

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ»

МОЛОДЕЖНЫЙ СОВЕТ ДЗМ



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №1



МОЛОДЁЖНЫЙ СОВЕТ
ПЕРВОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ
МОСКВЫ

МАТЕРИАЛЫ
I НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЕЖНОГО СОВЕТА ДЗМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

14 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА

МОСКВА - 2022

УДК 616-006.004
ББК 55.6 А43

Актуальные вопросы современной онкологии: материалы I научно-практической конференции Молодежного Совета ДЗМ (г. Москва, 14 октября 2022 г.) – Москва, 2022. – 85 с.

Сборник составлен по итогам работы I научно-практической конференции Молодежного Совета ДЗМ «Актуальные вопросы современной онкологии», состоявшейся в г. Москва 14 октября 2022 года.

Издание предназначено для врачей практического звена здравоохранения, научных и педагогических работников, аспирантов, ординаторов с целью использования в научной работе и учебной деятельности. Ответственность за аутентичность и точность ссылок, имен, названий и иных сведений, а также за соблюдение законов об интеллектуальной собственности несут авторы публикуемых материалов.

ISBN 978-5-6049137-0-3



© Коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

	<i>Стр.</i>
<i>Рациональная тактика применения нутритивной поддержки при использовании химиотерапии: обзор литературы</i>	5
<i>Непосредственные функциональные результаты лапароскопической радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы PT1-T3N0-N1M0</i>	8
<i>Стереотаксическая радиохирургия как компонент комбинированного лечения олигометастазов колоректального рака в печени</i>	10
<i>Протокол ускоренного выздоровления при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза</i>	13
<i>Распространенность фармакогенетических биомаркеров (CYP3A5, CYP2C8, SLC31A1, CDA, DPYD*2A, GSTP1, ERCC1) у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта</i>	16
<i>Роль кардио-респираторного нагрузочного тестирования в оценке риска дыхательных осложнений при планировании анатомических резекций по поводу немелкоклеточного рака лёгкого</i>	19
<i>Корреляции выраженности экспрессии HIF-1A, SNAIL и PD-L1 в ткани опухоли с клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы</i>	21
<i>Возможности методов лучевой диагностики в дифференциальной диагностике перитонеального канцероматоза</i>	26
<i>Глубокое машинное обучение в КТ-диагностике образований поджелудочной железы.</i>	29
<i>Возможности методов лучевой диагностики в оценке перфорантных лоскутов при реконструктивно-пластических операциях на молочной железе</i>	32
<i>Иммунотерапия при раке головы и шеи. Наблюдение из клинической практики</i>	37
<i>Химиоиммунотерапия как первый этап комбинированной терапии первично нерезектабельного рака легких</i>	40
<i>Инвазивное медиастинальное стадирование немелкоклеточного рака лёгкого – непосредственные результаты и роль в определении тактики лечения</i>	42
<i>Клиническое значение метилирования генов CDH1, MLH1 и экспрессии гена MMP7 для хирургического лечения диффузного рака желудка</i>	44
<i>Онкологические результаты после выполнения онкопластических резекций у больных раком молочной железы</i>	47
<i>Анализ результатов первичного лечения пациентов с рецидивами рака шейки матки (РШМ)</i>	50

<i>Двухэтапная одномоментная реконструкция молочной железы при проведении комбинированного/комплексного лечения у больных раком молочной железы</i>	53
<i>Диагностика и лечение гигантской злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов переднего средостения. Демонстрация случая</i>	55
<i>Особенности магнитно-резонансной визуализации пациентов с раком предстательной железы и имплантируемыми металлическими изделиями</i>	58
<i>Факторы, повышающие риск развития рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени после эксцизионных методов лечения</i>	61
<i>Микромеланомы кожи</i>	63
<i>Оценка краев резекции при органосохранных операциях у больных раком молочной железы со скоплением микрокальцинатов</i>	67
<i>Выбор метода закрытия дефекта дистального отдела нижних конечностей у пациентов со злокачественной опухолью кожи после хирургического лечения</i>	71
<i>Результаты комбинированных резекций печени и легких при метастазах рака толстой кишки</i>	74
<i>Влияние саркопении на частоту развития осложнений после операций по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта</i>	77
<i>Оценка индекса KI67 при раке молочной железы с применением визуальной методики GLOBAL –шаги на пути к улучшению внутрилабораторной воспроизводимости</i>	80

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХИМИОТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сулягина В. С.¹

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр Коммунарка» ДЗМ (Россия, Москва)

Введение. Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире. В настоящее время существует множество различных методов лечения онкологических заболеваний. Хирургическое лечение является методом выбора при лечении местнораспространенных форм онкологических заболеваний, особенно тех, которые устойчивы к действию химиотерапевтических препаратов. Однако хирургическое лечение как единственная опция не приводит пациентов к большим значениям пятилетней выживаемости. Именно поэтому в последнее время совместно с хирургическим лечением применяют также и лекарственное (химиотерапевтическое, гормональное, таргетное или иммунотерапию) — в неоадьювантном (предоперационном), периоперационном или адьювантном (постоперационном) режиме, улучшая показатели выживаемости пациентов.

Химиотерапевтическое лечение, воздействуя на все процессы в организме пациента, не только способствует остановке роста и разрушению опухоли, но и дополнительно вызывает побочные эффекты, которые встречаются у пациентов с разной степенью выраженности. Потеря веса, кахексия и анорексия, связанные с онкологическим заболеванием и проводимым по этому поводу химиотерапевтическим лечением, является очень частым явлением.

Раковая кахексия — это многофакторный синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы, а также истощением жировой ткани, системным воспалением и другими метаболическими аномалиями, приводящими к функциональным нарушениям. Это сложное системное заболевание, включающее в себя несколько метаболических путей в разных тканях и органах [1]. Кахексия встречается у 80% онкологических больных, признана прямой причиной снижения качества жизни, приводит к смертельному исходу в 20% случаях, ограничивает терапевтические возможности для пациентов. Конкретная этиология и причины кахексии сложны и понятны лишь частично. Следовательно, очень трудно объективно оценить кахексию, особенно на ее начальной фазе.

Раковая анорексия, в свою очередь, определяется в основном как потеря аппетита. Она считается важным компонентом кахексии, тем не менее, важно подчеркнуть, что она отличается от кахексии и может происходить независимо от

нее. Анорексия присутствует у 50% первичных больных раком и является четвертым наиболее распространенным симптомом у онкологических больных [2].

Важно отметить, что химиотерапия и лучевая терапия могут способствовать развитию синдрома анорексии-кахексии онкологических больных (САКОБ) [1]. Именно поэтому так важно уметь грамотно подбирать необходимую сопутствующую терапию во время химиотерапевтического лечения — такую, как нутритивная поддержка организма.

Цель исследования. Оценка имеющихся источников данных на тему рациональной тактики применения нутритивной поддержки при использовании химиотерапии.

Материалы и методы. Было изучено более 100 публикаций на тему применения нутритивной поддержки у пациентов с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, которые получают химиотерапевтическое лечение.

Результаты и обсуждение. Исторически сложилось так, что парентеральное питание было первой линией нутритивной поддержки онкологических больных, особенно после операций и длительного применения химиотерапии. Сегодня энтеральное питание в подавляющем большинстве случаев является предпочтительным методом коррекции нутритивного статуса. Использование энтерального питания предотвращает атрофию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, одновременно улучшая при этом кинетику белка. Было также доказано, что энтеральное питание снижает риск осложнений и токсичность химиотерапии. В свою очередь применение парентерального питания было связано с повышенной частотой осложнений и более длительным временем до возобновления нормальной диеты по сравнению с энтеральным [3].

Было описано и протестировано несколько терапевтических вмешательств с несколькими агентами, например, добавки с омега-3 жирных кислотами, которые снижают выработку IL-1 и TNF- α и повышают эффективность поддержки питания [3]. Нестероидные противовоспалительные препараты и препараты, ингибирующие цитокины оказывают многообещающее положительное воздействие при раковой кахексии, способствуя уменьшению воспаления [1]. Добавление к лечению аминокислот рассматривается как предположительный подход к лечению (например, добавка глутамин, которая может ослабить истощение мышц у онкологических больных) [3].

Кроме того, физическая активность, по-видимому, является важным элементом лечения раковой кахексии. Программы упражнений (такие как силовая и/или аэробная тренировка) обладают очень четким противовоспалительным эффектом, уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов и увеличивая концентрацию противовоспалительных [1].

Что касается возможных фармакологических методов лечения анорексии, был разработан ряд специфических орексигенических препаратов. Так, например, мегестрол был одобрен для лечения анорексии у пациентов со СПИДом и, помимо прочего, улучшает набор веса у детей с онкологическими

заболеваниями. Грелин и связанные с ним вещества также влияют на потребление пищи анорексичными пациентами [2].

Помимо лекарственного лечения в некоторых исследованиях используется и альтернативные методики. Так, некоторые исследования описывают возможности использования иглоукалывания для лечения анорексии. По сравнению с обычным вмешательством иглоукалывание и связанное с ним лечение улучшило качество жизни у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта [4].

Также группой исследователей была разработана программа NutriCare с использованием модели 5A («спросить, посоветовать, оценить, помочь, организовать») в качестве потенциальной программы, помогающей интегрировать нутритивную поддержку в рутинную онкологическую помощь. На первом этапе пациенты заполняли форму по оценке питания для онкологических больных (NACP)[5]. Далее каждому пациенту выдавалась памятка с семью рекомендациями по питанию, адаптированных из текущих рекомендаций Всемирного фонда исследований рака (WCRF)/AICR. На основе анкеты исследователи выбрали необходимые цели, которые необходимо было достичь, чтобы улучшить качество жизни пациентов.

По итогам исследования, как врачи, так и пациенты сообщили о проблемах с доступом к научно обоснованным рекомендациям по питанию. И даже там, где ресурсы были доступны, они не всегда использовались медицинскими работниками. В некоторых случаях рекомендации выполнять отказывались сами пациенты из-за большого количества назначений, которые у них уже были в дополнение к химиотерапии.

Выводы. Нарушения питания играют ключевую роль в усилении тяжести течения онкологического заболевания. Однако актуальность этой проблемы часто недооценивают, и оценка подобных нарушений редко применяется в повседневной клинической практике, что оказывает существенное негативное влияние на исход лечения пациентов. Надлежащее выявление и лечение симптомов СА-КОБ имеет первостепенное значение и заслуживает особого междисциплинарного подхода для улучшения качества жизни пациентов.

Во время анализа статей было обнаружено, что превентивные персонализированные подходы, разработанные в зависимости от типа злокачественного новообразования и первичного этапа его лечения, могут положительно повлиять не только на течение болезни, но и на эффект от проводимого лекарственного лечения.

Имеющиеся исследования описывают довольно многообещающие эффекты мультимодальных вмешательств для восстановления нутритивного статуса пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, однако некоторые ограниченные данные показали противоречивые результаты относительно эффективности этих вмешательств в отношении сохранения мышечной массы пациентов.

В контексте проведенного анализа введение в рутинную повседневную практику рекомендаций по нутритивной онкологии, которые направлены на оценку состояния пациентов и рациональную тактику осуществления нутритивной поддержки с момента постановки диагноза, представляется правильным

путем. Однако необходимы дальнейшие исследования, изучающие влияние вмешательств, связанных с питанием, на результаты лечения пациентов, получающих химиотерапию.

Список литературы.

1. Argilés, J. M. Inter-tissue communication in cancer cachexia. /Argilés, J. M. Stemmler, B., López-Soriano, F. J., & Busquets, S. // Nature reviews. Endocrinology. - 2018. - Vol. 15 №4. -P. 9–20.
2. Van Lancker, A. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. / Van Lancker, A., Velghe, A., Van Hecke, A., Verbrugghe, M., Van Den Noortgate, N., Grypdonck, M., Verhaeghe, S., Bekkering, G., & Beeckman, D. // Journal of pain and symptom management. - 2014. - Vol. 47№1. -P. 90–104.
3. Park, J. S. Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parental nutrition in pancreaticoduodenectomy patients: a prospective, randomized study. / Park, J. S., Chung, H. K., Hwang, H. K., Kim, J. K., & Yoon, D. S. // Journal of Korean medical science. - 2012. - Vol. 27№3. - P. 261–267.
4. Lau, C. Acupuncture and Related Therapies for Symptom Management in Palliative Cancer Care: Systematic Review and Meta-Analysis. / Lau, C., Wu, X., Chung, V., Liu, X., Hui, E. P., Cramer, H., Lauche, R., Wong, S., Lau, A., Sit, R., Ziea, E., Ng, B., & Wu, J. // Medicine. - 2016. -Vol. 95№9. - e2901.
5. Keaver, L. Perceptions of Oncology Providers and Cancer Survivors on the Role of Nutrition in Cancer Care and Their Views on the "NutriCare" Program. / Keaver, L., Yiannakou, I., Folta, S. C., & Zhang, F. F. // Nutrients. - 2020. -Vol.12, №5. - 1277.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РТ1-Т3N0-N1M0

Рябинин Р.И.¹, Аль-Акел И.С.², Гриднева Я.В.³

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Актуальность: наиболее распространенным специфическим осложнением радикальной простатэктомии (РПЭ) является недержание мочи, которое регистрируется у 1-3% пациентов в течение первых 90 дней после операции и приводит к значимому снижению качества жизни больных.

Цель: оценить частоту и степень недержания мочи в раннем послеоперационном периоде у больных раком предстательной железы pT1-T3N0-N1M0, подвергнутых лапароскопической РПЭ.

Материалы и методы: с мая по август 2022 г. в онкологическом отделении №8 ГБУЗ «ГКОБ №1» ДЗМ лапароскопическая РПЭ выполнена 70 пациентам. Медиана возраста – 74 (63-78) года. У всех больных диагностирован гистологически подтвержденный рак простаты pT1-3N0-1M0. Медиана объема простаты – 60 (25-150) см³. Медиана суммы баллов по опроснику IPSS до РПЭ - 8 (7-12). Нервосберегающая методика РПЭ и отказ от расширенной тазовой лимфодиссекции применялись в соответствии с расчетными рисками экстракапсулярной экстензии опухоли и поражения регионарных лимфоузлов у 3 (4,3%) и 21 (30,0%) пациентов, соответственно. С целью сохранения удержания мочи применялись: отказ от электрокоагуляции в области сосудисто-нервных пучков, дорзального венозного комплекса, слизистой уретры и мочевого пузыря, сохранение внутри-тазовой фасции, пубопростатических связок и шейки мочевого пузыря, а также фиксация задней стенки мочевого пузыря к мышцам тазового дна и сопоставление анатомических слоев мочевыводящих путей непрерывным швом при наложении уретровезикоанастомоза на уретральном катетере. Уретральный катетер удаляли, в среднем, на 5 (4-10) сутки после РПЭ. Проводилось анкетирование пациентов в 1 сутки после удаления уретрального катетера и телефонный опрос - на 30 сутки после операции.

Результаты: в 1 сутки после удаления уретрального катетера недержание мочи зарегистрировано у 3 (4,3%) пациентов (1 степени – 2 (2,9%), 2 степени – 1 (1,4%)). На 30 сутки после операции недержания мочи не зарегистрировано ни в одном случае. В 1 (1,4%) случае отмечена задержка мочи после удаления уретрального катетера на 5 сутки после РПЭ, разрешившаяся самостоятельно; недержания мочи при дальнейшем наблюдении за данным пациентом не зарегистрировано.

Выводы: использование комплекса перечисленных выше технических приемов во время лапароскопической РПЭ позволяет добиться хороших непосредственных функциональных результатов в отношении удержания мочи. Описанная методика может быть рекомендована к использованию в клинической практике.

Список литературы.

1. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 392 с.
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Митин А.А. и др. Радикальная простатэктомия в лечении клинически локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы // www.uroweb.ru/db/article/3076.html
3. Прести Дж. Опухоли предстательной железы // Урология по Дональду Смиту / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканича. М.: Практика, 2005. С. 389–410.
4. Рак простаты / под ред. У.К. Оха, Дж. Логью. М.: Рид Элсивер, 2009. 176 с.

5. Augustin H., Pummer K., Daghofer F. et al. Patientself-reportingquestionnaireonurological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy // Eur. Urol. 2002. Vol. 42. № 2. P. 112–117.
6. Burkhard F.C., Kessler T.M., Fleischmann A. et al. Nervesparingopenradicalretropubic prostatectomy: does it have an impact on urinary continence? // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 1. P. 189–195.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ КАК КОМПОНЕНТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЛИГОМЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

**Москаленко А.Н.¹, Черных М.В.², Сагайдак И.В.³,
Ищанов Д.Г.⁴, Лядов В.К.⁵**

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
(Россия, Москва)

³НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
(Россия, Москва)

⁴НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
(Россия, Москва)

⁵ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. В настоящее время наиболее эффективный метод лечения олигометастазов [7] колоректального рака в печени – комбинация лекарственной противоопухолевой терапии и резекции печени, что позволяет достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 40% пациентов.[1] Однако, показатель резектабельности у впервые выявленных больных составляет 10–25%. [9] Проблема же лечения больных с нерезектабельными олигометастазами в настоящее время далека от решения. Один из возможных подходов к обеспечению локального контроля за метастатическими очагами – применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT).[5]

Цель исследования. Сравнение эффективности хирургической резекции печени и SBRT у пациентов с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке.

Материалы и методы. В исследование отобраны больные с 1-5 метастазами рака толстой кишки в печени при отсутствии неконтролируемого внепеченочного поражения. Одногодичные показатели локального контроля (ЛК), общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) а также частота осложнений были ретроспективно оценены у 60 больных, которым проводилась SBRT и 89 больных, подвергшихся резекции печени различного объема.

Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту, однако, больные в группе SBRT имели выше статус ECOG ($p=0.03$) и перенесли больше линий ПХТ ($p<0,001$). Число метастазов было достоверно ($p=0,0059$) больше в группе хирургии. В группе SBRT у 27 (45%) и у 39 (43,8%) пациентов в группе хирургии поражение было солитарным. Средний размер метастазов был достоверно ($p=0.021$) больше в группе хирургии (3,32см.), чем в группе лучевой терапии (2,6 см.). В группе SBRT средняя очаговая доза (СОД) составила 54 Гр в 3 фракции при средней биологически эффективной дозе (БЭД) 151,2Гр. В группе хирургии атипичная резекция печени проводилась у 55(61,7%) больных, гемигепатэктомия - у 31(34,2%), сегментэктомия - 3 (4,1%). Резекция R1 была выполнена у 6 (6,7%) пациентов.

Результаты и их обсуждение. Медиана наблюдения в группе лучевой терапии составила 20,1 мес. и 18,6 мес. в группе хирургии. В группе лучевой терапии токсичности 3 степени по СТСАЕ 5.0 [6] и выше не отмечено. Случаев радиационно-индуцированной печеночной недостаточности не наблюдалось. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 18 (20,2%) больных, причем у 13(14,6%) - 3А по Clavien-Dindo. [3]

В группе SBRT одногодичный ЛК и одногодичная ОВ составили 73,7% и 92,8% и, соответственно, 86% и 94%, в группе хирургии. Медиана ВБП в группе SBRT достигла 8,1мес. и 12,2 мес. в группе хирургии. Достоверных различий в данных показателях получено не было.

Нам удалось найти единственную работу, в которой напрямую сравнивалась SBRT и хирургическая резекция печени у больных с олигометастазами колоректального рака в печени. Исследование за авторством J. Roman от 2019г.[11] включало 90 больных, которые имели от 1 до 5 метастазов колоректального рака и были разделены на группы хирургии ($n=55$) и лучевой терапии ($n=45$). Исследование показало отсутствие разницы в однолетней ОВ в группе SBRT (86,1%) и хирургии (88,7%) и преимущество последней более длительном сроке наблюдения с показателями 3-летней ОВ в 21,2% против 60,9%. Авторы не приводили данные по локальному контролю, но показатели однолетней ОВ схожи с полученными нами. В данной работе медиана СОД составляла 47,4 Гр. в 4-6 фракций, что ниже чем в нашем исследовании, а в группе хирургического лечения частота R1 резекций составляла 12%, что значительно превышает наши показатели. Для определения влияния этих факторов на отдаленные результаты, требуется увеличение медианы наблюдения.

Результаты применения SBRT, полученные нами превосходят данные последнего мета-анализа Petrelli и соавт. [10], которые в 2018 г. проанализировали результаты 18 исследований, включавших 656 больных. Однолетняя ОВ составила 67% (95% CI, 42,1–92,2). Медиана ОВ – 31,5 месяцев. Показатель однолетнего локального контроля составил 67% (95% CI, 43,8-90,2). Частота осложнений 3 степени и выше 8,5%. Следует отметить крайнюю разнородность вошедших в метаанализ работ, что, без сомнения, отразилось на полученных данных.

Нами было установлено, что БЭД (HR=0,88, 95% ДИ=0,81 - 0,95, $p=0,00087$), размер метастазов (HR=1,51, 95% ДИ=1,07-2,12, $p=0,01858$) и их

число (HR=1,8 95% ДИ=1,01 - 3,22, p=0,04669) являются значимыми факторами риска для ЛК. Размер метастазов >3 см. является значимым фактором риска для ЛК (HR=5.5, 95% ДИ =1.7–17.9, p =0.005) и ОБ (HR=3.8, 95% ДИ =1.3–11.7, p =0.02). Эти данные согласуются с результатами наиболее крупных исследований [2,4] и дополняют ранее установленные факторы риска неблагоприятного прогноза. [8]

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия – эффективный и безопасный метод обеспечения локального контроля за олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке в рамках комбинированного лечения. Отсутствие достоверных различий в отдаленных результатах, вероятно, связано с малым сроком наблюдения. Требуется проведение дальнейших исследований для индивидуализации показаний к проведению данного метода лечения и оптимизации его методологии.

Список литературы.

1. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41:729-741
2. Avila Leite, Andrew M. Gaya, Rachele Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and AnandMahadevan Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, e15040-e15040
3. ClavienPA, BarkunJ, deOliveiraML, VautheyJN, DindoD, SchulickRD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron J, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug; 250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2. PMID: 19638912
4. Clerici E, Comito T, Franzese C, Di Brina L, Tozzi A, Iftode C, Navarra P, Mancosu P, Reggiori G, Tomatis S, Scorsetti M. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. *Strahlenther Onkol.* 2020 Apr; 196(4):325-333. English. doi: 10.1007/s00066-019-01524-8. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605163.
5. Franzese C, Comito T, Toska E, Tozzi A, Clerici E, De Rose F, Franceschini D, Navarra P, Reggiori G, Tomatis S, Scorsetti M. Predictive factors for survival of oligometastatic colorectal cancer treated with Stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2019 Apr; 133: 220-226. doi: 10.1016/j.radonc.2018.10.024. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414754
6. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 Jan; 112(1):90-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586

7. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma AB., Collette L., Dekker A., deSouza NM, Dingemans AMC et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020 Jan;21(1): e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1
8. Kress MA, Collins BT, Collins SP, Dritschilo A, Gagnon G, Unger K. Scoring system predictive of survival for patients undergoing stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *RadiatOncol.* 2012 Sep 5;7: 148. doi: 10.1186/1748-717X-7-148. PMID: 22950606; PMCID: PMC3493308
9. Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Rougier, P., Köhne, C. H., Ychou, M., Sobrero, A., et al. (2007). Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*, 43, 2037–2045
10. Petrelli F, Comito T, Barni S, Pancera G, Scorsetti M, Ghidini A; SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *RadiotherOncol.* 2018 Dec;129(3):427-434. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.035. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29997034
11. Roman J, Vávra P, Ekrťová T, Skácelíková E, Ihnát P, Papalová M, Řehořková S, Cvek J. Comparison of surgical intervention to Cyberknife® radiotherapy in the treatment of liver malignancies. *RozhlChir.* 2019 Fall;98(10):408-413. English. PMID: 31842571

ПРОТОКОЛ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПРИ РАСШИРЕННО-КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА

Гарипов М.Р.¹, Москаленко А.Н.², Лядов В.К.³

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Проведение расширенно-комбинированных операций при опухолях органов малого таза сопровождается высоким уровнем послеоперационной летальности (до 3-7%) и развития послеоперационных осложнений (35-75%) [1,2,3]. Важным способом профилактики развития осложнений в современной хирургии является разработка унифицированного протокола ускоренного выздоровления (ПУВ) для ведения пациентов на основе данных исследований с высокой степенью доказательности. В то же время, эффективность применения ПУВ при расширенно – комбинированных операциях на органах малого таза практически не оценивалась [4].

