1-ИНГИБИТОРАМИ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи. В некоторых случаях при наличии отдаленных метастазов первичный очаг на коже (или в других органах) не может быть обнаружен (например, вследствие так называемой спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) – такую болезнь следует называть метастазами меланомы без выявленного первичного очага. С учетом того, что меланоциты в норме представлены в различных органах (включая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, половых путей, мозговые оболочки, сосудистую оболочку глаза и др.) , первичная опухоль (меланома) может возникнуть в любом из этих органов. В этом случае опухоль следует называть меланомой соответствующего органа, например, меланомой слизистой оболочки подвздошной кишки или меланомой сосудистой оболочки глазаПациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом III неоперабельной — IV стадией) при отсутствии противопоказаний возможно проведение комбинированной иммунотаргетной терапии в одном из следующих сочетаний. Комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в 1-й линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом

в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью различий. Аналогичное по дизайну и популяции пациентов исследование с дабрафенибом, траметинибом и пембролизумабом также показало увеличение времени без прогрессирования, однако различия не достигли статистической значимости. К настоящему времени данные об общей выживаемости не получены. Далее представлен клинический пример применения пембролизумаба, дабрафениба, траметиниба. Пациент ЛВС, 1994г.р, поступил с Диагнозом : Меланома кожи лопаточной области справа IIIc ст. T4bN2bM0 mts в лимфоузлы подмышечной области справа.Состояние после оперативного лечения от 25.03.22 - широкого иссечения меланомы кожи лопаточной области справа, подмышечной лимфоаденэктомии справа Гистологический номер С 222-4077 - Картина пигментной меланомы с изъязвлением, толщина по Бреслоу 20 мм. pT4b. Гистологический номер О 222-4101 - В 3 из 17 найденных лимфоузлов метастазы меланомы.Статус мутации гена BRAF - положительно.Пациенту врачебной комиссией учитывая стадию заболевания был рекомендовано адьювантный режим PD1/PDL1-ингибиторам в течении года .Дано направление на дообследование ПЭТ КТ и МРТ головного мозга. При дообследовании 05.05.2022г очагов метаболической активности не выявлено. После проведенного обследования далее на обследование и лечение пациент не явился .В 07.2022г появление жалоб на головную боль,головокружение, проведено МРТ головного мозга - в кортикальных отделах правой лобной доли размерами 1,5х1,2 см, возможно с кровоизлиянием;- в конвекситальных отделах правой теменной доли размером 0,6 см, возможно с кровоизлиянием;в правой височно-затылочной области в глубинных отделах на уровне намета мозжечка размером 0,8 см;в глубинных отделах левой теменно-затылочной области размерами 0,8х0,4 см; в левой височной доле размерами 0,9х0,6 см. Прогрессирование от 08.22 - mts в головной мозг . КТ ОГК от 15.09.2022. - патологических изменений не выявлено. МРТ брюшной полости

16.08.2022. – хронический холецистит. МРТ забрюшинного пространства 18.08.2022. - убедительных данных за патологические изменения не выявлено.ВК КККОД от 30.09.2022 Рекомендовано лечение по схеме: Дабрафениб, Траметиниб, Пембролизумаб с оценкой динамики через 3 месяца, МРТ головного мозга, тактика ведения. МРТ от 19.12.2022 стабилизация мтс. ВК 23.12.2022 Рекомендовано продолжить терапию по прежней схеме до прогрессирования, либо неприемлемой токсичности. 27.03.2023г В сравнении с МРТ от 19.12.2022 -сохраняются очаговые образования в головном мозге, имеющие высокий сигнала на Т1 ВИ без контраста и на постконтрастной серии: в кортикальных отделах правой лобной доли размерами 1,6х1,2 см, возможно с кровоизлиянием;в конвекситальных отделах правой теменной доли размером 0,6 см, возможно с кровоизлиянием; в правой височно-затылочной области в глубинных отделах на уровне намета мозжечка размером 0,6 см; в глубинных отделах левой теменно-затылочной области размерами 0,8х0,4 см;в левой височной доле размерами 0,8х0,5 см.Срединные структуры головного мозга не смещены.Субарахноидальные пространства и межгиральные щели расширены по конвекситальной поверхности головного мозга, преимущественно в области лобных и теменных долей за счет минимальных кортикальных и субкортикальных атрофических изменений вещества мозга. Расширены пространства Вирхова-Робина.Желудочковая система асимметричная за счет боковых желудочков, не расширена.Базальные цистерны головного мозга не расширены.Низкое расположение миндалин мозжечка.Риносинусопатия.Заключение: :Очаговые образования головного мозга, вероятнее всего, вторичного характера - метастазы меланомы, из них два очага в правой лобной доле с признаками кровоизлияния. В сравнении с МРТ от 19.12.2022 - увеличение размеров очагов на 2-3 мм. По данным КТ грудной клетки,брюшной полости признаков прогрессирования не выявлено . Проведена Врачебная комиссия

07.04.2023г Рекомендовано учитывая стабилизацию процесса продолжить Пембролизумаб 200 мг в/в кап 1 раз в 21 день , Дабрафениб 150 мг 2 раза в день ежедневно длительно , Траметиниб 2 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно длительно, с оценкой динамики каждые 3 месяца.Лечение больных с наличием метастатического поражения меланомой головного мозга: . Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга могут использоваться те же режимы и комбинации, которые применяются для лечения больных с экстракраниальными метастазами. При метастазах в головном мозге ХТ менее эффективна, чем ингибиторы BRAF±ингибиторы MEK, а также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Комбинированная иммунотерапия [анти-CTLA4 (ипилимумаб) +анти-PD1 (ниволумаб)] при лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов по сравнению с монотерапией анти-PD1 или монотерапией анти-CTLA4. Пациентам с BRAF мутированной метастатической меланомой кожи с симптомными метастазами в головной мозг предпочтительнее назначение комбинированной иммунотаргетной терапии- iBRAF /MEK+анти-PD1 /PDL1-ингибиторами, в случае отсутствия комбинированной иммунотаргетной терапии, предпочтительно назначение таргетной терапии BRAF+MEK ингибиторами. У пациентов с наличием бессимптомного поражения головного мозга, вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF, предпочтительнее назначение комбинированной иммунотерапии (анти-PD1+анти-CTLA4).

Литература

5. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Слепов Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае за 2010-2019 гг // Эффективная фармакотерапия. 2021.-Т. 17. № 2.-С. 64-67. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-64-67. – EDN PNFFHW.

6. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. 2008. № 5. С. 73-80. – EDN JPJQDH.
7. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61-65. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65. – EDN YQRKBL.
8. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Франк Л.А., Зуков Р.А. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58-63. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63. – EDN UBJKSU.
9. Bashmakova E.E., Slepov E.V., Frank L.A., Krasitskaya V.V., Bondar A.A., Eremina E.N., Zukov R.A. Bioluminescent snp genotyping technique: development and application for detection of melanocortin 1 receptor gene polymorphisms // Talanta. 2018. T. 189. C. 111-115
10. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S., Zukov R., Lazarev S., Makarova Y., Nechaeva M., Sakaeva D., Andreev A., Tarasova A., Fadeyeva N., Shustova M., Kuryshev I. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // European Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 149. – P. 222-232. – DOI 10.1016/j.ejca.2021.02.030. – EDN KXARSH.

Пестрякова О.С., Головков М.К., Поликарпов И.Н.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА КРАНИОСПИНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В КККОД ИМ. А. И. КРЫЖАНОВСКОГО

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

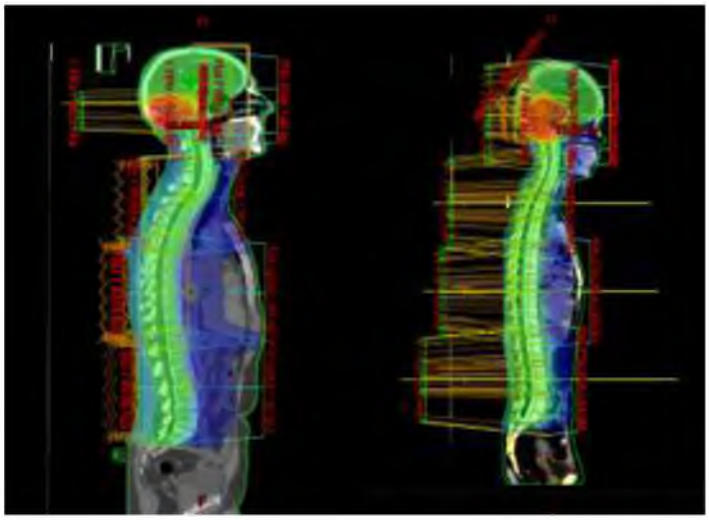
Актуальность. Краниоспинальное облучение (КСО) проводят пациентам на весь объём головного и спинного мозга для избежания возможного метастазирования с током ликвора по спинномозговой жидкости. Данный вид облучения отличается его сложным дозиметрическим планированием, и процессом реализации плана на линейном ускорителе электронов. Проведение КСО требует тщательного контроля на каждом этапе от топометрической разметки до окончания лечения, для сохранения качества жизни и избежания возможного метастазирования.

Цель. Стандартизация процесса краниоспинального облучения

Материалы и методы. Для стандартизации качества лечения были проанализированы 5 случаев на базе нашей клиники, а также были рассмотрены результаты лечения других медицинских учреждений федерального уровня. Для создания оптимальных планов КСО использовались методики с модуляцией интенсивности излучения, таких как, IMRT и VMAT. Разметка пациентов проводилась с подголовником, на спине с фиксирующей подставкой под колени для сканирования на КТ. Индивидуально изготавливались термопластические маски для фиксации головы и шеи, плеч. В нашей клинике создан рабочий путь (Care Path), который состоит из быстрых ссылок подготовки к лучевой терапии. Он включает в себя: оконтуривание, диагноз, предписание доз для мишени и критических структур лечебного плана, планирование, проверка плана, лечение. Для создания дозиметрических планов использовались две методики облучения:

3D планирование на область головного мозга и IMRT планирование облучения всей области спинного канала (рис 1, а);

VMAT_AVOIDANCE - полная дуга с секторным вырезом (рис 1, б)



а б

Рис 1. Дозиметрические планы КСО

Для каждого пациента проводилась оценка дозиметрического плана КСО по клиническому протоколу (рис. 2). Покрытие PTV общего, должно покрываться: Mean Dose = 100% +/-3%, D95% min> 95% дозы, D2%max <110% дозы.

Lens_L	Maximum dose	< less than	0.455	10.000
Lens_R	Maximum dose	< less than	0.455	10.000
OpticNerve_L	Maximum dose	< less than	2.455	54.000
OpticNerve_R	Maximum dose	< less than	2.455	54.000
Chiasm	Maximum dose	< less than	2.455	54.000
Eye_L	Maximum dose	< less than	2.045	45.000
Eye_R	Maximum dose	< less than	2.045	45.000
SpinalCanal	Maximum dose	< less than	2.045	45.000
Lung_L	Mean dose	< less than	0.682	15.000
Lung_R	Mean dose	< less than	0.682	15.000
Heart	Maximum dose	< less than	1.364	30.000
Kidney_L	Mean dose	< less than	0.455	10.000
Kidney_R	Mean dose	< less than	0.455	10.000
Bladder	Maximum dose	< less than	2.045	45.000
Rectum	Maximum dose	< less than	2.045	45.000
Liver	Mean dose	< less than	1.064	23.400
Cochlea_L_PRV	Maximum dose	< less than	2.273	50.000
Cochlea_R_PRV	Maximum dose	< less than	2.273	50.000
BrainStem	Maximum dose	< less than	2.727	60.000
Thyroid	Mean dose	< less than	1.045	23.000
Lung_L	V10.800cGy [% of volume]	< less than		30.00
Lung_R	V10.800cGy [% of volume]	< less than		30.00
Liver	V10.800cGy [% of volume]	< less than		50.00

Рис. 2, Клинический протокол дозиметрического плана КСО для органов риска.

Готовые дозиметрические планы верифицировались на портальном мегавольтном детекторе, который встроен в ускоритель, а также на независимой 2D матрице SunNuclear MapCheck, с критериями гамма – анализа: 3%, 3мм - 97% сходимости в расчетных точках. Для точности укладки пациентов перед лечением, применялись одна из двух систем позиционирования: ExacTrac X-Ray (доза на одно изображение 0,5мЗв), kV CBCT 3D изображения (доза на одно изображение 20мЗв).

Результаты. Нами был проведен анализ систематических ошибок при укладке пациентов. При использовании системы ExacTrac X-Ray, были автоматически применены смещения стола, выполненные системой Robotics, относительно положения пациента, таких как относительный поперечный наклон (Pitch), относительный продольный наклон (Roll), и поворот стола (Rtn). Такие сдвиги стола позволяли максимально точно совместить снимки DRR (реконструированные с КТ) с X-Ray снимками по позвонкам. Позиционирование пациентов системой ExacTrac X-Ray, проводилось ежедневно на головной мозг и вдоль всего позвоночника.

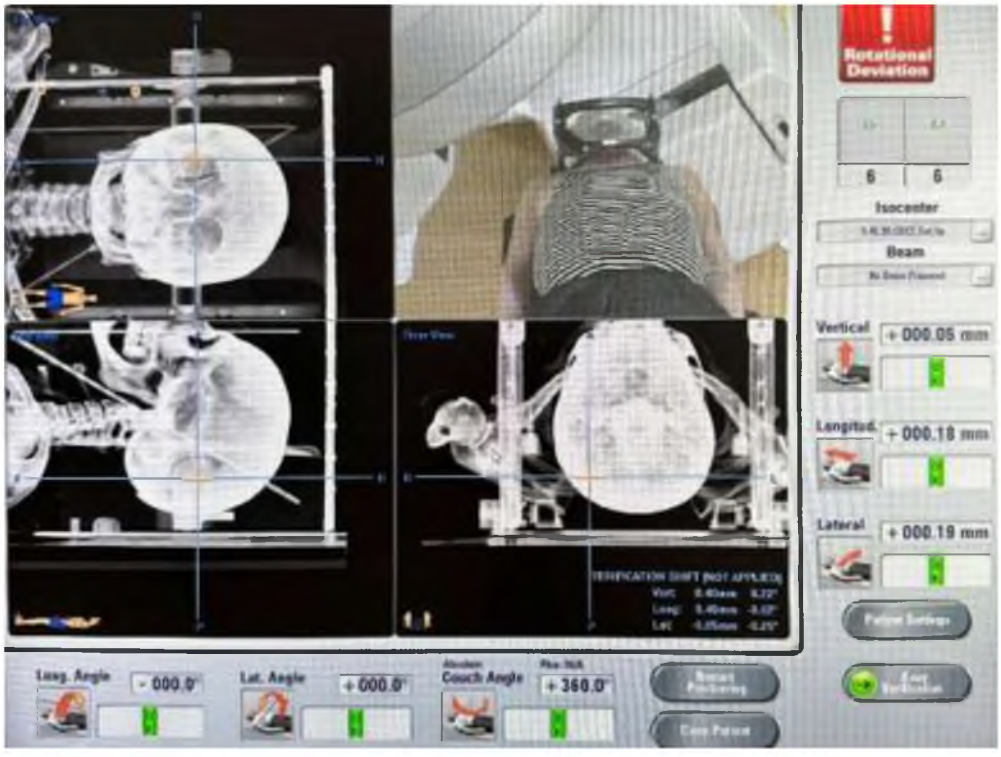


Рисунок 3 Рабочее поле системы ExacTrac

При анализе данных укладки пациентов, нами были приняты допустимые смещения на системе ExacTrac. Эти смещения не должны превышать допустимых отклонений:

Система координат	мм	Угол	градусы
Vertical (Z)	0.5	Long Angle (Roll)	1
Longitude (Y)	0.4	Lat Angle (Pitch)	1
Lateral (X)	0.8	Couch Angle (Rtn)	1.5

У пациентов с S – образным позвоночником (Рисунок 4, сколиоз), применялись более грубые смещения. Воспроизводимость укладки таких пациентов затруднена. Иммобилизация пациента все равно приводит к большим отклонениям от допустимых. Поэтому для таких пациентов система ExacTrac, точно воспроизводит укладку на аппарате.

Укладка пациентов с помощью системы kv CBCT (рисунок 5), проводилась только со смещениями по системе координат, при этом не применялись углы наклона и поворот стола, ежедневное применение kv CBCT на каждый отдел позвоночника приводит к высокой лучевой нагрузке на пациента. На первой укладке проводилась оценка допустимых отклонений, и были определены самые подвижные отделы позвоночника, и в следующих укладках применялась система kv CBCT только на эти отделы.

Рисунок 4: пациент с S – образным позвоночником

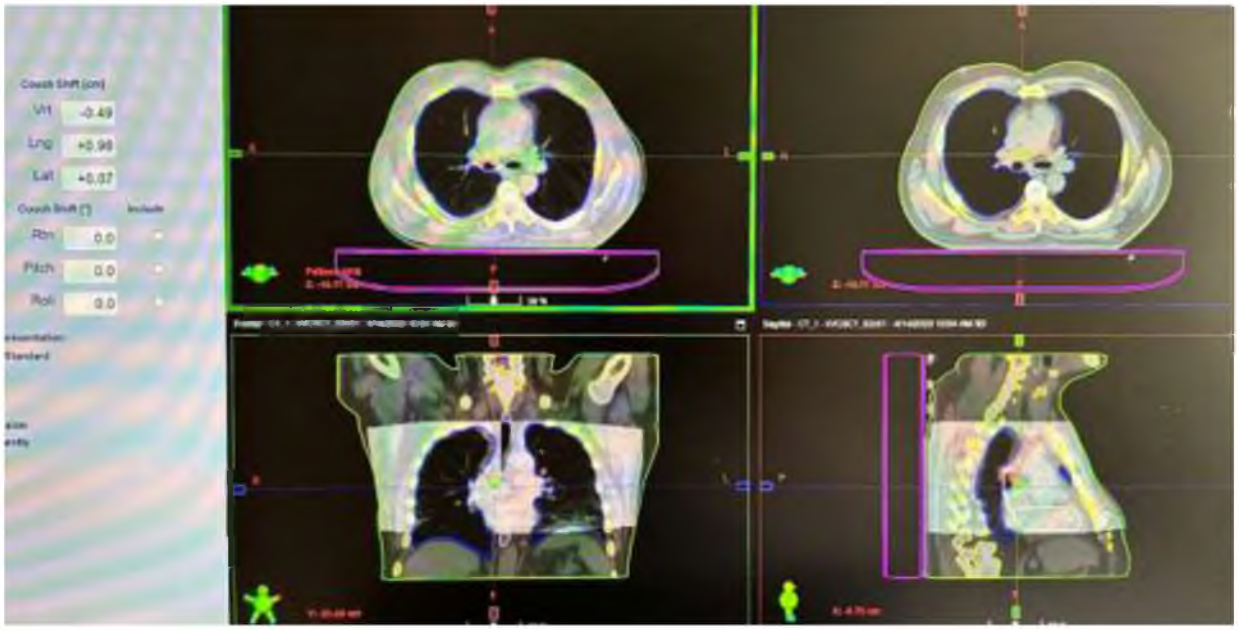


Рисунок 5 Рабочее поле системы kv CBCT

При анализе данных укладки пациентов, нами были приняты допустимые смещения на системе kv CBCT.

Система координат	мм
Vertical (Z)	0,7
Longitude (Y)	0,5
Lateral (X)	0,5

В результате соблюдения применяемых допустимых смещений при позиционировании пациентов, мы получим качественно проведенное краниоспинальное облучение и минимизацию ошибок в укладке.

Литература

1. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций

и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.

Реушева С.В., Семенов Э.В., Сафонцев И.П.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ РАБОТЫ ЦЕНТРОВ АМБУЛАТОРНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Диспансерное наблюдение - основное направление в организации третичной профилактики и в увеличении продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

В 2020 году изменился приказ министерства здравоохранения России от 04.06.2020 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями». К нововведениям относятся: быстрая постановка пациента на диспансерный учет в течение трех дней, возможность дистанционной консультации посредством телемедицинских технологий; консультации на дому в случае, если пациент не может самостоятельно посетить медицинскую организацию; преемственность при переезде, если пациент выезжает за пределы региона проживания более чем на полгода, пожизненное наблюдение подлежат все пациенты с онкозаболеваниями (5 лет пациенты с базально-клеточным раком кожи, получивших радикальное лечение).

Важным в процессе диспансерного наблюдения является достижение целевых значений показателей состояния здоровья пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, в соответствии с клиническими рекомендациями.

Количество граждан с онкологическими заболеваниями, подлежащих диспансерному наблюдению, в Красноярском крае составляет - 81 530 человек.

Приказом от 19.02.2021 №116н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» регламентировано одна из задач ЦАОП является проведение диспансерного наблюдения за пациентами с онкологическими заболеваниями. Онкодиспансер как лечебное учреждение обеспечивающее организацию и оказание онкологической помощи населению края, осуществляет мониторинг за проведением диспансеризации в медицинских организациях, на базе которых работают ЦАОП. В 2022 году в Красноярском крае функционировали 15 ЦАОП, с прикрепленным количеством пациентов - 52843 человек, страдающих онкологическими заболеваниями и подлежащих диспансерному наблюдению.

Цель: достижение показателей охвата диспансерным наблюдением пациентов с онкозаболеваниями не менее 75% от подлежащих.

Для мониторинга ситуации используется информационная база данных ТФОМС ORACLE BI.

Для выполнения организационных функции в планировании, мониторинге и обеспечении методического сопровождения диспансерного наблюдения в 2021 году в структуре онкодиспансера образован диспансерный кабинет.

С целью организации диспансерного наблюдения специалистами диспансерного кабинета проводится системная работа: направляются информационные письма в медицинские организации, осуществляются контрольно-методические выезды в ЦАОП, проводятся еженедельные видеоселекторные совещания совместно с ТФОМС и минздравом края.

По итогам работы за 2022 год выполнение показателя охвата диспансерным наблюдением в ЦАОП составляет 74,8% (39484 человек): Канская МРБ – 3742 (71,88%), Ачинская МРБ – 3679 (67,65%), КМП №1 -

2344 (74,77%), КГП №4 -3927 (75,16%), Норильская МРБ №1 - 2025 (77,79%), Минусинская МРБ - 2364 (77,23%), КБ №51 ФМБА 2454 (79,42%), КБ №42 ФМБА 2125 (72,72%), Курагинская РБ - 977 (67,38%), Шушенская РБ 1111 (71,82%), Назаровская РБ 1525 (73,81%), Шарыповская ГБ 1369 (77,0%), TERVE - 6862 (78,58%), КБ РЖД г. Красноярск -2577 (72,69%).

Таким образом, залогом успешного выполнения охвата диспансерным наблюдением являются совместные усилия и согласованные действия медицинских организации, страховых медицинских организаций, территориального фонда обязательного медицинского страхования и министерства здравоохранения края.

Важной составляющей диспансерного наблюдения является не только выполнение индикаторов системы здравоохранения (процессов и объемов медицинской помощи), но и контроль стандартных исходов, важных для пациента (увеличение выживаемости, снижение инвалидизации, повышение качества жизни).

Для улучшения организации диспансерного наблюдения необходимо дальнейшее формирование и актуализация канцер – регистра. В свою очередь вертикально-интегрированная медицинская информационная система по профилю оказания медицинской помощи «онкология» (ВИМИС) «онкология» способствует формированию единого регистра диспансерного наблюдения.

Литература

5. А.Д. Каприн «Федеральный канцер-регистр России: цели, достижения и проблемы развития». – Онкология сегодня – сентябрь, - 2022. -№4 (49) – С. 1-2.
6. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский

онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

7. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
8. Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей централизованной системы (подсистемы) «Организация оказания медицинской помощи больным онкологическими заболеваниями» государственной информационной системы в сфере здравоохранения субъекта РФ. – Москва -2021. - С. 109.
9. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения/ Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю, Фисенко В.С., Камкин Е.Г., Котова Е.Г., Флек В.О., Каракулина Е.В., Раковская Ю.С. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2022 – 42с.
10. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61-65. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65. – EDN YQRKBL.
11. Приказ министерства здравоохранения России от 04.06.202 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».
12. Приказ от 19.02.21 №116н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»

13. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 38-42. – EDN VKGOJJ.
14. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.

Росинский С.В., Тимошенко В.О., Мельникова В.Н.

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Введение. За последние 30 лет отмечается значительное увеличение заболеваемости нейроэндокринными опухолями (НЭО) всех локализаций.

С 2001г. по 2019г. в России заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями выросла с 0,03 до 5,19 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Заболеваемость в США с 2004г. по 2016г. выросла с 5,25 до 8.4 на 100 тыс. населения. Наиболее частая локализация (66 %) НЭО – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); преобладающее место расположения – слепая кишка (17,1 %), прямая кишка (16,3 %). Около 30 % НЭО встречаются в бронхолегочной системе [1,2,3].

НЭО легких, как правило, опухоли с медленным темпом роста, характеризующиеся достаточно хорошим прогнозом при условии адекватного хирургического лечения, даже в случае наличия регионарных лимфогенных метастазов.

Среди методов эндобронхиального лечения опухолей легких в настоящее время достойное место в клинической практике заняла фотодинамическая терапия (ФДТ), которая характеризуется минимальной инвазивностью, хорошей эффективностью и возможностью выполнения ее у клинически тяжелых больных.

За последние 20-30 лет в нашей стране отмечается повышение интереса к применению ФДТ в связи с совершенствованием эндоскопической техники и созданием нового поколения лазерной, электрохирургической и другой высокотехнологичной медицинской аппаратуры, адаптированной для выполнения прецизионных операций в просвете дыхательных путей.

Материалы и методы. С ноября 2017 года по настоящее время в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере (КККОД) ФДТ выполнена у 63 пациентов – всего 91 сеанс.

Методика ФДТ заключалась во внутривенном введении фотосенсибилизатора (Фотодитазина, Радахлорина) 1,0 мг/кг с последующим облучением опухоли через 2,5 часа лазером в красном свете в диапазоне спектра 662 нм в течение 10-20 минут при плотности энергии 150 Дж/см. В качестве источника света использовали лазерную установку ЛАХТА-МИЛОН.

Для доставки лазерного излучения к опухоли, использовали кварцевые световоды трех типов:

а) с микролинзой (модель 5010-АОЗ);

б) с цилиндрическим диффузором (модель 4405 и 4410), которые дают матрицу света на 360 Гр на отрезке 0,5см и 1см.

Основная цель ФДТ - удаление экзофитного компонента опухоли трахеи и бронхов и восстановление просвета, ликвидация ателектаза, обструктивного пневмонита и связанной с ними дыхательной недостаточности и интоксикации.

Эндоскопическую операцию с целью удаления опухолей, локализующихся в бронхах с высоковаскуляризированной стромой, как правило, выполняли в 3 этапа:

первый этап - ФДТ опухоли в режиме 0,8 - 1,3 Вт с целью некроза опухоли и тромбоза кровеносных сосудов опухоли, уменьшения последующей кровоточивости ткани;

второй этап - удаление (через 1-2 дня) основной массы экзофитного компонента опухоли с помощью лазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции и испарения, механической деструкции ткани опухоли;

третий этап - удаление (через 5-6 дней) некротических масс из просвета бронха, лазерная или электрозондовая коагуляция основания опухоли.

Клинический случай. Пациент 72 лет (вес 79 кг, рост – 176 см), анамнез табакокурения 45 лет по пачке в день, поступил в КККОД на обследование и лечение с диагнозом: Карциноид средне-долевого бронха правого легкого T1N0M0. I St.

16.02.21г. МСКТ органов грудной полости: Образование с/долевого бронха справа.

Гистологическое исследование от 20.02.21г. - в препаратах срезы фрагментов слизистой оболочки бронха с опухолевыми структурами нейроэндокринной опухоли.

Иммуно-гистохимическое исследование (ИГХ) 25.02.21г.: иммуноморфологическая картина, в пределах присланного на исследование материала, соответствует поражению высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли, NET G1 (типичный карциноид).

17.03.21г. выполнена операция - торакотомия, расширенная средняя лобэктомия справа.

23.03.21г. проведена видеобронхоскопия: состояние после средней лобэктомии справа. Остаточная опухоль культи бронха (рис.1).

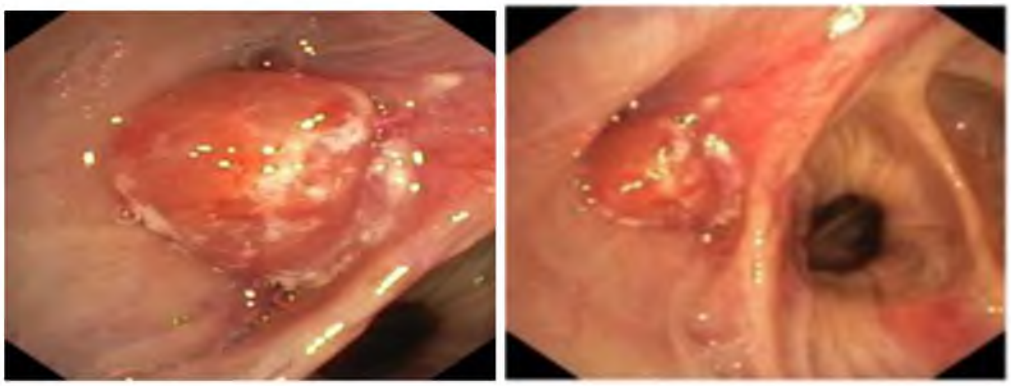


Рис. 1. Первоначальная эндоскопическая картина.

На врачебной комиссии принято решение о проведении ФДТ на область остаточной опухоли культи бронха.

31.03.21г. внутривенно капельно введено 100 мг фотосенсибилизатора Фотодитазина, в течение 30 минут. Через 2,5 часа, под местной анестезией 10% и 2% раствором Лидокаина, выполнена видеобронхоскопия с ФДТ.

02.04.21г. выполнена контрольная бронхоскопия, при которой культя правого средне-долевого бронха представлена некрозом остаточной опухоли. Выполнена санация.

Проведенная контрольная бронхоскопия через 5 месяцев констатировала следующее: трахея свободно проходима. Слизистая трахеи бледно-розовая. Карина острая, подвижная. В просвете трахеобронхиального дерева малое количество слизистой мокроты. Справа: Шпоры острые. Бронхи осмотрены до сегментарных, слизистая бледно-розовая, атрофичная. Просветы свободные, без патологических образований. Определяется локальная гиперемия культи средне-долевого бронха без патологических образований (рис.2). Слева: Шпоры острые. Бронхи осмотрены до сегментарных, слизистая бледно-розовая, атрофичная. Просветы свободные, без патологических образований.

Заключение: Состояние после средней лобэктомии справа, эндоскопической внутрипросветной ФДТ. Диффузный атрофический бронхит. Данных за рецидив не выявлено.

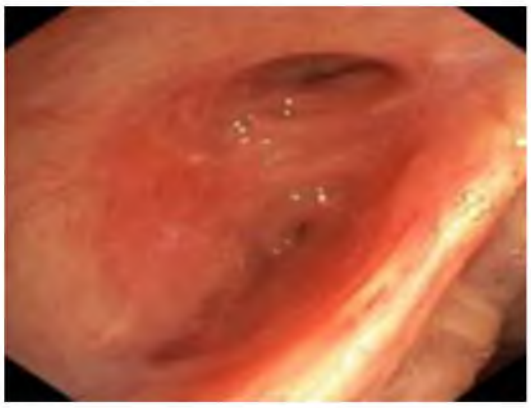


Рис.2. Эндоскопическая картина опухоли через 5 месяцев после ФДТ.

Проведенная контрольная видеобронхоскопия еще через два месяца выявила следующую картину (рис.3). Культя средне-долевого бронха справа с рубцовыми изменениями без патологических образований.

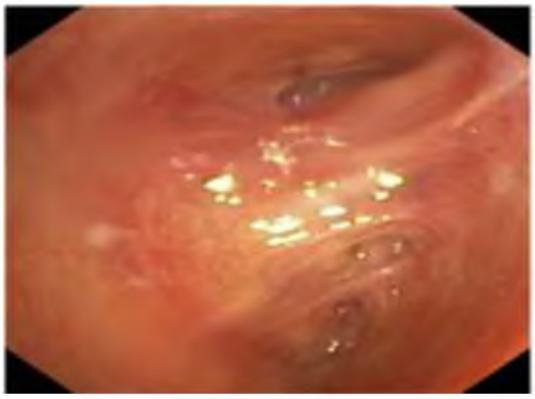


Рис. 3. Эндоскопическая картина после одного сеанса ФДТ через семь месяцев.

По результатам проведенного комбинированного лечения и последующего динамического наблюдения за пациентом в течение 2 лет данных за рецидив опухоли нет.

Выводы.

1. В ряде случаев, внутрипросветную эндоскопическую ФДТ можно рассматривать как самостоятельный, так и паллиативный метод лечения нейроэндокринных опухолей бронхолегочной системы.

2. Видеобронхоскопия с ФДТ под местной анестезией в большинстве случаев предпочтительна тогда, когда данная методика выполняется в несколько этапов с интервалом в 2-3 дня.

Литература

1. Бебезов Б.Х., Карциноидные опухоли легкого (клиника, диагностика, хирургическое лечение и прогноз): Дисс. канд. мед. наук. - Москва, 1998. - С . 67-82.
2. Ястребова Е.С., Простов М.Ю., Комарова Л.Е. и др. Эпидемиология нейроэндокринных опухолей и социально-клинический портрет пациентов по данным Государственного ракового регистра и федерального регистра пациентов медицинского общества по лечению нейроэндокринных опухолей. В кн. «Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения». Практическое руководство. Под ред. В.А.Горбуновой. Москва. «ГЭОТАРМедиа» 2021год, стр.45-57.
3. Chughtai T.S, Morin J.E., Sheiner NM. et al. Bronchial carcinoid - twenty years' experience defines a selective surgical approach // Surgery. - 1997. - Vol. 122. - P. 801-808.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

Актуальность: золотым стандартом лечения локализованного рака почки является операция в объеме резекции почки или нефрэктомии. Однако, проведение хирургического лечения не всегда возможно, в связи с

чем существует необходимость в поиске альтернативных методов лечения неоперабельных пациентов. Известно, что рак почки является резистентным к стандартным режимам фракционирования лучевой терапии, но способность доставлять высокие дозы с помощью стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) позволила преодолеть радиорезистентность опухоли почки. Так, по данным литературы при СТЛТ 5-летний локальный контроль составляет от 87 до 100%, токсичность редко превышает 2 степень, 1-летняя общая выживаемость составляет 100%, 2х-летняя – 92%. Показано отсутствие глобальных изменений почечных функций как через 2 недели после завершения лечения, так и спустя 12 месяцев. Таким образом, применение СТЛТ может рассматриваться в качестве альтернативы хирургическому лечению у неоперабельных пациентов.

Цель: оценить результаты общей выживаемости и локального контроля после применения СТЛТ в лечении неоперабельных пациентов с локализованным раком почки, оценить уровень почечной токсичности.

Материалы и методы исследования: в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в период с 2011 по 2022гг. 50 пациентам с гистологически верифицированным почечноклеточным раком была проведена СТЛТ с суммарной очаговой дозой от 30 до 45 Гр за 3 фракции на аппарате CyberKnife. Настоящее исследование проводилось на основании решения этического комитета. Принятие решения о проведении СТЛТ рака почки осуществлялось на мультидисциплинарном консилиуме. Критерии включения: неоперабельные или отказавшиеся от операции пациенты, соматически стабильные, с локализованным раком почки диаметром не более 5 см. Средний возраст больных составил 69 лет. У всех пациентов была I стадия рака почки, гистологически был почечноклеточный рак, в большинстве случаев – светлоклеточный вариант. В 44 случаях СТЛТ была проведена на первичную опухоль, в 6 случаях – по поводу рецидива рака почки после

предшествующего хирургического лечения, в том числе у 1 пациента – по поводу рецидива рака обеих почек. Подготовка к лечению включала установку в опухоль почки 3 рентгеноконтрастных маркеров, спустя 7 дней проведение МСКТ-разметки с использованием индивидуального фиксирующего матраса. Физико-техническое планирование осуществлялось по 80%-ной изодозе с учетом толерантности критических структур. Средний объём опухоли составил 29,2 см3. Лечение проводилось на аппарате CyberKnife с использованием системы контроля за дыханием. В большинстве случаев использовался режим подведения 45 Гр за 3 фракции.

Результаты: медиана общей выживаемости не была достигнута, так как 44 пациента из 50 живы по настоящее время, 1-летняя общая выживаемость – 94,8%. Длительность наблюдения составляет от 5 до 159 месяцев (средняя продолжительность наблюдения – 125 месяцев). Медиана ВБП не достигнута (2 случая продолженного роста), 1-летний локальный контроль – в 98% случаев. В большинстве случаев зафиксирована стабилизация процесса по критериям RECIST1.1 спустя 6 месяцев после СТЛТ – 74,5% случаев, частичный ответ – 21,6% (11 случаев), 3,9% (2 случая) – прогрессирование процесса. Отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, выделительной функции почек у 25% пациентов спустя 6 месяцев после проведённого лечения, но спустя 2 года после завершения СТЛТ функция почек во всех случаях была полностью восстановлена.

Выводы: таким образом, СТЛТ локализованного рака почки у неоперабельных пациентов в СОД=30-45 Грей позволяет достичь высокого уровня локального контроля, сопровождается развитием умеренной почечной токсичности, но может быть рекомендована к лечению неоперабельных пациентов при соблюдении критериев толерантности критических структур.

Савельева А.С., Косенко П.В., Меркулова Н.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Актуальность. Визуализация метастазов в головной мозг (ГМ) значительно продвинулась за последнее десятилетие. Во-первых, мы регистрируем увеличение частоты выявления вторичных очагов в головном мозге различных первичных опухолей и формулируем обоснование, рациональность скрининга. Проблема заключается в выборе подходящих пациентов для скрининга: не у всех больных раком в процессе болезни развиваются метастазы в головной мозг. Во-вторых, мы обсуждаем методы визуализации для обнаружения метастатических очагов в головном мозге. Трехмерная (3D) последовательность МРТ Т1 взвешенные изображения (ВИ) является золотым стандартом для обнаружения метастазов, но дополнительная анатомическая (визуализация с взвешиванием по восприимчивости, диффузионно-взвешенная визуализация), функциональная (МР-перфузия) и метаболическая (МР-спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография) информация может помочь в дифференциальной диагностике вторичного поражения ГМ от поражения мозга другой этиологии. В-третьих, мы описываем роль МРТ в визуализации до, во время и после лечения метастазов. Для планирования лечения стереотаксической радиохирургией МРТ комбинируют с КТ. Для наблюдения после местной и системной терапии используется обычная МРТ с контрастным усилением. Тем не менее, расширенная визуализация и комбинирование лучевых методов все чаще выполняются, чтобы отличить истинную прогрессию опухоли от псевдопрогрессии.

Область клинической онкологии быстро меняется и развивается. С улучшением методов лечения запущенный рак лучше контролируется, что

приводит к улучшению общей выживаемости и даже к излечению. Однако метастазы в головной мозг теперь чаще возникают у больных раком, и они, по-видимому, ведут себя иначе, чем экстракраниальный онкологический процесс. Метастазы в ГМ по-прежнему связаны с плохой общей выживаемостью, при этом предполагаемая частота выживаемости для всех типов опухолей составляет 8,1% через 2 года и 2,5% через 5 лет после постановки диагноза. При вторичном поражении ЦНС эффективность большинства системных противоопухолевых препаратов снижена, по крайней мере, частично, из-за особенностей гематоэнцефалического барьера и уникальной микросреды мозга. Однако таргетная терапия (ТТ) и ингибиторы иммунных контрольных точек оказывают благотворное влияние на ответ внутримозговых метастазов и выживаемость пациентов. Местные методы лечения, такие как хирургическая резекция и стереотаксическая радиохирургия (СРХ), также усовершенствовались за последние годы и все чаще применяются. В настоящее время СРХ признана эффективной даже у пациентов с более чем 10 очаговыми поражениями головного мозга.

Более широкое использование этих системных и местных методов лечения приводит к увеличению частоты эффектов, связанных с лечением, таких как, псевдопрогрессия, радиационный некроз. 1. Псевдопрогрессия – широко используемый термин для описания таких эффектов, но его определение сильно различается в литературе. В общем, псевдопрогрессия, определяется как увеличение патологических радиологических/структурных изменений через несколько месяцев после терапии, что не является фактическим прогрессированием опухоли. Псевдопрогрессирование вторичного очага может быть обнаружено после СРХ или системного лечения. 2. Радиационный некроз, который может проявляться как псевдопрогрессирование при лучевой визуализации, представляет собой эффект, связанный с лечением, подтвержденный гистологическим методом, обнаруживаемый через месяцы или годы после

проведенной СРХ. Это может привести к инвалидизации пациента, прогрессированию неврологических симптомов или даже смерти.

В связи с новыми разработками в диагностике и лечении онкологических пациентов лечащие врачи сталкиваются с рядом вопросов. В связи с увеличением частоты метастазирования различных первичных опухолей в головной мозг, какое время является подходящим для скрининга и является ли скрининг эффективным? Когда появились метастазы в головном мозге, насколько они обширны (количество, локализация, размеры) и как отличить метастазы от других злокачественных и доброкачественных поражений ГМ? Наконец, как лучше всего спланировать лечение и контролировать его эффект? При ответе на эти вопросы лучевая визуализация играет все более важную роль; на самом деле, уже сегодня это является краеугольным камнем в принятии клинических решений в онкологической практике. Основная роль в выявлении и контролировании во времени леченых метастазов уделяется МРТ с контрастным усилением (рисунок 1). Паттерн патологического контрастирования обусловлен повешенной васкуляризацией злокачественного очага и проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Для выявления дурального или лептоменингеального метастатического распространения наиболее чувствительным методом также является 3D-МРТ с контрастным усилением, особенно в сочетании с последовательностью FLAIR.

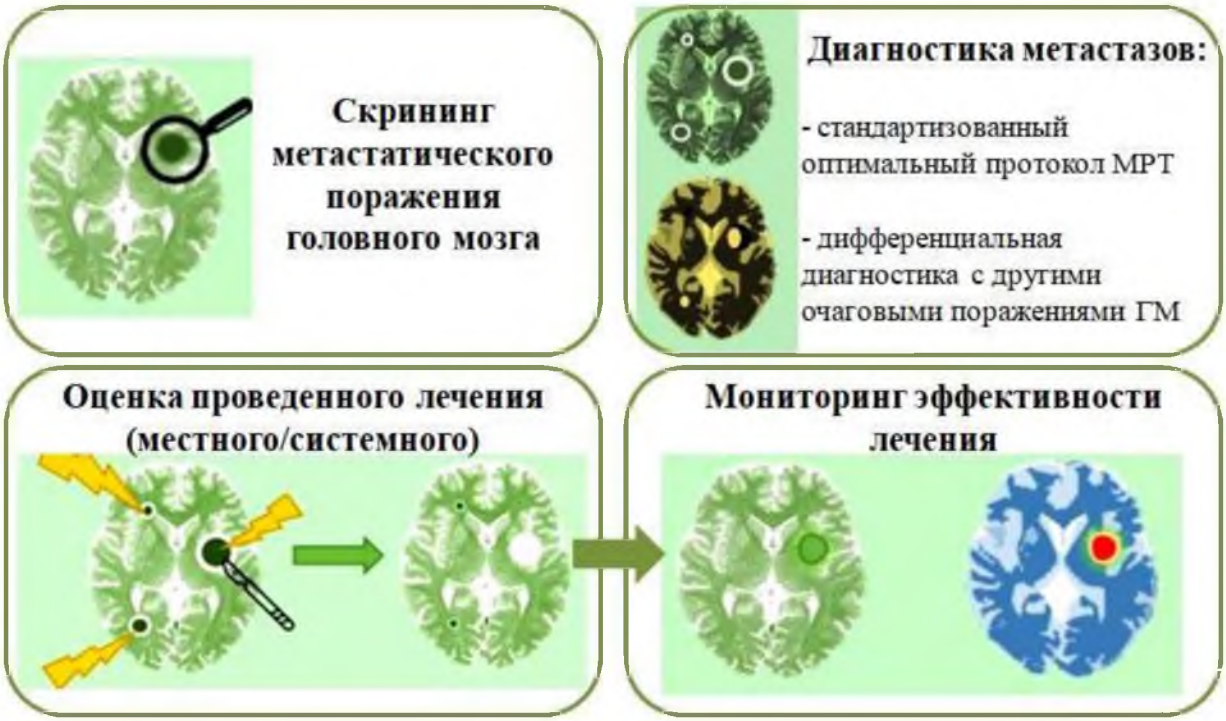


Рисунок 1. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатического поражения головного мозга.

Скрининг. Существенные различия в применении методов диагностики обусловлены доступом к ним, различной экономической составляющей, политикой здравоохранения и географическими особенностями, что затрудняет определение точной частоты возникновения вторичного поражения ГМ. Бессимптомные метастазы обнаруживаются только при скрининге или вскрытии после смерти. Наличие внечерепных метастазов, особенно метастазов в печень и легкие, увеличивает вероятность развития метастазирования в ЦНС у пациентов с любым типом рака. Кроме того, некоторые первичные опухоли, их молекулярные характеристики связаны с более высоким риском развития метастазов в головном мозге. Рак легких, молочной железы и меланома чаще всего ассоциированы с вторичным поражением мозга, но первичные злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, почечно-клеточный рак и опухоли репродуктивной женской системы также часто

метастазируют в головной мозг. Это разнообразие первичной локализации опухолевого очага обуславливает полиморфизм метастатических очагов.

Диагностика метастазов. Поскольку скрининг не является стандартом лечения, у большинства пациентов с метастазами в головном мозге будут такие симптомы, как головная боль, тошнота или рвота, эпилепсия или неврологический дефицит. В неотложных случаях компьютерная томография (КТ) обычно выполняется для быстрой оценки внутримозговой патологии и выявления возможных неотложных нейрохирургических состояний. КТ также является полезным инструментом для выявления кровоизлияния, кальцификации и оценки костных структур. Однако, золотой стандарт для обнаружения вторичных очагов, в особенности малого диаметра, это магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастным усилением. Этот метод визуализации имеет превосходный контраст мягких тканей с изображением анатомических структур с высоким пространственным разрешением (рисунок 2).