Цель исследования: сравнение непосредственных результатов расширенно–комбинированных операций при опухолях органов малого таза до и после внедрения в рутинную клиническую практику стандартизированного ПУВ.

Материалы и методы. В исследование были включены 111 пациентов с опухолями органов малого таза, которым была выполнена расширенно – комбинированная операция. В контрольную группу вошли 59 пациентов, периоперационное ведение которых осуществлялось на основе традиционных подходов (2018-2019 гг.). В основную группу исследования включены 52 пациента, периоперационный период которых был охвачен разработанным в отделении ПУВ (2020-2021 гг.). Основами ПУВ были отказ от рутинной механической подготовки кишечника, премедикации, установки назо-гастральных зондов, прецизионная хирургическая техника с использованием увеличительной оптики, активизация на 1 сутки после операции, раннее начало питания через рот, минимальное применение опиатных анальгетиков. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, статусу ECOG. В группе исследования преобладали пациенты женского пола (90,4 против 74,6%; $p=0,046$), пациенты с рецидивными (46,2 против 22,0%; $p=0,009$) и осложненными опухолями (26,9 против 11,9%; $p=0,054$). Также в группе исследования реже операции завершались обструктивной резекцией прямой кишки без формирования анастомоза (28,8 против 47,5%; $p=0,068$).

Результаты и обсуждение: В группе ПУВ была выше длительность операции (319 ± 125 против 236 ± 79 мин, $p<0,001$), однако ниже объем кровопотери (238 ± 154 против 282 ± 150 мл, $p=0,029$) и частота проведения гемотрансфузий (23,1 против 42,4%, $p=0,043$). Также в группе исследования реже встречались осложнения (36,6 против 54,3%; $p=0,086$), легкие осложнения (I-II классы по Clavien-Dindo) (11,6 против 28,8%; $p=0,034$), инфекции области хирургического вмешательства (19,2 против 42,4%; $p=0,009$). Два летальных исхода зафиксированы в контрольной группе на фоне сепсиса после несостоятельности толстокишечного анастомоза и швов мочевого пузыря, соответственно. Послеоперационный койко-день не различался в исследуемых группах ($14\pm 9,1$ против $14,4\pm 9$; $p=0,89$).

Стандартизированные протоколы периоперационного ведения пациентов находят широкое применение в кардиохирургии, колопроктологии, ортопедии и травматологии, урологии, гинекологии, маммологии и др. [5]. Данные протоколы показали свою эффективность в отношении снижения числа послеоперационных осложнений и ускорения реабилитации пациентов преимущественно в рамках плановой специализированной хирургии, для которой характерно проведение однотипных оперативных вмешательств на одном пораженном органе или их системе. Выполнение расширенно–комбинированных операций является междисциплинарной задачей, что резко затрудняет формирование единого стандартизированного подхода к периоперационному ведению пациентов.

По данным проведенного нами литературного поиска, в российской и зарубежной литературе имеется достаточно значимое число исследований, посвященных описанию технических аспектов и результатов расширенно–комбинированных операций на органах малого таза. В то же время, в исследованиях авторы

практически не акцентируют внимание на особенностях ведения пациентов как способе профилактики развития послеоперационных осложнений.

Так, в крупном мета-анализе результатов 23 исследований Н.М. Kroon и соавт. проанализировали результаты 509 паллиативных экзентераций малого таза. Медиана длительности послеоперационного койко-дня составила 22, частота развития тяжелых послеоперационных осложнений (III-IV ст. по Clavien-Dindo) достигала от 17 до 40% в различных исследованиях, включенных в метаанализ. Внутригоспитальная летальность составила 6,3%.

Необходимо также отметить работы ведущих российских исследователей. Например, И.П. Костюк [2] проанализировал результаты 374 расширенно-комбинированных операций на органах малого таза, включая 216 операций при опухолевом поражении мочевыводящих путей. Было отмечено, что уровень госпитальной летальности составил 4,3%, при этом у 23% пациентов проводились повторные операции, а осложнения развились у 53,2% больных. В диссертационном исследовании Л.О. Петрова также отмечено, что при выполнении тотальных и задних экзентераций по поводу первичных и рецидивных распространенных опухолей прямой кишки средний объем кровопотери достиг 2600 мл (медиана 1500 мл), число требующих пункционно-дренирующего или оперативного лечения осложнений составило 23%, а летальность 1,9%.

В нашем исследовании проведение расширенно-комбинированных операций на органах малого таза в рамках стандартизированного алгоритма периоперационного ведения пациентов не сопровождалось госпитальной летальностью. Более того, усилия по тщательному предоперационному планированию операций и прецизионному выделению опухолей позволили статистически значимо снизить объем кровопотери (в среднем 238 мл) и частоту проведения гемотрансфузий (23,1 против 42,4% в группе контроля). В свою очередь, в результате было отмечено значимое снижение числа инфекций области хирургического вмешательства (19,2 против 42,4%) и раневой инфекции (5,7 против 20,3%), что демонстрирует эффективность применения стандартизированного протокола ведения пациентов как метода профилактики послеоперационных осложнений.

Безусловно, с точки зрения управления системой здравоохранения важными преимуществами программ быстрого восстановления являются сокращение периода реабилитации больного и длительности послеоперационного койко-дня, а также уменьшение затрат на лечение пациента, что приводит ко все более широкому внедрения вышеуказанных программ в стандарты оказания хирургической помощи. В то же время, наше исследование демонстрирует высокую клиническую эффективность разработки стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов в такой сложной и с трудом поддающейся унификации области, как выполнение расширенно-комбинированных вмешательств при опухолях органов малого таза.

Заключение: Применение ПУВ в группе пациентов с местно-распространенными, в т.ч. рецидивными злокачественными опухолями органов малого таза возможно, безопасно для пациента и способствует снижению кровопотери, числа

гемотрансфузий, риска развития инфекций области хирургического вмешательства.

Список литературы.

1. R. L. Venchiarutti, M. J. Solomon, C. E. Koh, J. M. Young, D. Steffens. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity. Published by John Wiley & Sons Ltd. 2019 DOI: 10.1002/bjs.11203
2. Костюк И.П., «Вторичное поражение мочевого пузыря при злокачественных опухолях малого таза», автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2016 год
3. Kelly ME, Ryan EJ et al. Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy. Annals of Surgery 2019 г. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003533
4. Fawcett, W.J., Mythen, M.G., Scott M.J.P. (2012) Enhanced recovery: more than just reducing length of stay? British Journal of Anaesthesia 109 (5): 671–4.
5. Fawcett, W.J., Mythen, M.G., Scott M.J.P. Enhanced recovery: more than just reducing length of stay? British Journal of Anaesthesia, 2012, 109 (5): 671–4. DOI: 10.1093/bja/aes358

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ (CYP3A5, CYP2C8, SLC31A1, CDA, DPYD*2A, GSTP1, ERCC1) У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Федоринов Д.С.¹, Лядов В.К.²

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Важной медико-социальной проблемой современной онкологии являются опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): желудка, поджелудочной железы, печени, толстой и прямой кишки. В структуре смертности на данную группу опухолей приходится более 30% случаев [1]. Лекарственная противоопухолевая терапия на сегодняшний день является важным компонентом комбинированного лечения и показана большинству пациентов с распространенными стадиями заболевания. В метаболизме цитостатиков выделяют 4 этапа: всасывание (Absorption), распределение (Distribution), инактивация (Metabolism) и выведение (Excretion), - сокращённо - ADME. На каждом из указанных этапов присутствует белок-переносчик или фермент, от скорости работы которого зависят фармакокинетические параметры лекарственного средства. В ряде исследований обнаружены некоторые генетические перестройки, в частности однонуклеотидные полиморфизмы в генах биомаркеров ADME-процессов, являющиеся

предикторами низкой эффективности или, напротив, высокой токсичности лекарств, которые используются при лечении опухолей ЖКТ, включая препараты платины, иринотекан, 5-фторурацил, таксаны.

Цель исследования. Оценить частоту носительства аллельных вариантов генов CYP3A5, CYP2C8, SLC31A1, CDA, DPYD*2A, GSTP1, ERCC1, участвующих в метаболизме цитостатиков в российской популяции пациентов с опухолями ЖКТ.

Материалы и методы. В ходе гранта РФФИ №20-75-10158 проводится проспективное наблюдательное исследование. 265 пациентов (женщины – 45%, мужчины – 55%) впервые получающих химиотерапию по поводу рака пищевода (3,4%), рака желудка (32,8%), рака поджелудочной железы (15,5%), колоректального рака (48,3%) включены в исследование с октября 2020 по май 2022 г. Средний возраст равен $64,8 \pm 10,2$ года. 50,6% пациентов получали химиотерапию 1 линии, 24,5%-адъювантное лечение, 24,9% пациентов начали лечение с неоадъювантной химиотерапии. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени были определены полиморфизмы генов CYP3A5, CYP2C8, SLC31A1, CDA, DPYD*2A, GSTP1, ERCC1.

Результаты и их обсуждение. Ген CYP3A5 важен для метаболизма иринотекана в печени, а аллель CYP3A5*3 (rs776746) подвергается альтернативному сплайсингу, который устраняет экспрессию CYP3A5 и значительно снижает скорость окислительного метаболизма препарата [10]. Аналогичным путём метаболизируется препарат доцетаксел [8]. Частота носительства аллельного варианта CYP3A5*3 (rs776746) составила 8%. В 10% случаев встречается минорный аллельный вариант гена CYP2C8 rs10509681, в 9% CYP2C8*3 (rs11572080), в 4% - CYP2C8*4 (rs1058930), принимающего участие в метаболизме паклитаксела, используемого для лечения плоскоклеточного рака пищевода и анального канала [2]. Поступление платиновых лекарств в клетку регулируется белком SLC31A1, аллельный вариант rs2233914 которого встречается в 9% в исследуемой популяции. Низкая скорость работы данного белка-переносчика может быть ассоциирована со снижением концентрации препарата в клетках опухоли [6]. Большая часть (~ 90%) внутриклеточного гемцитабина инактивируется дезаминированием цитидин-деаминазой (CDA). Снижение активности фермента связано с повышением токсичности лечения гемцитабином [11]. Частота носительства аллельного варианта CDA*2 rs2072671 составила 24%. Дигидропиримидиндегидрогеназа (DPYD) играет ключевую роль в метаболизме фторпиримидинов. Снижение активности DPYD связано с более чем 4-кратным риском тяжелой или смертельной токсичности при применении стандартных доз 5-фторурацила [9]. Следует отметить высокую частоты встречаемости аллельного варианта DPYD*2A (rs3918290) в исследуемой популяции - 44%. Глутатион S-трансфераза (GSTP1) – важный фермент детоксикации не только потенциально канцерогенных веществ, но и целого ряда лекарственных препаратов, особенно платиновых агентов. M. Lamas и соавт. показали, что генотипы AG+GG связаны с повышенной частотой объективного ответа на 5-фторурацил и оксалиплатин у пациентов с колоректальным раком по сравнению с генотипом AA [5]. Аллельный

вариант GSTP1 (rs1695) встречается в 30% случаев. Кросс-комплементирующие ферменты эксцизионной репарации (ERCC1) играют важную роль в восстановлении пространственной структуры ДНК и удалении межцепочечных сшивок, которые образуются под действием препаратов платины. В ряде исследований было показано, что пациенты с генотипом AA (аллельный вариант rs11615 – 35% в исследуемой популяции) могут иметь повышенный риск развития токсичности при лечении препаратами на основе платины по сравнению с пациентами с генотипом AG или GG [3, 4,7].

Заключение. В российской популяции пациентов с опухолями ЖКТ, получающих цитостатическую терапию, в 8 – 44% случаев встречается носительство минорных аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме химиопрепаратов, что может быть связано с изменением скорости метаболизма препарата и, как следствие, его эффективности. Данные, полученные в текущем исследовании, могут быть полезны при изучении влияния выявленных аллельных вариантов на эффективность и безопасность химиотерапии в российской популяции пациентов.

Список литературы.

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 239 стр.
2. Arnold W, Zelasko S, D Meling D, Sam K, Das A. Polymorphisms of CYP2C8 Alter First-Electron Transfer Kinetics and Increase Catalytic Uncoupling. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 18;20(18):4626.
3. Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(12):1641-52.
4. Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatinbased chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(1):54-61.
5. Lamas MJ, Duran G, Balboa E, et al. Use of a comprehensive panel of biomarkers to predict response to a fluorouraciloxaliplatin regimen in patients with metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(3):433-42.
6. Le Roy B, Tixier L, Pereira B, Sauvanet P, Buc E, Pétorin C, Déchelotte P, Pezet D, Balayssac D. Assessment of the Relation between the Expression of Oxaliplatin Transporters in Colorectal Cancer and Response to FOLFOX-4 Adjuvant Chemotherapy: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016 Feb 9;11(2):e0148739.
7. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsha A, et al. Pharmacogenetic predictors of toxicity to platinum based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Pharmacol Res.* 2016; 111:877-84.
8. Powell NR, Shugg T, Ly RC, Albany C, Radovich M, Schneider BP, Skaar TC. Life-Threatening Docetaxel Toxicity in a Patient With Reduced-Function CYP3A Variants: A Case Report. *Front Oncol.* 2022 Jan 31;11: 809527.

9. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Hum Genet. 1999;104(1):1-9

10. Yokokawa A, Kaneko S, Endo S, Minowa Y, Ayukawa H, Hirano R, Nagashima F, Naruge D, Okano N, Kobayashi T, Kawai K, Furuse J, Furuta T, Shibasaki H. Effect of UGT1A1, CYP3A and CES Activities on the Pharmacokinetics of Irinotecan and its Metabolites in Patients with UGT1A1 Gene Polymorphisms. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021 Mar; 46(2):317-324.

11. Zhang C, Ou S, Zhou Y, Liu P, Zhang P, Li Z, Xu R, Li Y. m6A Methyltransferase METTL14-Mediated Upregulation of Cytidine Deaminase Promoting Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer. Front Oncol. 2021 Aug 11;11: 696371.

РОЛЬ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПО ПОВОДУ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Самсоник С.А.¹, Есаков Ю.С.², Регушевская Д.В.³

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» ДЗМ,
(Россия, Москва)

Введение. Оценка риска периоперационных осложнений имеет важное прогностическое значение в комплексе мероприятий при планировании радикального лечения пациентов с НМРЛ [2, 3]. Несмотря на многочисленные работы в отечественной и зарубежной литературе в настоящее время нет стандартизованного подхода к оценке функциональной «операбельности» при выборе объёма резекции лёгкого.

Цель исследования. Оценить роль нагрузочного кардио-респираторного тестирования в комплексном обследовании пациентов с высоким риском респираторных осложнений при планировании анатомических резекций по поводу немелкоклеточного рака лёгкого.

Материал и методы. Дизайн исследования: нерандомизированное ретроспективное одноцентровое. Проведена оценка непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с НМРЛ в период с декабря 2020 г. по апреля 2021 г., проходивших лечение в торакальном отделении ГКОБ №1. Средний возраст пациентов составил 63±5 года (от 30 до 84 лет) с соотношением мужчин и женщин 132 (57%) к 99 (43%) соответственно. Все пациенты были обследованы по единому алгоритму, рекомендованному Американским (ATS) и Европейским (ESTS) обществами торакальных хирургов: на первом этапе исследовали

скоростные показатели функции внешнего дыхания и проводили неинвазивные нагрузочные пробы (тест с 6-минутной ходьбой и/или лестничную пробу) [1]. Резекционные операции на лёгких выполнены 231 пациенту. Анатомические резекции лёгкого в объёме лоб- (n=199), билоб- (n=4), сегмент- (n=17) и пневмонэктомии (n=7) выполнены 227 пациентам. Из исследования исключены 4 пациента после краевых резекций лёгких.

Результаты и обсуждение. Из 236 пациентов, направленных на анатомические резекции лёгких, 29 (12,3 %) были отобраны для кардиопульмонального тестирования. Отбор пациентов проходил на основании низкой толерантности к физической нагрузке и/или критическому снижению предиктивных скоростных показателей ФВД (ppo ОФВ<50% (predicted postoperative ОФВ 1)). По результатам нагрузочного тестирования пациенты были поделены на четыре группы в зависимости от значений пикового потребления кислорода: пациенты с крайне высоким, высоким, умеренным и низким риском респираторных осложнений составили 5 (2%), 10 (29,4%), 11 (32,3%) и 8 (23,5%) пациентов соответственно. По классификации TNM8 операции выполнены при IA1 (n=6), IA2 (n=50), IA3 (n=37), IB (n=31), IIA (n=19), IIB (n=37), IIIA (n=25), IIIB (n=4) стадиях соответственно. Общая частота осложнений после анатомических резекций составила 23% (95% ДИ: 18–28,8). В соответствии с классификацией Clavien-Dindo преобладали осложнения I, IIIA, IIIB, IVA, IVB и V степеней в обеих группах. Медианы продолжительности послеоперационного стационарного лечения (6 (6; 8) против 7 (6; 8)) и времени дренирования плевральной полости (4 (2;5) суток против 3 (3;4)) статистически значимо не различались. Всего выполнено 4 бронхо-, 7 - ангиопластических и 6 бронхоангиопластических операции. Органо-сохранные операции преобладали в основной группе (5 (26%) из 19 (95% ДИ: 11,81 – 48,8) против 12 (6,7%) из 180 (95% ДИ: 3,8 – 11,3)). Летальность в общей группе пациентов (n=231) составила 1,7% (95% ДИ: 0,7 – 4,4). При анализе выживаемости двух групп средний срок наступления летального исхода после выписки из стационара составил в группе А – 17,5 ± 1,4 мес. (95% ДИ: 14,8 -20,3 мес.); в группе Б – 27,1 ± 0,6 мес. (95% ДИ: 26,0– 28,2 мес.). В течение первого года наблюдения в основной группе зафиксировано 24% (95% ДИ: 12,2 – 42,1) летальных исходов против 7,4% (95% ДИ: 4,2 – 11,3) в группе сравнения (Б).

Выводы. Кардио-респираторное нагрузочное тестирование позволяет объективно оценить толерантность к физической нагрузке и выделить пациентов высокой группы риска по развитию респираторных осложнений, что имеет важное значение при планировании лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого.

Список литературы.

1. Brunelli A., Kim A. W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest

Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. // Chest. – 2013. – Vol.143, № 5. –P.166S–e90S.

2. Li R., Wang K., Qu C. Qi W., Fang T., Yue W., & Tian H. The effect of the enhanced recovery after surgery program on lung cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. // J Thorac Dis. – 2021. – Vol.6, № 13. – P. 3566-3586.

3. Radtke T. Crook S., Kaltsakas G., Louvaris Z., Berton D., Urquhart D.S., ... & Hebestreit, H. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases // European Respiratory Review. – 2019. – Vol.28, № 154.

КОРРЕЛЯЦИИ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ HIF-1A, SNAI1 И PD-L1 В ТКАНИ ОПУХОЛИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зубарева Е.Ю.¹, Сеньчукова М.А.², Зайцев Н.В.³

¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»
(Россия, Оренбург)

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
МЗ РФ (Россия, Оренбург)

³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»
(Россия, Оренбург)

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой современной онкологии. Данная патология, как в Российской Федерации, так и во всем мире занимает первое место по показателям заболеваемости и смертности среди женского населения (Каприн А.Д. и соавт., 2021). Также следует отметить, что РМЖ – крайне гетерогенное заболевание. Выделяют множество молекулярно-биологических подтипов РМЖ, согласно которым определяется лечебная тактика в каждом конкретном случае (Тюляндин С.А. и соавт., 2021). Однако внутри одного и того же подтипа часто наблюдаются значительные различия как в клиническом течении заболевания, так и в ответе на проводимое лечение. В связи с этим поиск предиктивных и прогностических маркеров при РМЖ продолжает оставаться актуальным.

В настоящее время прогрессию РМЖ и развитие химиорезистентности связывают с тканевой гипоксией, активацией эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и развитием иммунологической толерантности (Brooks D.L. et al., 2016; Bharti R. et al., 2018). К ключевым маркерам, связанными с данными характеристиками РМЖ, относят HIF-1 α , Snail и PD-L1 (Martin J.D. et al., 2019; Messeha S.S., 2021). Следует отметить, что исследований, касающихся комплексного изучения описанных маркеров недостаточно, а результаты – неоднозначны.

Цель исследования. Оценить выраженность экспрессии HIF-1 α , Snail и PD-L1 в ткани опухоли в зависимости от клинико-морфологических молекулярно-биологических характеристик РМЖ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 100 пациентов с впервые выявленным инвазивным РМЖ. До начала специального лечения в паренхиме и строме опухоли методом иммуногистохимии оценивали выраженность экспрессии HIF-1 α , Snail и PD-L1. Коэффициент экспрессии маркеров вычисляли в 5 полях как отношение: доля клеток без экспрессии \times 1 + доля клеток со слабой экспрессией \times 2 + доля клеток с выраженной экспрессией \times 3 / 5. Для стратификации коэффициентов экспрессии маркеров на высокие и низкие значения использовали 65 перцентиль. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 12.

Результаты и их обсуждение. *Экспрессия Hif-1 α в ткани опухоли.* Высокий коэффициент экспрессии HIF-1 α в паренхиме опухоли (1,82 и выше; 65 перцентиль) достоверно чаще встречался при G1 (в 87,5%, 28,6% и 31,3% случаев соответственно при G1, G2 и G3, $p=0,004$), при протоковом РМЖ (в 39,6% и 16,2% случаев соответственно при протоковом и дольковом РМЖ, $p=0,03$) и значимо чаще при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы (РЛУ; в 25,8% и 40,3% случаев соответственно при N0 и N1-3, $p=0,07$) и при диссеминированном РМЖ (в 23,4%, 40,4% и 50% случаев соответственно при локальном, местно-распространенном и диссеминированном РМЖ, $p=0,06$). Статистически значимых корреляций выраженности экспрессии HIF-1 α в строме опухоли с клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками РМЖ не выявлено.