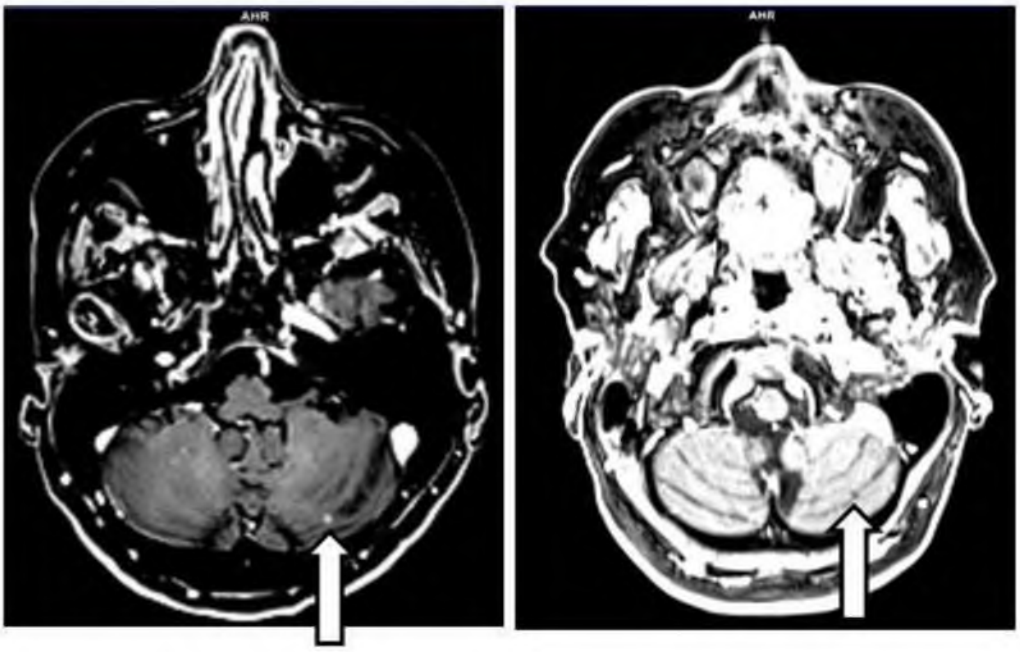


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением (Т1 последовательность с толщиной томографического слоя 1 мм) до (слева) и после (справа)

стереотаксической радиохирургии метастаза малого диаметра (3 мм) рака легкого в левой гемисфере мозжечка.

В дополнение к стандартному протоколу МРТ в нашем арсенале имеются расширенные последовательности МРТ (МР-спектроскопия) и другие методы визуализации (ПЭТ-КТ с аминокислотами), которые могут предоставить информацию о конкретных характеристиках поражения головного мозга. Однако большинство из этих методов не являются рутинными в онкологической практике и назначаются в конкретных клинических случаях.

Лечение метастазов. Хирургическая резекция обычно выполняется у пациентов с относительно хорошим функциональным статусом, стабильным или отсутствующим системным заболеванием и одним из двух сценариев внутримозгового вторичного поражения: либо до трех метастазов, либо один метастаз среди нескольких более мелких, предположительно бессимптомных поражений. В редких случаях головной мозг является единственным органом метастазирования, и в этом случае резекция может иметь лечебное значение. Хирургическая резекция иногда в первую очередь выполняется для диагностики, а не для лечения; например, когда первичная опухоль неизвестна или когда имеется дифференциальный диагноз (например, глиома или абсцесс).

Лучевая терапия всего мозга исторически была методом выбора для пациентов с множественными метастазами в головном мозге. Однако СРХ постепенно занимает эту позицию, с недавними достижениями, которые повысили эффективность и снизили токсичность у пациентов даже с множественными патологическими очагами. Для планирования СРХ требуется МРТ, включающая как минимум постконтрастную 3D последовательность Т1 для точной визуализации метастазов. Это сканирование должно быть проведено, предпочтительно, в течение одной и, в крайнем случае, в течение 2 недель до начала СРХ. Кроме того, КТ,

предпочтительно постконтрастная с толщиной среза 1 мм, объединяется с МРТ-изображениями. КТ требуется для позиционирования и коррекции пространственных искажений на МРТ-изображении. Следует рассмотреть возможность повторных МРТ-сканирований во время длительных фракционированных схем СРХ, поскольку целевой опухолевый объем может измениться в ходе терапии.

Более чем у половины пациентов, получавших СРХ, во время последующего наблюдения развиваются метастазы в других отделах головного мозга. По этой причине регулярное динамическое МРТ рекомендуется пациентам, у которых есть оставшиеся варианты лечения. Последующие МРТ следует планировать с интервалом в 2–3 месяца; более частое сканирование не влияет на клинические исходы при отсутствии неврологической симптоматики.

Мониторинг и эффекты, связанные с лечением. Во время последующего наблюдения увеличение интенсивности сигнала от вторичного очага, нарастание перифокального вазогенного отека в области опухоли может свидетельствовать о прогрессировании или пседопрогрессировании вторичной опухоли. Однако стандартная МРТ не способна отличить псевдопрогрессию от истинного прогрессирования, иногда метастатический очаг состоит из сочетания прогрессии опухоли и радиационного некроза, что делает интерпретацию результатов МР-визуализации еще более сложной (рисунок 3). Первоначальное нарастание признаков злокачественности вторичной опухоли, таких как перифокальный отек и интенсивность контрастного усиления, с последующим уменьшением при МРТ в динамике в течение клинически значимого периода времени (например, 3-6 месяцев), следует рассматривать как псевдопрогресс, тогда как дальнейшее увеличение указывает на истинное прогрессирование. И ТТ, и особенно ингибиторы иммунных контрольных точек связаны с псевдопрогрессированием, отдельно или в сочетании с СРХ. В первые недели, до 6 месяцев после

лечения, на МРТ может проявляться воспалительная реакция в виде увеличения контрастного усиления, как в существующих вторичных поражениях, так и в новых обнаруженных поражениях ткани мозга. Согласно литературным данным, псевдопрогрессирование регистрируется у 5–10% пациентов, получавших иммунотерапию.

Лучевой некроз может появиться через несколько месяцев или лет после СРХ. Из-за различий в определении и интерпретации радиационного некроза, неопределенности диагноза, зарегистрированные случаи лучевого некроза сильно различаются в онкологической практике. В большом ретроспективном исследовании Kohutek et al. сообщили, что радионекроз развивается у ≥25% метастатических очагов, подвергшихся СРХ.

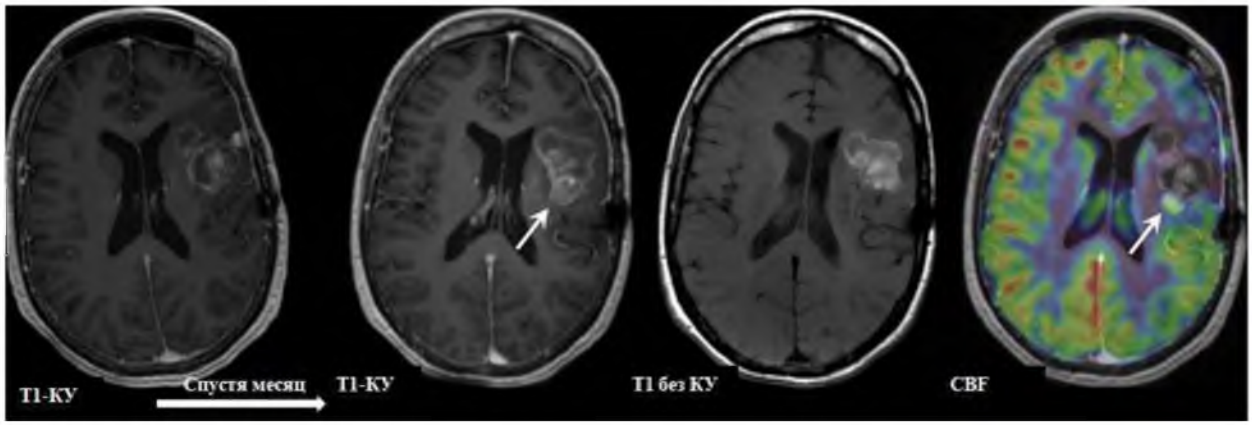


Рисунок 3. Аксиальные Т1 изображения с контрастным усилением (Т1-КУ) и нативные Т1 изображения (Т1 без КУ), а также карта мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF) пациента с метастазами в левой лобной доле, подвергшихся стереотаксической радиохирургии. Очаг увеличился в размерах через 1 месяц после СРХ (белая стрелка на Т1-КУ), гистологически было подтверждено, что это сочетание подострого кровоизлияния и опухолевой прогрессии. Большая часть опухолевого поражения гиперинтенсивна до введения контраста из-за подострого кровоизлияния. Эта часть не имеет гиперперфузии на карте мозгового кровотока (CBF). Один небольшой компонент накапливает контрастное

вещество и показывает усиление перфузии на карте CBF (стрелка), что соответствует прогрессированию вторичной опухоли.

Заключение. Ведение пациентов с вторичными очагами в головном мозге в значительной степени зависит от лучевой визуализации. Скрининг показан в онкологических подгруппах с более высоким риском метастазирования в ЦНС. Тем не менее, скрининговый подход всё еще остается предметом споров, улучшит ли он более раннее обнаружение метастазов и повлияет ли на исход. МРТ является краеугольным камнем диагностики метастатического поражения головного мозга, оценки эффективности проведенного лечения и мониторирования. Для дифференцирования от других внутримозговых очаговых поражений или нежелательных эффектов, связанных с лечением, дополнительные методы визуализации, такие как перфузионная МРТ и ПЭТ-КТ с аминокислотами, могут иметь дополнительную ценность. МРТ также может с высокой точностью оценивать эффективность проведенного местного и системного лечения. Продолжающиеся исследования способствуют поиску оптимальных путей и способов диагностики и лечения пациентов с генерализацией онкологического заболевания. В конечном счете, все эти исследовательские усилия направлены на улучшение выживаемости и качества жизни пациентов, в том числе с вторичным поражением головного мозга.

Сербаева М.С., Козина Ю.В., Пахмутов Д.И., Михаленко В.Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ СИНХРОННОГО РАКА ГОРТАНИ И НИЖНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Эпидемиология. По данным МАИР, количество пациентов с ПМЗНО (первично-множественными злокачественными новообразованиями) во всем мире неуклонно растет. В России сохраняется общемировая тенденция: так с 2016 г по 2021 г процент впервые выявленных ПМНЗО вырос с 7,5% до 10%. Увеличилось также и количество пациентов с ПМЗНО среди всех пациентов с онкологическими заболеваниями, находящихся под диспансерным наблюдением: в разных регионах РФ этот показатель колеблется от 1,1% до 8 %.

Известно, что у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи в 5% - 15% случаев синхронно диагностируется плоскоклеточный рак пищевода, что в целом выше, чем в общей популяции. Рак пищевода у этой когорты пациентов ассоциирован с худшим прогнозом течения заболевания и неэффективностью стратегий лечения.

Пациент Д., 61 г. Считает себя больным с 01.2022, когда впервые появились жалобы на боль при глотании. Самостоятельно обратился 02.2022 в КККОД, дообследован. По результатам ФГДС от 25.03.2022 - опухоль нижней трети пищевода, поражающая мышечную оболочку, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс, гиперпластический гастрит, по результатам биопсии: картина плоскоклеточного неороговевающего рака, по ФЛС от 01.03.2022 - при осмотре опухоль черпаловидного хряща справа с переходом на надсвязочный отдел гортани, при фонации правая половина гортани отстает в акте дыхания, по результатам биопсии: препаратах материал представлен фиброзной стромой с воспалением и некротического детрита среди которого определяются фрагменты опухоли имеющей строение плоскоклеточной карциномы. Под ультразвуковым контролем произведена тонкоигольная аспирационная биопсия двух лимфоузлов средней трети шеи справа, получена цитограмма метастазов плоскоклеточного рака. Установлен диагноз первично-множественный рак: 1) Плоскоклеточный

рак пищевода II А ст. T2N0M0 2) Рак гортани III ст. T3N1M0. По решению ВК от 22.03.2021 госпитализирован для проведения радикального курса ХЛТ.

При поступлении 06.04.2022 при ороскопии без особенностей, пальпаторно определяются шейные лимфоузлы справа, в средней трети, плотные, до 1,5 см. Пациенту при поступлении проведена КТ-топометрия на уровне пищевода, гортани с толщиной срезов и шагом 3 мм. В области правой боковой и задней стенок гортани определяется объемное образование без четких контуров приблизительными размерами 35*16*33 мм. Справа определяются шейные лимфоузлы размером до 13 мм по короткой оси.

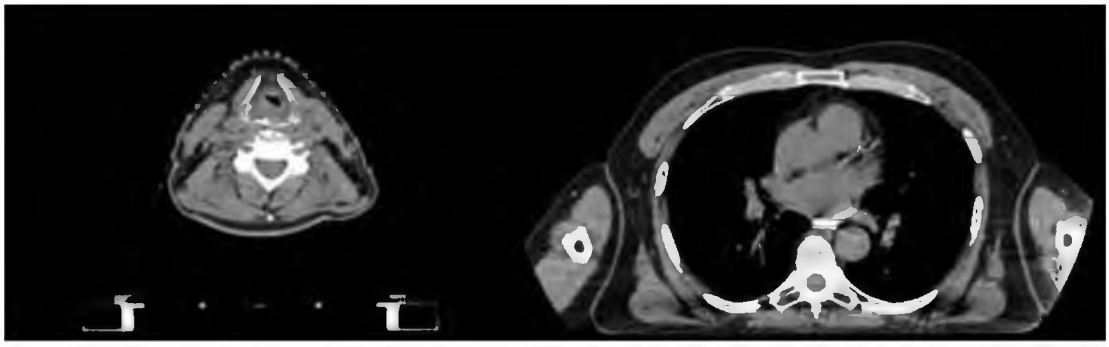


Рис.1 КТ – топометрия от 07.04.2022

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме в составе радиотерапевта, химиотерапевта, онкоабдоминального хирурга. С учетом результатов дообследования, удовлетворительного состояния было принято решение о проведении радикального курса ХЛТ. С 07.04.2022 по 08.06.2022 проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на опухоль пищевода РОД 1,8 Гр, СОД - 54 Гр, опухоль гортани РОД 2 Гр, СОД - 70 Гр, на пораженные лимфоузлы РОД 2 Гр, СОД - 66 Гр, на регионарные лимфоузлы РОД 2 Гр, СОД - 52 Гр на линейном ускорителе электронов "TrueBeam05", выполнено два введения цисплатина 100 мг/м2. Третье

введение отменено в связи с лейкопенией второй степени, нейтропенией второй степени.

По результатам промежуточной МСКТ от 24.05.2022 зафиксирована положительная динамика: в области правой боковой и задней стенок гортани определяется объемное образование без четких контуров приблизительными размерами 20*14*29 мм (07.04.22 35*16*33 мм). Справа определяются шейные л\узлы размером до 10 мм по короткой оси (07.04.22 было до 13 мм по короткой оси).

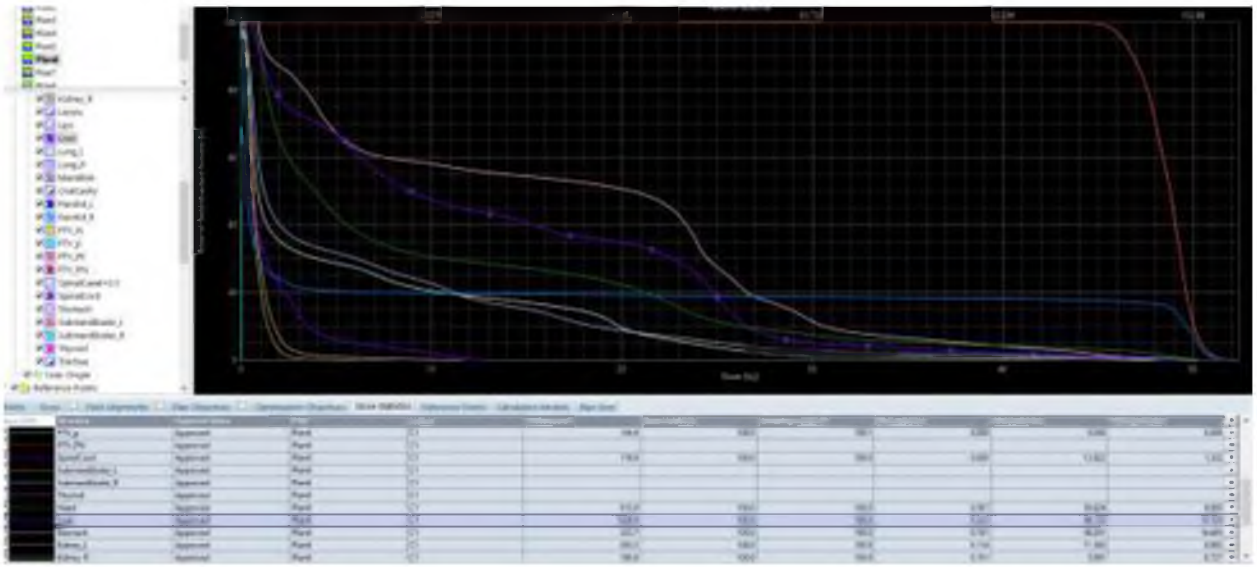


Рисунок 3. Гистограмма доза-объём С15

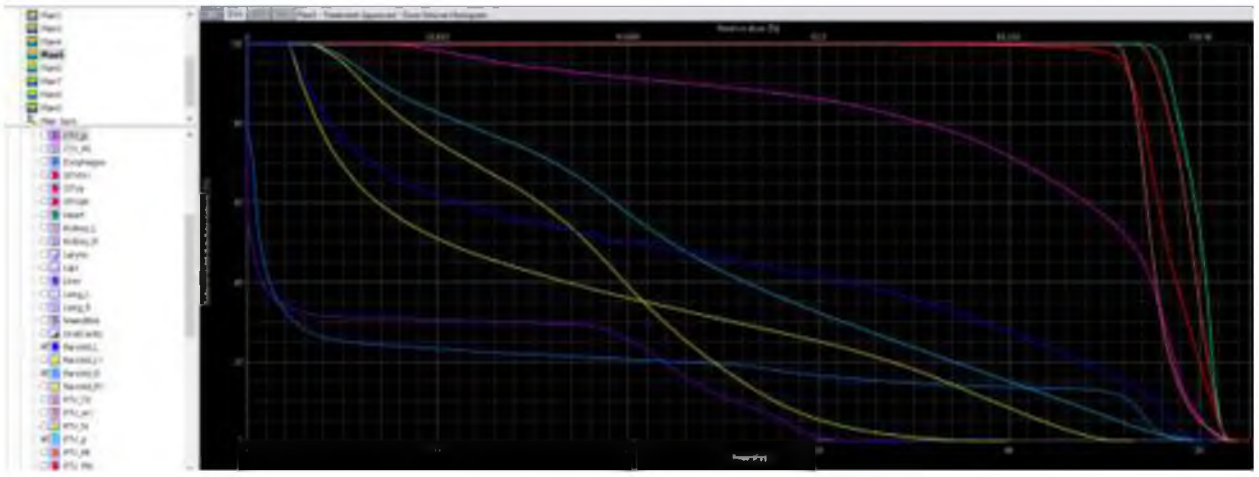


Рисунок 4. Гистограмма доза-объём С32

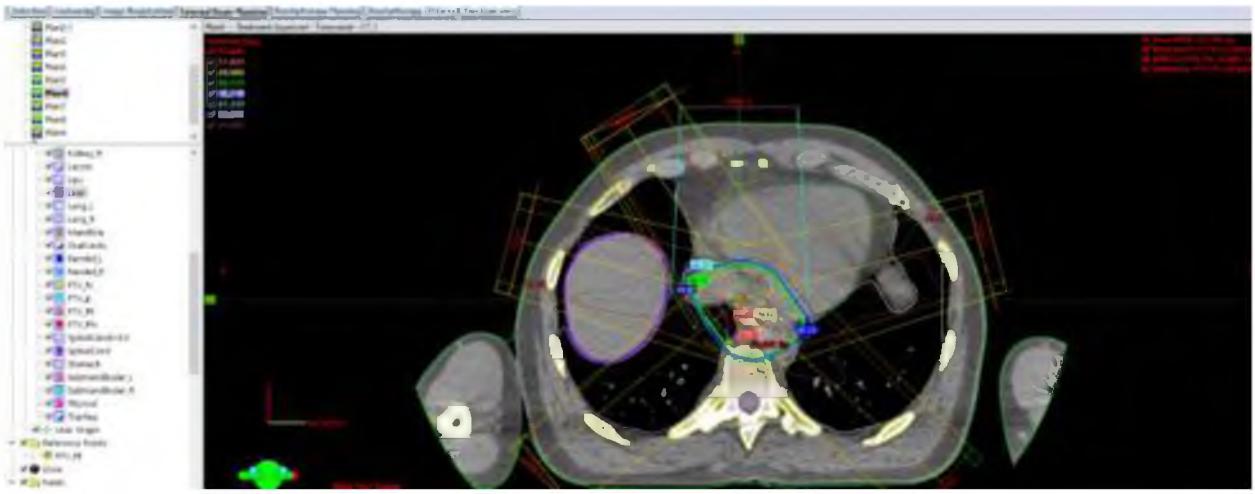


Рисунок 5. Изодозное распределение С15

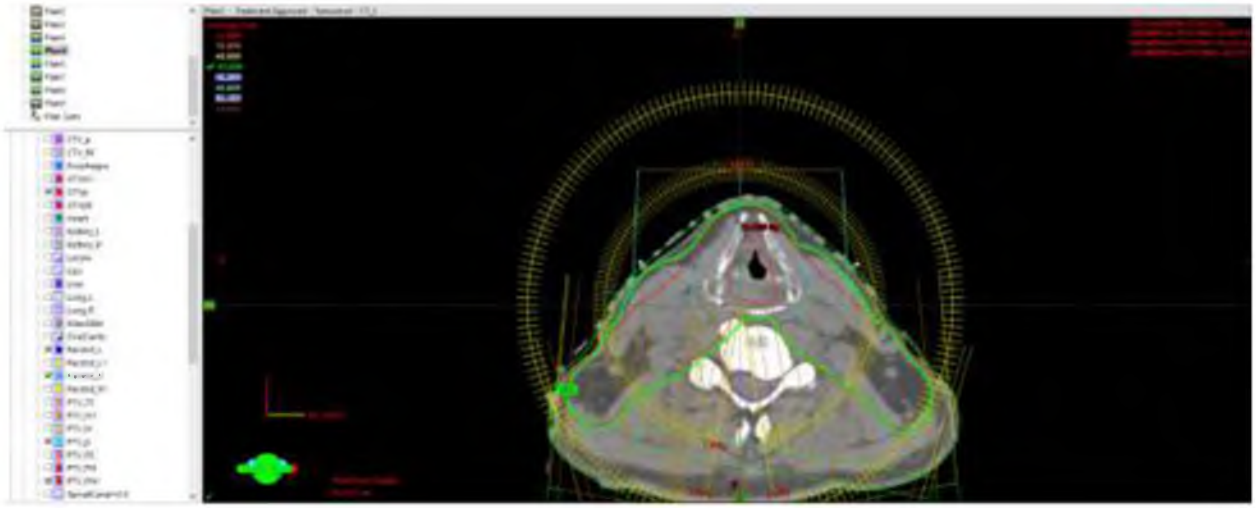


Рисунок 6. Изодозное распределение С32

Находился под динамическим наблюдением в ЦАОПе с полной регрессией опухоли гортани и пищевода по данным ФГДС и ФЛС до 17.12.2022, когда в условиях ОЛС выполнена ФГДС, гистологически подтвержден рецидив плоскоклеточного рака нижней трети пищевода – взята биопсия из эрозии. Направлен на ВК для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Заключение. Лучевая терапия является неотъемлемым этапом в лечении ПМЗНО, улучшающим показатели общей и безрецидивной выживаемости, в особенности у группы пациентов неблагоприятного прогноза. Радикальный курс ХЛТ у пациентов с опухолями головы и шеи и

пищевода должна рассматриваться как вариант лечения с приемлемым профилем токсичности и переносимости.

Литература

1. Боякова И.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31-35. – EDN XSXBIV.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2021.
3. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
4. Bugter O. et al. Early detection of esophageal second primary tumors using Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis // Head & neck. – 2019. – T. 41. – p. 1122-1130.
5. Hamada Y. et al. Esophageal squamous cell neoplasia is an independent negative prognostic factor for head and neck cancer patients // International journal of clinical oncology. – 2018. – T. 23. - №2. – P. 243-248.
6. Ko H. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of second primary tumors in patients with oral squamous cell carcinoma // Head & neck. – 2016. – T. 38. - №10. – P. 1459-1466.

7. Onochi K. et al. Risk factors linking esophageal squamous cell carcinoma with head and neck cancer or gastric cancer // Journal of clinical gastroenterology. – 2019. – Т.53. – №4: e164-e170.

Сиденко Е.А.

ПРОТЕАСОМЫ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г.Томск

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Томск

Введение. Рак гортани чаще всего развивается на фоне длительно существующих предраковых заболеваний, сочетающихся с диспластическими процессами, которые могут трансформироваться в рак in situ [1,2]. Объективных и надежных критериев, позволяющих оценить степень онкологического риска у пациентов с диспластическими изменениями эпителия гортани, существует крайне мало. Протеасомы участвуют в реализации многих биологических процессов, включая транскрипцию, трансляцию, клеточный цикл, нарушение которых может стать критичным для организма человека, в том числе привести к развитию опухолевых процессов [3,4].

Целью работы является определение уровня экспрессии мРНК субъединиц протеасом (PSMB5, PSMB6) и протеолитической активности (химотрипсинподобной и каспазаподобной) в эпителии у больных предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями гортани.

Материалы и методы работы. В исследование было включено 30 пациентов из них 20 с хроническими гиперпластическими заболеваниями, ассоциированными с дисплазией различной степени (D0-III) и 10 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани (T1N0M0). Материалом послужили образцы опухолевой и гистологически неизмененной ткани. Уровень экспрессии мРНК субъединиц протеасом (PSMB5, PSMB6) определяли методом РТ-ПЦР, активности протеасом оценивали по гидролизу флуорогенных субстратов.

Результаты работы. Выявлено изменение уровня экспрессии генов протеасом в тканях плоскоклеточного рака гортани по сравнению с предопухолевыми образцами. Уровень экспрессии PSMB5 выше в 3 раза, а PSMB6 – в 4 раза в опухолевой ткани по сравнению с D0-III. Химотрипсинподобная и каспазаподобная активности протеасом в 2 раза выше у пациентов с плоскоклеточным раком гортани по сравнению с дисплазиями различной степени (D0-III). На основании этих данных был разработан способ прогнозирования риска развития рака гортани у больных хроническими гиперпластическими заболеваниями гортани.

Обсуждение работы. В основе трансформации опухолевых клеток лежат такие механизмы как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, а протеасомы являются непосредственными регуляторами этих процессов. Можно предположить, что изменения функционирования протеасомной системы при плоскоклеточном раке гортани, вероятно, играют важную роль в развитии опухоли [5,6].

Выводы. Экспрессия генов субъединиц протеасом и их протеолитическая активность являются важными дополнительными прогностическими критериями, позволяющими отнести больных предраком гортани в группу онкологического риска.

Литература

1. Updates on larynx cancer epidemiology / R. Nocini, G. Molteni, C. Mattiuzzi, G. Lippi // Chinese Journal of Cancer Research. – 2020. – Vol. 32. – № 1. – P. 18-25.
2. Zhang H. K. Is severe dysplasia the same lesion as carcinoma in situ? 10-Year follow-up of laryngeal precancerous lesions / H. K. Zhang, H. G. Liu // Acta Oto-Laryngologica. – 2012. – Vol. 132. – № 3. – P. 325-328.
3. Сиденко, Е.А. Функционирование протеасом при предопухолевых и неопластических изменениях эпителия человека [Текст] / Е.А. Сиденко, Г.В. Какурина, О.В. Черемисина, Е.Е. Шашова, Е.С. Колегова, И.В. Кондакова // Молекулярная медицина. – 2020. –Т. 18. – № 2. – С. 11-16.
4. Proteasome based molecular strategies against improper cellular proliferation / A. R. Dubey, S. Kinger, Y. A. Jagtap [et al.] // Cellular Physiology & Biochemistry. – 2021. – Vol. 55. – № S2. – P. 120-143.
5. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека / И. В. Кондакова, Л. В. Спирина, В. Д. Коваль [и др.] // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – № 3. – С. 444-451.
6. Voutsadakis I. A. Ubiquitination and the ubiquitin – proteasome system in the pathogenesis and treatment of squamous head and neck carcinoma / I. A. Voutsadakis // Anticancer Research. – 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 3527-3541.

Стоян Д.А., Степанов Н.А., Шевелёва А.А., Батухтина Ю.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ДВКЛ НА ОСНОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ДАННЫХ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Введение и актуальность. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (далее ДВКЛ) является наиболее распространенной формой лимфомы. К существенному улучшению результатов лечения привело добавление ритуксимаба, моноклонального антитела против CD20, к схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон). При этом, большинство пациентов (в зависимости от прогностических факторов) полностью излечимы с помощью ритуксимаба плюс CHOP (R-CHOP), однако до 40% пациентов заболевание протекает рефрактерно к этому лечению, или возникает рецидив после первоначального ответа. Именно поэтому использование методов машинного обучения в рамках прогнозирования течения и исхода заболевания является высокоперспективным направлением. Использование прогностических моделей в клинической практике в качестве СППР (система поддержки принятия решений), поможет мультидисциплинарной команде специалистов выбрать оптимальную тактику лечения.

Цель исследования: построение прогностической модели для оценки потенциальных исходов первой линии терапии на основе ретроспективных данных о пациентах КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».

Материалы и методы. Для сбора необходимых данных для проведения исследования и достижения поставленной цели использовалась информация из первичной медицинской документации в период с 2019 по 2021 год КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».По итогам отбора в исследование были включены 84 пациента с диагнозом «С83.3 Крупноклеточная (диффузная) неходжскинскаялимфома» в возрасте от 16 до 94 лет (медиана возраста – 59 лет), из них мужчин - 45 человек (53,6%), женщин - 39 человек (46,4%), о которых была известная информация о результатах иммуногистохического и цитогенетического исследований, а также стадия

заболевания, наличие/отсутствие симптомов опухолевой интоксикации и время от постановки диагноза до начала терапии и др. Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводилась лекарственная терапия по схеме R-CHOP.

Для реализации модели была использована бинарная (биномиальная) логистическая регрессия (ЛР). Данный метод является алгоритмом классификации в машинном обучении и используется для прогнозирования вероятности категориальной переменной отклика (зависимой переменной).

В данном исследовании переменной отклика являлся благоприятный исход ДВКЛ через год наблюдений, предикторами являлись, отобранные в ходе многократной реализации модели, результаты ИГХ и другая информация о пациентах.

Первым этапом реализации модели было исключение прямых и косвенных корреляций между независимыми признаками. Например, информация об отнесении к биотипам GCB и non-GCB не могла напрямую использоваться в модели ввиду прямой корреляции между этими показателями, для этого они были преобразованы в «фиктивные» бинарные данные, суть которых заключалась в отнесении к одному из биотипов или нет.

Вторым этапом было случайное разделение пациентов на две подгруппы: обучающую и тестовую. В соотношении 67 к 17.

На третьем этапе в ходе многократной реализации прогностической модели были отобраны признаки, которые оказывали наибольшее влияние на потенциальных исход после первой линии терапии в течение одного года. Среди них были: экспрессия CD20, bcl6, mum1, а также наличие/отсутствие опухолевой интоксикации и отнесение к одному из биотипов GCB/non-GCB.

Четвертым этапом была непосредственная реализация модели на отобранных признаках и оценка ее качества, которая производилась с помощью кросс-валидации и ROC-анализа.

Результаты. По результатам моделирования точность логистической регрессионной модели составила 64,7%, что в первую очередь обусловлено малым числом наблюдений, однако несмотря на это, чувствительность (доля истинно положительных результатов, при которой модель правильно предсказывает наличие прогнозируемого события), составила 80%, что говорит нам о том, что в четырех случаях из пяти данная модель верно спрогнозирует потенциальный благоприятный исход после первой линии терапии в течение года, и только в одном случае из пяти она ошибется. Специфичность данной модели (доля истинно отрицательных результатов, когда модель правильно предсказывает отсутствие прогнозируемого события), равна 58,3%. Т.е. только в шести случаях из десяти модель верно предскажет потенциально неблагоприятный исход после первой линии терапии в течение года. Площадь под ROC-кривой составила 0,767.

В соответствии с полученными коэффициентами логистической регрессии положительное влияние на вероятность потенциально благоприятного течения ДВКЛ после первой линии терапии в течение года оказывают экспрессия генов bcl6 (b = 0.471, P = .212) и mum1 (b = 0.551, P = .056), а отрицательное – экспрессия CD20 (b = -0.1, P = .73), наличие опухолевой интоксикации (b = -0.496, P = .292) и отнесение к одному из биотипов GCB/non-GCB (b = -0.302, P = .372).

Выводы. Согласно результатам, полученным в ходе реализации модели, можно сделать вывод о том, что использование методов машинного обучения для решения задач прогнозирования течения заболевания онкологических пациентов является возможным. Однако стоит отметить то, что метод используемый в данной работе требует дальнейшего совершенствования путем увеличения количества пациентов, а при достижении их необходимого уровня и более серьезного усложнения

техническом плане. Все это необходимо для увеличения точности и качества прогнозов, которые могут позволить выбрать альтернативное лечение или заранее скорректировать уже выбранный план.

Литература

1. Tilly H, Morschhauser F, Shen LH, et al. PolatuzumabVedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2022;386(4):351-363.doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
2. Shen LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2021;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612.

Табарин И.В., Дашанов Д.О., Кобер К.В., Тихонов А.А., Детцель К.А., Скуйбитов М.А., БургартВ.Ю.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬЮ УРЕТРОЦИСТОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Рак предстательной железы является всемирной проблемой. В России заболеваемость раком простаты занимает 7-е - 8-е место, составляя около 6 % (Сомов А.Н., Суслин С.А., 2020). В США в 2020 г. В США в 2020г. было выявлено 161 300 новых случаев этого заболевания, от которого погибли в этом же году 26 730 пациентов, то есть приблизительно каждый шестой пациент (Серебряный С.А., 2020; Качмазов А.А. 2020). Нарушение целостности уретроцистоанастомоза после радикальной лапароскопической простатэктомии является редким осложнением, в этой ситуации хирург вынужден выбирать между хирургическим вмешательством и консервативным лечением. Выбор

всегда спорен, так как превосходство того или иного метода лечения не подтверждено. По данным литературы частота нарушения целостности уретроцистоанастомоза составляет от 0,2% до 0,5% и наилучший способ ведения все еще является предметом обсуждения.

Серебряный С.А., свидетельствует, что консервативное ведение нарушения целостности уретроцистоанастомоза посредством установки уретрального катетера Foley позволяет решить данную проблему. В свою очередь Богомолов О.А. предлагает эндоскопический способ лечения несостоятельности уретровезикального анастомоза после радикальной простатэктомии. В основу способа легла методика наружновнутреннего стентирования обоих мочеточников. Коллектив авторов ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» предлагает эндоскопическое стентирование мочеточников у больных с несостоятельностью уретровезикального анастомоза после радикальной простатэктомии, что является альтернативой консервативным или другим инвазивным способам ее коррекции. В онкоурологическом отделении КККОД им. А.И. Крыжановского за 2022 год выполнено 63 видиоассистированных радикальных простатэктомий. У троих пациентов зафиксированы признаки несостоятельности уретровезикального анастомоза, в двух случая – несостоятельность купирована консервативно, на уретральном катетере. У пациента Л. 70 лет, справиться с несостоятельностью уретровезикального анастомоза после лапароскопической радикальной простатэктомии консервативно не удалось. Пациент Л., 70 лет, рак предстательной железы pT2cN0M0R0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3+3). Пациенту выполнена радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией.

22.09.22 Лапароскопическая простатэктомия Лимфаденэктомия

Гистологический номер О 222-14328. Опухолевые структуры соответствует градации Глисона 3+3=6. Участок прорастания в верхушку и капсулу, без инвазии в подлежащую жировую клетчатку, без инвазии в семенные пузырьки. Операционный край (-). В отдельно присланных

шести лимфоузлах опухолевого роста нет. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: 1. Морфологическая картина ацинарной аденокарциномы предстательной железы, градирующая группа 1 (сумма баллов по Глисону 3+3=6). Операционный край (-). pT2c R0

В раннем п/о периоде диагностирована несостоятельность уретровезикального анастомоза. Моча преимущественно эвакуировалось по дренажу из брюшной полости (рис. 1).

Рис. 1 Цистограмма.

27.09.22 Операция: Перкутанная нефростомия с 2 сторон (по УЗИ незначительная каликоэктазия справа). В течении 3 суток объем отделяемого из брюшной полости сократился с 1 л до 50 мл. По уретральному катетеру менее 100 мл мочи за сутки (рис. 2)..

Рис. 2. Обзорный снимок восходящей цистографии после двусторонней нефростомии

Затем пациенту была выполнена контрольная цистография, при которой затека контрастного вещества за пределы мочевыводящих путей уже не было выявлено. 07.11.22. Нефростомы удалены, мочеиспускание восстановилось.

Вывод: перкутанная двусторонняя нефростомия у больных с несостоятельностью уретровезикального анастомоза после радикальной простатэктомии позволяет справиться с клиникой мочевого затека, не прибегая к повторному оперативному вмешательству.

Литература

1. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
2. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь

региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.

3. Опыт ведения пациентов с разрывом уретроцистоанастомоза после радикальной позадилонной простатэктомии (клинический случай) Серебряный С.А., Качмазов А.А., Григорьев А.А., Маслов С.А., Поляков Н.В., Алексеев Б.Я., Экспериментальная и клиническая урология 2020 (2): 130-134
4. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина. 2020;23(3):149-155.
5. Эндоскопический способ лечения несостоятельности уретровезикального анастомоза после радикальной простатэктомии Богомолов О.А., Тимофеев Д.А., Школьник М.И., Кнеев А.Ю., Эмирга ев З.К., Сидорова С.А., Эндоскопическая хирургия 2022; 28(5): 23-26.

Теляшкин Д.В., Анжиганова Ю.В., Семенов Э.В.

МЕТОДЫ И ЭТАПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИИ В ГЕНАХ BRCA 1/2, ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Введение. Рак яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины группа злокачественных опухолей, исходящая из эпителия соответствующих органов. На данный момент занимает 4 место в структуре злокачественных новообразований женской репродуктивной

системы. Наиболее частые гистологические типы составляют: серозный рак яичников высокой (High - grade) и низкой (Low - grade) степени злокачественности (70%), эндометриоидная карцинома (10%), светлоклеточная карцинома (10%), муцинозная карцинома (3%) и серозная карцинома низкой степени злокачественности (<5%). Наибольший интерес составляют первые два морфологических типа, поскольку в данных случаях проводится тестирование на наличие мутации в генах BRCA1/2.

Гены BRCA 1 и BRCA2 играют жизненно важную роль в репарации двунитевых разрывов ДНК. Ген BRCA1 находится на длинном плече 17-й хромосомы в позиции 17q21. Главная роль BRCA1 — обеспечение ДНК-репарации двухцепочечных разрывов по механизму гомологичной рекомбинации. Гомологичная рекомбинация — это обмен генетическим материалом между двумя молекулами ДНК, которые имеют гомологичные друг другу нуклеотидные последовательности. Отсутствие данного способа запускает другие пути репарации, по типу негомологичного соединения концов. Эти альтернативные механизмы более подверженные ошибкам, что приводит к нестабильности генома, а впоследствии к канцерогенезу. Ген BRCA2 базируется на длинном плече 13-й хромосомы в позиции 13q12.3. Главной функцией белка BRCA2 является регуляция ядерной локализации белка-рекомбиназы RAD51. Этот комплекс инициирует процесс гомологичной рекомбинации. Также в его функции входит контроль правильности прохождения фазы митоза клеткой. При развитии однонитевых разрывов ДНК, за их репарацию отвечает поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP, poly-ADP ribose polymerase). В случае выявления мутации в данных генах, в соответствии с клиническими рекомендациями возможно назначение таргетной терапии PARP – ингибиторами при распространённом раке яичника, маточной трубы, а также первичном раке брюшины III – IV стадии в случае полного или частичного ответа на платиносодержащую системную лекарственную терапию.

Приблизительно у 30% пациенток с серозным и эндометриоидным раком яичников наблюдается мутация в генах BRCA 1 и BRCA 2. Определяется мутация в данных генах несколькими методами. Наиболее простой, дешёвый и менее трудоёмкий метод, это выполнение исследование крови пациентки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Данный метод позволяет выявить 8 наиболее часто встречающихся мутации: BRCA1: 5382insC; 4153delA; 185delAG; 3819delGTAAA; 3875delGTCT; 300 T>G (Cys61Gly); B2080delA; BRCA2: 6174delT. Данный метод позволяет выявить до 7 % случаев мутации у пациенток с раком яичников, маточной трубы и первичного рака брюшины. Данный метод позволяет выявить наследственные мутации. В случае развития соматических мутаций в генах BRCA 1/2 применяется метод NGS (секвенирование «нового поколения»). Принцип NGS основан на массовом параллельном секвенировании специальным образом подготовленных однонитевых библиотек (фрагментированны ДНК до 300-500 нуклеотидных пар) фрагментированной ДНК исследуемых образцов. Секвенирование производится путем синтеза новых фрагментов ДНК на одноцепочечных ДНК-библиотеках, которые выполняют роль матрицы. Нуклеотиды встраиваются в новую цепь в определенном порядке, соответствующем матричной цепи, который записывается в цифровом виде. Частота выявляемой мутации в генах BRCA 1/2 составляет до 30%. Данный метод относительно дешёвый, но более точный в диагностике. В последние годы так же начинает входить в практику выполнение HRD тестирование - выявление дефицита гомологичной рекомбинации. Дефицит данной системы приводит к нарушению репарации ДНК, накоплению ошибок, увеличению геномной нестабильности, в результате герминальных и соматических мутации в генах белков. HRD-тест включает в себя два компонента: ределение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 методом NGS – наличие патогенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 позволяет сразу отнести опухоль к HRD-положительной, а также

тест на геномную нестабильность за счет оценки наличия крупных перестроек, потери гетерозиготности и алелльного дисбаланса теломер. Оценка проводится по балльной шкале. Частота выявляемой мутации в генах BRCA1/2, а также выявления геномной нестабильности достигает 50 %. К сожалению массовое применение HRD тестирования на данный момент невозможно в виду высокой стоимости. Необходим индивидуальный и тщательный подход к выбору претендентов к тестированию.

Результаты тестирования. За период времени с августа 2020 года по январь 2023 года направлен и протестирован гистологический материал (стёкла и блоки) 154 пациенток методом NGS, на базе ИХБ и ФМ СО РАН г. Новосибирск. У 33 пациенток выявлена мутация в генах BRCA1/2, что составляет 22% от общего количества направленного материала. Данный показатель соответствует средним значениям, в соответствии с показателями отечественной и мировой литературе. Наиболее частые мутации отмечены в генах BRCA1 5382insC (c.5266dupC, p.Gln1756Profs) – 5 случаев, а так же c.5095C>T в гене BRCA1 – 3 случая. В 2023 году проведено HRD тестирование гистологического материала 10 пациенток на базе ФГБНУ«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» г. Москва. Из 10 направленных образцов, в 3 выявлена мутация в генах BRCA1/2, а также положительный GSS статус, 2 образцах не выявлена мутация BRCA 1/2, но отмечен положительный GSS статус. Данные показатели составляют 50% от общемировых показателей результатов тестирования.

Выводы: Перечисленные методы тестирования должны применятся в рутинной практике врача онколога повседневно. В данном случае должна быть построена чёткая логическая иерархия и последовательность выявления генетических мутаций. Всё должно идти от более простого и дешёвого, к более сложному и дорогому методу тестирования. Так же

необходимо не забывать, чем более высокотехнологический метод исследования, тем большее время исследования от может занимать.

Литература

3. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
4. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
5. Опухоли женской репродуктивной системы. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. Е. И. Батенева, М. Г. Филиппова, А. С. Тюляндина, А. А. Мещеряков, К. И. Жорданиа, А. Н. Грицай, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, А. А. Рагимов, Д. Ю. Трофимов, Л. Н. Любченко
6. Особенности рака яичников у больных с мутацией BRCA1 5382insC А.Б. Виллерт , Л.А. Коломиец, Н.С. Родичева, А.А. Иванова, Н.В. Чердынцева, С.Л. Стуканов. СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2014. № 6.
7. Секвенирование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. Next-Generation Sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology. Новикова Е.И., д.б.н. Снигирева Г.П. Novikova E.I., Dr. Snigiryova G.P. ФГБУ "Российский Научный Центр Рентгенорадиологии" Минздрава РФ.

Теляшкин Д.В., Литвинова С.П., Анжиганова Ю.В., Семенов Э.В.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАНЕЕЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Новообразования яичников одна из наиболее распространённых патологий женщин в репродуктивном возрасте. Истинную частоту встречаемости оценить затруднительно, так как в большинстве случаев они протекают бессимптомно. В репродуктивном возрасте доброкачественный характер имеют до 90 % новообразований яичников, 10% - злокачественные образования и пограничные опухоли. Учитывая, что оперативное лечение снижает репродуктивный потенциал женщины, опухоли яичников остаются серьёзной и актуальной проблемой среди женского населения. Раннее выявление новообразований и их дифференциальная диагностика на сегодняшних день являются важными задачами врача-гинеколога.

Обнаружение данной патологии занимает одну из ключевых позиций для гинекологов первичного звена. До настоящего момента не существует абсолютно достоверных диагностических тестов и скрининговых программ. Большое количество женщин при выявлении объёмных образований яичников с неизвестным злокачественным потенциалом направляется на консультирование и обследование в учреждения онкологического профиля. По данным канцер-регистра онкологического диспансера можно отметить, что количество пациенток репродуктивного

возраста, направленных Красноярский клинический онкологический диспансер в течение последних трех лет, около 600 человек в год (Таблица 1). При этом практически у 90% этих женщин диагноз «рак яичников» подтвержден не был. Полученные данные указывают на необходимость более тщательной стратификации пациенток репродуктивного возраста в условиях первичного звена.

Таблица 1.

Количество пациенток репродуктивного возраста направленных на консультацию в Красноярск онкологический диспансер и подтверждённых случаев ЗНО яичников.

№п/п	Года	Направлено на консультацию	Подтвержденных случаев ЗНО яичников
1	2019	649	71 (10,9%)
2	2020	574	54 (9,4%)
3	2021	546	64 (11,7%)

Первым этапом в поиске патологии яичников является сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр гинеколога. Основными проявлениями являются боли внизу живота от тянущего характера до симптомов «острого живота», увеличение его объема, которые могут сопровождаться такими общими симптомами, как слабость, утомляемость, одышка и снижение массы тела. Факторами, снижающими выявляемость опухолей на данном этапе, могут послужить: отсутствие симптоматики и клинических проявлений, спорадических характер заболеваемости рака яичников, низкая приверженность женского населения к посещению и осмотрам у гинеколога. Безусловно, диагностика новообразований яичников трудна, и здесь помимо конкретного специалиста должны быть задействованы и врачи смежных специальностей, проблема может скрываться под видом нарушения работы органов мочеиспускания или желудочно–кишечного тракта.