Экспрессия Snail в ткани опухоли. Установлено, что высокий коэффициент экспрессии Snail (2,14 и выше; 65 перцентиль) в паренхиме опухоли достоверно чаще встречался при диссеминированных формах РМЖ (в 25%, 31,5% и 66,7% соответственно при локальном, местно-распространенном и диссеминированном РМЖ, $p=0,02$), при отсутствии лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ; в 39,1% и 22% случаев соответственно при ее отсутствии и наличии, $p=0,03$), при HER2-положительном статусе РМЖ (в 53,6% и 25,7% соответственно при Her2-положительном и HER2-негативном статусе РМЖ, $p=0,006$).

При анализе корреляций с молекулярно-биологическими подтипами установлено, что высокий коэффициент экспрессии Snail (2,14 и выше; 65 перцентиль) достоверно реже наблюдался при люминальном В HER2-негативном и трижды негативном подтипах РМЖ (в 50%, 20%, 54,5%, 42,9% и 21,4%, случаев соответственно при люминальном А, люминальном В HER2-негативном, люминальном В HER2-положительном, HER2-положительном и ТНРМЖ, $p=0,008$).

Изучение экспрессии маркера в строме опухоли показало, что высокий коэффициент экспрессии Snail в строме опухоли (1,66 и выше; 65 перцентиль) достоверно чаще встречался при M1 (в 27,1% и 63,6% случаев соответственно при M0 и M1, $p=0,02$), наличии перинеуральной инвазии (ПНИ; в 50% и 23% случаев соответственно при ее наличии и отсутствии, $p=0,004$), при отсутствии микрокальцинатов в ткани опухоли (в 33,6% и 0% случаев соответственно при их отсутствии и наличии, $p=0,03$) и значимо чаще при диффузной форме РМЖ (в 26% и 44,8% случаев соответственно при узловой и диффузной форме РМЖ, $p=0,08$).

Экспрессия PD-L1 в ткани опухоли. Было показано, что высокий коэффициент экспрессии PD-L1 в паренхиме опухоли (1,78 и выше; 65 перцентиль) достоверно чаще встречался при T3 (в 32,4%, 37,1%, 100% и 48,3% случаев соответственно при T1, T2, T3 и T4, $p=0,047$), при наличии метастазов в РЛУ (в 21,5% и 58,2% случаев соответственно при N0 и N1-3, $p=0,00004$), при местно-распространенном и диссеминированном РМЖ (в 23,8%, 54,4% и 58,3% случаев соответственно при локальном, местно-распространенном и диссеминированном РМЖ, $p=0,001$), при наличии ПНИ (в 32,6% и 55,6% соответственно при ее отсутствии и наличии, $p=0,03$).

Анализ экспрессии PD-L1 в строме опухоли показал, что высокий коэффициент экспрессии маркера (1,36 и выше, 65 перцентиль) достоверно чаще встречался при дольковом РМЖ (в 22% и 54,1% при протоковом и дольковом РМЖ, $p=0,002$), при наличии ПНИ (в 55,6% и 21,8% случаев соответственно при ее наличии и отсутствии, $p=0,003$) и ЛВИ (в 42,4% и 23% случаев соответственно при ее наличии и отсутствии, $p=0,02$), при наличии метастазов в РЛУ (в 41,8% и 21,2% случаев соответственно при N1-3 и N0, $p=0,01$); значимо чаще при диссеминированных формах РМЖ (в 26,6%, 31,6% и 58,3% случаев соответственно при локальном, местно-распространенном и диссеминированном РМЖ, $p=0,09$). Интересно, что индекс пролиферативной активности Ki-67 был достоверно ниже при высоком уровне экспрессии PD-L1 в строме опухоли ($35,8\pm 22,6\%$ и $49,1\pm 27,3\%$ соответственно при высоком уровне и низком уровне экспрессии PD-L1, $p=0,005$).

Следует отметить, что ряд авторов не выявили связи экспрессии HIF-1 α клинико-морфологическими характеристиками РМЖ (Generali D. et al., 2006; Nie C. et al., 2018). В ряде исследований, также как и в нашем, высокий уровень экспрессии HIF-1 α чаще встречался при наличии метастазов в РЛУ (Cui J. et al., 2019; Zhao Z. et al., 2020) и при протоковом РМЖ (Zhao Z. et al., 2020). Что касается степени злокачественности опухоли, то ряд исследователей не выявили корреляций экспрессии HIF-1 α с данной характеристикой РМЖ (Generali D. et al., 2006; Nie C. et al., 2018) или получили противоположные результаты (Cui J. et al., 2019; Zhao Z. et al., 2020).

Анализ данных литературы показал, что клинических исследований, связанных с изучением экспрессии Snail в опухолевых образцах пациентов методом иммуногистохимии крайне мало, а результаты достаточно противоречивы. В отличие от ряда исследователей (Muenst S. et al., 2013; Hu D. et al., 2018), мы не выявили связи экспрессии маркера со степенью злокачественности опухоли, наличием метастазов в РЛУ. В нашем исследовании, также как в работе Muenst S. et al. (2013), экспрессия Snail была достоверно выше при распространенных стадиях заболевания. Однако в отличие от наших результатов, в данном исследовании самая высокая экспрессия наблюдалась при ТНРМЖ, а самая низкая при люминальном А подтипе (Muenst S. et al., 2013), что вызывает некоторые сомнения, так как хорошо известна связь химиорезистентности с ЭМП (Nieto M. A. et al., 2016). Полагаем, что связь высокой экспрессии Snail с люминальным А подтипом РМЖ

в нашем исследовании лучше объясняет механизм химиорезистентности данного подтипа РМЖ.

Несмотря на то, что в литературе представлено большое количество исследований, посвященных изучению экспрессии PD-L1 при РМЖ, представленные данные весьма противоречивы. Ряд авторов получили результаты, аналогичные нашим, отметив, что экспрессия PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках была выше при наличии метастазов в РЛУ (CirqueiraM.B. et al., 2021) и при дольковом РМЖ (WangC. et al., 2017). Также как и мы, EvangelouZ. et al. (2020) не выявили корреляций выраженности экспрессии PD-L1 в ткани опухоли с возрастом, молекулярно-биологическим подтипом, уровнем экспрессии стероидных гормонов и HER2-статусом РМЖ. В тоже время, другие авторы отметили связь высокого уровня экспрессии маркера с молодым возрастом пациенток (HoffmannL.G. et al., 2021), высокой степенью злокачественности (WangC. et al., 2017; HoffmannL.G. et al., 2021), гормон-отрицательном РМЖ (WangC. et al., 2017; CirqueiraM.B. et al., 2021), HER2-негативным РМЖ (GuoH. et al., 2020; CirqueiraMB, 2021) и ТНРМЖ (HoffmannL.G. et al., 2021). При этом, в ряде работ экспрессия PD-L1 была выше при гормон позитивном РМЖ (GuoH. et al., 2020) и при HER2-позитивном РМЖ (WangC. et al., 2017; HoffmannL.G. et al., 2021). Полагаем, что различия в полученных результатах могут быть обусловлены в том числе различными подходами к оценке экспрессии маркера в ткани опухоли.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что высокие уровни экспрессии маркеров связаны с прогностически значимыми характеристиками РМЖ: HIF-1а и PD-L1 - с наличием регионарных и отдаленных метастазов; Snail и PD-L1 – с наличием ПНИ. Данные маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных факторов прогноза заболевания. Для установления их предиктивной значимости необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы.

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – илл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-268-1.
2. Тюляндин С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. / Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А. и соавт. // Злокачественные опухоли. – 2021. – т. 11. - № 3s2-1. – с. 119-157. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09
3. Bharti R. Differential expression of IL-6/IL-6R and MAO-A regulates invasion/angiogenesis in breast cancer. / Bharti R., Dey G., Das A.K., Mandal M. // Br J Cancer. – 2018. - №118(11). - с. 1442-1452. doi: 10.1038/s41416-018-0078-x.
4. Brooks D.L. ITGA6 is directly regulated by hypoxia-inducible factors and enriches for cancer stem cell activity and invasion in metastatic breast cancer models.

/ Brooks D.L., Schwab L.P., Krutilina R. et al. // *Mol Cancer*. – 2016. - №15. – с.26. doi:10.1186/s12943-016-0510-x

5. Cirqueira M.B. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Invasive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Cirqueira M.B., Mendonça C.R., Noll M. и др. // *Cancers (Basel)*. – 2021. - №13(23). – с. 6090. doi: 10.3390/cancers13236090.

6. Cui J. Prediction of postoperative survival of triple-negative breast cancer based on nomogram model combined with expression of HIF-1 α and c-myc. / Cui J., Jiang H. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. - №98(40). – с. e17370. doi: 10.1097/MD.00000000000017370.

7. Evangelou Z. PD-L1 Expression and Tumor-infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: Clinicopathological Analysis in Women Younger than 40 Years Old. / Evangelou Z., Papoudou-Bai A., Karpathiou G. et al. // *In Vivo*. – 2020. - №34(2). – с.639-647. doi:10.21873/invivo.11818

8. Generali D. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression predicts a poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. / Generali D., Berruti A., Brizzi M.P. и др. // *Clin Cancer Res*. – 2006. - №12(15). – с. 4562-4568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2690.

9. Guo H. Comparison of three scoring methods using the FDA-approved 22C3 immunohistochemistry assay to evaluate PD-L1 expression in breast cancer and their association with clinicopathologic factors. / Guo H., Ding Q., Gong Y., et al. // *Breast Cancer Res*. – 2020. - №22(1). – с. 69. doi:10.1186/s13058-020-01303-9

10. Hoffmann L.G. Evaluation of PD-L1 and tumor infiltrating lymphocytes in paired pretreatment biopsies and post neoadjuvant chemotherapy surgical specimens of breast carcinoma. / Hoffmann L.G., Sarian L.O., Vassallo J. и др. // *Sci Rep*. – 2021. - №11(1). – с. 22478. doi: 10.1038/s41598-021-00944-w.

11. Hu D., Zhu W.F., Shen W.C. Expression of Apelin and Snail protein in breast cancer and their prognostic significance. / Hu D., Zhu W.F., Shen W.C. // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2018. - №47(10). С. 743-746. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.10.002.

12. Martin J.D. Normalizing Function of Tumor Vessels: Progress, Opportunities, and Challenges. / Martin J.D., Seano G., Jain R.K. // *Annu Rev Physiol*. - 2019. - №81. – с 505-534. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114700

13. Messeha S.S. Polyphenols Modulating Effects of PD-L1/PD-1 Checkpoint and EMT-Mediated PD-L1 Overexpression in Breast Cancer. / Messeha S.S., Zarmouh N.O., Soliman K.F.A. // *Nutrients*. - 2021. - №13 (5). – с.1718. doi:10.3390/nu13051718

14. Muenst S. Nuclear expression of snail is an independent negative prognostic factor in human breast cancer. / Muenst S., Däster S., Obermann E.C. и др. // *Dis Markers*. – 2013. - №35 (5). – с. 337-44. doi: 10.1155/2013/902042

15. Nie C. Hypoxia-inducible factor 1-alpha expression correlates with response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer. / Nie C., Lv H., Bie L. et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. №97(51). - с. E 13551. doi:10.1097/MD.00000000000013551

16. Nieto M.A. EMT: 2016. / Nieto M.A., Huang R.Y., Jackson R.A., Thiery J.P. // Cell. – 2016. - №.166 (1). – с. 21-45. doi:10.1016/j.cell. 2016.06.028
17. Wang C. Prognostic Value of PD-L1 in Breast Cancer: A Meta-Analysis. / Wang C., Zhu H., Zhou Y. и др. // Breast J. – 2017. - №23. – с. 436–443. doi: 10.1111/tbj.12753.
18. Zhao Z. Clinicopathological and prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 α in breast cancer: a meta-analysis including 5177 patients. / Zhao Z., Mu H., Li Y. и др. // ClinTranslOncol. – 2020. - №22 (10). – с. 1892 - 1906. doi: 10.1007/s12094-020-02332-8.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

Алибекова З.З.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», (Россия, Москва)

Введение: Перитонеальный карциноматоз – один из распространенных путей метастазирования рака желудка, поджелудочной железы, кишечника, при раке яичника, печени и др., реже карциноматоз является первичной опухолью мезотелиомой или псевдомиксомой [1].

Перитонеальный карциноматоз является неблагоприятным прогностическим фактором, который значительно ухудшает прогноз и влияет на выбор тактики лечения; данная форма прогрессирующего опухолевого поражения практически не поддается хирургическому лечению, а применение только системной химиотерапии улучшает состояние лишь на некоторое время. Прогноз пациентов при наличии распространенного перитонеального карциноматоза составляет 6–12 месяцев [3, 8]. Актуальность адекватной диагностики карциноматоза брюшины обусловлена трудностями правильного определения стадии заболевания на дооперационном этапе, неполноценным представлением о характере распространения опухоли, неудовлетворительными результатами лечения диссеминированных форм заболевания [2,4]. Затруднения представляет дифференциальная диагностика перитонеального карциноматоза с неспецифичными заболеваниями брюшной полости, такими как эндометриозы др. т. к. нозологии имеют схожую клиническую картину и, несмотря на широкие диагностические возможности дифференциальная диагностика довольно затруднительна [5, 7].

Цель исследования: оптимизация процесса дифференциальной диагностики перитонеального карциноматоза от неспецифических заболеваний брюшины.

Материалы и методы: в рамках данной работы был проведен библиографический поиск в следующих электронных базах данных: MEDLINE/PubMed

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Поиск проводился по ключевым словам: «peritonealcarcinomatosis», «peritonealmetastasis» и их русским аналогам, также был применен ручной метод поиска информации.

Результаты и их обсуждение: после рассмотрения статей, согласно описанным ранее критериям, был определен широкий спектр неопухолевых образований часто проявляясь неспецифическим видом при визуализации что может привести к неверной трактовке как диссеминированный карциноматоз или первичное злокачественное новообразование. В помощь диагносту приходят различные методы диагностики и анамнез.

Таблица 1.

Clinical and imaging clues to the diagnosis of tumor-like conditions mimicking peritoneal carcinomatosis.

Disease entity	Clinical clues	Imaging clues
Inflammatory pseudotumor	- More common in pediatric and young adult population. - Associated with IgG4-related disease.	- Central areas of necrosis. - Central calcifications.
Endometriosis	- Previously diagnose endometriosis. - Cyclical abdominal pain.	- Areas of high T1 weighted signal and low T2 weighted signal from hemorrhagic and fibrotic foci, respectively.
Encapsulating peritoneal sclerosis	- History of tuberculosis or ongoing peritoneal dialysis.	- Diffuse peritoneal thickening with associated calcifications.

В настоящее время разработан ряд классификаций КБ для систематизации его распространенности и для определения вероятности выполнения оптимальных циторедуктивных вмешательств. В 1994 г. была представлена классификация Gilly, учитывающая распространение и размер очагов диссеминации для больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (табл. 2). Стадии выставляются в зависимости от размеров очагов диссеминации. [6].

Таблица 2.

Классификация КБ при злокачественных новообразованиях ЖКТ по Gilly

Стадия	Характеристика
0	Диссеминация макроскопически не определяется

1	Опухолевые узлы диаметром <5 мм, локализованные в одной части брюшной полости
2	Опухолевые узлы диаметром <5 мм, диссеминированные по брюшной полости
3	Опухолевые узлы диаметром 5—20 мм, локализованные или распространенные по брюшной полости
4	Локализованные или распространенные опухолевые узлы диаметром >20 мм

Выводы: описанные выше данные можно использовать для осуществления качественной диагностики пациентов с подозрением на диссеминированный перитонеальный карциноматоз и выбор тактики лечения.

Список литературы.

1. Вельшер Л. З., Поляков Б. И., Петерсон С. Б. Клиническая онкология. Избранные лекции: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 496 с.
2. Визуализация перитонеальной диссеминации при ультразвуковом исследовании / Степанов С. О., Митина Л. А., Гуц О. В., Беспалов П. Д. // Луч. диагн. и тер. — 2013. — Т. 4, № 3. — С. 66—69.
3. Ганцев, Ш. Х. Перитонеальный канцероматоз – новый взгляд на проблему / Ш. Х. Ганцев // Креативная онкология и хирургия: электронный научно - практический журнал. – 2013. – № 1. – URL: <http://press.thelancet.com/UKSTOCS.pdf> (дата последнего посещения: 01.03.2016).
4. Лунева С. В. Комплексная ультразвуковая диагностика распространенности рака желудка: Дис... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 128 с.
5. Лучевая диагностика в гинекологии. Руководство для врачей / Под ред. Труфанова Г. Е., Панова В. О. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. — 592 с.
6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2011. — 188 с.
7. Elmohr MM, Elsayes KM, Pickhardt PJ. Non-neoplastic conditions mimicking peritoneal carcinomatosis at CT imaging. Br J Radiol. 2020 Sep 1;93(1113):20200401. doi: 10.1259/bjr.20200401. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32516560; PMCID: PMC7465865.
8. Glehen O., Mohamed F., Gilly F. N. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia // Lancet Oncol. — 2004. — Vol. 5. — P. 219—228.

ГЛУБОКОЕ МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В КТ-ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Замятина К.А.¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Рак поджелудочной железы является одним из злокачественных опухолевых заболеваний с 5-летней выживаемостью около 7% [1,2]. КТ является основным методом визуализации, используемым для выявления и оценки рака поджелудочной железы, но диагностическая эффективность метода зависит от опыта врачей-рентгенологов. Большинство видов рака поджелудочной железы имеют неправильные контуры и плохо очерченные края на КТ и, таким образом, часто плохо визуализируются на ранней стадии, что создает серьезные проблемы для ранней диагностики. Большинство впервые диагностированных аденокарцином поджелудочной железы уже неоперабельны, и прогноз у этих пациентов значительно хуже. А риск осложнений и смерти увеличивается при задержке лечения, что делает раннюю диагностику опухоли поджелудочной железы решающе важной для успешного хирургического лечения и продления жизни пациента [3].

Цель исследования. Обзор и анализ имеющейся зарубежной литературы, посвященной работам по машинному обучению в КТ-диагностике образований поджелудочной железы.

Материалы и методы. Анализировались публикации PubMed, доступные по ключевым словам «deeplearning», «radiology», «pancreatictumors», «perspectives», «neuroendocrinetumors», «pancreaticsegmentation». Поиск ограничивался только рукописями на английском языке за последние 5 лет и, преимущественно, по темам патологии поджелудочной железы. Последний раз поиск литературы проводился 15 июня 2022 г.

Результаты и их обсуждение. Мы проанализировали работы за последние 5 лет, по применению в диагностике заболеваний поджелудочной железы глубокого машинного обучения. Важно отметить, что новые данные распространяются регулярно, а тема не теряет актуальности.

Так как область опухоли относительно всего КТ-исследования органов брюшной полости слишком маленькая, логичнее и проще сначала научить нейронную сеть находить орган, а затем уже в нем и в прилежащих структурах «искать» опухоль, как и делают в большинстве работ разных авторов. Поэтому алгоритм чаще делят на две нейросети, первая из которых сегментирует саму поджелудочную железу, либо находит аксиальные срезы, на которых она есть, а вторая уже сегментирует образования в этой области.

Среди проанализированных работ лучшие результаты по сегментации органа с точностью до $85,49 \pm 4,77\%$ (Рис.1) [4].

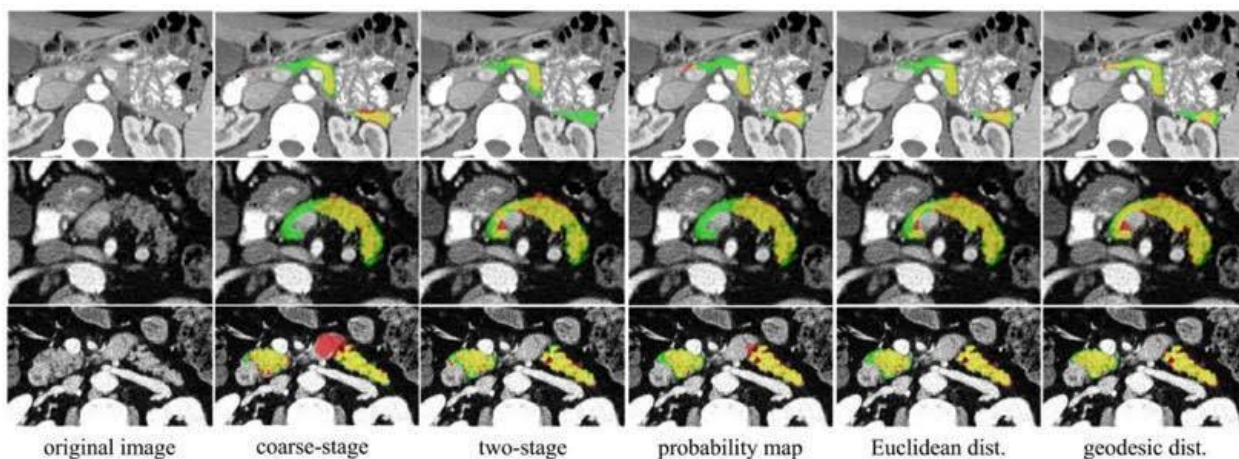


Рис.1 Три примера сегментации поджелудочной железы с помощью предложенной модели с различными мерами расстояния в сложных случаях.

Сверху вниз представлены осевые срезы пациентов. Слева направо в столбцах показано исходное изображение, первичная сегментация, двухэтапная сегментация, модель с учетом значимости, основанной на карте вероятностей, карте евклидовых расстояний и карте геодезических расстояний соответственно. Зеленая, красная и желтая области указывают на разметку врачом, сегментацию алгоритма и перекрытие первых двух соответственно.

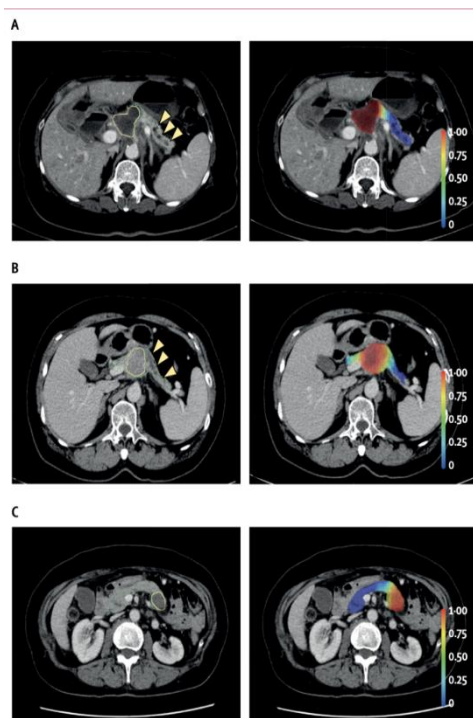


Рис. 2. Соответствие в расположении опухоли между предсказанием модели и маркировкой радиолога

Среди работ по детекции опухолей наибольший интерес представляют результаты с чувствительностью до 0,973 с использованием «тепловых карт» или карт вероятностей (рис.2) [5].

Опухоли головки (А), тела (В) и хвоста (С). Области, обведенные на левой панели, представляют рак (желтый) и поджелудочную железу (зеленый), вручную размеченные рентгенологами. Тепловые карты на правых панелях были построены с предсказанными моделью вероятностями рака. Интересно, что было предсказано - гиподенсивные расширенные протоки поджелудочной железы (стрелки) имеют низкую вероятность рака.