Острой проблемой, помимо обнаружения опухолевого процесса, является оценка признаков его доброкачественности или злокачественности. Одним из основных методов инструментального исследования яичников является ультразвуковая диагностика, чувствительность и специфичность которой по данным метаанализа 2021года Lizhang Xun и соавторов 91% и 87% соответственно.

Врач, выполняющий ультразвуковое исследование (УЗИ) должен быть насторожен на выявление опухолеподобных образований. Безусловно, при визуализации объемного образования более 10см (рис. 1), признаков асцита, канцероматоза брюшины (рис. 2), пациентку необходимо направить на консультацию в онкологический диспансер. Однако, чаще в клинической практике встречаются образования меньших размеров, дифференциальный диагноз в заключении врача УЗД может расширяться. В таких случаях важную роль играет профессионализм и опыт врача диагноста.

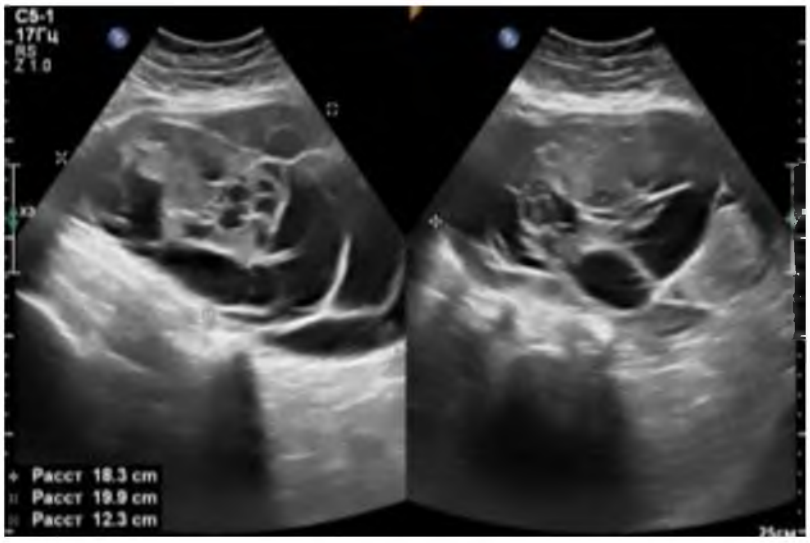


Рис. 1. Эхограмма, В-режим, трансабдоминальное сканирование. Объемное образование более 10см кистозно-солидного строения выполняющее малый таз и брюшную полость.

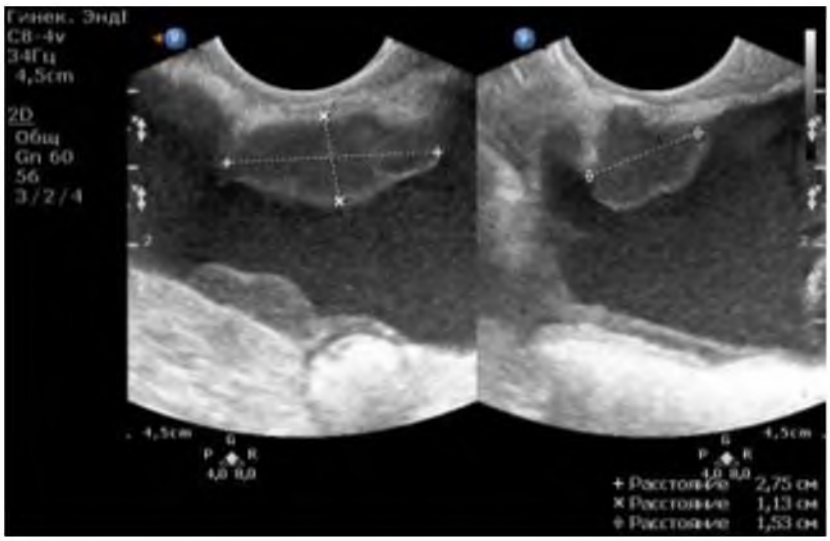


Рис. 2. Эхограмма, В-режим, трансвагинальное сканирование. Свободная жидкость в брюшной полости, гипоэхогенные образования по париетальной и висцеральной брюшине малого таза.

Выполняя ультразвуковое исследование, врач должен применять совместно трансвагинальное и трансабдоминальное сканирование. Данная комбинация позволяет более точно описать органопринадлежность объёмного образования малого таза, его размеры, контуры, структуры, внутреннее содержимое. В случае затруднения исследования или при противопоказаниях к трансвагинальному доступу, возможно проведение трансректального сканирования.

Допплерографические методики позволяют определить дополнительную важную информацию о кровотоке объёмных образований и повышают чувствительность УЗИ до 93%. В различных работах описано, что при допплерометрии кровоток в стенках доброкачественных образований имеет низкую скорость и высокие значения индексов резистентности. При злокачественных новообразованиях картина прямо пропорциональна: высокая скорость кровотока с низкой резистентностью. Причина состоит в неоангиогенезе злокачественной опухоли. При раке характерен достаточно быстрый и беспорядочный рост новых сосудов, что в конечном итоге приводит к хаотичному, дихотомичному переплетению

сосудов, вариации по диаметру с наличием многочисленных сужений, либо синусоидально расширения сегментов. Морфология стенок данных сосудов в значительной степени неполноценна, в них имеются дефекты эндотелия, слабо развит мышечный слой, а базальная мембрана прерывиста.

Первичное выявление образований происходит на уровне женской консультации, при большом потоке пациентов и исследований. В связи с чем врачам УЗД необходима стандартизация методики. Для этого была международной группой анализа опухолей яичников IOTA была разработана классификация O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) (Таблица 2), которая была основана в 2018 году. Особенно актуальна данная классификация, когда стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции и проведении органосохранной операции у женщин репродуктивного возраста.

Таблица 2.

Тактика ведения пациенток в зависимости от полученного заключения ультразвукового исследования по классификации O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) [9].

Категория	Комментарий	Тактика	Специалист
O-RADS 0	Неполная оценка из-за технических факторов	Повторное УЗИ или альтернативный метод исследования (МРТ)	Гинеколог
O-RADS 1	Нормальный яичник	Дополнительных исследований или динамического наблюдения не требуется.	Гинеколог
O-RADS 2	Почти наверняка доброкачественная категория (риск малигнизации	Отсутствие последующего наблюдения / динамическое наблюдение / дообследование	Гинеколог

	<1%)	экспертное УЗИ или выполнение МРТ-исследования	
O-RADS 3	Категория низкого риска (риск малигнизации от 1% до <10%)	экспертное УЗИ или выполнение МРТ-исследования	Гинеколог
O-RADS 4	Категория промежуточного риска (риск малигнизации от 10% до <50%)	экспертное УЗИ или выполнение МРТ-исследования, определение онкомаркеров (чаще всего, СА-125)	Онколог
O-RADS 5	Категория высокого риска (риск малигнизации 50–100%)	экспертное УЗИ или выполнение МРТ-исследования, определение онкомаркеров (чаще всего, СА-125)	Онколог

Система ультразвуковой стратификации риска рака яичников O-RADS позволяет объективизировать данные ультразвукового исследования придатков и сформировать правильную маршрутизацию пациенток в рамках системы здравоохранения.

Многие исследования отмечают необходимость динамического УЗИ и анализа крови на онкомаркер СА-125. Список онкомаркеров весьма широк, как для эпителиальных, так и для неэпителиальных новообразований яичников: альфа-фетопротеин (АФП), бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (b-ХГЧ), ингибин В. Однако в общей лечебной сети зачастую отсутствует возможность бесплатного

расширенного проведения лабораторного исследования крови на онкомаркеры. Однако в общей лечебной сети зачастую отсутствует возможность бесплатного расширенного проведения лабораторного исследования крови на онкомаркеры, в связи с низкой информативностью при ранней диагностике рака яичников. Основным и наиболее доступным для исследования онкомаркером является СА-125, который используется в комбинации с УЗИ. Однако, не исключаются и ложноположительные результаты данного исследования при эндометриозе, воспалении брюшины и плевры, воспалении придатков матки и это не полный список. Это свидетельствует о том, что невозможно использовать изолированно данный онкомаркер.

Биопсия - надёжный метод диагностики новообразований. Данному методу диагностики уступают лучевые и ультразвуковые методы исследования, но выполнение биопсии не рекомендовано при кистозном строении опухоли или подозрении на малигнизацию. В связи с чем данные лучевых методов диагностики в комплексном применении с онкомаркерами остаются наиболее важными в принятии решения врача.

Заключение. Ранняя диагностика новообразований яичников сложная задача, которая ложится на гинеколога первичного звена. Помощь врача ультразвуковой диагностики имеет важнейшую роль. По результатам многих исследований применение классификации O-RADS при выполнении УЗИ органов малого таза в комбинации с результатами исследования крови на онкомаркеры, анамнез и осмотр пациентки позволят гинекологу выбрать правильную тактику ведения и маршрутизацию, избегая необоснованного направления женщин в онкологический диспансер. Только при выявлении достоверных или косвенных лабораторных и инструментальных данных пациентка должны быть направлена на консультирование, проведение обследований и дальнейшего лечения в условиях онкологического диспансера.

Литература

1. Борисова Е.А. Комплексная дифференциальная диагностика опухолей придатков матки: диссертации на соискание степени канд. мед. наук.: 14.01.01. Иркутск, 2018. 156 с.
2. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология : курс лекций : в двух частях. 4-е изд., М.: Издательский дом Видар-М, 2017. 512 с.
3. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 61-65. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65. – EDN YQRKBL.
4. Озерская И.А. Стандартизация ультразвукового исследования патологии придатков матки по IOTA, O-RADS. Методические рекомендации. М. : МЕДпресс-информ, 2022. 48 с.
5. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование // Гинекология. 2022; Т. 24., №2. С. 80–87. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201387
6. Протасова А.Э., Цыпурдеева А.А., Цыпурдеева Н.Д., Солнцева И.А. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 4. С. 71-82. DOI 10.17816/JOWD68471-82.
7. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.
8. Vara J, Manzour N, Chacón E, López-Picazo A, Linares M, Pascual MÁ, Guerriero S, Alcázar JL. Ovarian Adnexal Reporting Data System (O-RADS) for Classifying Adnexal Masses: A Systematic Review and Meta-

Analysis // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, №13. P. 3151. DOI: 10.3390/cancers14133151.

9. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, Bourne T, Brown DL, Coleman BG, Frates MC, Goldstein SR, Hamper UM, Horrow MM, Hernanz-Schulman M, Reinhold C, Rose SL, Whitcomb BP, Wolfman WL, Glanc P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee // Radiology. 2020. Vol. 294, №1. P. 168-185. DOI: 10.1148/radiol.2019191150.
10. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer [Electronic resource]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620837/ (дата обращения: 05.09.2022)
11. Xun L, Zhai L, Xu H. Comparison of conventional, doppler and contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of ovarian masses: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2021. Vol.11, №12. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052830.

Тимошенко В.О, Росинский С.В, Мельникова В.Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАПУЩЕННЫХ ФОРМ РАКА ПИЩЕВОДА

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Цель. Улучшение результатов паллиативного лечения больных со стенозирующим раком пищевода (СРП) путём сочетания химио - и фотодинамической терапии.

Материалы и методы. С 2022 г. по 2023 г. в КККОД эндоскопическая ФДТ была проведена 5 пациентам 47–76 лет (4 мужчин и

1 женщина) со СРП. Во всех наблюдениях морфологически была подтверждена аденокарцинома. Протяженность опухоли варьировалась от 2 до 5 см, локализация: средняя треть – 4, нижняя треть – 6 случаев. Во всех наблюдениях диагностирована дисфагия II–III ст. Перед началом процедуры внутривенно капельно вводили радахлорин в дозе 0,6–0,8 мг/кг. Через 3 часа после введения препарата начинали сеанс ФДТ с использованием лазера с длиной волны 662 нм. Световая доза составляла 150–300 Дж/см2. Кварцевый световод проводили через стенозированный участок пищевода до дистального края опухоли, далее при его ретроградном выведении выполняли лазерное облучение опухоли. Фотосенсибилизатор и дозу светового облучения подбирали индивидуально в зависимости от локализации, размеров опухоли и степени сужения пищевода. Общее время процедуры колебалось от 10 до 30 мин. Для доставки излучения через канал видеогастроскопа использовали кварцевые световоды с цилиндрическим диффузором протяженностью от 1 до 5 см на дистальном конце, с матрицей света на 360°. Контрольная эзофагогастроскопия осуществлялась на 4-е сутки, затем через 1 месяц и далее – через каждые 3 месяца. Компьютерную томографию брюшной полости повторяли через каждые 3 месяца. При наличии остаточной опухоли проводили повторный сеанс ФТД. После первого курса ФДТ непосредственные результаты лечения оценивались в течение первых 7 суток. Полное восстановление просвета пищевода было отмечено у 4 больных, эндоскоп диаметром 9.9 мм удавалось свободно проводить в просвет желудка. Пациенты после полной реканализации могли употреблять практически любую пищу, что соответствовало дисфагии I ст. Неполное (частичное) восстановление просвета пищевода (диаметр 0,6–0,8 см) зарегистрировано у 1 человека. При этом эндоскоп удавалось проводить за область опухолевого стеноза только с дозированным усилием или после дополнительного бужирования. Пациент после частичной

реканализации мог употреблять кашицеобразную или жидкую пищу, что соответствовало дисфагии II–III ст.

Результаты. ФДТ показала свою эффективность в лечении дисфагии у части пациентов со СРП на фоне проводимой химиотерапии и позволила улучшить качество их жизни.

Заключение. В ходе выполненной работы получены положительные результаты в уменьшении степени дисфагии у пациентов со стенозирующим раком пищевода ограниченной протяженностью. Данный метод лечения может быть, в ряде случаев, альтернативой стентированию пищевода.

Литература

1. Абзалбек, Е. Ш. Глобальные тренды заболеваемости и смертности при раке пищевода (обзор литературы) / Е. Ш. Абзалбек, Д. А. Даулетбаев, Э. К. Макимбетов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 107–109.
2. Галлингер, Ю. И. Внутрипросветная эндоскопическая хирургия рака пищевода / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжелло // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 53–55.
3. Дуванский, В. А. Современные аспекты фотодинамической терапии заболеваний пищевода / В. А. Дуванский, М. В. Князев, П. В. Праведников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 10. – С. 111– 116.
4. Соколов, В. В. Методы эндоскопического лечения больных с опухолевой стриктурой пищевода и желудка / В. В. Соколов, Е. С. Карпова, П. В. Павлов // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 64–73.

Филькин Г.Н., Медведев Д.А., Булыгин Г.П.

МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ В ОБЪЕМЕ ГАСТРЭКТОМИИ (СУБТОТАЛЬНОЙ ДИСТАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

ЖЕЛУДКА, ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ) ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Необходимость и возможность проведения мультивисцеральных резекций при местнораспространенных формах злокачественных новообразований в абдоминальной онкохирургии является предметом перманентного обсуждения на протяжении нескольких десятилетий. При этом обсуждаются не только и не столько технические нюансы выполнения оперативных вмешательств большого и сверхбольшого объема, сколько реальная переносимость пациентами данных операций и их целесообразность с точки зрения отдаленных результатов.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000г. по 2014г. мультивисцеральные резекции по поводу осложненных форм рака желудка были выполнены в 13 (31,7%) случаях у пациентов с кровотечением и в 6 (33,3%) случаях у пациентов с перфорацией. Авторы указывают, что что комбинированные и расширенные хирургические операции при осложненном раке желудка не сопровождались увеличением количества послеоперационных осложнений и летальности. Тем не менее подавляющее большинство хирургов по-прежнему считает осложненное течение местнораспространенного рака желудка признаком неперабельности, а радикальное оперативное лечение у таких больных невыполнимым и нецелесообразным. Так, А.В. Смирнов и соавт. (2019) указывают, что в эпоху широких возможностей химио- и лучевой терапии выполнение сверхрасширенного хирургического объема без прорастания опухоли вызывает сомнения.

P.Roberts et al. (2012), проведя анализ баз данных Medline, EMBASE и Cochrane database, сообщают всего о 27 выполненных тотальных

гастрэктомиях в сочетании с панкреатодуоденальной резекцией за период с 1985 по 2009 год. В подавляющем большинстве случаев оперативные вмешательства проводились пациентам с Т-критерием Т3 и Т4. При этом выявленная до операции или интраоперационно IVстадия онкопроцесса не являлась причиной отказа от мультивисцеральной резекции. Показанием для проведения панкреатодуоденальной резекции (ПДР) при раке желудка служили распространение опухоли дистальнее привратника, инвазия опухоли в головку поджелудочной железы, метастатическое поражение лимфоузлов в области головки поджелудочной железы. Неоадъювантная химио- и лучевая терапия проводилась в ограниченном числе наблюдений, не имела систематического характера и ее результаты не могут быть подвергнуты статистическому анализу. Авторы указывают, что комбинация гастрэктомии с ПДР достоверно увеличивает число послеоперационных осложнений (23,1 – 73,9%) по сравнению с гастрэктомией в моноварианте (3,2 – 31,9%). При этом ни об одном летальном исходе после мультивисцеральной резекции авторы не сообщают.

В онкоабдоминальном отделении КККОД им А.И.Крыжановского в период с 2018 по 2022гг. накоплен опыт хирургического лечения 5 пациентов которым выполнено расширенно-комбинированное хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка. Трое пациентов оперированы в объеме: Гастрэктомии и панкреатодуоденальной резекции. Д2 ЛАЭ, еще у 2 пациентов в объеме: Субтотальной дистальной резекции желудка и панкреатодуоденальной резекции. Д2 ЛАЭ.

Среди пациентов 2 мужчин и 2 женщины.Возраст пациентов от 42 до 62 лет.

В среднем от появления жалоб до обращения за мед.помощью в КККОД прошло от 3до 4 месяцев, в одном случае мужчина при наличии жалоб не обращался в течении 8 месяцев.

Среди жалоб наиболее часто отмечалось наличие болевого синдрома в эпигастральной области ноющего характера, слабость, отрыжка, тошнота, выраженная патеря массы тела юолее 10 кг в течении 3 месяцев, в 2 случаях явления декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка - отрыжка, рвота после приема пищи.

При дообследовании на дооперационном этапе по данным ФГД в 3 случаях опухоль локализовалась в антральном отделе желудка, в 2 случаях отмечался переход опухоли на луковицу ДПК и постбульбарный отдел ,в одном случае не исключался инвазия опухоли из поджелудочной железы, у остальных двух пациентов отмечалось тотальное поражение желудка от в/трети до антрального отдела ,в одном случае отмечался переход на привратник и луковицу ДПК, в другом случае перехода на привратник не отмечалось, но было выявлено эпителиальное образование постбульбарного отдела ДПК с подозрением на малигнизацию(припланновом гист.исследовании- картина аденома явлениями тяжелой дисплазии).

По данным МСКТ брюшной полости на дооперационном этапе признаков инвазии опухоли желудка в прилежащие органы не отмечалось, у 2 пациентов отмечалась умеренная регионарная лимфаденопатия.

В 3 случаях операция выполнена в объеме Гастрэктомии. Панкреатодуоденальной резекции.Д2 ЛАЭ, в одном случае дополнительно у 1 пациентки выполнена тубоварэктомия справа по поводу кистозноизмененного правого яичника (при плановом исследовании картина кисты).

В оставшихся 2 слачаях объем операции в объеме: Субтотальной дистальной резекции желудка. Панкреатодуоденальной резекции.Д2 ЛАЭ.

У 3 пациентов, оперированных в объеме гастрэктомии в 2 случаях интраоперционно установлена инвазия опухоли желудка в ткань головки поджелудочной железы и переход опухоли на стенку ДПК, в одном случае инвазии опухоли в поджелудочную железу не отмечалось, но по данным

ФГДС и интраоперационно выявленного образования в нижнее-горизонтальной ветви ДПК до 1.5 см (аденома с признаками малигнизации) интраоперционным консилиумом принято решение о расширении объема операции.

Восстановительный этап проводился с поочередным, позадиободочным наложением панкреатоэнтероанастомоза конец в бок, двухрядным швом с изолированным вшиванием вирсунгова протока,гепатикоэнтероанастомоз конец в бок однорядным швом, в 2 случаях ввиду отсутсвие явлений билиарной гипертензии истонченных стенок холедоха произведено заведение ретроградного транспеченочного дренажа (Ruch №8) за зону анастомоза, в одном случае не проводился ввиду явлений начинающихся проявлений билиарной гипертензии (расширение холедоха до 1.2см). Эзофагоэнтероанастомоз конец в бок по Давыдову, двухрядным швом, при этом в одном случае наложение межкишечного соустья по РУ, с пересечением тощей кишки на 50 см от гепатикоэнтероанастомоза, в 2 других случаях межкишечным соустьем по Брауну на длинной петле. Проведена установка назоеюнального зонда ниже уровня эзофагоэнтероанастомоза.

В случаях субтотальной дистальной резекции желудка: гастроэнтероанастомоз «конец в бок», двухрядным швом, энтероэнтероанастомоз «бок в бок» двухрядным швом, в обоих случаях проведено установка назогастрального зонда в культю желудка.

При планновом гистологическом исследовании в 2 случаях интраоперционно установленного местно- распространенного процесса имеется подтверждение истинной инвазии опухоли в поджелудочную железу.В данных двух эпизодах гистологически картина умеренной и низкодифференцированной аденокарциномы с образованием перстневидных клеток. В одном случае в 3 л/узлах малого сальника мтс аденокарциномы.

У пациента без инвазии опухоли в поджелудочную железу при плановом гист.исследовании картина умереннодифференцированной аденокарциномы G2 с инфильтрацией всех слоев стенки желудка, с распространением в малый и большой сальники, без поражения регионарных л/узлов.

В 2 случаях у пациентов, оперированных в объеме Субтотальной дистальной резекции желудка интраоперационно установлено.

Макроскопически поражение опухолью антрального отдела желудка с переходом на привратник, нижне-горизонтальную ветвь ДПК и инвазия в ткань головки поджелудочной железы, также выявлены увеличенные плотно-эластичные л/узлы на гепатодуоденальной связке и чревном стволе, в одном случае увеличение параартальных л/узлов ниже уровня почечных сосудов,интраоперацтонная биопсия-гиперплазия.

При выполнении гистологического исследования подтверждено наличие инвазии опухоли в ткань поджелудочной железы.

В первом случае: картина перстневидноклеточного рака желудка с прорастанием в поджелудочную железу с наличем 3 метастазов в л/узлах большого сальника и печеночной артерии.

В другом случае: картина злокачественной опухоли с диффузно-инфильтративным ростом на всю толщу стенки желудка, стенку ДПК и ткань поджелудочной железы с мтс в 9 л/узлов большого и малого сальников и с печеночной артерии. У данного пациента по данным ИГХ-исследования установлен диагноз: Плазмобластной лимфомы.

Из клинических случаев приведены следующие результаты лечения:

Больная 62года, с диагнозом Рак желудка IIIC st. (T4bN2M0), объем операции: Гастрэктомия. Панкреатодуоденальная резекция. Д2 ЛАЭ. Тубоварэктомия справа. В данном случае отмечено осложнение раннего послеоперационного периода-панкреонекроз оставшеся части поджелудочной железы, двусторонней пневмонии приведших к летальному исходу на 5 сутки после операции.