Заключение. Проанализировав имеющуюся литературу, можно сделать вывод, что подавляющее число авторов подтверждают, что обученная нейросеть действительно может быть эффективна для диагностики, наблюдения и планирования лечения. Но пока консенсус по ее внедрению не был достигнут в разных учреждениях, и это задерживает применение искусственного интеллекта в клинической практике.

Для врачей-онкологов это может быть актуально при постановке диагноза и планировании лечения.

Список литературы.

1. Huang B, Lin X, Shen J, Chen X, Chen J, Li ZP, Wang M, Yuan C, Diao XF, Luo Y, Feng ST. Accurate and Feasible Deep Learning Based Semi-Automatic Segmentation in CT for Radiomics Analysis in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021 Sep;25(9):3498-3506. doi: 10.1109/JBHI.2021.3070708. Epub 2021 Sep 3. PMID: 33798088.
2. Ma H, Liu ZX, Zhang JJ, Wu FT, Xu CF, Shen Z, Yu CH, Li YM. Construction of a convolutional neural network classifier developed by computed tomography images for pancreatic cancer diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020 Sep 14;26(34):5156-5168. doi: 10.3748/wjg.v26.i34.5156. PMID: 32982116; PMCID: PMC7495037.
3. Si K, Xue Y, Yu X, Zhu X, Li Q, Gong W, Liang T, Duan S. Fully end-to-end deep-learning-based diagnosis of pancreatic tumors. *Theranostics.* 2021 Jan 1;11(4):1982-1990. doi: 10.7150/thno.52508. PMID: 33408793; PMCID: PMC7778580.
4. Hu P, Li X, Tian Y, Tang T, Zhou T, Bai X, Zhu S, Liang T, Li J. Automatic Pancreas Segmentation in CT Images With Distance-Based Saliency-Aware DenseASPP Network. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021 May;25(5):1601-1611. doi: 10.1109/JBHI.2020.3023462. Epub 2021 May 11. PMID: 32915752.
5. Liu KL, Wu T, Chen PT, Tsai YM, Roth H, Wu MS, Liao WC, Wang W. Deep learning to distinguish pancreatic cancer tissue from non-cancerous pancreatic tissue: a retrospective study with cross-racial external validation. *Lancet Digit Health.* 2020 Jun;2(6): e303-e313. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30078-9. PMID: 33328124.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ПЕРФОРАНТНЫХ ЛОСКУТОВ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНО- ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ.

Конторович Д.С.¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) входит в число самых распространенных диагностируемых ЗНО в мире (наряду с раком легкого, предстательной железы и раком толстой кишки). По литературным данным, РМЖ занимает второе место в мире и составляет 11,6% среди всех диагностируемых ЗНО [7]. В Российской Федерации в структуре заболеваемости ЗНО у женщин стандартизированный показатель заболеваемости РМЖ за период 2008-2018 года на 100 тыс. населения вырос на 22,15% [1]. А в структуре смертности среди женского населения от рака молочной железы составляет 17,0% [5]. В современном мире хирургический этап является ведущим в комплексном лечении РМЖ. Но проведение оперативного вмешательства в таком объеме, как мастэктомия, особенно, у женщин молодого возраста, может привести к снижению качества жизни, развитию депрессии, невозможности полноценной социальной адаптации. Результаты зарубежных клинических исследований показали отсутствие разницы в показателях выживаемости у пациентов с РМЖ после радикальной мастэктомии в сравнении с теми, кто перенес органосохраняющее вмешательство. Таким образом, проведение органосохраняющих реконструктивно- пластических операций является одним из стандартов комплексного лечения РМЖ в современном мире [3,4]. Лоскут глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP) является наиболее распространенным и часто используемым вариантом реконструкции молочной железы. Использование DIEP-лоскута снижает риск развития послеоперационных грыж передней брюшной стенки, характеризуется минимальным количеством осложнений со стороны донорского участка ввиду того, что в состав лоскута входят кожа, жировая ткань и кровеносные сосуды [2]. В результате широкого использования данной методики необходимо уделять большое внимание предоперационной оценке перфорантных сосудов.

Цель исследования. Анализ международных публикаций, посвященных предоперационной оценке перфорантных сосудов с помощью методов лучевой диагностики при проведении реконструктивно-пластических операций на молочной железе, а также возможности КТ-перфузии в оценке ишемии лоскута в постоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2016–2022 гг. по ключевым словам: «DIEP- flap», «CT-angiography», «MR- angiography», «breast cancer reconstruction».

Результаты и их обсуждения. В научных публикациях приводятся примеры того, что КТ- ангиография является «золотым стандартом» в оценке перфорантных сосудов как донорской, так и реципиентных зон. При проведении КТ- ангиографии рекомендовано вводить контрастное вещество (КВ) со скоростью 4,0-5,0 мл/сек. А объем КВ рассчитывать исходя от веса пациента - 1,4 мл/кг массы тела для контрастного препарата с концентрацией йода 300мг/мл [6]. При компьютерной томографии можно детально оценить индивидуальные анатомические особенности глубокой нижней эпигастральной артерии (ГНЭА), такие как ее внутримышечный ход, извитость, варианты ветвления по Тэйлору, которые включаются в себя три типа. Первый тип ветвления - одиночный сосуд, второй тип - двойной сосуд, третий тип - рассыпной (рис.1).

Также необходимо оценивать перфоранты с прямым ходом, которые идут перпендикулярно мышечным волокнам и перфоранты с косым ходом, которые имеют косое направление и большую длину, что играет важную роль при выборе сосуда на предоперационном этапе (рис.2).

D'Angelo и соавт. провели исследование с 2010-2019гг, в котором было обследовано 344 пациента. Точность КТ- ангиографии при оценке трех самых крупных перфорантов составила 95%, а доминирующий перфорант был диагностирован во всех случаях- 100% [9]. Компьютерная томография обладает широкой доступностью, быстрым временем сбора данных, большой чувствительностью к определению перфорантных сосудов более 1мм в диаметре, что дает этому методу преимущества в сравнении с другими лучевыми методами.

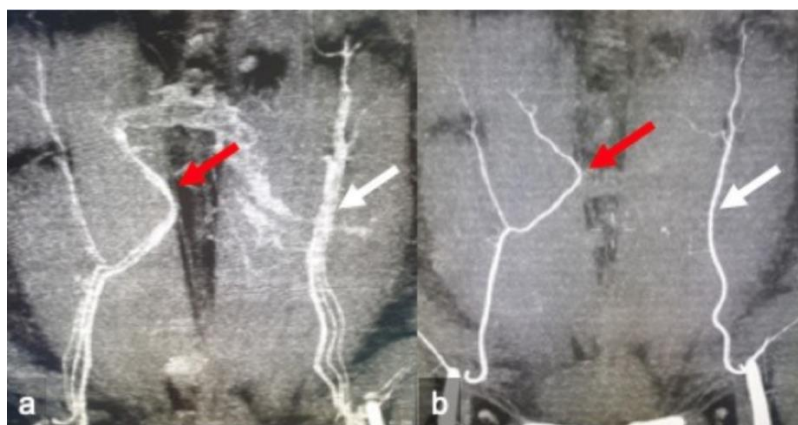


Рис.1. Варианты ветвления ГНЭА по Тэйлору, Корональная МIP-реконструкция мягких тканей передней брюшной стенки, справа – II тип ветвления ГНЭА (красная стрелка), слева – I тип ветвления ГНЭА (белая стрелка) , (адаптировано из D'Angelo, A.; Cina, A.; Macri, G.; Belli, P.; Mercogliano, S.; Barbieri, P.; Grippo, C.; Franceschini, G.; D'Archi, S.; Mason, E.J.; etal. Conventional CT versus Dedicated CT Angiography in DIEP Flap Planning: A Feasibility Study. J. Pers. Med. 2021, 11, 277. <https://doi.org/10.3390/jpm11040277>)

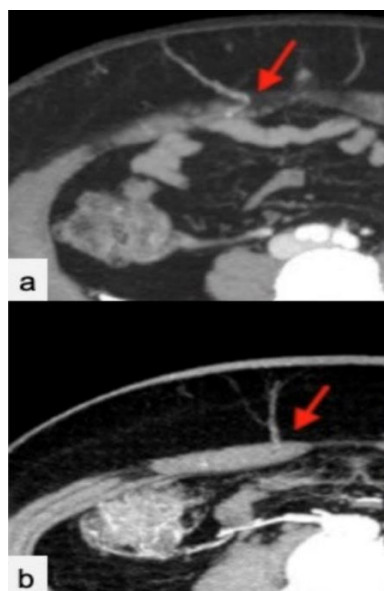


Рис.2. а- перфорант с косым ходом (красная стрелка), б- перфорант с прямым ходом (красная стрелка) (адаптировано из D'Angelo, A.; Cina, A.; Macri, G.; Belli, P.; Mercogliano, S.; Barbieri, P.; Grippo, C.; Franceschini, G.; D'Archi, S.; Mason, E.J.; et al. Conventional CT versus Dedicated CT Angiography in DIEP Flap Planning: A Feasibility Study. J. Pers. Med. 2021, 11, 277. [https://doi.org/ 10.3390/jpm11040277](https://doi.org/10.3390/jpm11040277))

К минусам компьютерной томографии можно отнести ионизирующее излучение, аллергические реакции на йодсодержащее контрастное вещество. При наличии противопоказаний к проведению компьютерной томографии или необходимости определения перфорантов менее 1мм в диаметре, пациентам возможно проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением.



Рис.3А. МР-ангиография, внутримышечный ход перфоранта (головки стрелок) (адаптировано из Thimmappa N, BhatAP, BishopK, NagpalP, PrinceMR, SabooSS. Preoperative cross-sectional mapping for deep inferior epigastric and profunda artery perforator flaps. Cardiovasc DiagnTher 2018. doi: 10.21037/cdt.2018.10.03)

К плюсам данного метода относится отсутствие ионизирующего излучения, а также высокое контрастное разрешение, что позволяет идентифицировать мельчайшие перфоранты на фоне мышц и жировой ткани [10]. Благодаря высокой контрастности мягких тканей, МРТ дает возможность более точно проследить внутримышечный ход перфорантного сосуда в сравнении с данными КТ-ангиографии (рис.3).

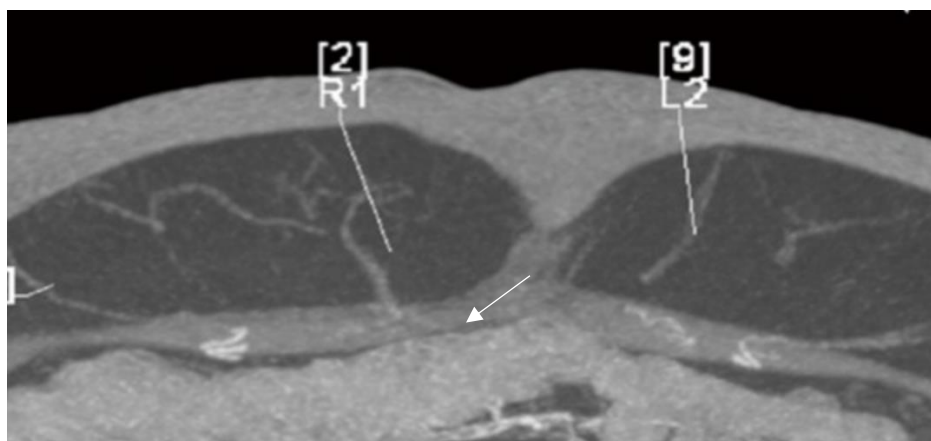


Рис.3Б. КТ- ангиография, MIP- реконструкция, внутримышечный ход перфоранта (белая стрелка) Thimmappa N, Bhat AP, Bishop K, Nagpal P, Prince MR, Saboo SS. Preoperative cross-sectional mapping for deep inferior epigastric and profunda artery perforator flaps. *CardiovascDiagnTher* 2018. doi: 10.21037/cdt.2018.10.03)

Victoria Chernyak, Alla M Rozenblit, David T Greenspun, Joshua L Levine, David L Milikow, Frank A Chia, Heather A Erhard и соавт. Провели исследование, в котором с помощью МРТ с контрастным усилением производилась предоперационная оценка перфорантов. Результаты сравнивались с интраоперационными. В ходе операции было выявлено 122 перфоранта, из них 118 перфорантов (97%) были диагностированы на дооперационном этапе с помощью МРТ. Средний диаметр перфорантов составил 1,1мм [8]. Основываясь на данных этого исследования, МРТ обладает высокой чувствительностью в оценке перфорантных сосудов.

К минусам МРТ относится длительность сканирования в сравнении с КТ, артефакты от движений и низкая доступность, в результате чего МРТ не является рутинным методом в оценке перфорантных сосудов.

Выводы и заключение. Анализ международных публикаций позволяет сделать вывод о том, что предоперационная оценка перфорантных сосудов имеет решающее значение. С помощью лучевых методов необходимо максимально детально оценить анатомические особенности перфорантов, что позволяет снизить время проводимой операции, время ишемии лоскута, а как следствие возникновение осложнений в постоперационном периоде.

Список литературы.

1. Волгарева Г.М. Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: обнаружение ДНК папилломавирусов в клетках рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(2):10–22. DOI: 10.10.17650/2313-805X-2022-9-2-10-22.
2. Дуадзе И.С., Зикиряходжаев А.Д., Сухотько А.С., Старкова М.В., Усов Ф.Н., Багдасарова Д.В., Джабраилова Д.Ш., Хакимова Ш.Г. Реконструкция молочной железы с использованием лоскута на перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP-FLAP). История развития. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 108-117. DOI:10.17709/2410-1893-2021-8-3-10
3. Иванов Ю.В., Шаробаро В.И., Панченков Д.Н., Хабаров Ю.А., Астахов Д.А. Современные возможности реконструктивно-пластической хирургии рака молочной железы. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2018; 11: 2: 134-143. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-2-134-143.
4. Песоцкий Р.С., Калинин П.С., Криворотько П.В., Мищенко А.В., Зернов К.Ю., Козырева К.С., Емельянов А.С., Бойко Н.В., Черная А.В., Бессонов А.А., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Шишова А.С., Семиглазов В.Ф. Компьютерная томография в планировании DIEP- лоскутной реконструкции молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(4): 603-607.
5. Теличко С.В., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Иванов А.И., Сухов В.А., Сперанский Д.Л., Девятченко Т.Ф., Чухнин А.Г. Современные методы реконструкции молочной железы. Собственный опыт. *Вестник Волгоградского Государственного медицинского Университета*. 2020; 3(75): 179-184.
6. Bozzao A., Ferrari R., Fraioli F., Rengo M., Romano L. *MDCT Protocols Whole Body and Emergencies*. Springer; 2012th edition. 253
7. Bray, Freddie; Ferlay, Jacques; Soerjomataram, Isabelle; Siegel, Rebecca L.; Torre, Lindsey A.; Jemal, Ahmedin (2018). *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A CancerJournalforClinicians, (), –. doi:10.3322/caac.21492
8. ChernyakVictoria, RozenblitAlla M, GreenspunDavid T, LevineJoshua L, MilikowDavid L, ChiaFrank A, Heather A Erhard. Breast reconstruction with deep inferior epigastric artery perforator flap: 3.0-T gadolinium-enhanced MR imaging for preoperative localization of abdominal wall perforators. *Radiology*. 2009; 250(2):417-24. doi: 10.1148/radiol.2501080307
9. D'Angelo, A.; Cina, A.; Macri, G.; Belli, P.; Mercogliano, S.; Barbieri, P.; Grippo, C.; Franceschini, G.; D'Archi, S.; Mason, E.J.; et al. Conventional CT versus Dedicated CT Angiography in DIEP Flap Planning: A Feasibility Study. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 277. [https://doi.org/ 10.3390/jpm11040277](https://doi.org/10.3390/jpm11040277)
10. Thimmappa N, Bhat AP, Bishop K, Nagpal P, Prince MR, Saboo SS. Pre-operative cross-sectional mapping for deep inferior epigastric and profunda artery perforator flaps. *CardiovascDiagnTher* 2018. doi: 10.21037/cdt.2018.10.03

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ. НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Стативко О.А.¹, Покатаев И.А.², Антонова Т.Г.³,
Кравцов С.А.⁴, Галкин В.Н.⁵

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁵ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Лекарственное лечение пациентов с раком головы и шеи исторически не отличалось высокой эффективностью. С момента перехода заболевания в рецидивирующую либо метастатическую стадию, не подлежащую локальному лечению, прогноз пациентов длительно оставался неудовлетворительным – медиана общей выживаемости составляла около 5 месяцев. При прогрессировании после платиносодержащей терапии ни один препарат не показывал преимущества в общей выживаемости. В 2016 году в исследовании Checkmate 141 доказано преимущество терапии ниволумабом над стандартной терапией (доцетаксел, метотрексат, цетуксимаб) в отношении медианы общей выживаемости, что сделало иммунотерапию стандартом терапии платинорезистентного прогрессирования. Однако при критическом анализе данных разница медианы общей выживаемости 7, месяцев на ниволумабе против 5,1 месяцев на стандартной монокимioterapiи не выглядит внушительной, а популяция пациентов в реальной клинической практике – их предлеченность, отягощенное общее состояние и лабораторные показатели, значительно отличается от популяции пациентов из исследования. Для получения объективной информации нами был выполнен анализ данных по применению иммунотерапии в рутинных условиях одного клинического центра.

Цель исследования: проанализировать эффективность иммунотерапии при раке головы и шеи в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. С апреля 2019 года по апрель 2021 года 113 пациентов получили иммунотерапию по поводу распространенного рака органов головы и шеи. Из пациентов в возрасте от 33 до 82 лет (средний возраст 59 лет) было 27 женщин (24%) и 86 мужчин (76%). У 43 (38%) пациентов локализацией первичной опухоли была ротоглотка, у 26 (23%) – полость рта, 19 (17%) – гортаноглотка, 11(10%) – гортань, 8 (7%) – верхнечелюстная пазуха, 6 (5%) –

носоглотка. Только 15 пациентов (13%) получали лечение по поводу прогрессирования ранних стадий опухолевого процесса, первично метастатический процесс был у 5 (4%) пациентов. Основная часть пациентов имели прогрессирование местно-распространенного рака органов головы и шеи. У 108 пациентов был плоскоклеточный рак, у 2 - синоназальная карцинома носоглотки, у 3 – аденокистозный рак (1-гортани, 1-полости рта, 1 – верхнечелюстной пазухи).

Результаты и их обсуждение. Первичное лечение 24 пациентов (21%) заключалось в операции с или без адъювантной лучевой терапией. Самостоятельная лучевая либо химиолучевая терапия применялась у 22 пациентов (19%). 67 пациентам (60%) на первом этапе назначалась индукционная полихимиотерапия, причем адекватный объем - 3 курса по схеме доцетаксел 75 мг/м^2 +цисплатин 75 мг/м^2 +5-фторурацил 1000 мг/м^2 1-4 дни, цикл 21 день – получили всего 18 пациентов. Несмотря на интенсивное лечение, 22 пациента (19%) запрогрессировали на фоне первичного лечения. В среднем прогрессирование наступало через 11,5 месяцев (от 1 до 149 месяцев). Хирургическое лечение на этом этапе было выполнимо всего для 16 пациентов (14%), лучевая терапия для 9 пациентов (8%), 1 пациент отказался от лечения, всем остальным – 87 пациентам (77%) проводилось лекарственное лечение по поводу рецидивирующего, нерезектабельного или метастатического процесса. 51 пациент (59%) получили моно- или полихимиотерапию, химиотерапию с цетуксимабом – 16 пациентов (18%), 1 пациент – химиоиммунотерапию (1%), 19 человек иммунотерапию (22%) – из них 2 назначен пембролизумаб, 17 – ниволумаб. У 14 из 17 пациентов иммунотерапия была назначена в соответствии с регистрационными показаниями, у 1 пациента - при первом прогрессировании после операции, у 1 – после монотерапии цетуксимабом по поводу нерезектабельного рака ротоглотки, у 1 – после химиолучевой терапии с цетуксимабом. Длительность иммунотерапии при первом прогрессировании составляла от 1 месяца до 24 месяцев, в среднем 7,4 месяца. Полный ответ на фоне лечения зафиксирован у 1 пациента (5%), частичный ответ – у 7 (37%), стабилизация – у 1 (5%), прогрессирование на фоне проводимой иммунотерапии при первой оценке эффекта – у 10 пациентов (53%). 6 из 10 пациентов после прогрессирования получили последующую линию монокимиотерапии, однако только 2 имели на нее частичный ответ. 44 пациентам иммунотерапия была назначена во 2 линию (после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии по поводу рецидивирующего рака). У 2 (4%) получен полный ответ, у 10 (23%) – частичный ответ на терапии, у 7 – стабилизация (16%), 25 пациентов прогрессировали на фоне терапии (57%). Длительность ответа на иммунотерапию во 2 линии – от 1 до 36 месяцев, в среднем 8,77 месяца. 32 пациента получили иммунотерапию в 3 линию лечения рецидивирующего или метастатического рака головы и шеи. Полный ответ достигнут у 3 (9%), частичный – у 6 (19%), стабилизация – у 8 (25%), прогрессирование – у 15 (47%). Длительность ответов – от 1 до 30 месяцев, медиана длительности ответа – 9,78 месяца. 12 предлеченных пациентов получили иммунотерапию в 4 линию. Эффект лечения: у 2 (16,7%) – полный ответ, у 3 (25%) – стабилизация, 7 (58,3%) – прогрессирование. Длительность ответа – от 1 до 20 месяцев, медиана – 5,81 месяца. 5 человек

получили иммунотерапию в 5 линии, причем 3 из них имеют объективный ответ, который длится от 17 до 24 месяцев. Частота контроля над заболеванием (полный и частичный ответ и стабилизация) при назначении иммунотерапии после первого прогрессирования после мультимодального лечения (регистрационное показание) составляет 47%, причем длительность ответа на иммунотерапию составляет от 7 до 24 месяцев (в среднем 14 месяцев). Примечательно, что значительное количество пациентов получили иммунотерапию в 3 и последующие линии лечения рецидивирующего или метастатического рака головы и шеи. Вероятно, это связано с расширением доступа к современным препаратам с середины 2020 года. Во всей популяции пациентов, получивших иммунотерапию – у 8 полный ответ, 26 – частичный ответ, у 19 – стабилизация, показатель контроля над заболеванием - 47% не меняется в зависимости от линии терапии.

Выводы. Иммунотерапия занимает оправданное место в лечении рецидивирующего и метастатического рака. Наилучшие результаты выживаемости прослеживаются у пациентов после применения активной лечебной тактики. Наихудший прогноз у пациентов, прогрессирующих при первичном лечении. Эффекта псевдопрогрессирования, новых данных о токсичности в нашем наблюдении не отмечалось. Предикторы ответа на иммунотерапию остаются неизвестными. Даже в последующих линиях предлеченные пациенты отвечают на иммунотерапию и при развитии ответа – эффект чаще длительный.

Список литературы.

1. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Fleeman N, McLeod C, Dundar Y, Proudlove C, Shaw R. Greenhalgh J, et al. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, Health Technol Assess. 2009 Oct;13 Suppl 3:49-54. doi: 10.3310/hta13suppl3/08.Health TechnolAssess. 2009
2. Okamoto, I., Tsukahara, K. & Sato, H. Single-center prospective study on the efficacy of nivolumab against platinum-sensitive recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. SciRep 12, 2025 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06084-z>
3. Poulouse JV, Kainickal CT. Poulouse JV, et al. Immune checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review of phase-3 clinical trials. World J Clin Oncol. 2022 May 24;13(5):388-411. doi: 10.5306/wjco.v13.i5.388. World J Clin Oncol. 2022
4. Ferris, R. L. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N. Engl. J. Med. 375, 1856–1867 (2016)

ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ КАК ПЕРВЫЙ ЭТАП КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЛЕГКИХ

Кучевская О.А.¹, Антонова Т.Г.², Есаков Ю.С.³, Туквадзе З.Г.⁴,
Кузьмина Е.С.⁵, Лядова М.А.⁶, Покатаев И.А.⁷, Галкин В.Н.⁸

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁵ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁷ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁸ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Лечение недиссеминированного рака легких без драйверных мутаций не может похвастаться столь грандиозными успехами по сравнению с лечением и адьювантной терапией мутированных опухолей.

Исходная распространенность опухолевого процесса и риск отдаленного метастазирования ограничивают использование хирургического метода при III стадии НМРЛ (немелкоклеточного рака легких).

Цель исследования. Повысить эффективность лечения НМРЛ (немелкоклеточного рака легких) использования индукционную химио- и иммунотерапии с последующим хирургическим этапом лечения или ЛТ (лучевой терапией).

Исследуемыми конечными точками являются: частота pCR, PFS, OS, доля отказов от пульмонэктомий в пользу лобэктомии.

Методы и материалы. В исследование включались пациенты с НМРЛ с III стадией. Пациенты с аденокарциномой должны были быть предварительно тетстированы на активирующие мутации EGFR, ROS1, ALK, BRAF. В случае наличия данных генетических событий пациенты в данный проект не включались. В качестве неоадьювантной терапии пациентам проводилась 4 курса терапии платиной и пембролизумабом, и в зависимости от гистологического типа опухоли выбирался третий агент: паклитаксел\наб-паклитаксел или пеметрексед.

По результатам контрольного обследования при возможности хирургического этапа с согласия пациента проводилась оперативное лечение. При отказе от операции – ЛТ.

Результаты и обсуждения. В исследование на настоящий момент включен 41 пациент с диагнозом НМРЛ, из них плоскоклеточный рак – 28 (68%) человек, аденокарцинома – 13 (32%) человек, 2 стадия – 1 человек (3%), 3А стадия – 21 человек (51%), 3В стадия – 12 человек (29%), 3С стадия – 7 человек (17%).

После проведения двух курсов терапии у 5 пациентов, в том числе со 2 стадией, были подтверждены метастазы, что скорее являлось не прогрессирующим, а ошибкой стадирования, и они перешли в категорию метастатических. 1 пациент не закончил запланированный объем терапии, прошел 2 курса и закончил ее в виду выраженной полинейропатии. 1 пациент умер после 4 курсов терапии, но до начала второго этапа лечения. У 1 пациента после 4 курсов случился острый инфаркт миокарда, что так же ограничило возможность использования хирургии или ЛТ. 13 пациентов получили оперативное лечение, 12 из них с R0, у 1 – выполнить хирургический этап не получилось в виду распространенности процесса, не визуализировавшегося по данным КТ (компьютерной томографии). 11 пациентов получили ЛТ, 3 из них умерли в первый месяц после ЛТ.

По результатам послеоперационного гистологического исследования полный патоморфоз обнаружился у 6 пациентов: 4 в группе плоскоклеточного рака и 2 в группе аденокарциномы. Так же у всех прооперированных пациентов кроме одного можно было отметить понижение стадии заболевания.

Выводы и заключение. Проведение предоперационной терапии помогло разграничить быстро прогрессирующих пациентов, пациентов с исходно метастатическим процессом, который плохо визуализировался по инструментальным данным.

Высокая частота полных регрессий позволяет ожидать улучшение отдаленных результатов лечения. Исследование будет продолжено.

Список литературы.

1. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 in combination with chemotherapy or not as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis, Liming Wang, Yifan Yang, Jiangyong Yu, Shuai Zhang, Xu Li, Xiaonan Wu, Xin Nie, Wenbo Liu, Ping Zhang, Yi Li, Ailing Li, and Bin Ai, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807232/>
2. Postoperative complications in radically operated patients with non-small cell lung cancer, A Uchikov, I Dimitrov, I Batashki, B Todorov, G Paskalev <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20509519/>
3. Puri S, Shafique M, Gray JE. Immune Checkpoint Inhibitors in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *CurrTreatOptionsOncol.* 2018 Jun 21; 19(8):39. doi: 10.1007/s11864-018-0556-7. PMID: 29931587.
4. Surgery versus SABR for resectable non-small-cell lung cancer. Christopher Caoa Thomas D'Amicob Todd Demmyc Joel Dunningd Dominique Gossote

Henrik Hansenf Jianxing Heg Sanghoon Jheonh Rene H Peterseni Alan Sihoej Scott Swansonk William Walkerm Tristan D Yanno International VATS Interest Group, The Lancet.

5. Extended Surgical Resection in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Heide J, Schmittel A, Kaiser D, Hinkelbein W (eds): Controversies in the Treatment of Lung Cancer. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 2010, vol 42, pp 115–121 <https://doi.org/10.1159/000262466>

6. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. Cheema PK, Rothenstein J, Melosky B, Brade A, Hirsh V. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2019 Feb;26 (1): 37-42. doi: 10.3747/co.25.4096. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30853796; PMCID: PMC6380636.

ИНВАЗИВНОЕ МЕДИАСТИНАЛЬНОЕ СТАДИРОВАНИЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО – НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И РОЛЬ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

**Черноталова Н.С.¹, Туквадзе З.Г.², Есаков Ю.С.³, Базылюк А.В.⁴,
Рагимов Ш.В.⁵, Кучевская О.А.⁶, Ефтеев Л.А.⁷, Самсоник С.А.⁸**

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁵ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁷ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁸ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
(Россия, Москва)

Введение. Рак лёгкого занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Исключение метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов при стадировании первичного немелкоклеточного рака лёгкого играет важную роль с точки зрения прогноза и определения тактики дальнейшего лечения. В настоящем исследовании проведена оценка

непосредственных результатов медиастинального стадирования и их роли в определении тактики лечения у пациентов с резектабельным НМРЛ.

Материал и методы. В период с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. проведён ретроспективный анализ непосредственных результатов медиастиноскопии и видео-ассистированной медиастинальной лимфаденэктомии (ВАМЛА) у 15 и 45 пациентов соответственно. Медиана возраста составила 63 (58; 69) года (возрастная группа от 42 до 77 лет), с преобладанием мужчин 55/5. Центральный рак лёгкого выявлен у 24 (40 %) пациентов. Размер первичной опухоли варьировал от 8 до 107 мм с медианой 45 (32; 72) мм. Клиническое стадирование НМРЛ проводили на основании данных лучевых методов обследования (МСКТ грудной клетки, брюшной полости и/или ПЭТ-КТ; МРТ головного мозга и сцинтиграфию скелета выполняли по показаниям), с последующей оценкой статуса pN2 после инвазивной диагностики и окончательного патоморфологического стадирования у пациентов после радикального хирургического лечения.

Результаты. Медиана количества удалённых лимфоузлов при ВАМЛА составила 14,5 (10; 20). Метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов подтверждено в 20 (33,3%) наблюдениях из 60 (95%ДИ:22,7-45,9%), с поражением коллекторов N2, N3 и N1 у 16 (26,7%), 3 (5%) и 1 (1,7%) пациентов соответственно. Стадия заболевания после инвазивного стадирования и до начала лечения была изменена у 26 (43,3%) из 60 пациентов (95% ДИ: 31,6 – 55,9), с повышением и понижением у 8 (13,3%; 95%ДИ: 6,9 – 24,2%) и 18 (30%; 95%ДИ: 19,9 – 42,5%) пациентов соответственно. В нашем исследовании положительный статус N2/N3 выявлен у 20 (33,3 %) пациента из 60, что соответствует аналогичным сериям наблюдений, в которых статус pN2 после медиастиноскопии или ВАМЛА был подтверждён в 24%, 25,9% и 20 – 26% наблюдений соответственно. После стадирующей операции на хирургическое лечение, химио- и химио-лучевую терапию маршрутизированы 27 (45%), 31 (51,7%) и 2 (3,3%) пациентов соответственно. Хирургическое лечение первым этапом было выполнено в 27 наблюдениях, после неoadъювантной лекарственной терапии - 8 пациентам.

Выводы. Инвазивное медиастинальное стадирование играет ключевую роль в оценке локо-регионарной распространённости НМРЛ, позволяя выделить как группы пациентов, нуждающихся в комбинированном лечении, и группу больных с первичной гипердиагностикой поражения внутригрудных лимфоузлов, которым может быть предложено радикальное лечение.

Заключение. Видео-ассистированная медиастинальная лимфаденэктомия обеспечивает лучшую информативность в отношении стадирования, позволяет выполнить оптимальную медиастинальную лимфодиссекцию вне зависимости от локализации первичной опухоли сопряжена с относительно низким риском послеоперационных осложнений. Инвазивное медиастинальное стадирование играет ключевую роль в оценке локо-регионарной распространённости НМРЛ, позволяя выделить как группу пациентов, нуждающихся в комбинированном лечении, так и группу больных с первичной гипердиагностикой поражения внутригрудных лимфоузлов, которым может быть предложено радикальное лечение.

Список литературы

1. Скороход А.А., Петров А.С., Козак А.Р., Атюков М.А., Нефедов А.О., Яблонский П.К. Эффективность и безопасность видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого. Вестник хирургии 2020 Том 179 No 6 С. 24–33.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В., Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 239 с. ISBN 978- 5-85502-255-1.
3. Coster JN, Groth SS. Surgery for Locally Advanced and Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2020 Oct;29(4):543-554.
4. Leiro-Fernández V., Fernández-Villar A. Mediastinal staging for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2021;10 (1):496-505.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ *CDH1*, *MLH1* И ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *MMR7* ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Кочеткова С.Е.¹, Киселева А.Э.², Быков И.И.³, Решетов И.В.⁴

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Россия, Москва)

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Россия, Москва)

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Россия, Москва)

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Россия, Москва)

Введение. В настоящее время сохраняется подъем заболеваемости злокачественными новообразованиями. Опухоли желудочно-кишечного тракта по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2020 год занимают четвертое место в структуре общей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Выявляемость рака желудка низкая, поэтому пациенты поступают в отделение в большинстве случаев на третьей или четвертой стадии. Лечение только хирургическим методом недостаточно у пациентов на данных стадиях, потому что существует высокий риск прогрессирования заболевания путем метастазирования, распространением на брюшину и развитием перитониального канцероматоза.

Метод определения молекулярно-генетической особенности опухолевого процесса у отдельно взятого индивида может стать основным в стратегии лечения больных раком желудка. С появлением и развитием инновационных ДНК-

технологий стало возможным определить молекулярные маркеры в биоптатах слизистой оболочки желудка, которые показывают структурные и функциональные изменения в геноме опухолевой клетки. Исследование систем маркеров в дальнейшем поможет разработать медицинские препараты для лечения конкретного пациента больным раком желудка.

Цель исследования. Изучить возможность использования метилирования генов *CDH1*, *MLH1* и экспрессии гена *MMP7* у пациентов с диффузным раком желудка для персонализированного подхода в определении хирургической тактики ведения пациентов с данной нозологией.

Материалы и методы. В исследование были включены 178 пациентов, проходивших лечение в клиниках Сеченовского Университета с 2004 по 2021 год с диагнозом рак желудка. Критерии отбора: пациенты старше 18 лет, с установленным диагнозом – спорадический диффузный рак желудка по классификации Лаурена (стадии I – IIIС), которым было выполнено хирургическое лечение в объеме гастрэктомии или резекции желудка с лимфодиссекцией D2, доступных для ретроспективного анализа. В контрольную группу включены 50 человек не имеющих рака желудка. У всех пациентов производилась эндоскопическая биопсия опухоли желудка, а также производился забор плазмы крови. Во всех образцах проводилось метилирование генов *CDH1*, *MLH1* и экспрессии гена *MMP7*. Выделение геномной ДНК из опухолевого материала для определения аномального метилирования с помощью метилчувствительной рестриктазы Hpa II. Метилирование CpG-островков промоторных областей генов определялось при помощи метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР). И определение экспрессии генов *MMP7*, то есть преобразование информации, записанной в гене в виде последовательности нуклеотидов ДНК в функциональный продукт — РНК. Нуклеотидные последовательности генов были взяты из базы данных GenBank. Проведен анализ корреляции уровней исследуемых молекулярных маркеров с основными клиническими показателями и морфологическими характеристиками опухоли желудка.

Результаты и их обсуждение. Определение метилирования генов *MLH1*, *CDH1* и экспрессии генов *MMP7* целесообразно использовать для определения на ранних стадиях рака желудка. Не было обнаружено связи между метилированием *MLH1*, экспрессией *MMP7* с полом, возрастом, размером опухоли, дифференцировкой опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и стадией TNM. Общая выживаемость была выше в неметилированной группе *MLH1* по сравнению с метилированной группой *MLH1* (log-rank, $p = 0,046$). *MLH1* может быть прогностическим биомаркером для пациентов с раком желудка. Уровни гиперметилирования *CDH1* и повышение экспрессии *MMP7* из опухоли слизистой оболочки желудка значительно выше по сравнению с нормальной слизистой оболочкой желудка.

Выводы. Гиперметилирование *CDH1* и *MLH1* и повышение экспрессии *MMP7* достоверно коррелирует с риском развития рака желудка.

Список литературы

1. Ahn S, Lee SJ, Kim Y, Kim A, Shin N, Choi KU, Lee CH, Huh GY, Kim KM, Setia N, Lauwers GY, Park DY. High-throughput protein and mRNA expression-based classification of gastric cancers can identify clinically distinct subtypes, concordant with recent molecular classifications. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(1):106-115. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000756>
2. Crew, K. D. Epidemiology of gastric cancer / K. D. Crew, A. I. Neugut // *World J. Gastroenterol*. - 2006. - Vol. 12, № 3. - P. 354-362
3. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May;21(5):449-56. doi: 10.1038/nm.3850. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25894828.
4. Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, Zhang S, Lee M, Wu J, Lim KH, Lei Z, Goh G, Lim QY, Tan AL, Sin Poh DY, Riahi S, Bell S, Shi MM, Linnartz R, Zhu F, Yeoh KG, Toh HC, Yong WP, Cheong HC, Rha SY, Boussioutas A, Grabsch H, Rozen S, Tan P. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012 May;61(5):673-84. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301839. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22315472; PMCID: PMC3322587. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 09 October 2018. In. 2018
5. Hissong E, Ramrattan G, Zhang P, Zhou XK, Young G, Klimstra DS, Shia J, Fernandes H, Yantiss RK. Gastric Carcinomas With Lymphoid Stroma: An Evaluation of the Histopathologic and Molecular Features. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(4):453-462. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001018>
6. Hu G, Qin L, Zhang X, Ye G, Huang T. Epigenetic Silencing of the MLH1 Promoter in Relation to the Development of Gastric Cancer and its use as a Biomarker for Patients with Microsatellite Instability: a Systematic Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):148-162. doi: 10.1159/000486354. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29334683.)
7. Isaacson KJ, Martin Jensen M, Subrahmanyam NB, Ghandehari H. Matrix-metalloproteinases as targets for controlled delivery in cancer: An analysis of up-regulation and expression. *Journal of Controlled Release*. 2017;259: 62-75. doi:10.1016/j.jconrel.2017.01.034
8. Lan F., Shi Y. Epigenetic regulation: methylation of histone and non-histone proteins. *Sci China C Life Sci*. 2009. V. 52. N. 4. P. 311-322
9. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, Berx G, Sobrinho-Simoes M. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest*. 1999;79(4):459-465

10. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: 60–70

11. Tedaldi G, Molinari C, São José C, Barbosa-Matos R, André A, Danesi R, Arcangeli V, Ravegnani M, Saragoni L, Morgagni P, Rebutti F, Canale M, Pignatta S, Ferracci E, Martinelli G, Ranzani GN, Oliveira C, Calistri D, Ulivi P. Genetic and Epigenetic Alterations of CDH1 Regulatory Regions in Hereditary and Sporadic Gastric Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 12;14(5):457. doi: 10.3390/ph14050457. PMID: 34066170; PMCID: PMC8151134.

12. Usui G, Matsusaka K, Mano Y, Urabe M, Funata S, Fukayama M, Ushiku T, Kaneda A. DNA Methylation and Genetic Aberrations in Gastric Cancer. *Digestion*. 2021;102(1):25-32. doi: 10.1159/000511243. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33070127

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ОНКОПЛАСТИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Омарова Д.Ф.¹, Зикиряходжаев А.Д.²

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ
(Россия, Москва)

Введение. Обеспечение высокого качества жизни больных раком молочной железы (РМЖ) является одной из важнейших задач, достигаемой путем деэскалации объема хирургического лечения. Выполнение органосохраняющих операций (ОСО) в комбинированном и комплексном лечении больных РМЖ позволяет достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости (сопоставимых с мастэктомиями) [1,2]. Многочисленные методики онкопластических резекций (ОПР), широко используемые хирургами в течение последних двух десятилетий, позволяют улучшить косметические результаты, расширить показания к органосохраняющему лечению, уменьшить частоту реопераций, выполняемых по поводу позитивных краев резекции [3-7]. Однако интересным остается вопрос онкологической безопасности ОПР в сравнении с классическими резекциями молочных желез (лампэтомиями, квадрантэктомиями).

Цель исследования. Оценка онкологических результатов после выполнения онкопластических и классических резекций больным РМЖ.

Материалы и методы. На базе МНИОИ им. П.А. Герцена проведено ретро-проспективно-когортное исследование, в котором состояло 2 группы больных РМЖ 0-III стадий. В период с 2013 по 2020 пациенткам проведены органосохраняющие операции: первой группе – ОПР, второй - классические ОСО (в группах состояло по 200 пациенток). Критериями исключения из исследования

являлись: метастатический и местно-распространенный РМЖ, наличие противопоказаний к проведению адъювантной лучевой терапии, отрицательная динамика после неoadъювантного лекарственного лечения.

Результаты. Онкопластические резекции выполнены 41,5% больным IA и 40,0% IIA стадиями заболевания. Медиана возраста в группе ОПР составила $56 \pm 10,7$ лет. У 62% пациенток была установлена менопауза. Метастазы в региональных лимфатических узлах выявлены у 35% пациенток, перенесших ОПР. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом был инвазивный рак молочной железы без признаков специфичности (86,5%). В 63,5% диагностирован умереннодифференцированный РМЖ (G2). В соответствии с результатами ИГХ исследования наиболее часто диагностированы опухоли люминального типа А (41,0%) и люминального типа В Her2-негативного (27,0%). Медиана ширины ближнего края резекции в группе ОПР составила $7 \pm 6,2$ мм. В пяти (2,5%) случаях верифицированы «позитивные» края резекции.

Классические ОСО выполнены 53,5% больным IA и 27,5% IIA стадии РМЖ. Медиана возраста в группе составила 60 ± 11 лет. Менопауза установлена у 152 (76%) пациенток. В 50 (25%) случаях диагностированы метастазы в региональных лимфатических узлах. Как и в группе ОПР, после классических ОСО наиболее часто встречался инвазивный рак без признаков специфичности (80%). Умереннодифференцированный рак диагностирован в 66,5% наблюдений. Также, как и в группе ОПР, наиболее часто встречались люминальный А и люминальный В Her2-негативный молекулярно-биологические типы РМЖ (в 43,5% и 31,0% соответственно). Медиана ближнего края резекции составила $5 \pm 5,1$ мм. В 14 (7%) наблюдениях в краях резекции обнаружены опухолевые клетки.

Группы достоверно значимо различались по менструальному статусу, медианам возраста, размера опухоли, ширины ближнего края резекции ($p < 0,05$). Также отмечена тенденция к увеличению позитивных краев резекции в группе классических ОСО, однако статистическая значимость не достигнута ($p = 0,057$). По остальным критериям группы достоверно не различались.

Медиана наблюдения за больными составила $49 \pm 22,9$ месяцев. За период наблюдения в группе ОПР локорегиональные рецидивы выявлялись достоверно чаще, чем в группе классических ОСО (8% против 2%, $p = 0,006$). При этом статистически значимых различий в частоте прогрессирования и летальных исходов между группами не выявлено.

Пятилетняя выживаемость без локорегионального рецидива (ЛРР) была значимо дольше в группе классических ОСО (97% против 91%, $p = 0,014$). Значимых различий в пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в группах не выявлено: в группе ОПР показатели составили 96% и 92%, в группе классических ОСО – 93% и 92% соответственно.

С целью определения факторов риска рецидива проанализирована зависимость выживаемости без ЛРР от исходных клинико-патоморфологических характеристик и проведенного лечения. Независимо от типа выполненного органосохраняющего хирургического лечения выживаемость без ЛРР была дольше при выявлении в опухоли экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона

($p < 0,001$), проведении гормональной ($p < 0,001$) и лучевой терапии ($p < 0,05$). Частота рецидивирования была выше при сохраненном менструальном статусе ($p < 0,05$), у пациенток с низкодифференцированным РМЖ ($p < 0,05$). При тройном негативном и нелюминальном Her2-позитивном раке рецидивы отмечены значительно чаще ($p < 0,001$).

Заключение. Выполнение как онкопластических резекций, так и классических ОСО в комбинированном/комплексном лечении больных РМЖ позволяет добиться высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. С целью обеспечения высокой выживаемости без ЛРР необходимо проведение оценки наличия неблагоприятных факторов прогноза при планировании органосохраняющего хирургического лечения.

Список литературы.