Больной 59 лет с диагнозом: Рак желудка IIB st. (T4aN0M0). Аденома нижне-горизонтальной ветви ДПК с тяжелой дисплазией.Объем операции: Гастрэктомия. Панкреатодуоденальная резекция. Д2 ЛАЭ. Послеоперационный период осложнился спонтанным пневмотораксом на 5 сутки после операции, производилось дренирование левой плевральной полости с положительной динамикой легкое расправлено, осложнение купировано, других значимых осложнений не отмечалось, выписан на 17 сутки после операции. В феврале 2023г. установлена генерализация процесса: Мтс в правое легкое. Канцероматоз брюшной полости. Асцит. Назначено паллиативное лечение. В данном случае не в пред-, не в послеоперационном периде химиотерапия не проводилась ввиду длительного восстановительного периода, диспептических растройств, нормализации клинических и биохимических показателей крови.

Больной 53года, с послеоперационным диагнозом: Рак желудка IIIC st.(T4bN3aM0), объем операции: Субтотальная дистальная резекция желудка. Панкреатодуоденальная резекция. Д2 ЛАЭ, по результатам ИГХ установлен диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома, (при планновом гистологическом исследовании трудно дифференцировать между недифференцированным раком и лимфопролиферативным заболеванием). В данном случае послеоперационный период протекал тяжело, осложнился несостоятельностью гепатикоэнтетроанастомоза, ограниченным перитонитом на на 9 сутки после операции, выполнена экстренная операция: Релапаротомия. Ушивание дефекта зоны гепатикоэнтероанастомоза. Санация и дренирование брюшной полости. Получал массивную антибактериальную терапию, гемотрансфузии, мнокократные плевральные пункции ввиду развития правостороннего плеврита. Состояние больного стабизировалось, желчный свищ купирован консервативно. Выписан на 23 сутки после операции.

Однако на фоне прогрессирования заболевания, развития полиорганной недостаточности констатирована смерть больного в условия отделения общей онкохирургии КККОД через 4 месяца после операции.

Больная 42года, с диагнозом: Рак желудка IIIC st. (T4bN2M0), объем операции: Субтотальная дистальная резекция желудка. Панкреатодуоденальная резекция. Д2 ЛАЭ. Послеоперационный период без осложнений, выписана на 11 сутки после операции, заживление первичное.По решению ВК КККОД, проведено 6 курсов ХТ (XELOX). Последний контрольный осмотр в КККОД 18.11.2022г, данных за рецидив и генерализацию заболевания не выявлено. Время наблюдения 1 год и 4 месяца.

Больная 51год с диагнозом: Рак желудка IIIA st. (T4bN0M0), объем операции: Гастрэктомия. Панкреатодуоденальная резекция. Д2 ЛАЭ. Послеоперационный период также без осложнений, заживление первичное. Выписана на 15 сутки после операции. По решению ВК КККОД проведено 6 курсов ПХТ (XELOX). Последний контрольный осмотр в КККОД 31.06.22г, данных за рецидив и генерализацию заболевания не выявлено. Время наблюдения 9 месяцев.

Данные клинические случаи подтверждают актуальность проблемы выполнения расширенных и комбинированных оперативных вмешательств при местно-распространенных формах рака желудка. Несмотря на введение в клиническую практику лечения рака желудка пред- и послеоперационных схем химио- и таргетной терапии необходимость выполнения расширенных объемов оперативных вмешательств сохраниться, ввиду наличия высоких показателей диагностики рака желудка на местно-распространенных стадиях. А кроме того даже в случаях проведения предоперационного лекарственного лечения и выраженного патоморфоза опухоли, образующие рубцовые сращения с прилегающими органами и выраженная перифокальная воспалительная реакция приводят к необходимости частичной резекции, либо полного

удаления соседних органов и окружающих тканей даже в отсутсвии истинной, гистологически подтвержденной инвазии опухоли. Возможность выполнения расширенно-комбинированных оперативных вмешательств возможно как открытым, так и лапароскопическим доступом.

Литература

1. Боякова И.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка // Хирургическая практика. 2016. № 1. С. 31-35. – EDN XSXBIV.
2. Зуков Р. А., Слепов Е. В., Боякова Н. В., Куртасова Л. М. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения у больных раком желудка – Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2019. – 110 с. – ISBN 978-5-02-038797-3. – EDN TONOAD.
3. Комбинированные операции при раке желудка. Под ред. В.Ф. Касаткина. Ростов-на Дону, 2005, 231с.
4. Филатов АА, Будурова МД, Герасимов СС, Давыдов ММ. Хирургическое лечение больных раком желудка, осложненным кровотечени- ем. Вестник «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН». 2016;27(3):5–14. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-081.
5. Kit OI, Kasatkin VF, Maksimov AY, Trifanov VS. Gastrectomy in combination with pancreatoduodenal resection for gastric cancer. The journal «ONCOSURGERY» 2013, Vol.5, No 1

Черемисина О.В, Меньшиков К.Ю., Тараскина И.О.

ВОЗМОЖНОСТИ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ

ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОРТАНИ

ФГБУ «НИИ онкологии» ТНИМЦ, г. Томск

Актуальность: Применение методики аутофлуоресцентной (AFI) эндоскопии в дополнение к стандартной эндоскопии при ряде новообразований респираторного тракта и ЖКТ увеличивает возможность выявления ранних форм рака. Однако в доступной литературе информации о применении данной методики при предопухолевых процессах и доброкачественных новообразованиях гортани крайне мало, эффективность AFI-видеоларингоскопии не изучена.

Цель: Оценить эффективность аутофлуоресцентной эндоскопии в диагностике предопухолевой патологии и доброкачественных новообразований гортани.

Пациенты и методы: Проведен анализ эффективности уточняющей эндоскопической диагностики у 53 больных с хроническими гиперпластическими заболеваниями гортани (хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ), папилломы и дискератозом) и у 8 – с доброкачественными новообразованиями (фибромы, миксомы). Пациенты обследованы в ФГБУ «НИИ онкологии» ТНИМЦ в 2018–21 гг., из них мужчин – 50 (82%), женщин – 11 (18%), средний возраст – 50,4 года. Проводилась видеоларингоскопия (ВЛС) в белом свете с последующим AFI-исследованием, при котором оценивалась интенсивность свечения на поверхности хронической патологии и доброкачественного новообразования с забором биопсийного материала из выявленных патологических участков слизистой оболочки.

Результаты: При стандартной ВЛС в I группе в 25 (47%) случаях подтвержден ХГЛ, в 6 (11%) – сочетанная хроническая патология (ХГЛ и дискератоз), в 7 (13%) – единичные папилломы. В 15 случаях при стандартной ВЛС возникли диагностические трудности при оценке

эндоскопической картины. В частности, при осмотре у 5 (9%) больных с диагнозом ХГЛ и дискератоз, в очагах дискератоза слизистая оболочка была резко уплотнена, носила бугристый характер, они были плотно спаяны с подлежащими структурами гортани. У 7 (13%) пациентов с диагнозом направления ХГЛ, при эндоскопии обнаружены очаги резкого уплотнения и неровной мелкобугристой слизистой оболочки. У 2 (4%) больных с папилломами, последняя была плотно спаяна с подлежащими структурами и имела очаги инфильтрации. Эти изменения слизистой оболочки не являются характерными для хронических заболеваний гортани. В группе с доброкачественными новообразованиями гортани и гортаноглотки у всех 8 больных при стандартной ВЛС не отмечено эндоскопических признаков злокачественной трансформации.

При ВЛС в режиме AFI у пациентов I группы в 25 (47%) случаях на всех осмотренных участках, в том числе и на поверхности патологических изменений, наблюдалось зеленое равномерное свечение, в 9 (17%) случаях – слабое сиреневое свечение, что подтвердило предварительное эндоскопическое заключение о наличии хронических гиперпластических изменений гортани. У 19 (36%) пациентов зафиксировано более умеренное сиреневое свечение, из них 5 (26%) больных с ХГЛ, 4 (21%) – ХГЛ + дискератоза, 3 (16%) – папиллома гортани. Выраженное сиреневое свечение зарегистрировано у 7 (13%) больных I группы, из них у 4 (57%) пациентов с ХГЛ, у 3 (43%) – с ХГЛ + дискератоз. Умеренное или выраженное сиреневое свечение на отдельных участках слизистой оболочке при ВЛС в режиме AFI у больных с хронической гиперпластической патологий гортани позволяет предположить наличие предопухолевых (диспластических) изменений эпителия, что подтвердилось при морфологическом исследовании биопсийного материала: у 22 пациентов I группы подтвердился диагноз хронической гиперпластической патологии гортани. У 31 больного выявлены

предопухолевые изменения слизистой оболочки гортани, в 8 (26%) случаях – дисплазия low grade, в 23 (74%) – дисплазия high grade.

При AFI-эндоскопии у пациентов с предварительным диагнозом доброкачественное новообразование в 3 (37,5%) наблюдениях выявлено зеленое свечение, в 4 (50%) – слабое сиреневое свечение, в 1 (12,5%) случае – умеренное сиреневое свечение. При исследовании морфологического материала подтверждено наличие доброкачественных новообразованиях без предопухолевых (диспластических) изменений у всех пациентов.

Заключение: Комбинированный эндоскопический метод с использованием стандартной ВЛС и AFI-эндоскопии позволяет выявлять участки предопухолевых изменений при хронических заболеваниях гортани, дифференцировать их с неопухолевыми изменениями и проводить таргетную биопсию.

Черняев Д.В., Козин В.А., Козина Ю.В., Левченко Е.А.

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ КАК ПАРАДИГМА СОВРЕМЕННОГО ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых встречаемых онкопатологий по всему миру, располагаясь на четвёртом месте в структуре онкологической заболеваемости за 2020 год. Так, за указанный период было выявлено более 1,4 млн. новых случаев данного злокачественного новообразования (ЗНО) и более 375 тыс. смертей [1]. Вышеизложенное объясняет интерес мирового и

отечественного врачебного сообщества в поиске наиболее эффективных методов диагностики и лечения данной патологии. В нашей стране у 80 % пациентов рак простаты определяется на локализованной (I-II) и местно-распространенной (III) стадии заболевания [2], лечение которых имеет три основные опции: хирургическая, радиотерапевтическая и гормональная. Выбор тактики лечения в значительной степени определяется риском прогрессирования заболевания, возрастом и предпочтениями пациента.

С 1969 года “классической” схемой лучевой терапии (ЛТ) для всех ЗНО была принята разовая очаговая доза (РОД) 1,8-2 Гр 5 раз в неделю за 6 недель. Однако, проведенные за последние 15 лет исследования доказали необходимость увеличения суммарной очаговой дозы (СОД) для повышения общей и безрецидивной выживаемости пациентов с РПЖ [3-7]. Таким образом, стандартом радикального лечения данных больных, как в Российской Федерации, так и за рубежом, на сегодняшний день является использование дозы 74-81 Гр в зависимости от группы риска прогрессирования заболевания [8-10]. Столь высокая биологически эффективная доза, необходимая для элиминации злокачественных клеток, может быть реализована с помощью различных схем фракционирования, начиная от “классической” 1,8-2 Гр за фракцию до современных укрупненных схем лечения по 2,5-3,5 Гр за сеанс.

Гипофракционирование в лечении рака предстательной железы. Как известно, опухоли предстательной железы преимущественно характеризуются медленным ростом, что отражается низким отношением α/β, примерно равное 1,5 Гр (0,8–2,2), схожее с таковым для поздно реагирующих тканей и значимо меньшее, чем для большинства других опухолей [11]. Данный факт, установленный Brenner и Hall ещё в 1999 году, позволил предположить, что “если чувствительность к фракционированию для опухоли и для окружающих, поздно реагирующих нормальных тканей одинакова, гораздо меньшее количество фракций (с подходяще уменьшенной суммарной дозой) было бы ожидаемо

эффективнее, кроме того, логистически и финансово выгоднее” [11]. Такая техника использования меньшего количества фракций с увеличенной разовой дозой стала известна как гипофракционирование. Однако реализовать на практике вышеизложенный принцип ЛТ долгие годы было попросту невозможно, по причине отсутствия технической возможности локально облучать предстательную железу и другие зоны клинического интереса. В те годы, применяемая 2D-конвенциональная терапия подразумевала облучение прямоугольными полями всех органов малого таза, что приводило к появлению выраженных ранних и поздних лучевых реакций, не позволявших давать радикальные дозы и ограничивая применение радиотерапевтической опции в лечении РПЖ. Переломным моментом стало внедрение компьютерных технологий в формировании объёмов дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Появление методики 3D-конформного облучения (3D-CRT) и современных ускорителей, оборудованных мультилепестковыми коллиматорами (МЛК), позволило формировать точные контуры структур, которые необходимо облучить, вместе с тем минимизируя нагрузку на здоровые органы и ткани, а модификации данной методики – IMRT и ViMAT ещё больше повысили прецизионность лечения. Теоретическое обоснование и практическая озможность для гипофракционированного лечения рака предстательной железы слились воедино, начались множественные проспективные клинические исследования (КИ) по укрупнению дозы лучевой терапии.

Таблица 1.

Результаты рандомизированных исследований умеренно гипофракционированной лучевой терапии рака простаты

Исследование	Количество пациентов	Годы проведения	Группы риска	СОД, РОД, техника	СОД, доза за фракцию	Медиана наблюдения, мес.	Токсичность	Контроль над опухолью
Yeoh et al., 2011 [20]	217	1996–2003	Смешанная группа риска	55 Гр; 2,75 Гр. Преимущественно 2D RT	64/2 Гр	90	Нет разницы в поздней ГИ или ГУ токсичности за 60 мес.	Гипофракционирование превосходит
Arcangeli et al., 2017 [21]	168	2003–2007	Преимущественно высокие группы риска	62 Гр; 3,1 Гр; 3D CRT	80/2 Гр	108	Схожая токсичность	Гипофракционирование не превосходит
Pollack et al., 2013 [19]	303	2002–2006	Преимущественно высокие группы риска	70,2 Гр; 2,7 Гр	78/2 Гр	68,4	Схожая поздняя токсичность. Пациенты с урологической симптоматикой имели увеличенную позднюю токсичность	Гипофракционирование не превосходит
Hoffman et al., 2014 [22]	203	2001–2010	Промежуточная группа риска	72 Гр; 2,4 Гр; IMRT	75,2/1,8 Гр	72	Незначительное увеличение ГИ токсичности, вызванное дозиметрическими факторами	Гипофракционирование не превосходит
Incrocci et al., 2016; Aluwini et al., 2015, 2016, HYPRO trial [23–25]	820	2007–2010	Промежуточная/ высокая группа риска	64,6 Гр; 3,4 Гр; 3 фракции за неделю. Преимущественно IMRT	78/2 Гр	60	ГИ токсичность II+ степени, ГУ токсичность III+ степени	Гипофракционирование не превосходит
Dearnaley et. al., 2016, CHHiP [26]	3216	2002–2010	Промежуточная группа риска	57 и 60 Гр; 3 Гр; IMRT	74/2 Гр	62	Нет значительной разницы в поздней токсичности	Гипофракционирование (60 Гр) не уступает
Lee et al., 2016, RTOG-0415 [27]	1092	2006–2009	Низкая группа риска	70 Гр; 2,5 Гр; 3D CRT или IMRT	73,8/1,8 Гр	69	Увеличенная ГИ токсичность (II степень) и поздняя ГУ токсичность	Гипофракционирование не уступает

Примечание. *RT – радиотерапия; 3D-CRT – 3D конформная радиотерапия; ГИ – гастроинтестинальный; ССД – суммарная очаговая доза; РСД – разовая очаговая доза; ГУ – генитоуринарный; IMRT – радиотерапия с модулированной интенсивностью*

Так, за последнее десятилетие было опубликовано множество работ (табл. 1), включавших от 100 до 3000 пациентов, которые доказали сопоставимую эффективность стандартного и гипофракционированного режима в лечении больных РПЖ [12-21]. Указанные исследования наглядно продемонстрировали не только равную эффективность контроля над опухолью, но и сопоставимый уровень ранней и поздней токсичности у пациентов, получавших укрупненные фракции ДЛТ от 2,5 Гр до 3,1 Гр. Лишь применение разовых доз выше 3,4 Гр в КИ HYPRO показало повышение генитоуринарной токсичности по сравнению с конвенциональным режимом терапии [22].

Таким образом, итогом многочисленных работ в направлении гипофракционированного лечения стало включение режимов 60 Гр за 20 фракций и 70 Гр за 28 фракций в стандарт лечения рака предстательной железы в рекомендации ASTRO и ASCO в 2018 году [9], а в 2020 году и в отечественные рекомендации АОР [10]. Также необходимо отметить перспективность так называемого режима «экстремального гипофракционирования», подразумевающее использование ещё более

меньшего количества фракций (4-12) с большими разовыми дозами (4-10 Гр), реализуемое с помощью роботизированной радиохирургии и протонной терапии. Однако в проведённых на сегодняшний день исследованиях, наряду с достигнутым контролем над опухолью отмечалась высокая частота умеренной и тяжелой токсичности (от 10 до 20%), что наряду с высокими технологическими требованиями делает невозможным рутинное применение данных методик [23]. Кроме того, большинство исследований экстремального гипофракционирования еще недостаточно изучены для того, чтобы судить о поздних нежелательных реакциях [24].

В заключение, помимо вышеизложенного, важно также указать на ещё одно немаловажное преимуществом укрупненных режимов лечения РПЖ – снижение стоимости лучевой терапии больных. С увеличением количества пациентов, страдающих различными онкопатологиями, остро встаёт вопрос о повышенной финансовой нагрузке на систему здравоохранения и об удлинении очереди на получение высоко специализированной помощи, к которой в том числе относится радиотерапия. Выигрышная с биологической точки зрения тактика гипофракционирования, оборачивается и экономической эффективностью, уменьшая количество дней облучения, а также снижая койко-день, нагрузку и износ оборудования, вместе с тем повышая оборот койки, комфорт для пациента и медицинского персонала. Так, проведённые иностранными коллегами исследования указывают на ежегодную экономию от 25 до 50 % (фиг. 1) на лечение больных в зависимости от дозы за фракцию [25]. Всё вышеизложенное наглядно доказывает необходимость внедрения режимов гипофракционирования как парадигмы в клинической практике современной лучевой терапии рака

предстательной железы.

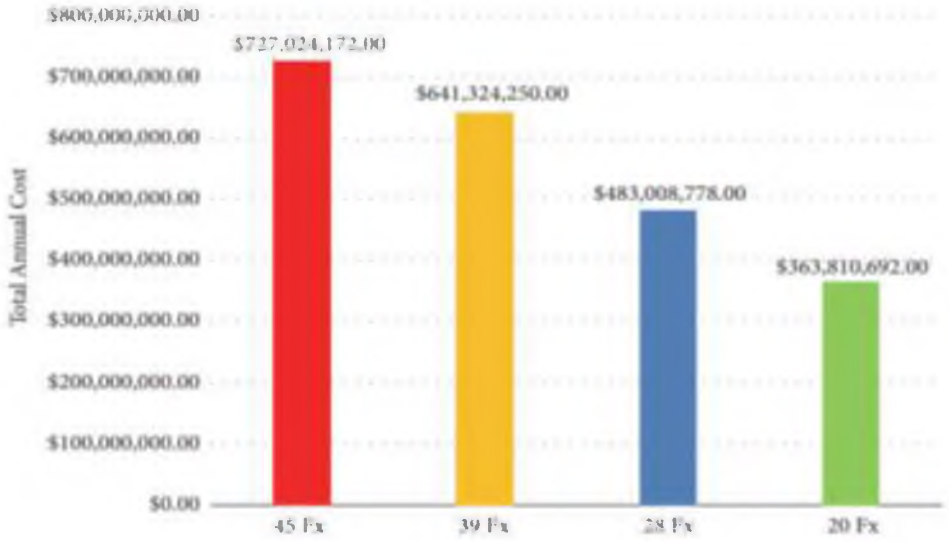


Рис. 1. Стоимость радиотерапевтического лечения в зависимости от количества фракций за 1 год в USD

Опыт КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского. Включение гипофракционирования в отечественные клинические рекомендации легитимировало возможность технически оборудованным онкологическим учреждениям начать внедрение данного режима лечения. В частности, в КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского за 2022 год 733 пациента с РПЖ (91%) получили радиотерапевтическое лечение, 70 больным (9%) была оказана хирургическая помощь. При этом, 620 человек (85%) поступили с локализованными и местнораспространенными стадиями, в связи с чем были направлены на дистанционную лучевую терапию. 113 пациентов (15%) имели распространённые формы заболевания и получили системную радионуклидную терапию препаратом Радия-223. Из указанных 620 больных, 494 человека (80%) получили радикальный курс гипофракционированной ДЛТ в режиме 3D-CRT, 75 пациента (12%) дополнительно проводилось облучение регионарных лимфоузлов в режиме SIB, 23 пациента (4%) получали гипофракционированную ЛТ в режиме IMRT и ViMAT. Лишь 27 больных (4%) проходили лечение в стандартном режиме фракционирования.

Существенной разницы в частоте и тяжести лучевых реакций между конвенциональным и гипофракционированным режимами в процессе лечения и динамического наблюдение за пациентами установлено не было.

Заключение. Лечение пациентов раком простаты укрупненными фракциями является не только радиобиологически, но и финансово обоснованным. Проведённые многоцентровые рандомизированные проспективные клинические исследования на тысячах пациентов демонстрируют идентично высокий контроль над опухолью предстательной железы и сопоставимую как раннюю, так и позднюю токсичность. Вместе с тем, снижаются сроки пребывания пациента в стационаре или на амбулаторной койке, уменьшается нагрузка и износ оборудования для лучевой терапии, при этом повышается оборот койки, комфорт для пациента и медицинского персонала.

Подводя итог, умеренно гипофракционированные режимы лечения пациентов с РПЖ являются современной парадигмой радиотерапии и широко применяются в КГБУЗ ККОД им. А.И. Крыжановского.

Литература

1. GLOBAL CANCER OBSERVATORY : [cite]. – URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (date assecced: 15.03.2023).
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.; 2019.
3. V. Beckendorf, S. Guerif, E. Le Pris´e et al., “70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial,” International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 80, no. 4, pp. 1056–1063, 2011.
4. A. Al-Mamgani, W. L. J. van Putten, W. D. Heemsbergen et al., “Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized

prostate cancer," International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 72, no. 4, pp. 980–988, 2008.

5. D. A. Kuban, S. L. Tucker, L. Dong et al., "Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer," International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, vol. 70, no. 1, pp. 67–74, 2008.
6. A. L. Zietman, K. Bae, J. D. Slater et al., "Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: longterm results from Proton Radiation Oncology Group/American College Of Radiology 95-09," Journal of Clinical Oncology, vol. 28, no. 7, pp. 1106–1111, 2010.
7. D. P. Dearnaley, G. Jovic, I. Syndikus et al., "Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial," Te Lancet Oncology, vol. 15, no. 4, pp. 464–473, 2014.
8. Mohler J.L., Srinivas S., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer. In: NCCN Guidelines Version 4. 2019
9. American Cancer Society, Prostate Cancer, American Cancer Society, 2018.
10. Ассоциация онкологов России, клинические рекомендации рак предстательной железы, 2021.
11. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. P.1095–1101
12. Pollack A., Walker G., Horwitz E.M. et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer // Journal Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. P.3860–3868.
13. Yeoh E.E., Botten R.J., Butters J. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final

results of phase III randomized trial // Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81. P.1271–1278.