1. Fisher B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer //New England Journal of Medicine. – 2002. – Т. 347. – №. 16. – С. 1233-1241.
2. Veronesi U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer //New England Journal of Medicine. – 2002. – Т. 347. – №. 16. – С. 1227-1232.
3. Gulcelik M. A., Dogan L. Feasibility of level II oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer after neoadjuvant treatment //International Journal of Clinical Practice. – 2021. – Т. 75. – №. 5. – С. e13987.
4. Doğru V. et al. Oncoplastic approach to excisional breast biopsies: a randomized controlled, phase 2a trial //Breast Cancer. – 2019. – Т. 26. – №. 1. – С. 84-92.
5. Santos G. et al. Long-term comparison of aesthetical outcomes after oncoplastic surgery and lumpectomy in breast cancer patients //Annals of surgical oncology. – 2015. – Т. 22. – №. 8. – С. 2500-2508.
6. Crown A., Wechter D. G., Grumley J. W. Oncoplastic breast-conserving surgery reduces mastectomy and postoperative re-excision rates //Annals of surgical oncology. – 2015. – Т. 22. – №. 10. – С. 3363-3368.
7. Dogan L., Gulcelik M. A. Efficacy and Safety of Glandular Flap Techniques in Surgical Treatment of Large Ductal Carcinoma in situ //Breast Care. – 2021. – Т. 16. – №. 3. – С. 263-268.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)

Шумейкина А.О.¹, Красильников С.Э.²

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (Россия, Новосибирск)

²НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Россия, Новосибирск)

Введение. Заболеваемость РШМ в мире составляет 500000 новых случаев в год. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин до 45 лет РШМ занимает 1-е место. [1] Частота рецидивов РШМ коррелирует с исходной распространенностью опухолевого процесса: при более запущенных стадиях - выше вероятность рецидива. [2] Одним из возможных методов лечения рецидивов РШМ является стереотаксическая лучевая терапия [3, 4], которая позволяет неинвазивно подвести радикальную дозу ионизирующего излучения без серьезных токсических осложнений. [5]

Цель исследования. С целью выбора метода лечения рецидивов РШМ провести многофакторный анализ результатов первичного лечения больных РШМ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 74 историй болезни пациентов с диагнозами рецидивов РШМ, которые получали лучевую терапию в ФГБУ «НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина» в период 2011-2021 гг.. Пациентки были обследованы согласно международным стандартам и клиническим рекомендациям Минздрава РФ. Диагнозы рецидивов и метастазов были верифицированы морфологически, а также с применением дополнительных методов исследования - МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, остеосцинтиграфия. У всех пациенток из этой группы (n=74) проводилась стереотаксическая конформная лучевая терапия на аппарате ELEKTAAXESSE, с методикой ротационного объемно-модулированного облучения (VMAT). Использовались следующие ограничения критических органов – $D_{0,1cm^3}$ (спинной мозг) <18 Гр, V_{15Gr} (почка) <35%, V_{36Gr} (двенадцатиперстная кишка) <1%, V_{36Gr} (желудок, тонкий кишечник) <3%, V_{15Gr} (печень) <3%, V_{23Gr} (воротапочки) <33%. Всем пациентам проводилось топометрическое КТ сканирование, при необходимости использовались данные МРТ и ПЭТ КТ. GTV определялся по фактическому макроскопическому объему на КТ снимках. Для получения PTV использовался отступ 3-7 мм в зависимости от локальной подвижности. Подвижность оценивалась в зависимости от положения очага при максимальном вдохе и выдохе.

Результаты и их обсуждение. Основной метод лечения первичных больных - сочетанная лучевая терапия (СЛТ) - 28 больных (38%), хирургический метод - 17 больных (23%), химиолучевая терапия (ХЛТ) - 14 (19%), хирургия в сочетании с адъювантной лучевой терапией - 14 (19%), полихимиотерапия (с паллиативной целью) - 1 больная (1%). Неoadъювантная химиотерапия - 5 случаев (6,7%), предоперационная лучевая терапия - 1 (1,3%).

Возраст пациенток с рецидивами РШМ варьировал от 24 до 82 лет. Средний возраст составил $47,7 \pm 12,5$ лет. По результатам патоморфологического исследования: плоскоклеточный рак - 66 пациенток (89,2%), аденокарцинома - 8 (10,8%). Сопутствующая патология была выявлена у 50 больных (67,6%). III стадия заболевания - 35 больных (47,3%), II - 20 (27%), I - 17 (23%), IV - 2 (2,7%).

При применении хирургического метода лечения рецидив возникал в среднем через 37,6 месяцев. В случае сочетания хирургического метода с адъювантной лучевой терапией наблюдалось возникновение рецидива через 31,4 месяца в среднем, при применении ХЛТ - через 23 месяца, при СЛТ - через 29,8 месяцев в среднем. Более ранние сроки возникновения рецидивов у больных, получавших комбинированные методы лечения, объясняются исходной запущенностью заболевания.

В структуре типов рецидивов наиболее распространены локорегионарные рецидивы - 32 больных (43%), местные рецидивы - 20 больных (27%), метастатические гематогенные - 14 (19%), метастатические лимфогенные - 8 (11%).

По времени возникновения наиболее частые - поздние рецидивы (более 12 месяцев после первичного лечения) - 48 больных (65%), ранние (6-12 месяцев) - 15 (20%), прогрессирование (до 6 месяцев) - 11 (15%). Локорегионарные рецидивы РШМ встречаются при ранних формах рецидивов, и более чаще - при поздних (65,6% от всех локорегионарных рецидивов). Метастазы РШМ наиболее часто встречаются в позднем периоде наблюдения (более 12 месяцев) - 68,2% от всех случаев метастазов РШМ. Местные рецидивы также наблюдаются в более отдаленном периоде (60%).

По данным Perez SA и соавт. наиболее частыми рецидивами являются: в культе влагалища, в малом тазу и отдаленные метастазы [6]. Наиболее частыми отдаленными локализациями являются парааортальные лимфатические узлы (81%), легкие (21%) и надключичные лимфатические узлы (7%), частота которых связана со стадией заболевания: на стадии IA она составляет 0-3%, 13-16% на стадии IB, 22-31% на стадии IIA, 22-26% на стадии IIB, 32-39% на стадии III и 75% на стадии IVA, что также сопоставимо с полученными нами результатами. Но стоит отметить, что мы не рассчитывали процент больных с рецидивами РШМ по отношению к общему количеству пролеченных больных РШМ, что затрудняет интерпретацию данных. По данным M. Peiretti и соавт. частота тазового рецидива после радикальной гистерэктомии и тазовой лимфаденэктомии может варьироваться в зависимости от конкретных факторов риска для каждой пациентки. Пациенты с таким рецидивом после оперативного лечения имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с рецидивом после применения исключительно первичной лучевой терапии, что также совпадает с полученными результатами.

Стоит отметить, что наше исследование не лишено ограничений из-за его ретроспективности, небольшого размера выборки, а также отсутствия отдаленных результатов лечения рецидивов РШМ, что говорит о необходимости продолжения текущего исследования и ряда дальнейших исследований.

Выводы:

1. Несмотря на ранние стадии заболевания и эффективность методов лечения, в 50% случаев встречались рецидивы у больных с I (23%) и II (27%) стадиями заболевания, что говорит о необходимости более частого и длительного наблюдения за группой пациенток с начальными стадиями.

2. Местные рецидивы чаще всего возникали у больных с I стадией заболевания (55% случаев). Локорегионарные рецидивы чаще возникали у больных с III стадией заболевания (62,5%). Учитывая характер рецидивов, в период наблюдения необходим осмотр онкогинеколога, кольпоскопия, патоморфологическое исследование, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, КТ.

3. Наиболее частые локализации отдаленных метастазов РШМ - кости и легкие (по 35,8%), головной мозг и печень (по 14,2%). Среди лимфогенных отдаленных метастазов - паховые и надключичные лимфоузлы (по 50%).

4. Поздние рецидивы (более 12 месяцев) возникали в 65% случаев вне зависимости от стадии заболевания, что диктует необходимость более длительного наблюдения пациенток после лечения РШМ.

5. Одним из методов лечения рецидивов РШМ является стереотаксическая конформная лучевая терапия, в данной выборке она применялась вне зависимости от возраста, стадии процесса, типа первичного лечения, результатов патоморфологического исследования.

Список литературы.

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина. - 1989, - 463 с.
2. Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Тюкалов Ю.И., Новиков В.А. Новая технология интраоперационной лучевой терапии в сочетании с дистанционной гамма-терапией при комбинированном лечении онкологических больных. /Онкохирургия. 2010. Т.2, №3. С.26-36
3. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М., Шпилева О.В., Денисов Е.В., Ларионова И.В., Старцева Ж.А., Чернов В.И., Марченко Е.С., Чекалкин Т.Л., Антипов В.А., Красильников С.Э. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки. /Опухоли женской репродуктивной системы. 2021;17(3):128-133.
4. Красильников С. Э. Патоморфологическое обоснование неоадьювантной химио-, лучевой терапии в сочетании с индуктором интерфероногенеза в комплексном лечении рака шейки матки: диссертация доктора медицинских наук, Новосибирск, 2004. - 296 с.
5. Gadducci A, Cosio S. Pharmacological Treatment of Patients with Metastatic, Recurrent or Persistent Cervical Cancer Not Amenable by Surgery or Radiotherapy: State of Art and Perspectives of Clinical Research. Cancers (Basel). 2020.

ДВУХЭТАПНАЯ ОДНОМОМЕНТНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМБИНИРОВАННОГО/КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бересток Т.С.^{1,2,3}, Решетов И.В.¹, Зикирходжаев А.Д.^{1,2},
Аблицова Н.В.², Ермощенкова М.В.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
(Россия, Москва)

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Хирургическое лечение остается основным методом лечения больных РМЖ. При невозможности выполнения органосохранного лечения, методом выбора является мастэктомия, которая вызывает физическую и психоэмоциональную травму у женщин. С целью реабилитации данной группы больных, улучшения качества их жизни, применяются различные методики реконструкции молочных желез, из которых около 60% выполняются с применением эндопротезов [1]. По данным отчета Американского общества пластических хирургов отмечается ежегодное значительное увеличение числа реконструктивных операций с использованием имплантатов. В 2020 году было выполнено более 137808 реконструктивных операций на МЖ, что на 1812 случаев больше, чем в 2019 году [2,3].

Цель исследования. Изучить влияние комбинированного/комплексного лечения, а также оценить эстетический результат и качество жизни пациенток при одномоментных двухэтапных видах реконструкций молочных желез с использованием тканевого экспандера и эндопротеза.

Материалы и методы. В исследование включено 176 пациенток после хирургического лечения в объеме одномоментной двухэтапной реконструкции молочных желез (подкожная (кожесохранная) мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и/или силиконовым эндопротезом). Всем пациенткам проведено комплексное или комбинированное лечение по поводу РМЖ с 03.2013 по 07.2018 гг. На первом этапе реконструкции устанавливался тканевой экспандер средней объем которого составил $388,7 \pm 8,42$ мл. II этап одномоментной двухэтапной реконструкции молочной железы, замена тканевого экспандера на эндопротез выполнена у 135 (75,9%) пациенток из 179 получивших первичное лечение. Средний объем установленного имплантата составил $395,7 \pm 5,7$ мл. В исследуемой группе 132 (75%) пациентки получили комплексное лечение. Из общего числа пациенток неoadьювантная лекарственная терапия (НАПХТ) была проведена 45 (25,6%) женщинам, адьювантная лекарственная терапия (АПХ - 69 (51,1%), таргетная терапия - (ТТ) 29(21,5%). В адьювантном

режиме 87 (64,4%) пациенток получали гормональную терапию (ГТ). Лучевая терапия (ЛТ) проведена 75 (55,5%) женщинам.

Результаты. Согласно опроснику BREAST-Q в половине случаев после лечения в модуле удовлетворенности МЖ до и после лечения психосоциальное благополучие снизилось на 22 ед. и показатель составил 64 бала. Показатель удовлетворенности результатом после хирургического вмешательства снизился на 17 ед. чем до операции и составил 70 б; физическое благополучие уменьшился на 10 ед. и составил 80 б., в половине случаев после лечения оценки модуля сексуальное благополучие снизились на 16 ед., и составили 64 б.

Эстетический результат операций оценивался соответственно результатам анкетирования по опроснику МНИОИ им. П.А. Герцена «Оценка косметических результатов после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ». В большинстве случаев преобладала оценка хорошо (49/67,2%) и отлично 12 (16,4%). Разницы в удовлетворённости пациентками между кожесохранной и подкожной мастэктомии не выявлено ($p \geq 0,05$).

Относительно проведенного лекарственного лечения (НАПХТ, АПХТ, ГТ, ГТ) не выявлено достоверного влияния на эстетический результат ($p > 0,05$). При проведении комбинированного/комплексного лечения именно лучевая терапия оказывает неблагоприятный эффект на эстетический результат реконструкции, отличный и хороший результат без проведения ЛТ был в 74,2% случаев, в группе с ЛТ 57,4% ($p \leq 0,05$).

Выводы. Проведение комбинированного/комплексного лечения при одномоментных двухэтапных реконструкциях не оказывает клинически-значимого влияния на эстетический результат. По результатам анализа международной шкалы Breast-Q (модуль реконструкция) все пациенты после одномоментной двухэтапной реконструкции молочной железы сохранили высокое качество жизни. Согласно опроснику МНИОИ получены отличный и хороший эстетический результат. Таким образом, одномоментная двухэтапная реконструкция МЖ является безопасным методом хирургического лечения и может выполняться пациенткам при невозможности выполнения органосохранного лечения.

Список литературы.

1. M. B. Nava, J. R. Benson, W. Audretsch, et al. International multidisciplinary expert panel consensus on breast reconstruction and radiotherapy Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk); Breast Cancer Res Treat 2019 Jan;173(2):267-274. doi: 10.1007/s10549-018-5018-1. Epub 2018 Oct 25.
2. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis Michael M Jonczyk, Jolie Jean, Roger Graham, Abhishek Chatterjee.
3. American Society of Plastic Surgeons. 2020 Plastic surgery statistics report.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ. ДЕМОСТРАЦИЯ СЛУЧАЯ.

Есаков Ю.С.¹, Мартиросян Э. А.², Туквадзе З.Г.³,
Панина О. Ю.⁴, Гофман А.А.⁵

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁴ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

⁵ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»,
(Россия, Москва)

Введение. MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов) чаще встречается у молодых людей и людей среднего возраста. MPNST чаще встречается у людей с генетическим заболеванием, называемым нейрофиброматозом типа 1 (NF1). Примерно от 25% до 50% людей с MPNST имеют NF1. И примерно от 8% до 13% людей с NF1 получают MPNST в течение своей жизни.

Цель работы. Презентация кейса с MPNST, демонстрация возможностей методов лучевой диагностики, а также преимущество междисциплинарного подхода в ведении таких пациентов.

Основная часть. У пациентки в возрасте 30 лет в 2013 году проведено хирургическое лечение по поводу MPNST правого бедра. В 2017 выявлен рецидив, проведено комбинированное лечение, включающее хирургическое иссечение рецидивной шванномы правого бедра и послеоперационную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 66Гр. В 2018 году диагностирована MPNST левого бедренного нерва, выполнено иссечение опухоли. В 2020 году при выполнении рентгенографии органов грудной клетки диагностирован одиночный очаг локального затемнения в переднем средостении, прилежавший к правому легкому. С целью дополнительного обследования и верификации новообразования, выявленного на рентгенографии, выполнена компьютерная томография (рис. 1, рис. 2), по данным которой был диагностирован одиночный очаг локального затемнения в переднем средостении, прилежавший к правому легкому.

По данным гистологического исследований биоптата опухоли, полученного путём трансторакальной биопсии под УЗ-контролем, верифицирована злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов.



Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальная плоскость: в передних отделах правого гемиторакса объёмное мягкотканое образование, тесно прилежащее к плевре, неравномерно накапливающее контрастный препарат. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов нет.



Рисунок 2. Компьютерная томография, фронтальная плоскость: аорта, ствол и лёгочные артерии не расширены.

С целью оценки инвазии образования в мягкие ткани и крупные сосуды, планирования хирургического лечения, проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастным усилением, в том числе в режиме realtimeMRI(рис.3).

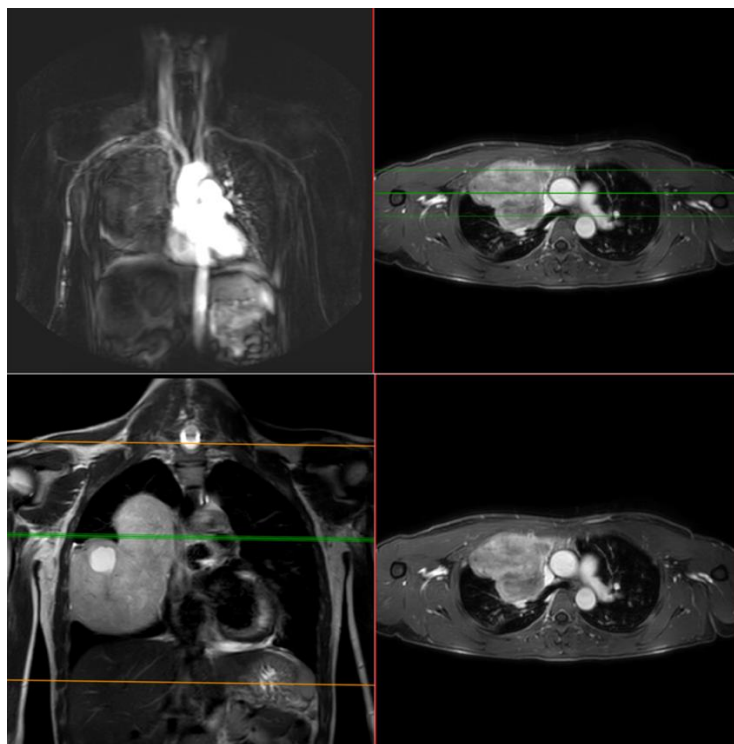


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография: паренхима правого лёгкого компенсирована с признаками уплотнения ткани, образование компримирует правые отделы сердца, структуры средостения дифференцированы. Данных за инвазию не получено.

Была выполнена операция в объеме: торакотомия справа, удаление новообразования переднего средостения с резекцией верхней доли правого легкого, краевые резекции нижней доли правого легкого.

Обсуждение. Новизна данного клинического случая заключается в инструментальной диагностике MPNST средостения: пациентке помимо КТ-исследования была выполнена МРТ органов грудной клетки. Это оправдано тем, что МРТ позволяет дополнительно оценить инвазию новообразования в окружающие ткани (мышцы, подкожно-жировую клетчатку и др.), что не всегда удастся достичь с помощью КТ с контрастным усилением. Наличие инвазии, в свою очередь, является важным составляющим в планировании тактики хирургического лечения, а именно в определении выбора адекватного доступа к очагу поражения и объема оперативного вмешательства.

Список литературы:

1. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии Е.С. Макашова, К.О. Карандашева, С.В. Золотова, М.А. Гинзберг, М.Ю. Дорофеева, М.В. Галкин, А.В. Голанов, Нервно-мышечные болезни Том 12,2022, DOI: 10.17650/2222 8721 2022 12 1 39 48

2. Kamran SC, Shinagare AB, Howard SA, Hornick JL, Ramaiya NH. A-Z of malignant peripheral nerve sheath tumors. *CancerImaging*. 2012 Oct 26;12(3):475-83. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0043. PMID: 23108260; PMCID: PMC3483600
3. Marchevsky AM, Balzer B. Mediastinal tumors of peripheral nerve origin (so-called neurogenic tumors). *Mediastinum*. 2020 Dec 30;4:32. doi: 10.21037/med-20-43. PMID: 35118300; PMCID: PMC8794401.
4. Panigrahi S, Mishra SS, Das S, Dhir MK. Primary malignant peripheral nerve sheath tumor at unusual location. *J Neurosci Rural Pract*. 2013 Aug;4(Suppl 1): S83-6. doi: 10.4103/0976-3147.116480. PMID: 24174807; PMCID: PMC3808069.

ОСОБЕННОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ МЕТАЛЛИЧЕСКИМИ ИЗДЕЛИЯМИ

Васильев Ю.А.¹, Панина О.Ю.², Семенов Д.С.³

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»,
(Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

³ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»,
(Россия, Москва)

Введение. Диффузионно-взвешенная визуализация (ДВИ) играет важную роль в оценке рака предстательной железы. В связи с тем, что это заболевание чаще встречается у пожилых пациентов, проблема артефактов от тазобедренных имплантатов становится актуальной.

Чувствительность диффузии к неоднородности статического магнитного поля приводит к невозможности оценки простаты. Для достижения хорошего диагностического качества DWI необходимо регулировать такие параметры протокола, как поле зрения (FOV), полоса пропускания, метод реконструкции.

Цель работы: Целью этой работы была разработка фантома для настройки параметров сканирования таким образом, чтобы свести к минимуму погрешность изменения измеряемого коэффициента диффузии и, как следствие, обеспечить оптимальную качественную и количественную оценку предстательной железы. Дополнительная цель – демонстрация особенностей в настройке протокола в магнитно-резонансной томографии для пациентов с металлоконструкциями.

Материалы и методы. Наше исследование состояло из экспериментальной и клинической частей. Для коррекции протокола использовался целый цилиндрический фантом, заполненный водой. Напечатанную на 3D-принтере модель предстательной железы с 3 участками: центральной и периферической зонами и

поражением (рис. 1) заполняли водным раствором поливинилпирролидона (ПВП) в концентрациях 40, 30 и 20% соответственно для имитации затрудненной диффузии. Модель предстательной железы и имплантат из титанового сплава были помещены в фантом для имитации пациента.

Эксперимент проводился на 1,5Т МР-сканере Siemens Essensa. Сначала мы использовали стандартный клинический протокол визуализации предстательной железы. Для фантомных сканирований были получены взвешенные по T2 ВИ и DWI. Вторым шагом была коррекция параметров протокола: поле зрения было уменьшено до минимума, полоса пропускания увеличена до максимума, короткое восстановление инверсии STIR использовалось для обнуления сигнала от жира.

Результаты и их обсуждение. Стандартный протокол сканирования не позволил визуализировать «железу» (рис. 2а). Использование скорректированного протокола сканирования (рис. 2б) показало результаты: способность визуализировать железу, дифференцировать переходные и периферические зоны железы и визуализировать область повышенной диффузии без потери качества. Даже тот факт, что изображение железы слегка смещено в сторону (рис. 2б) имплантата, не повлиял на количественные характеристики измеренного коэффициента диффузии.

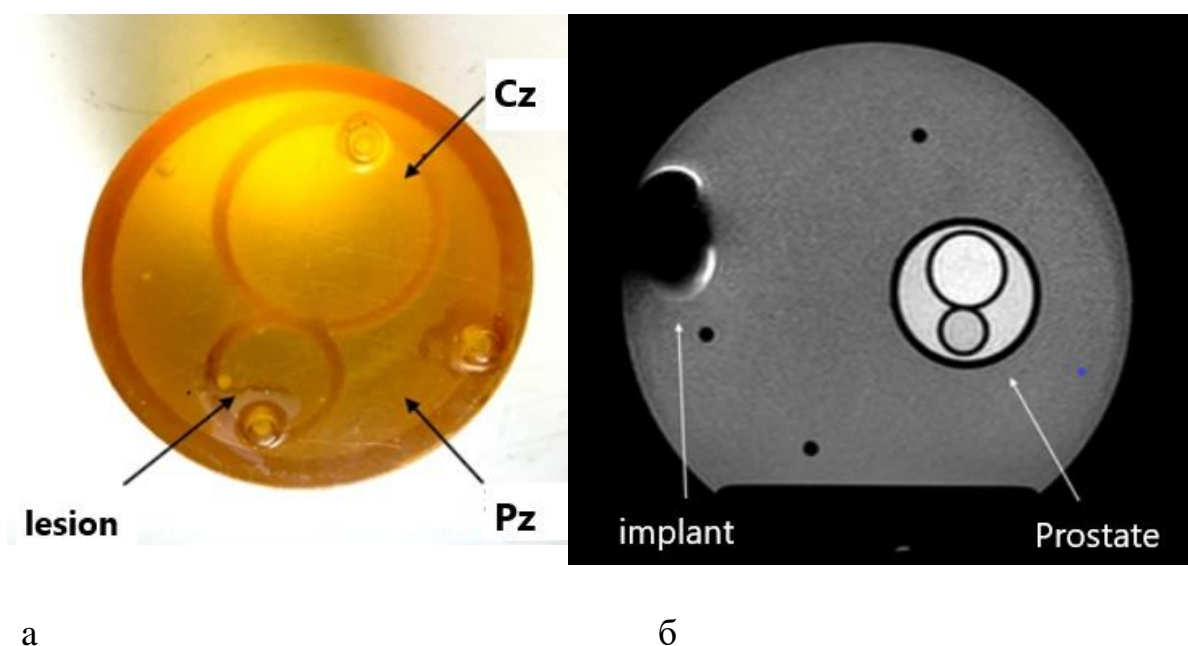


Рисунок 1. Конструкция фантома: а – модель предстательной железы (Cz – центральная зона, Pz - периферическая зона), б - осевое МР-изображение

Фантомное моделирование позволило нам выбрать наилучшую комбинацию параметров протокола для текущего оборудования, чтобы качество изображения для таких пациентов было улучшено до адекватного (рис. 2в) и количество неудачных сканирований в клинике было уменьшено.