14. Arcangeli G., Saracino B., Arcangeli S. et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial // Journal Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. P.1891–1897.
15. Hoffman K.E., Voong K.R., Pugh T.J. et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial // Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. Vol. 88. 1074–1084.
16. Incrocci L., Wortel R.C., Alemayehu W.G. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. P.1061–1069.
17. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. P. 464–474.
18. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. P.274–283.
19. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H. et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. P.1047–1060.
20. Lee W.R., Dignam J.J., Amin M.B. et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer // Journal Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. P.2325–2332.

21. Catton C.N., Lukka H., Gu C.S. et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer // Journal Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. P.1884–1890
22. Incrocci L., Wortel R.C., Alemayehu W.G. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. P.1061–1069.
23. Timmerman R.D., Herman J., Cho L.C. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice // Journal Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. P.2847–2854
24. Koontz B.F., Bossi A., Cozzarini C. et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer // Eur Urol. 2015. Vol. 68. P.683–691
25. Moore, A., Stav, I., Den, R. B., Gordon, N., Sarfaty, M., Neiman, V., Rosenbaum, E., & Goldstein, D. A. (2019). The Financial Impact of Hypofractionated Radiation for Localized Prostate Cancer in the United States. Journal of oncology, 2019, 8170428. https://doi.org/10.1155/2019/8170428
26. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2 (110). С. 100-105. – EDN YXOWLM.

Чуяшенко А.А., Василовская Л.А., Якунина Е.Ю., Скринская С.Ф., Зюзюкина А.В.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ МУТАЦИЙ PIK3CA У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Актуальность. Мутации в гене PIK3CA, кодирующем каталитическую субъединицу p110-альфа киназы PI3K – одно из наиболее распространенных драйверных событий в опухолях человека. Большая часть повреждений PIK3CA (70-90%) локализуется в нескольких «горячих точках» мутагенеза: в экзонах 7, 9, 20. Мутации PIK3CA влияют на самые разные биологические параметры опухолевых клеток, включая метаболизм жиров, углеводов и аминокислот, профиль секретируемых иммуноцитокинов, стимуляцию клеточного цикла, формирование толерантности к полиплоидии и хромосомной нестабильности, и др. Мутации PIK3CA являются наиболее частым генетическим дефектом при ER+/HER2- раке молочной железы (РМЖ) (28-47%); при этом они реже встречаются при HER2-позитивных (22-40%) и трижды негативных опухолях (8-18%). Мутации PIK3CA являются фактором неблагоприятного прогноза, и ассоциируются с сокращением времени до прогрессирования на любом виде терапии, а также с уменьшением общей продолжительности жизни пациенток. В настоящее время определение мутации PIK3CA входит в российские и международные стандарты лечения РМЖ и рекомендуется всем пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным РМЖ при обнаружении первых признаков метастазирования.

Цель исследования: анализ частоты и спектра PIK3CA мутаций больных РМЖ.

Материалы и методы. В 2022 году проведен анализ 160 образцов опухолевой ткани. После выделения нуклеиновых кислот, осуществлялся анализ фрагментов экзонов 7, 9 и 20 гена PIK3CA, содержащих «горячие точки мутагенеза», при помощи высокоточного анализа кинетики плавления ПЦР-амплификата (high resolution melting analysis, HRMA).

Результаты и их обсуждение. Прогрессирование заболевания диагностировано у 141 (87%) больной РМЖ. Средний возраст больных 58,2[49,0;67,0] лет. Медиана времени наблюдения за больными составила 62,2[27,0;84,0] месяца. Статус PIK3CA определен 147 больных РМЖ, в 13 случаях образцы опухолевой ткани не пригодны для исследования. Мутации PIK3CA были выявлены в 57/147 (38,8%) случаев. Самыми частым вариантами оказались замены PIK3CA p.H1047R (30/57, 52,6%), p.E454K (16/57, 28,2%) и p.E542K (6/57, 10,6%). Единичных случаях выявлены мутации: p.Q546K (1/57, 1,6%), C420R (1/57, 1,6%), R88Q (1/57, 1,6%).

Таблица 1.

Характеристика исследуемой группы.

Критерий	n	%
Молекулярно-генетический подтип: - HR+Her2- - HR+Her2+ - HR– Her2– - HR– Her2+	 126 18 7 2	 82,4% 11,7% 4,6% 1,3%
Проводилось ли исследование на наличие мутации PIK3CA: - да - нет	 147 13	 91,9% 8,1%
Есть ли мутация PIK3CA: - да - нет	 57 90	 38,8% 61,2%
Тип мутации PIK3CA: - E454K - E542K - H1047X - Q546X - C420R - R88Q - тип мутации не указан	 16 6 30 1 1 1 2	 28,2% 10,6% 52,6% 1,7% 1,7% 1,7% 3,5%

Мутации чаще встречались при гормон-позитивном РМЖ (HR+Her2)– 47/126 (37,3%), при HER2-позитивном (HR– Her2–)

суррогатном подтипе 2/18 (11,1%), трижды негативный суррогатный подтип (HR– Her2–) – 3/7 (42,9%).

Таблица 2.

Распространенность мутации по суррогатным подтипам.

Молекулярно-генетический подтип	∑	PIK3CA (-)	PIK3CA (+)
HR+Her2–	126 (12 не проводилось исследование на наличие мутации)	67 (53,2%)	47 (37,3%) Из них: H1047X – 25 (53,3%) E545K – 14 (29,7%) E542K – 4 (8,5%) R88Q – 1 (2,1%) Q546X – 1 (2,1%) тип мутации не указан – 2 (4,3%)
HR+Her2+	18	16 (88,9%)	2 (11,1%) Из них: E542K – 1 (50,0%) H1047X – 1 (50,0%)
HR– Her2–	7	4 (57,1%)	3 (42,9%) Из них: H1047X – 3 (100,0%)
HR– Her2+	2	2 (100,0%)	0 (0,0%)

Выводы. Знание о наличии мутации PIK3CA позволит прогнозировать течение заболевания и планировать применение таргетной терапии - ингибитора PI3K.

Литература

1. Зюзюкина А.В., Слепов Е.В., Винник Ю.С., Зуков Р.А. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26. № 1. С. 5-12. – DOI 10.17816/1028-9984-2021-26-1-5-12. – EDN OMZCTX.
2. Клинические рекомендации: Рак молочной железы // Рубрикатор клинических рекомендаций: [сайт]. -

http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236. Дата последнего доступа: 15.12.2020.

3. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)† // Annals of Oncology. 2018. Vol. 29. № 8. P. 1634–1657. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
4. Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer // Cancer Cell. 2020. Vol. 37. № 4. P. 496-513. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.009
5. Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I., Ellis M.J. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance // Nature Reviews Cancer. 2015. Vol. 15. № 5. P. 261-75. DOI: 10.1038/nrc3920
6. Miller T.W., Balko J.M., Fox E.M. et al. ERα-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer // Cancer Discovery. 2011. Vol. 1. № 4. P. 338-51. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0101
7. Miller T.W., Hennessy B.T., González-Angulo A.M. et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer // Journal of Clinical Investigation. 2010. Vol. 120. № 7. P. 2406-13. DOI: 10.1172/JCI41680.

Щеглова К.Ю., Козина Ю.В., Яцинов М.Е., Арджевнишвили И.В., Головков М.К.

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIA- IIIB СТАДИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ИММУНОТЕРАПИЕЙ В РТО №2 КККОД ИМ. А.И.КРЫЖАНОВСКОГО ЗА 2022 ГОД

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Рак легкого (рак бронха, бронхогенный рак) – злокачественная эпителиальная опухоль, исходящая из стенки бронхов или бронхиол. Это заболевание уникально по нескольким основаниям. На протяжении последних 100–120 лет распространенность рака легкого во всем мире увеличивалась во много раз быстрее, чем опухолей других локализаций. Так, в начале XX века были описаны (преимущественно патоморфологами) лишь несколько десятков наблюдений бронхогенного рака, а к концу XX века рак легкого стал самой частой злокачественной опухолью человека. В настоящее время темпы роста заболеваемости раком легкого у мужчин несколько замедлились, а в некоторых странах удалось достичь даже некоторого снижения заболеваемости и смертности. Во многих развитых странах отмечается рост заболеваемости раком легкого у женщин. До настоящего времени рак легкого – самая частая причина смерти от онкологических заболеваний. В 2008 г. расчетное количество новых случаев рака легкого в мире составило около 1,6 млн, а умерли от этого заболевания около 1,38 млн больных. Другой причиной уникальности рака легкого является то обстоятельство, что эта опухоль во много раз теснее, чем распространенные злокачественные новообразования других локализаций, связана с четко выраженным экзогенным фактором, определяющим ее возникновение у большинства больных. Таким фактором является табачный дым, т.е. курение. Для клинициста, занимающегося диагностикой и лечением рака легкого, большое значение имеет корректная классификация раковой опухоли легкого у конкретного пациента. Классифицировать опухоль необходимо сразу по нескольким параметрам: установить клинико-анатомический характер новообразования, определить точный патоморфологический вариант, максимально точно оценить степень распространения. Только правильно классифицировав опухоль, можно судить о прогнозе заболевания, выбрать оптимальную лечебную тактику.

Алгоритм лечения рака легкого включает в себя методы локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) и применение лекарственных средств (химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия).

В лечении НМРЛ в зависимости от стадии, распространенности процесса могут быть использованы радикальный, паллиативный курс лучевой терапии, как самостоятельный (в случае противопоказаний к химиотерапии), так и в комплексе с химиотерапией, в комбинации с таргетной терапией. Важная роль отводится лучевой терапии на ранней стадии заболевания (I ст, при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству) и при местнораспространенной стадии (IIIa, IIIb). Использование лучевой терапии на данных стадиях позволяет улучшить прогноз выживаемость у пациентов с НМРЛ.

Пациенты с клинической стадией IIIa / IIIb, согласно клиническим рекомендациям, получают лучевую терапию, химиотерапию, а также иммунотерапию.

В условиях радиотерапевтического отделения №2 КККОД им. А.И. Крыжановского за период 2022 год было пролечено 52 пациента с НМРЛ IIIa, IIIb стадии, которым был проведен радикальный курс одновременной химиолучевой терапии. Из них 21 пациент после окончания ХЛТ начал поддерживающую иммунотерапию препаратом Дурвалумаб. Из этого числа у 17 пациентов не выявлено признаков прогрессирования, у 4-х пациентов наступило прогрессирование. Из 52 выписанных пациентов двое ожидают начало ИТ в ближайшее время.

Среди пациентов, которым проведен радикальный курс одновременной химиолучевой терапии выполнялась конформная лучевая терапия с использованием современных методик RapidArc, IMRT на линейном ускорителе Varian TrueBeam с системой визуального контроля (CBCT). Схемы химиотерапии: Паклитаксел 50 мг/м2 внутривенно, Карбоплатин AUC2 внутривенно капельно в еженедельном режиме

одновременно с лучевой терапией. Паклитаксел 175 мг/м2 в 1й день лучевой терапии, Карбоплатин AUC 5 цикл 21 день.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение. Пациент, мужчина, 61 год с диагнозом: Центральный плоскоклеточный рак правого легкого IIIb стадия T4N2M0. Состояние после биопсии опухоли от 30.11.2021г. Сопутствующие заболевания: Язвенная болезнь луковицы ДПК в стадии ремиссии, рубцовая деформация луковицы ДПК. Хронический бронхит вне обострения. Курильщик. Стаж курения более 30 лет, не менее 1 пачки в день. По гистологии от 02.12.2021 г. В препаратах фрагменты слизистой бронха с картиной умереннодифференцированной плоскоклеточной карциномы.

По данным МСКТ ОГК от 24.12.21 с контрастированием: В области корня верхней доли правого легкого определяется объемное образование с неровными бугристыми и лучистыми контурами, с инвазией и прорастанием в средостение, окутывающее и суживающее просвет главного бронха от карины, обтурирующее просвет ВДБ, прилежит к стенке трахеи, деформирует ее стенку и стенку промежуточного бронха, прилежит к стенке правой легочной артерии, обтурирует ветвь верхнедолевой легочной артерии, сливается с корневыми л/узлами, примерными общими размерами 60*48мм . Верхняя доля правого легкого с признаками гиповентиляции.

Пациенту проведен радикальный курс одномоментной химиолучевой терапии в конформном режиме 3D-CRT на линейном ускорителе электронов "TrueBeam" с применением фиксирующего устройства ArmShuttle на паталогический очаг и пораженные лимфоузлы дана суммарная доза 60 Гр при разовой дозе 2 Гр. В 1,8, 15 дни дистанционной лучевой терапии проведена химиотерапия по схеме Паклитаксел 50 мг/м2+ Карбоплатин AUC 2 в/в капельно. Лечение длилось с 11.01.22 г. по 25.03.22 г. (С 07.02.22 г. по 21.02.22 г. проходил лечение в инфекционном госпитале в связи случаем заражения COVID-19).

По данным МСКТ ОГП от 21.03.22г. отмечается положительная динамика ввиде уменьшения опухоли, примерные общие размеры 57х41мм (ранее 60*48мм). При системном обследовании признаков отдаленного поражения не выявлено. Врачебной комиссией КККОД назначена иммунотерапия препаратом Дурвалумабом 1500 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней.

В настоящее время пациент прошел 13 курсов. По последним данным у пациента наблюдается стабилизация процесса (сохраняется остаточная опухоль размерами 54х41мм). Таким образом удалось добиться выживаемости пациента без отдаленного метастазирования и прогрессирования на протяжении 15 месяцев.

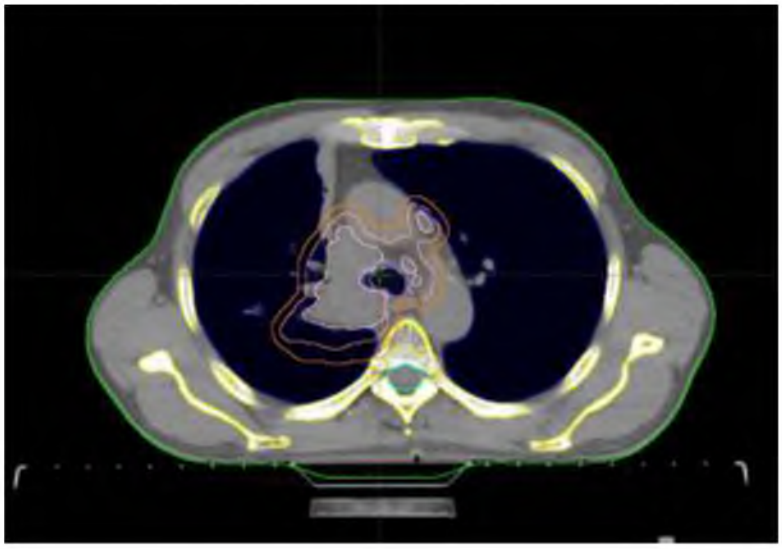


Рис.1 Объемы облучения при поступлении.

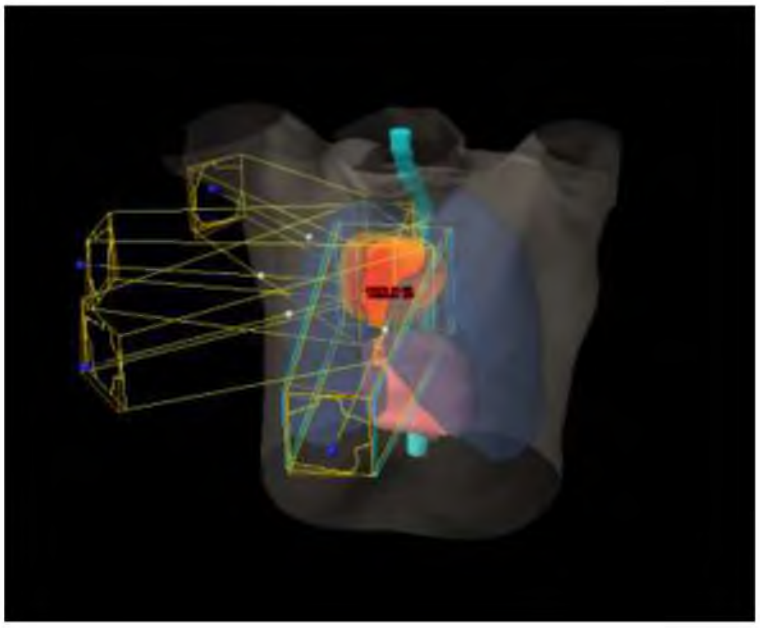


Рис 2. 3D модель запланированного объема облучения.

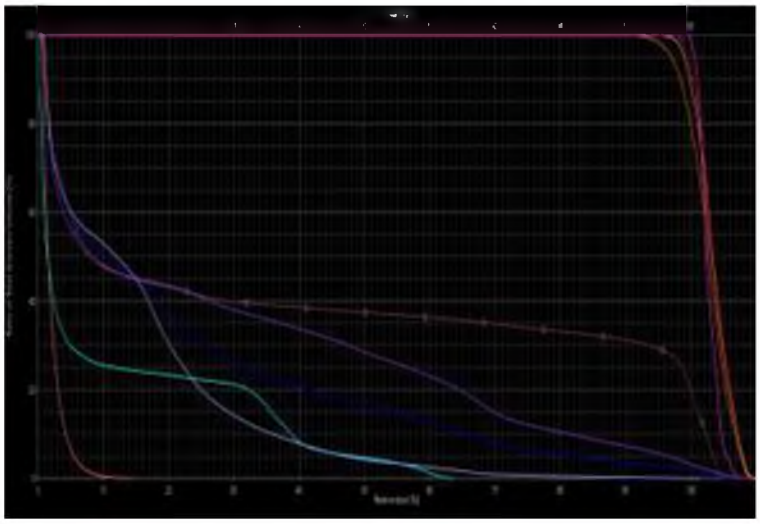


Рис 3. Гистограмма плана лечения.

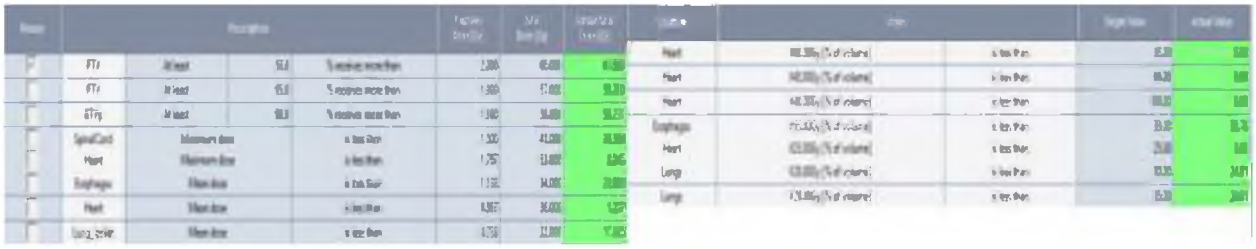


Рис 4. Таблица оценки плана.

Заключение: Иммуномодулирующие свойства ХЛТ должны более широко использоваться в лечении злокачественных опухолей. Сочетание

лучевой терапии и ингибиторов конечных точек иммунного ответа может улучшить результаты лечения больных НМРЛ.

Литература

1. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20-25. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
2. Зуков Р.А., Модестов А.А., Сафонцев И.П., Слепов Е.В., Наркевич А.Н. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 332-335. – DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-6-332-335. – EDN YRPFGN.
3. Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57. – EDN AVBAIP.
4. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Московских М.Н., Слепов Е.В. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 48-53. – EDN HUUXPT.
5. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Дыхно Ю.А., Наркевич А.Н., Тонконогов А.С. Анализ заболеваемости раком легкого в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 38-42. – EDN VKGOJJ.
6. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Слепов Е.В., Сон И.М., Ларичева И.В. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака

легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 3. С. 385-393. – EDN YUDRJL.

Якунина Е.Ю., Скринская С.Ф., Вершинин И.В.

ОЦЕНКА МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», г.Красноярск

Введение: Микросателлиты — короткие (от 1 до 6 пар нуклеотидов) повторяющиеся области ДНК, расположенные в различных местах геноме. В связи с особенностью строения микросателлиты отличаются высокой склонностью к возникновению ошибок при копировании в процессе репликации ДНК [1,2]. Для обнаружения и исправления ошибок, возникающих в микросателлитах существует специальный механизм контроля - система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system – MMR). Система MMR включает в себя несколько белковых компонентов (MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6 и PMS2) образующих комплексы, способные связываться и исправлять копии микросателлитов, содержащие ошибки. В случае возникновения проблем с экспрессией белков, входящих в систему MMR (точечные мутации в ДНК, кодирующей эти белки или метилирование связанных промоторов), возникает вероятность развития микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI), и связанной с этим предрасположенности к канцерогенезу. Детальное описание проблемы дано в недавно опубликованном обзоре Amato M. с соавторами [3].

Отклонения в системе MMR могут возникать спорадически на протяжении жизни под влиянием различных неблагоприятных воздействий на организм. Помимо этого, дефекты MMR могут быть врожденными, что приводит к возникновению синдрома Линча (СЛ). СЛ связан с повышенным риском развития различных видов рака. Наиболее часто, у людей с диагностированным СЛ, развивается колоректальный рак, хотя были так же отмечены случаи возникновения рака эндометрия, желудка, яичников, тонкой кишки и печени, а также уротелиальный рак [4,5]. Таким образом, уточнение статуса MSI способствует раннему выявлению синдрома Линча и, следовательно, может обнаруживать предрасположенность к возникновению онкологических заболеваний.

Анализ статуса MSI, помимо диагностики, чрезвычайно важен в прогностическом плане для пациентов с уже развившимся раком, поскольку пациенты с высокой степенью MSI (MSI-H) или недостаточностью системы MMR (deficient mismatch repair - dMMR), в целом показывает улучшение характеристик выживаемость по сравнению с пациентами с микросателлитной стабильностью (MSS) или функциональной системой MMR (proficient mismatch repair - pMMR) [6,7]. У пациентов с MSI-H наблюдается склонность к отсутствию или снижению метастазирования. Возможный механизм данного явления заключается в том, что в клетках с MSI-H и/или dMMR отмечается высокий процент мутаций, что приводит к синтезу белков с конформационными дефектами. В результате раковые клетки с экспрессированными на поверхности дефектными белками становятся мишенями для иммунной системы организма, что подтверждается высоким количеством инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [8]. С другой стороны, повышается мутационная нагрузка на раковые клетки, что уменьшает их стабильность и выживаемость [9].

Определение статуса MSI в колоректальных опухолях необходимо для правильной и своевременной коррекции проводимой терапии и более

эффективного лечения. Существуют различные методы для обнаружения MSI. Наиболее часто используется ИГХ - метод окрашивания белков MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) на срезах образцов опухоли. Получаемые данные характеризуют экспрессию белков MMR и, таким образом дают только косвенное представление о наличии MSI. Данный метод исторически был разработан раньше других и получил распространение в большинстве патологоанатомических лабораторий в связи с относительной простотой, невысокой стоимостью и скоростью получения результатов. Однако многочисленные исследования показали, что у метода имеются серьезные ограничения. В частности, к ложным результатам могут приводить отклонения в фиксации препарата. Кроме того, для оценки качества окраски препарата требуется наличие положительных внутренних контролей. Наличие в препарате некоторых специфических мутаций может приводить к гетерогенному окрашиванию, что значительно затрудняет интерпретацию результата [10].