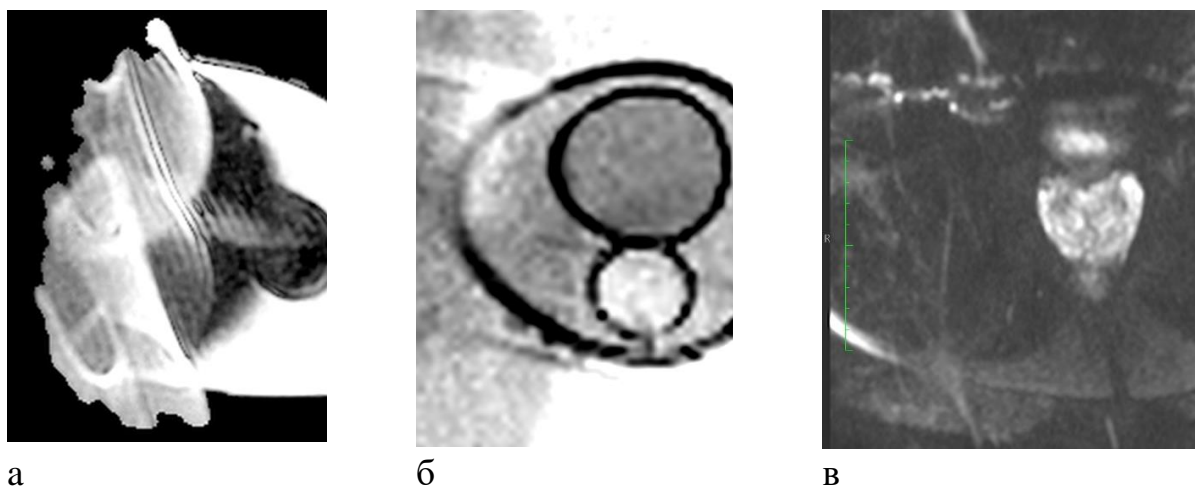


Рисунок 2. DW-изображения фантома: а – стандартный протокол, б – модифицированный протокол, в – клиническое применение.

Проблема выполнения МРТ предстательной железы у лиц с эндопротезами тазобедренных суставов, вероятно, будет встречаться в практике врача-рентгенолога все чаще. Металлические импланты тазобедренных суставов, являясь источником выраженных артефактов на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI), препятствуют диагностике заболеваний предстательной железы, в том числе рака. Чувствительные к неоднородности поля B_0 диффузионные последовательности требуют применения комплекса мер для обеспечения диагностической значимости изображений. Последовательность DWI играет ключевую роль при оценке предстательной железы по системе PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System). Эти проблемы могут быть преодолены путем использования быстрых последовательностей спинного эха, увеличение ширины полосы пропускания приемника, использования параллельного сбора данных, тонких срезов, адекватного выбора направления фазового и частотного кодирования и др.

Выводы. Разработанный фантом позволяет нам корректировать и предварительно настраивать модернизированные протоколы сканирования и, как результат, улучшать качество диагностики и сокращать время исследования пациентов с имплантатами тазобедренного сустава. Еще одним применением фантома является калибровка измерений АЦП. Дело в том, что значения АЦП могут сильно варьироваться от томографии к томографии. Сканируя фантом предстательной железы без имплантата, можно было определить коэффициент перекрестной калибровки и рассчитать абсолютные значения по данным диффузии. Использование подходов по оптимизации сканирования позволяет повысить качество визуализации на DWI предстательной железы и малого таза при наличии имплантов имеет большое клиническое значение. Для достижения хорошего диагностического качества DWI необходимо регулировать такие параметры протокола, как поле зрения (FOV), полоса пропускания, метод реконструкции.

Список литературы.

1. Шубняков И.И. et al. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена // Травматология и ортопедия России. 2017. Vol. 23, № 2. P. 81–101.
2. Caglic I., Barrett T. Optimising prostate mpMRI: prepare for success // Clin. Radiol. The Royal College of Radiologists, 2019. Vol. 74, № 11. P. 831–840
3. Czarniecki M. et al. Role of PROPELLER-DWI of the prostate in reducing distortion and artefact from total hip replacement metalwork // Eur. J. Radiol. Elsevier, 2018. Vol. 102, № March. P. 213–219.
4. Engels R.R.M. et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 1: Acquisition // Eur. Urol. 2020. Vol. 77, № 4. P. 457–468.

ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ПОСЛЕ ЭКСЦИЗИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Трищенкова О.В.¹, Зароченцева Н.В.²

^{1,2}ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», (Россия, Москва)

Актуальность. Эффективность лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени (HSIL/CIN2+) после эксцизионных методов колеблется от 45 до 97%, а частота рецидивирования достигает 30–50% (Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al, 2017г.). Причинами рецидивов HSIL, как правило, являются неполное удаление патологического очага, персистирующая в окружающих тканях инфекция, вызванная вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), реактивация скрытой ВПЧ-инфекции. Ведущим фактором, влияющим на неудачное лечение и вызывающим рецидивные формы HSIL является персистенция ВПЧ ВКР. После хирургического лечения до 20% женщин остаются ВПЧ-положительными, что играет большую роль в развитии рецидивов HSIL (Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al., 2016г.)

Цель. Определить факторы, влияющие на развитие рецидивов интраэпителиальных неоплазий шейки матки высокой степени (HSIL/CIN2+) после эксцизионных методов лечения.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ МО МОНИИАГ было проведено ретроспективное исследование 105 женщин репродуктивного возраста с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени, которым

проводилось эксцизионное лечение споследующим наблюдением. Проводился клинический осмотр, контроль цитологического исследования мазков с экзо-, эндоцервикса (окрашивание гематоксилином и эозином), ВПЧ-тестирование с генотипированием (14 типов) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (AmpliSens), расширенная кольпоскопия через 3,6,12 и 24 месяца после лечения. Анализ полученных клинических результатов проводили с использованием статистической системы Statistica 10 и SASJMP. Сравнение изучаемых количественных параметров в группах выздоровления и рецидив осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни. Анализ частотных характеристик качественных показателей в группах сравнения проводили при помощи метода Хи-квадрат Пирсона в случае независимых выборок, и на основе метода МакНеймера в случае зависимых групп.

Результаты. Всем 105 пациенткам с HSIL было проведено хирургическое лечение в объеме эксцизии (n=32, 30,5%) и конизации (n=73, 69,5%) шейки матки. После лечения рецидив возник у 49 из 105 женщин (46,7%). При этом после эксцизии шейки матки рецидив был выявлен у 18 пациенток (56,3%), после конизации - у 31 (42,5%). Остаточные поражения, выявленные в течение 1го года после лечения, наблюдались у 19 женщин из 105 (18,1%). Рецидивы, спустя 1 год наблюдения, диагностированы у 30 пациенток (28,6%). Через 2 года – у 13 (12,4%), через 5 лет – у 14 (13,3%), а через 7 лет рецидивные формы HSIL обнаружены еще у 3 пациенток (2,9%).

При обработке статистических данных нами были выделены ключевые факторы, увеличивающие риск развития рецидива HSIL. Персистенция ВПЧ-инфекции после проведенной манипуляции наблюдалась у 39 пациенток (37,1%) из них у 22 (56,4%) развился рецидив. Наличие ВПЧ ВКР в вирусной нагрузке $\geq 6,3$ до проводимого лечения статистически значимо увеличивало риск развития рецидивных форм. Данный показатель был диагностирован у 40 женщин (38,1%) и привел к неудачному лечению в 90% случаев (36/40). Чаще выявлялся ВПЧ 16 типа (n=67; 63,8%), который в 49,3% (33/67) случаев вызывал рецидивы. При положительном крае резекции из 21 женщины (20%) у 10 (47,6%) наблюдалось повторное развитие CIN. Наличие поражения в соскобе цервикального канала и поражения крипт также были сопряжены с увеличением риска выявления рецидивных форм после лечения в 40,7% (11/27) и в 28,6% (8/28) случаев соответственно. Важными факторами риска являются возраст пациентки более 37 лет (n=22; 52,4%), начало половой жизни ранее 20 лет (n=37; 40,2%), отсутствие вакцинации против ВПЧ до развития рецидива (n=40; 70,2%), а также перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) (n=8; 88,9%). Повторное инфицирование после эксцизионного лечения наблюдалось у 14 человек (13,3%), из которых у 6 (42,9%) развился рецидив CIN.

Заключение. Частота рецидивирования HSIL после лечения достаточно высока. Остаточные поражения после проведенной хирургической манипуляции диагностированы в 18,0% случаев, в первые 2 года наблюдения частота рецидива составила 30,5%, а в дальнейшем возросла до 46,7%, поэтому пациентки после лечения HSIL должны наблюдаться длительно. Значимыми в отношении риска

развития рецидива являются ВПЧ 16го типа (49,3%), а также другие типы ВПЧ ВКР в титре $\geq 6,3$ до проведенного эксцизионного лечения (90%). Помимо этого увеличивает риск возврата заболевания персистирующая ВПЧ-инфекция (56,4%), положительный край резекции (47,6%), наличие поражения в соскобе цервикального канала (40,7%), поражение крипт (28,6%), возраст пациентки более 37 лет (52,4%), начало половой жизни ранее 20лет (40,2%), перенесенная новая коронавирусная инфекция (88,9%), отсутствие вакцинации против ВПЧ-инфекции (70,2%), а также повторное инфицирование (42,9%) после хирургического лечения. Таким образом, своевременное выявление и оценка предикторов возможного неудачного лечения HSIL/CIN2+ является значимым и актуальным в прогнозировании развития рецидивных форм после эксцизионных методов лечения.

МИКРОМЕЛАНОМЫ КОЖИ

Вертиева Е.Ю.¹, Дунаева Е.Р.²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
(Россия, Москва)

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
(Россия, Москва)

Введение. В настоящее время количество меланом во всем мире растет, что во многом объясняется и усовершенствованием методов диагностики. Выявление меланом на ранних стадиях позволяет избежать тяжелых хирургических операций и сохранить жизнь пациенту. Еще недавно основными клиническими критериями диагностики меланомы было правило ABCDE (A-asymmetry, B- border, C-color, D-diameter более 6 мм, E-evolution/elevation). К сожалению, данное правило, не позволяло выявлять опухоль на ранней стадии. С развитием метода дерматоскопии, диагноз меланомы кожи стало возможным ставить на стадиях *in situ* – T1, а с появлением цифровой дерматоскопии и картирования кожи выявлять трансформации и эволюции диспластических невусов [1, 2].

В связи с санитарно-просветительной работой и освещением темы опухолей кожи в СМИ на прием все чаще обращаются пациенты с профилактической целью осмотра невусов. В настоящее время в мире активно обсуждается выявление так называемых «микромеланом», диаметр которых не превышает 3 мм[3]. В большинстве случаев данные образования симметричные, имеют четкие границы, однородную окраску и клинически ничем не отличаются от обычных невусов. Только применение дерматоскопии позволяет выявить структурные нарушения и заподозрить злокачественное образование.

По данным литературы частота выявления микромеланом колеблется от 1-17 % [4].

На первом месте по диагностике данной опухоли кожи стоит Австралия, где большинство меланом выявляются на стадии T1, а частота микромеланом менее

6 мм составляет 31% [7]. Несмотря на малый диаметр образования, в большинстве случаев толщина опухоли по Бреслоу колеблется от 0.1-1.5, реже встречаются опухоли *in situ* [5, 6]. Другой особенностью является возраст больных, мелкие меланомы чаще диагностируют в 39-42 года [6].

Цель исследования. Целью исследования было выявление «микромеланом» кожи на первичном приеме онкодерматолога.

Материалы и методы. За период с 2021-2022 год клинически и микроскопически было выявлено 17 пигментных образований диаметром до 3 мм с признаками атипичии и выставлен предварительный диагноз «меланома кожи». Пациентам проводилась эксцизионная биопсия с дальнейшим гистологическим исследованием. При рутинном осмотре проводилась дерматоскопия всех образований, не только тех, диаметр которых превышал 6 мм как считалось ранее. Для оценки применялись 3 и 7-ми бальные дерматоскопические алгоритмы (см. таблица 1, 2). Все образования не соответствовали критериям ABCDE.

1	Ассиметрия	Ассиметрия цвета и структуры по 1 или 2 перпендикулярным осям
2	Атипичная сеть	Пигментная сеть с атипичными ячейками
3	Бело-голубые структуры	Бело-голубая вуаль и структуры регресса

Таблица 1. Трехбальный скрининговый алгоритм.

Трактовка: 0-1 балл – образование доброкачественное; 2-3 балла – образование злокачественное.

Основные критерии (2 балла):
- атипичная пигментная сеть - бело-голубая вуаль - атипичные сосуды
Дополнительные критерии (1 балл):
- атипичные точки и глобулы - структуры регресса - атипичная пигментация - псевдоподии

Таблица 2. 7-бальный скрининговый алгоритм по Арджензяно.

Трактовка: менее 3 баллов – образование доброкачественное, более или равно 3 – образование злокачественное.

Результаты. В результате диагноз меланома был подтвержден у 7 пациентов, у 10 гистологически верифицированы диспластические невусы с различной степенью дисплазии.

Пол	Возраст	Диаметр, мм	Толщина по Бреслоу	Дерматоскопические признаки	Оценка по 3-бальному алгоритму	Оценка по 7-бальному алгоритму
ж	42	3 мм	0.6 мм	Бесструктурная зона Атипичная сеть Псевдоподии Атипичные глобулы	2	4
м	31	2 мм	0.7 мм	Атипичная сеть Атипичные точки Бело-голубая вуаль	2	5
ж	36	3.5 мм	0.5 мм	Атипичная сеть Атипичные точки Точечные сосуды Псевдоподии Ассиметрия	3	5
ж	40	3 мм	In situ	Атипичная сеть Атипичные точки Ассиметрия	2	3
м	39	3 мм	0.5 мм	Атипичная сеть Бесструктурная зона Атипичные точки Ассиметрия	2	3
ж	35	3 мм	0.7 мм	Атипичная сеть Атипичные точки Ассиметрия	2	3
ж	45	2 мм	In situ	Атипичная сеть Ассиметрия Атипичные точки	2	3

Таблица 3. Характеристика выявленных меланом, дерматоскопические признаки, оценка по алгоритмам



Рис. 1 Поверхностно-распространяющаяся меланома, 0.7 мм по Бреслоу. Дерматоскопически визуализируется атипичная сеть, атипичные очки, бело-голубая вуаль

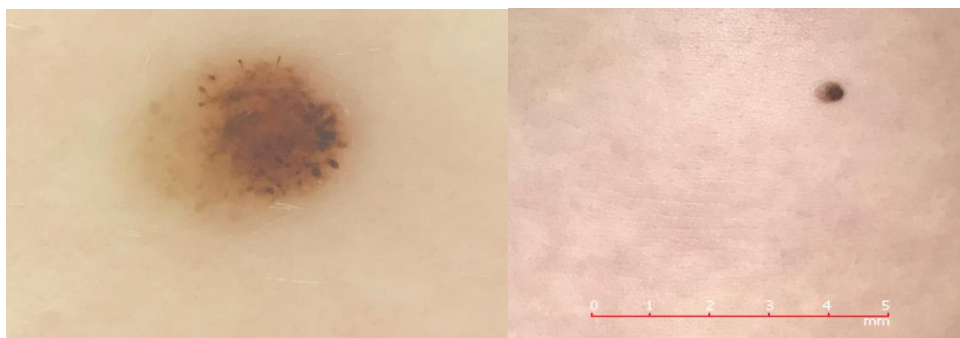


Рис. 2 Поверхностно-распространяющаяся меланома, 0.6 мм по Бреслоу. Дерматоскопически визуализируется атипичная сеть, атипичные точки

Выводы. Стандартные дерматоскопические алгоритмы позволяют выявлять меланомы диаметром менее 6 мм, в отличие от применяемого ранее правила ABCDE. Данная работа демонстрирует важность рутинного осмотра пигментных образований любого диаметра.

Дерматоскопически при так называемых «микромеланомах» кожи чаще всего встречаются следующие признаки:

- Атипичная пигментная сеть, морфологически коррелирующая с пролиферацией атипичных меланоцитов в области дермо-эпидермального соединения
- Атипичные точки, глобулы, псевдоподии, гистологически соответствующие скоплению атипичных меланоцитов
- Серо-голубые структуры и структуры регресса, отражающие скопление атипичных меланоцитов в средней и ретикулярной дерме

Список литературы.

1. Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В. Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6мм. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(4):97-105.
2. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *Journal Am Med Assoc.*2004; 292:2771–2776
3. Aldo Bono, Cesare Bartoli, MarziaBaldi, et al. Micro-Melanoma Detection. A Clinical Study on 22 Cases of Melanoma with a Diameter Equal to or Less than 3 MM. *Tumori Journal*, January 2004; 90(1):128-31
4. Bono A, Bartoli C, Moglia D, et al. Small melanomas: a clinical study on 270 consecutive cases of cutaneous melanoma. *Melanoma Res*, 1999;9:583–586
5. Bergman R, Katz I, Lichtig C, et al. Malignant melanomas with histologic diameters less than 6 mm. *Journal Am Acad Dermatol*, 1992; 26:462–466
6. Gonzalez A, West AJ, Pitha JV, et al. Small diameter invasive melanomas: clinical and pathologic characteristics. *Journal CutanPathol*, 1996 23:126–132

7. Shaw HM, McCarthy WH. Small diameter malignant melanoma: a common diagnosis in New South Wales, Australia. *Journal Am Acad Dermatol*, 1992;27:679–682

ОЦЕНКА КРАЕВ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ОРГАНосоХРАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СО СКОПЛЕНИЕМ МИКРОКАЛЬЦИНАТОВ

Максимов Н А.¹, Аничкина К А.², Чилингарян Э.В.³

¹ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ», (Россия, Москва)

²ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ», (Россия, Москва)

³ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ», (Россия, Москва)

Введение. Рак молочной железы на ранних стадиях часто может не иметь клинических проявлений, четкое узловое образование не определяется. У ряда пациентов единственным симптомом выступает скопление микрокальцинатов, выявляемое при выполнении маммографии. Современная онкология стремится к улучшению качества жизни пациенток за счет деэскалации хирургического лечения. Данные, приведенные в международной литературе, показывают, что около половины пациентов с впервые установленным диагнозом получают органосохранное лечение [4]. Основной задачей при выполнении малоинвазивных операций является оценка краев резекции. При неадекватной интраоперационной оценке частота позитивных краев резекции (наличие опухолевых клеток в окрашенном крае) может достигать 20-60% по данным разных учреждений мира. Наличие опухолевых клеток в крае резекции является предиктором местного рецидива. [1, 4, 5]. В работе Halio Rodrigues-Duarte и соавторов 2019 г, посвященной остаточным микрокальцинатам в молочной железе после резекции, акцентировано внимание на необходимость полного удаления патологического очага. Остаточные микрокальцинаты в молочной железе после резекции могут содержать опухолевые клетки и становиться причинами развития рецидива [10]. Сложность в оценке краев резекции при удалении скопления микрокальцинатов заключается в особенности их визуализации. Данные образования выявляются преимущественно при рентгенологическом исследовании. В хирургии молочной железы давно используется рентгенологическая методика визуализации резецированного операционного материала. Ранее исследование материала проводилось на стационарном маммографе в рентгенологическом отделении, что по затратам времени было сопоставимо с гистологическим исследованием замороженных срезов. Это потребовало новых технических решений в области интраоперационной рентгенологической диагностики резецируемого материала. Интраоперационная двухпозиционная цифровая секторография (ИДЦС) с

применением портативной системы рентгенографии сделала возможным проведение оценки адекватности эксцизии в операционной. Данная методика занимает значительно меньше времени, чем гистологическое исследование замороженных срезов. Отсутствие необходимости транспортировки операционного материала снижает время хирургического вмешательства [2, 3, 11].

Цель исследования. Оценить преимущества использования интраоперационной двухпозиционной цифровой секторографии при органосохранных операциях у больных раком молочной железы со скоплением микрокальцинатов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 30 пациенток со скоплением микрокальцинатов по данным маммографии и подтвержденным диагнозом рак молочной железы. Всем пациенткам выполнена стереотаксическая трепан-биопсия образования под рентгенологическим наведением. Пациенткам рекомендовано выполнение органосохранной операции с интраоперационной оценкой краев резекции. Интраоперационно выполнялась двухпозиционная цифровая секторография. Резецированный материал маркировался рентгенопозитивными титановыми клипсами в соответствии с принятой в учреждении методикой. Для оценки краев резекции использовалась портативная система цифровой рентгенографии. Выполнялась серия снимков в двух проекциях: кожным лоскутом вверх (сагитальная) и на боку с ориентацией кожным лоскутом вперед (краниокаудальная). Полученные изображения сравнивались с маммографическими снимками. Убедившись в полном удалении скопления микрокальцинатов, хирург проводил оценку расстояния до ближайших краев резекции. При выявлении по данным ИДЦС скопления микрокальцинатов в крае резекции, производилось дополнительное иссечение тканей.



Рис 1. Предоперационная маммография А) Косая медиолатеральная проекция; Б) Прямая краниокаудальная проекция. Скопление микрокальцинатов отмечено циркулярной меткой

Результаты и их обсуждение. Среднее время хирургического вмешательства от разреза до эксцизии составило 25 мин (21 – 32 мин). Среднее время, затраченное на маркировку операционного материала, выполнение снимков в двух проекциях и интерпретацию результатов составило 6 мин (5 – 8 мин). По данным ИДЦС у 3 пациенток скопление микрокальцинатов находилось в непосредственной близости к краю резекции, что потребовало дополнительного иссечения ткани молочной железы. В 1 случае первичные края резекции были позитивными, дополнительная интраоперационная резекция позволила избежать повторного хирургического вмешательства. В 2 случаях дополнительно резецированный материал по результатам планового гистологического исследования без признаков опухолевого роста. В остальных случаях по данным планового гистологического исследования края резекции были чистыми.