Прямое определение MSI может проводиться с помощью ПЦР. Коммерческие наборы для проведения прямого ПЦР-MSI анализа представлены на рынке и в настоящее время широко используются во многих лабораториях. Тем не менее данный анализ так же имеет определенные ограничения. В частности, для получения достоверного результата необходимо наличие образцов здоровой и опухолевой ткани. Анализ требует наличия специального оборудования и специально обученного персонала. Кроме того, стоимость анализа образца значительно выше, чем ИГХ тестирования. Учитывая эти факторы, разумным компромисом могло бы являться сочетание двух методов, когда ИГХ используется для первичного скрининга, с последующей оценкой образцов, результаты окраски которых вызывают сомнения, с помощью прямого ПЦР-MSI. Недавно секвенирование следующего поколения (NGS) стало еще одним методом, используемым для выявления MSI. NGS является наиболее чувствительным методом для выявления MSI. Более

того, NGS представляет собой лучший молекулярный подход, поскольку позволяет одновременно выявить как MSI, так и широкий спектр других мутаций [3].

Материалы и методы: Иммуногистохимическое окрашивание белков MSH2/MSH6/MLH-1 и PMS2 MMR было проведено у 175 пациентов на автоматическом иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra (USA), при использовании системы визуализации OptiView (Ventana Medical System, USA). Для постановки подготовленные срезы с парафиновых блоков толщиной 3 мкм окрашивали моноклональными антителами панель VENTANA MMR IHC (Roche Diagnostics, Германия) согласно таблице 1.

Таблица 1.

Этапы и режимы процедуры ИГХ

	MSH2	MSH6	MLH-1	PMS2
Клон	(G219-1129)	(SP93)	(M1)	(A16-4)
Депарафинизация	Выбрано	Выбрано	Выбрано	Выбрано
Демаскировка CC1	40 мин 100°C	64 мин 100°C	64 мин 100°C	92 мин 100°C
Инкубация а/т	12 мин 36°C	12 мин 36°C	24 мин 36°C	32 мин 36°C
Усиление	-	-	-	OptiView Amplification 4 мин

Оценка ИГХ-реакции была произведена патологоанатомом, специализирующимся на данном методе исследования. Экспрессия MMR считалась положительной, если она имеет строго ядерную локализацию, в ходе постановки был использован заведомо-позитивный контрольный образец – колоректальной карциномы, MMR – стабильной. Которая ранее была подтверждена ПЦР – исследованием, более того, практически в каждом образце имелся положительный внутренний контроль, представленный лимфоцитами или эпителиальными клетками крипт толстой кишки.

ПЦР-тестирование было выполнено у 10 пациентов с КРР с использованием теста «Idylla MSI Test» (Biocartis, Бельгия), предназначенного для качественного определения 7 мономерных биомаркеров с целью выявления статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке на анализаторе Idylla. Картриджи для теста «Idylla MSI Test» готовы к применению и содержат необходимые реагенты для приготовления образца и проведения ПЦР-амплификации с детекцией в режиме реального времени, начиная с введения срезов ткани FFPE. Для проведения анализа использовали срезы тканей FFPE толщиной от 5 мкм до 10 мкм, в которых содержится не менее 20% опухолевых клеток. Площадь ткани препарата составляла 50 мм^2 при использовании срезов ткани FFPE толщиной 5 мкм и 25 мм^2 при использовании срезов ткани FFPE толщиной 10 мкм.

Тест включает в себя следующие этапы процесса.

Разжижение материала FFPE и лизис клеток: после введения среза ткани FFPE в картридж сочетанное воздействие химических реагентов, ферментов, тепла и фокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU) вызывает депарафинизацию и разрушение ткани, а также лизис клеток. Высвобождаются нуклеиновые кислоты для последующей ПЦР-амплификации.

ПЦР с использованием специфичных для биомаркеров праймеров: все необходимые для ПЦР реагенты имеют стабильный состав и используются для амплификации семи биомаркеров, определяющих статус по MSI.

Детекция и анализ: детекция этих конкретных мишеней осуществляется с помощью меченных флуоресцентным красителем молекулярных маяков после ПЦР-амплификации. Плавление этих маяков отличается от плавления ампликонов дикого типа или мутировавших ампликонов при повышении температуры. Различия во флуоресценции при температурах плавления затем анализируются с помощью ПТТ MSI и

передаются в генетические сигналы на уровне биомаркера и статус по MSI на уровне образца.

Регистрация результатов: в конце цикла на экране статус образца по MSI определяется с высокой степенью уверенности если можно полностью проанализировать пять действительных специфичных для маркера профилей плавления (в противном случае статус по MSI будет указан как «Тест не действителен»). В случае действительного картриджа результат анализа образца может быть «Микросателлитная стабильность» (MSS), если в образце имеется меньше двух биомаркеров с сигналом «Мутация не обнаружена» или «Высокая микросателлитная нестабильность» (MSI-H), если в образце имеется два и более биомаркера с сигналом «Мутация обнаружена».

Результаты и выводы: С января по март 2023 года было выполнено методом ИГХ исследование оценки MMR 175 пациентам с КРР. Из них в 15 случаях (8,57%) выявлен дефект репарации dMMR(+). В таблице 2 представлены выявленные случаи с дефектом репарации dMMR(+) с разбивкой по диагнозам и количество случаев по дефициту белков, отвечающих за репарацию неспаренных оснований.

Таблица 2.

Результаты оценки MMR методом ИГХ.

Диагноз	Кол-во dMMR(+) случаев	Маркер dMMR – кол-во случаев
C18.0 (ЗНО слепой кишки)	3	MLH1,PMS2 -3
C18.2 (ЗНО восходящей ободочной кишки)	3	MLH1,PMS2 -2 MSH6 -1
C18.4 (ЗНО поперечной ободочной кишки)	2	MLH1,PMS2 -1 MSH2,MSH6 -1
C18.6 (ЗНО исходящей ободочной кишки)	2	MLH1,PMS2 -2
C18.7 (ЗНО сигмовидной кишки)	1	MLH1,PMS2 -1
C20.0 (ЗНО прямой кишки)	4	MLH1,PMS2 -3 MSH2,MSH6 -1

С января по март 2023 года была выполнена оценка статуса MSI методом ПЦР у 10 пациентов с КРР, в случаях когда были получены сомнительные результаты окраски методом ИГХ. В таблице 3 представлены случаи с дефектом репарации dMMR(+) с сомнительным статусом по оценке патологоанатома с разбивкой по диагнозам и результатами оценки статуса образца опухоли по MSI методами ИГХ и ПЦР.

Таблица 3.

Результаты оценки образцов с сомнительным статусом dMMR(+) методом ПЦР.

Код МКБ	Кол-во случаев	Результаты ИГХ	Результат ПЦР
C18.0	1	Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с полной утратой экспрессии MLH1, PMS2.	MSS
C18.2	1	Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с полной утратой экспрессии MLH1 и гетерогенной утратой экспрессии PMS2.	MSI-H
C18.6	1	Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с гетерогенной утратой экспрессии MLH1, полной утратой PMS2.	MSS
C18.7	1	Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с полной утратой экспрессии MLH1, PMS2.	MSI-H
C20	4	Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с гетерогенной утратой экспрессии MLH1, PMS2.	MSS
C20	1	1Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с полной утратой экспрессии PMS2.	MSS
C97 (C18.0+ C18.7)	1	Выявлен дефицит белков системы репарации (MMRd+) с полным выпадением MLH1 и PMS2.	MSI-H

Таким образом, использование набора «Idylla MSI Test» для ПЦР в реальном времени позволило определить статус MSI в образцах опухоли пациентов с КРР с сомнительным результатом MSI по тесту ИГХ. Из

десяти образцов только у трёх определён статус MSI-H, а у семи образцов статус MSI не подтверждён и опухоль имеет статус MSS, т.е. микросателлитная стабильность. Данная технология была зарегистрирована в России лишь в 2021 году, а тест для определения MSI только во втором полугодии 2022 года, поэтому опыт ее применения в условиях реальной онкологической практики крайне ограничен. Тем не менее стоит отметить перспективность использования данного метода в первую очередь по причине полной автоматизации. Полная автоматизация исключает человеческий фактор как источник ошибок, а возможность выполнить молекулярно-генетический тест без пересылки образца в другую лабораторию сокращает время до готовности результата. При исследовании используется малое количество материала, что актуально для образцов после бронхоскопии, биопсии. Также, в случае затруднений в получении парафиновых срезов фиксированной формалином ткани, возможно использования для анализа образцов плазмы крови.

Востребованность и целесообразность данной технологии обоснована для образцов опухолей с потерей или неоднозначным окрашиванием хотя бы одного белка из MMR с помощью ИГХ для проведения дополнительного молекулярного теста, чтобы избежать ошибочного диагноза и, как следствие, неправильного выбора лечения. Поэтому основной задачей молекулярно-генетических исследований в практической онкологии является выполнение эффективных алгоритмов генетического тестирования, что, несомненно окажет положительное влияние на диагностику, лечение, прогноз и профилактику КРР.

Литература

1. Brinkmann, B.; Klintschar, M.; Neuhuber, F.; Hühne, J.; Rolf, B. Mutation rate in human microsatellites: Influence of the structure and length of the tandem repeat. Am. J. Hum. Genet. 1998, 62, 1408–1415.
2. Li, K.; Luo, H.; Huang, L.; Luo, H.; Zhu, X. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. Cancer Cell Int. 2020, 20, 16.

3. Amato M., Franco R., Facchini G. et al.; Microsatellite Instability: From the Implementation of the Detection to a Prognostic and Predictive Role in Cancers. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 8726.
4. Gologan, A.; Sepulveda, A.R. Microsatellite Instability and DNA Mismatch Repair Deficiency Testing in Hereditary and Sporadic Gastrointestinal Cancers. Clin. Lab. Med. 2005, 25, 179–196.
5. Dominguez-Valentin, M.; Sampson, J.R.; Seppälä, T.T.; Ten Broeke, S.W.; Plazzer, J.P.; Nakken, S.; Engel, C.; Aretz, S.; Jenkins, M.A.; Sunde, L.; et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: Findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet. Med. 2020, 22, 15–25.
6. Popat S, Hubner R, Houlston R. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis.J Clin Oncol 2005; 23:609–18.
7. Battaglin F., Naseem M., Lenz HJ. and Salem M.E.; Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 November; 16(11): 735–745.
8. Sahin I.H., Akce M., Alese O. et al.; Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/ MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. British Journal of Cancer 2019 121:809–818
9. Liu B, Nicolaides NC, Markowitz S, Willson JK, Parsons RE, Jen J, et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. Nat. Genet. 1995; 9:48.
10. Bartley, A.N.; Luthra, R.; Saraiya, D.S.; Urbauer, D.L.; Broaddus, R.R. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: Clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing. Cancer Prev. Res. 2012, 5, 320–327.

Якунина Е.Ю., Скринская С.Ф.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МГИ. ОПЫТ УЧАСТИЯ В РАУНДЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИИ BRAF ЛАБОРАТОРИЙ, СОТРУДНИЧАЮЩИХ С RUSSCO

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск

Персонализированный подход в лечении онкологических пациентов требует использования современных методов диагностики, в число которых входят молекулярно-генетические исследования (МГИ). В последние годы МГИ нашли свое отражение в некоторых действующих нормативных правовых актах и территориальных программах госгарантий.

Под молекулярно-генетическими методами диагностики рака подразумеваются методы выявления качественных и/или количественных изменений на уровне ДНК и РНК с целью предоставления лечащему врачу необходимой информации, которая помогает ему выбрать для пациента наиболее эффективную терапию, увеличивающую шансы на положительную динамику течения заболевания.

При анализе регулирования МГИ особо стоит отметить проблему, связанную с правилами их проведения. Приказом Минздрава России от 18.05.2021 № 464н были утверждены Правила проведения лабораторных исследований (далее – приказ № 464н), согласно которым МГИ отнесены к числу клинических лабораторных исследований. Указанный правовой статус МГИ означает, что они должны осуществляться в полном соответствии с Правилами проведения лабораторных исследований (далее – Правила).

Согласно пункта 13 Правил Аналитический этап включает проведение клинических лабораторных исследований с использованием аналитических методик, реагентов и оборудования, имеющих регистрационное удостоверение и разрешенных для применения на

территории Российской Федерации, с выполнением ежедневного контроля качества лабораторных исследований и регулярного участия в межлабораторных сравнительных (сличительных) испытаниях [1].

На сегодняшний момент действует ещё один документ нормативно-правового регулирования молекулярно-генетических исследований - ГОСТ Р 57003-2016 Диагностика в онкологии АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ Солидные опухоли внутригрудной локализации Лабораторный этап. Пункт 9.6 Контроль качества данного документа гласит «В лаборатории должен проводиться текущий контроль качества проводимых исследований с использованием контрольных образцов и внутреннего контроля, в том числе предусмотренных тест-системами. В случае выявления молекулярно-генетических нарушений оставшийся после исследования биоматериал (стекла с микропрепаратами, суспензия клеток, биоптаты, выделенная ДНК) сохраняется в архиве. Желательно прохождение внешнего контроля качества (отечественные или зарубежные программы внешней оценки качества) [2].

Внешняя оценка качества - это система объективной проверки результатов лабораторных исследований, осуществляемая внешней организацией с целью обеспечения сравнимости результатов из разных лабораторий. Внешняя оценка качества регламентирована ГОСТ Р ИСО 15189-2015 Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности п. 5.6.3 Межлабораторные сличения «Лаборатория должна участвовать в программе (программах) межлабораторных сличений (таких как программы внешней оценки качества или программы испытания профессиональной компетентности) соответственно исследованиям и интерпретациям результатов исследований. Лаборатория должна отслеживать результаты программ межлабораторных сличений и участвовать в осуществлении корректирующих действий, когда предопределенные критерии не выполнены» [3].

В Российской Федерации внешняя оценка качества исследований, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях, осуществляется Федеральной системой внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК). Практическую работу системы обеспечивает Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований (ЦВКК). Только в 2023 году стала доступна к участию программа МСИ 1 12-02 Молекулярно-генетические исследования в онкологии, исследуемый материал: очищенная ДНК, содержащая различные мутации в генах KRAS, BRAF, EGFR в гомозиготном и гетерозиготном состоянии, исследуемые показатели: определение мутаций в генах KRAS, BRAF, EGFR.

На данный момент оценка качества выполнения МГИ проводится фрагментарно. Выборочную проверку исследований, осуществляющихся в периметре своей программы, ежегодно предпринимают специалисты RUSSCO. Российское общество клинической онкологии в течение 11 лет проводит программу «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Так же, в последние два года, Российское общество клинической онкологии осуществляет программу по сбору данных о частоте встречаемости мутаций в опухолях различных локализаций, выполняет анализ полученных данных и на основании него проводит раунды по контролю качества.

В июне 2022 года был проведен 3 раунд внутреннего контроля качества тестирования мутации BRAF лабораторий, которые сотрудничают с RUSSCO в рамках проекта «Частота мутаций». В этом раунде по контролю качества приняли участие 8 региональных лабораторий из городов России: Казани, Владивостока, Уфы, Екатеринбурга, Хабаровска, Красноярска, Тамбова, Перми [4].

Эксперты в раунде контроля качества BRAF были представлены молекулярными генетиками из референс-центров: МКНЦ им. Логинова г.

Москва (руководитель лаборатории Бодунова Н.А.) и РО ПАБ г. Ростов-на-Дону (заведующая лаборатории Повилайтите П.Е.). Ими были подготовлены протоколы по прохождению контроля, сопоставимые с европейскими требованиями к контролю качества. В экспертных лабораториях были протестированы контрольные образцы и направлены в лаборатории, проходящие контроль качества [4].

В каждую лабораторию были направлены индивидуальные сеты из 15 образцов опухолевой ткани в виде срезов (5 микрон) на четырех стеклах (три неокрашенных и один окрашенный срезы, окраска гематоксилин, эозин), содержащих не менее 30-40% опухолевой ткани в образце. Ни один сет не повторял сет других лабораторий. На проведение тестирования образцов лабораториям давался временной промежуток 14 календарных дней. На каждый образец участник контроля качества формировал заключение с интерпретацией результата. Экспертная группа проводила оценку в баллах по каждому этапу тестирования и, при необходимости, давала рекомендации [4].

Клинико-диагностическая лаборатория КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского, участвовавшая в данном раунде контроля качества МГИ, получила 15 образцов опухолевой тканью. С каждого блока было подготовлено три неокрашенных и одно окрашенное стекло со срезами (5 микрон) – всего 60 стекол. Окрашенные стекла использовались нами для определения валидности образца и маркировки зоны, содержащей опухолевую ткань с целью микродиссекции, а неокрашенные срезы на стеклах – для выделения ДНК.

Микродиссекцию срезов с неокрашенных стекол для процедуры депарафинизации проводили в микропробирки типа «Эппендорф» емкостью 1.5мл. Для депарафинизации использовалась промывка в ксилоле. Экстракцию ДНК проводили набором реагентов Roche Германия «DNA Sample Preparation (DNA SP)», в соответствии с инструкцией

производителя, с использованием колонок с фильтром из стеклянного волокна.

Измерение количества выделенной ДНК в полученных образцах после процедуры выделения проводили с использованием Qubit 3.0 Fluorometer набором реагентов «Qubit DNA HS Assay Kit для количественного определения ДНК (0,2-100 нг), Termo FS». В 13-ти из предложенных образцов количество ДНК оказалось достаточным и для исследования использовали срезы только с одного неокрашенного стекла. В двух (№4 и №8) – количество ДНК оказалось ниже допустимого значения. Для этих образцов, проводили дополнительное выделение ДНК с оставшихся двух неокрашенных стекол для получения достаточного количества материала для исследования,

Целью данного раунда было контрольное исследование образцов опухолевой ткани на наличие или отсутствие мутаций в гене BRAF. В ходе данного раунда было решено провести дополнительное сличительное исследование коммерческих тест-систем на основе аллель-специфичной ПЦР разных производителей. Были использованы тест-системы, прошедшие процедуру государственной регистрации и разрешены к использованию на территории Российской Федерации:

1) Набор реагентов Roche Германия «Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test».

Набор реагентов предназначен для обнаружения мутаций V600 гена BRAF в ДНК, выделенной из ткани меланомы и папиллярной карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) человека, фиксированной формалином и залитой в парафин. Тест cobas BRAF верно обнаруживает все образцы с мутацией V600E гена BRAF при содержании мутантной ДНК более 5 % и минимальном содержании опухоли не менее 15 %.

Большинство мутаций гена BRAF при меланоме, ПКЩТ и других опухолях человека возникают в кодоне 600. Преобладающая мутация в кодоне 600 — это мутация V600E (замена ГТГ на ГАГ). Реже встречаются

некоторые динуклеотидные мутации, затрагивающие кодон 600 [V600K (ГТГ > ААГ), V600R (ГТГ > АГГ), V600E2 (ГТГ > ГАА) и V600D (ГТГ > ГАТ)], в основном при меланоме и реже при других опухолях, таких как колоректальный рак. Тест на мутации cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test — это тест методом ПЦР в режиме реального времени, разработанный для обнаружения мутации V600E (T1799A). Но данный тест обладает ограниченной перекрестной реактивностью с образцами, содержащими иные мутации, не относящиеся к V600E (V600K, V600D и V600E2). Результатом теста является выявление мутации V600 в кодоне 600 экзона 15 гена BRAF без разделения по мутациям.

2) Набор реагентов ТестГен Россия «Тест-BRAF-ткань-24».

Набор реагентов предназначен для качественного определения статуса мутаций V600E, V600E complex (обнаруживает мутации V600E, V600 complex, но не различает их) и V600K гена BRAF методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени в пробе геномной ДНК человека из образцов фиксированной в парафине ткани у пациентов с диагнозом метастатическая меланома III-IV стадии с мутациями гена BRAF.

3) Набор реагентов БиоЛинк Россия «Real-time-PCR-BRAF-V600E».

Набор реагентов предназначен для качественного определения мутации V600E гена BRAF методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у пациентов с меланомой для подбора противоопухолевой терапии. Материалом для проведения ПЦР является ДНК, выделенная из фиксированной формалином и заключенной в парафин (FFPE) опухолевой ткани.

Подробно остановились на описании наборов реагентов, т.к. назначение у всех наборов одно - выявление мутации V600 гена BRAF, но возможности наборов разные. Во всех случаях использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с

использованием амплификаторов, рекомендованных производителем реагентов.

В таблице 1 представлены полученные результаты.

Таблица 1.

Сравнительная оценка результатов, полученных от 15 контрольных образцов, с использованием реагентов разных производителей.

Образцы	«Cobas 4800 BRAF» амплификатор COBAS z 480	«ТестГен BRAF» амплификатор Rotor-Gene Q	«БиоЛинк BRAF V600E» Амплификатор ДТ-lite4
1	V600	V600E	V600E
2	V600	V600K	не обнаружено
3	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
4	V600	V600E	V600E
5	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
6	не обнаружено	V600K	не обнаружено
7	V600	V600E	V600E
8	V600	***	***
9	V600	не обнаружено	V600E
10	V600	V600E	V600E
11	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
12	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
13	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
14	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
15	V600	V600E	V600E

***- невалидные образцы

Из полученных данных можно сделать следующие выводы:

Наборы реагентов всех трех производителей продемонстрировали сопоставимые результаты.

Мутацию V600E гена BRAF обнаружили наборами реагентов всех производителей, как и заявлено в инструкциях к наборам.

Мутацию V600K гена BRAF могли выявить набором реагентов только двух производителей Roche и ТестГен, в силу специфичности подбора праймеров. Поэтому в образцах №2 и №6 мутация V600K набором реагентов БиоЛинк обнаружена не была.

В образце №6 мутация V600K гена BRAF была выявлена только набором реагентов производства ТестГен.

В образце №9 мутация V600E гена BRAF набором реагентов ТестГен не была обнаружена.

В образце №8 была обнаружена мутация только набором реагентов Roche. При использовании наборов реагнтов ТестГен и БиоЛинк образец был интерпретирован как невалидный. Только после подведения итогов раунда контрольного тестирования было озвучено, что данный образец отправлялся для контроля выделения и результат ожидался «невалидным», так как количество опухолевых клеток в образце было минимальным.

Для оценки участия в раунде внешнего контроля по определению статуса гена BRAF нами были отправлены результаты, полученные с использованием наборов реагентов Roche «COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test», Германия.

СЕРТИФИКАТ

об успешном прохождении внешнего контроля качества BRAF (меланома) тестирования методом ПЦР

выдан Краевому государственному бюджетному учреждению здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»

Председатель Российского общества клинической онкологии Тюляндин С. А.

Руководитель экспертной группы Руководитель лаборатории МКНЦ им. Логинова, г.Москва, Бодунова Н.А.

1 августа 2022 года

Рис. 1. Сертификат об успешном прохождении внешнего контроля качества BRAF(меланома) тестирования методом ПЦР

После оценки и интерпретации результатов экспертной группой молекулярных генетиков референс-центра, в августе 2022 года нами получен «Сертификат об успешном прохождении внешнего контроля качества BRAF(меланома) тестирования методом ПЦР» (рис. 1), что

подтверждает качество выполняемых исследований на базе КГБУЗ КККОД им.А.И.Крыжановского и позволяет нам успешно работать в программе «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» Российского общества клинической онкологии

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н "Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований".
2. ГОСТ Р 57003-2016 Диагностика в онкологии АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ Солидные опухоли внутригрудной локализации. Лабораторный этап.
3. ГОСТ 15189 п. 5.6.3 Межлабораторные сличения ГОСТ Р ИСО 15189-2015 Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
4. Официальная газета Российского Общества Клинической Онкологии Выпуск № 08 2022.