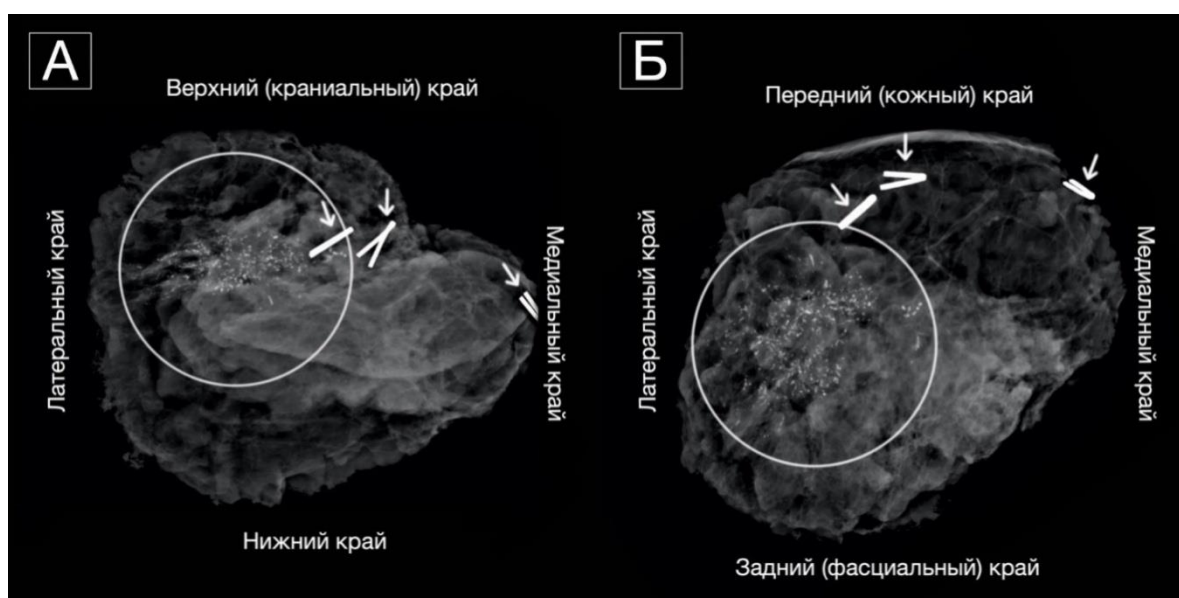


Рис 2. Интраоперационная двухпозиционная цифровая секторография удаленных тканей молочной железы. А) Ориентация кожным лоскутом вверх (сагиттальная проекция); Б) Ориентация кожным лоскутом вперед (краниокаудальная проекция). Скопление микрокальцинатов отмечено циркулярной меткой. Титановые скобки для ориентации на снимке отмечены стрелками

Заключение. Интраоперационная двухпозиционная цифровая секторография позволяет контролировать полное удаление скопления микрокальцинатов, выявлять близкое расположение микрокальцинатов к краю резекции. Данная методика позволяет снизить частоту повторных оперативных вмешательств без существенного увеличения времени использования операционной. Возможность хирурга самостоятельно интерпретировать полученные результаты позволяет скорректировать объем хирургического вмешательства.

Список литературы.

1. Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Рассказова Е. А. и др. Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции R1 // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66, № 3. С. 262–269.
2. Максимов Н. А., Кветенадзе Г. Е., Шивилов Е. В. и др. Преимущества цифровой интраоперационной двухпозиционной секторографии при операциях на молочной железе // Лучевая диагностика и терапия. 2020. №1. С. 128.
3. Jin M., Kim J. Y., Kim T. H., Kang D. K., Han S. H., Jung Y. Intraoperative specimen mammography for margin assessment in breast-conserving surgery // Journal of Breast Cancer. 2019. V. 22. №4. P. 635–640. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e58>
4. Kuritzky A., Reyna C., McGuire K. P., Sun W., DeSnyder S. M., Aubry S., Lee M. C. Evaluation of 2014 margin guidelines on re-excision and recurrence rates after breast conserving surgery: A multi-institution retrospective study // Breast. 2020. №51. P. 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.013>
5. Laws A., Brar M. S., Bouchard-Fortier A., Leong B., Quan M. L. Does intra-operative margin assessment improve margin status and re-excision rates? A population-based analysis of outcomes in breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ // Journal of Surgical Oncology. 2018. V. 118. №7. P. 1205–1211. <https://doi.org/10.1002/jso.25248>
6. McCormick J. T., Keleher A. J., Tikhomirov V. B. Analysis of the use of specimen mammography in breast conservation therapy // The American Journal of Surgery. 2004. №188. P. 433–436.
7. Melissa S. C., Monica G. V., Nkeihuka O. Intraoperative digital specimen mammography: a significant improvement in operative efficiency // The American Journal of Surgery. 2013. №206. P. 526-529.
8. Muttalib M., Tisdall M., Scawn R. Intra-operative specimen analysis using faxitron microradiography for excision of mammographically suspicious, non-palpable breast lesions // Breast. 2004. №13. P. 307–315.
9. Maloney B. W., McClatchy D. M., Pogue B. W., Paulsen K. D., Wells W. A., Barth R. J. Review of methods for intraoperative margin detection for breast conserving surgery // Journal of Biomedical Optics. 2018. V. 23. № 10. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.23.10.100901>
10. Rodrigues-Duarte H., van Nijnatten T. J. A., Khoury T., Cody H., Jacobs S., Jochelson M. S. Does every woman presenting with malignant calcifications require a post lumpectomy mammogram // Breast Cancer Research and Treatment. 2019. V. 176.P. 401–406. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05246-4>
11. Zhukova L., Maksimov N., Kvetenadze G., Shivilov E., Arslanov K., Smirnov A. Advantages of intraoperative digital specimen radiography in breast surgery // Journal of Clinical Oncology. 2020. V. 38. №15. P. 12613. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e12613

ВЫБОР МЕТОДА ЗАКРЫТИЯ ДЕФЕКТА ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ КОЖИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Надкерничная Е.В.¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Лечение злокачественных новообразование является актуальной проблемой в большинстве развитых стран мира. Так, в 2018 году в России лидирующее место в общей структуре онкологической заболеваемости занимают новообразования кожи (12,6%, с меланомой – 14,4%). Базальноклеточный рак кожи – самая частая немеланомная злокачественная опухоль кожи, происходящая из эпителиальных клеток – базальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи и эпидермиса волосяных фолликулов. Базальноклеточная карцинома – самый распространенный вариант злокачественного образования кожи у взрослых пациентов во всем мире с предполагаемым риском рецидивирования в популяции около 30 %. В 2018 г. в Российской Федерации немеланомными опухолями кожи заболело 78 699 человек, грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 53,6 на 100 000 населения, стандартизованный – 27,46 на 100 000 населения (28,26 и 27,43 у женщин и мужчин соответственно). Средний возраст заболевших в популяции оказался равным 69,7 лет (оба пола), 68,3 года (мужчины), 70,5 лет (женщины). Авторитетные данные Госпиталя Сент-Луис во Франции указывают на то, что самый высокий уровень заболеваемости отмечен в Австралии (до 1000 случаев на 100000 жителей в год), США (212-407 случаев на 100000 жителей в год) и странах Европы (до 157 случаев на 100000 жителей в год). Самый низкий уровень заболеваемости выявлен в Африке (менее 1 случая на 100 000 жителей в год). Следует отметить, что базальноклеточная карцинома возникает у мужчин и женщин преимущественно в соотношении 2:1. Возрастная категория пациентов при данном варианте злокачественных новообразований старше 50 лет. Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи. В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11258 человек. В 2017 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 7,6 на 100 000 населения, стандартизованный – 4,67 на 100 000 населения (4,93 и 4,51 у женщин и мужчин соответственно). В структуре заболеваемости меланома кожи в 2016 г. составила 1,5 % у мужчин и 2 % у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет составил 3,74 % у мужчин и 3,04 % у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 61,6 год (оба пола), 61,3 года (мужчины), 61,8 года (женщины). Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной меланомы кожи. Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического

исследования, а именно — толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются: 0,5 см для меланомы *insitu*, 1 см при толщине опухоли по Бреслоу ≤ 2 см и 2 см при толщине опухоли >2 см.

Таким образом, согласно обновленным междисциплинарным рекомендациям, основанным на европейском консенсусе по диагностике и лечению базальноклеточного рака Европейской Ассоциации Дерматонкологии (EADO) и Европейской Организации по исследованию и лечению рака (EORTC), терапией первой линии при всех типах новообразований кожи является радикальное хирургическое удаление опухоли с достижением наилучших эстетических и функциональных результатов.

Проблемной зоной в отношении закрытия дефектов остаются дистальные отделы конечностей. Ограниченный объем донорских тканей и выраженная кривизна поверхности усиливает ишемию перемещенных лоскутов из-за дополнительного фактора натяжения. Вследствие особенностей кровоснабжения кожи и подкожно-жировой клетчатки дистальных отделов нижних конечностей, особенно у возрастных пациентов, существует высокая вероятность трофических нарушений в реципиентной зоне. В связи с этим, вопрос выбора оптимального метода закрытия кожных и мягко-тканых дефектов данной области после широкого иссечения опухолей кожи, остается значимым и в настоящее время. Кроме того перемещаемые ткани должны отвечать таким условиям как, сохранение функциональности конечности, хорошая адаптация без натяжения тканей с возможностью закрытия обширных дефектов при приемлемых эстетических результатах. При планировании операции важно соблюдать основные принципы онкохирургии – абластику, антибластику и принцип зональности. Необходимость соблюдения общепринятых правил, в частности, удаление новообразований в пределах здоровых тканей единым блоком с учетом размера самой опухоли, глубины инвазии, а также субклинического ее распространения приводит к формированию значительных дефектов кожи и мягких тканей, что создает дополнительную сложность их закрытия. Традиционные подходы решения проблемы предполагают использование преимущественно перемещенных кожно-жировых лоскутов, которые, однако, не всегда позволяют зарыть более обширные дефекты и особенно в нижней трети голени. Ротация донорской зоны в область дефекта существенно снижает риск микрососудистых нарушений, обладает технической простотой и может быть использована для работы с относительно небольшими по площади дефектами. Применение полнослойных кожных трансплантатов (ПСКТ) также ограничено в этой области в связи с отсутствием хорошо кровоснабжаемых тканей в ложе данных лоскутов, позволяющих обеспечить адекватную реваскуляризацию ПСКТ, а также высокой подвижности тканей в ложе лоскута.

Цель исследования. Разработка и внедрение пошагового алгоритма выбора оптимального метода хирургического лечения дефектов кожи дистальных отделов нижних конечностей с сохранением сосудов-перфорантов у больных со злокачественными опухолями кожи.

Материалы и методы. Промежуточный этап исследования представлен в виде обзора клинических случаев у пациентов с дефектами кожи дистальных отделов нижних конечностей различной локализации после резекционного этапа по поводу злокачественной опухоли кожи. Проводимая предоперационная подготовка позволяет оценить показания к сохранению сосудов-перфорантов для дистальных отделов конечностей с помощью визуализирующих методов исследования (КТ-ангиография и доплерография артерий нижних конечностей). Разработана и внедрена номографическая шкала оптимального использования вышеуказанных методов. Получены положительные результаты.

Результаты и обсуждение. Группа пациентов, которая получила лечение с помощью применения ротационных лоскутов с сохранением перфорантных сосудов, показала значительное преимущество в сравнении с традиционным методом. Кроме того, процесс приживления ранее используемых лоскутов протекает значительно хуже и существенным образом влияет на результат. На основании наблюдений мы пришли к заключению о высокой эффективности и перспективности вышеуказанных методов, а полученные результаты найдут широкое применение в клинической практике хирурга-онколога.

Список литературы.

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России» 2019 год.
2. М.А.Метеев, О.М.Ханну. Реконструкция дефектов мягких тканей конечностей перфорантным лоскутом на ножке: серия из 25 пациентов. 28 марта 2012 год.
3. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., Трофимова О.П., Харкевич Г.Ю., Юрченков А. Н Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2021 г.
4. Nicole BASSET-SEGUIN and Florian HERMS. Update on the Management of Basal Cell Carcinoma. 2020.
5. Eris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Marmol VD, Dummer R, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Haedersdal M, Malvey J, Middleton MR, Morton CA, Nagore E, Stratigos AJ, Szeimies RM, Tagliaferri L, Trakatelli M, Zalaudek I, Eggermont A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer. 2019 Sep.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ И ЛЕГКИХ ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Магомедов М.М.¹, Сагайдак И.В.², ПатюткоЮ.И.³,
Подлужный Д.В.⁴, Поляков А.Н.⁵, Кудашкин Н.Е.⁶, Насонова Е.А.⁷

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, (Россия, Москва)

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, (Россия, Москва)

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, (Россия, Москва)

⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, (Россия, Москва)

⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, (Россия, Москва)

⁷ООО «Медицинская Клиника «НАКФФ», (Россия, Москва)

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в списках заболеваемости онкологическими нозологиями как среди мужчин, так и среди женщин практически во всех развитых странах мира. Синхронные метастазы в печени имеются у четверти больных колоректальным раком и у 40-50% возникают после проведения лечения по поводу первичной опухоли толстой кишки. При наличии сочетанных метастазов в легких вопрос о целесообразности комбинированных операций является предметом дискуссии.

Цель исследования – оценить влияние фактора выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком с сочетанными метастазами в легких и в печени на отдаленные результаты лечения.

Материал и методы. Изучены ретроспективным образом, обработаны результаты лечения 65 больных колоректальным раком с метастазами в печени и легких, оперированных в объеме резекции печени в онкологическом отделении хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с 2015 по 2020 гг. Были изучены следующие параметры: группы пациентов, получавших адъювантную, неоадъювантную химиотерапию, пятилетняя выживаемость, количество метастазов в печени/легких, повторные ререзекции, возможность проведения оптимальной циторедуктивной операции у пациентов с различной распространенностью метастатического процесса, число больных с осложнениями первичной опухоли. **Результаты.** В исследование вошли данные 65 пациентов с сочетанным поражением печени и легких метастазами КРР.

Результаты: Нами изучены данные 250 историй болезни пациентов, страдавших метастатическим колоректальным раком. Из них у 65 (26 %) были диагностированы синхронные метастазы в легкие. Информация об этих 65 больных была использована для дальнейшего анализа. Больные были разделены на 2 прогностические группы: в 1-ю группу (n = 39) вошли пациенты с изолированным метастатическим поражением легких; во 2-ю (n = 26) – пациенты с внелегочными

метастазами (надпочечники, яичники, забрюшинные лимфоузлы). Общие данные об исследуемых группах представлены в таблице. Гистологическая форма данной выборки в 100% была представлена аденокарциномой кишечного типа. Первичная локализация КРР была в прямой кишке у 26% (17 пациентов). Адьювантную терапию после удаления первичной опухоли получили 52% больных (34 человек); неoadьювантную терапию - 11% (7 человек); неoadьювантную и адьювантную терапию получили 32% (21 чел.), пациенты, не получавшую химиотерапию, 5% (3 чел.). Первичная локализация КРР представлена в прямой кишке в 26% случаев (17 пациентов), в слепой кишке - 6% (4 человека), в восходящей ободочной кишке - 17% (11 человек), в печеночном изгибе ободочной кишки - 3% (2 человека), в сигмовидной кишке - 31% (20 человек), в ректосигмоидном отделе толстой кишки - 8% (5 человек), в селезеночном изгибе ободочной кишки, в поперечной ободочной кишки, а также в нисходящей ободочной кишки - 3% (2 человека). Резекция печени по поводу метастазов КРР выполнена в 37% случаев (у 24 пациентов), выполнены дважды в 26% случаев (у 17 человек), трижды и более - в 20% случаях (у 13 человек), в представленной группе однократно хирургическое вмешательство по поводу метастазов КРР выполнялись в 17% случаях (у 11 человек). Время от установки диагноза (операции на первичной опухоли) до операции на печени от 0 до 2 мес. было в 31% случаях (у 20 человек), от 2 до 6 мес. в 28% случаях (у 18 человек), от 6 мес. до 1 года в 17% случаях (у 11 человек); в 24% случаях (у 16 человек) прошло больше года или операции на печени не было. У всей представленной выборки было поражение печени - 65 (100%), у 23 (33,9%) было изолированное поражение легких, а у 42 (65 %) оно сочеталось с наличием внелегочных метастазов. У 16 из 38 больных изолированные метастазы в легкие были расценены как резектабельные и были выполнены полные циторедуктивные операции. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 18,5 мес. Однолетняя общая выживаемость – 71%, 2-летняя – 37%. Отмечается четкая положительная тенденция к более высокой 2-летней общей выживаемости у больных с изолированными метастазами в легкие по сравнению с множественными (2-летняя общая выживаемость 61,0 и 37,5% соответственно; $p = 0,005$), 2-летняя общая выживаемость при проведении неoadьювантной химиотерапии. Достоверно более высокая 2-летняя общая выживаемость – при удалении первичной опухоли по сравнению с пациентами, которым не были выполнены циторедуктивные операции, (21,0 и 52,5% соответственно; $p = 0,004$). В группе больных, которым было выполнено полное циторедуктивное лечение, 2-летняя общая выживаемость составила 72,5%)

Выводы: Полное циторедуктивное хирургическое лечение больных колоректальным раком с сочетанными метастазами в легких и печени повышает показатель пятилетней выживаемости и позволяет обеспечить долгосрочную выживаемость у данной категории пациентов.

Список литературы.

1. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlander N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785–2800. PMID: 29786848, <https://doi.org/10.1002/cncr.31551>
2. van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457–465. PMID: 25899064 <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0>
3. Treasure T, Russell C, Macbeth F. Re-launch of PulMiCC trial to discover the true effect of pulmonary metastasectomy on survival in advanced colorectal cancer. *BMJ*. 2015;351(12):h6045. PMID: 26560880 <https://doi.org/10.1136/bmj.h6045>
4. Kurpińska A, Suraj J, Bonar E, Zakrzewska A, Stojak M, Sternak M, et al. Proteomic characterization of early lung response to breast cancer metastasis in mice. *Exp Mol Pathol*. 2019;107: 129- 140. PMID: 30763573 <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.02.001>
5. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6: 29765. Published 2016 Jul 15. PMID: 27416752 <https://doi.org/10.1038/srep29765>
6. Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S, Cohen SA, Phipps AI. Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis. *Cancer Epidemiol*. 2017;48: 92-95. PMID: 28437692 <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.003>
7. Lefevre JH. Halsted and the evolution of colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2018;20(8):661. PMID: 30152154 <https://doi.org/10.1111/codi.14341>
8. McCormack P, Attiyeh F. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1979;22(8):553-556. PMID: 527448 <https://doi.org/10.1007/bf02587003>
9. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306(6880):752– 755. PMID: 7683942 <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6880.752>
10. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020. PMID: 29262132 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
11. Stintzing S, Miller-Phillips L, P Modest D, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer*. 2017; 79:50– 60. PMID: 28463756 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.023>
12. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomisedopenlabel phase 3 trial. *Lancet Oncol*.

2016;17(10):1426–1434. PMID: 27575024 [https:// doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30269-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30269-8)

13. Elez E, Argiles G, Tabernero J. First-line treatment of metastatic colorectal cancer: interpreting FIRE3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(11):52. PMID: 26374340 <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0369-x>

14. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713– 1729. PMID: 28407110 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx175>

15. Kroemer G, Galluzzi L, Zitvogel L, Fridman WH. Colorectal cancer: the first neoplasia found to be under immunosurveillance and the last one to respond to immunotherapy? *Oncoimmunology.* 2015;4(7): e1058597 PMID: 26140250 <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1058597> eCollection 2015 Jul.

16. Liu X, Lukowski JK, Flinders C, Kim S, Georgiadis RA, Mumenthaler SM, et al. MALDI-MSI of Immunotherapy: Mapping the EGFR-Targeting Antibody Cetuximab in 3D Colon-Cancer Cell Cultures. *Anal Chem.* 2018;90(24):14156-14164. PMID: 30479121 <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b02151>

17. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu R-H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018; 29(1):44– 70. PMID: 29155929 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx738>

ВЛИЯНИЕ САРКОПЕНИИ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Болдырева Т.С.¹, Лядов В.К.²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО (Россия, Москва)

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ»,
(Россия, Москва)

Введение. Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто сопровождаются развитием синдрома раковой кахексии в связи с сочетанием нутриционных нарушений и воспалительных изменений [1, 4]. В последние годы достигнуто понимание ведущей роли саркопении (истощения скелетной мускулатуры) в патогенезе раковой кахексии, а также разработаны четкие диагностические критерии для данного феномена [2, 3]. Ряд исследований подтверждает важное предикторное и прогностическое значение саркопении у пациентов с различными злокачественными опухолями [5-7]. Однако влияние саркопении на результаты оперативного лечения больных с опухолями ЖКТ остается изученным недостаточно [8-10].

Цель исследования. Оценить влияние саркопении на частоту развития послеоперационных осложнений у больных с опухолями ЖКТ.

Материалы и методы. На базе отделения онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» проведено проспективное одноцентровое исследование с участием 114 пациентов (женщины – 46%, мужчины – 54%), которым за период с 2021 по 2022 г. выполнены радикальные операции различного объема. Ранние (I-II) стадии опухолевого процесса выявлены у 42 % пациентов, III стадия у 43 %, наличие отдаленных метастазов у 15 % больных. Операции выполнялись по поводу опухолей пищевода и желудка – 29 %, органов гепатопанкреатобилиарной зоны – 17 %, толстой кишки – 54 %. Состояние скелетной мускулатуры оценивалось до операции с помощью динамометрии, теста ходьбы на 400 м и скелетно-мышечного индекса (СМИ), полученного при измерении площади мышц на уровне третьего поясничного позвонка (L3) по данным компьютерной томографии. Вероятная саркопения отмечалась при показателях динамометрии ниже пороговых (27 кг для мужчин, 16 кг для женщин), подтвержденная саркопения – при сочетании низкой силы и снижения скорости ходьбы либо площади мышц, тяжелая саркопения при сочетании всех трех показателей.

Результаты и их обсуждение. Вероятная саркопения выявлена у 17,5% пациентов. Подтвержденная саркопения отмечена у 6,1% больных, тяжелая саркопения у 4,4% больных. При оценке только рентгенологических диагностических критериев отмечено, что саркопения по критериям Prado (СМИ L3 <52,4 кг/м² у мужчин и <38,5 кг/м² у женщин) выявлена у 41,3 % пациентов (рис. 1). При этом у пациентов с подтвержденным истощением скелетной мускулатуры имелась тенденция к увеличению количества как всех послеоперационных осложнений (57,1% против 36,4 %, p=1,2), так и тяжелых осложнений (28,6% против 21,5%, p=0,19).



Рисунок 1. Оценка площади скелетно-мышечной мускулатуры на уровне L3 у пациентки с саркопенией (СМИ - 38,3 см²/м²)

Заключение. Отмечена тенденция к увеличению числа осложнений в группе пациентов с подтвержденным наличием саркопении. Требуется увеличение объема выборки для дальнейшей оценки влияния состава тела на лечение пациентов с опухолями органов пищеварения.

Список литературы.

1. Fearon K. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus// Fearon K., Strasser F., Anker S.D// Lancet Oncol – 2011– Vol.12, No 5. – P. 489-495
2. Cruz-Jentoft A.J. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis// Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J.// Age Ageing– 2019– Vol.48, No 1. – P. 16-31
3. Bowen T.S. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training// Bowen T.S., Schuler G., Adams V// J Cachexia Sarcopenia Muscle– 2015– Vol.6. – P. 197-207
4. Pamoukdjian F. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review// Pamoukdjian F., Bouillet T., Lévy V.// Clin Nutr. – 2018– Vol.37, No 4. – P. 1101-1113
5. Wang S.L. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study// Wang S.L., Zhuang C.L., Huang D.D.// Ann Surg Oncol– 2016– Vol.23, No 2. – P. 556-564
6. Reisinger K.W. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery// Reisinger K.W., van Vugt J.L., Tegels J.J.// Ann Surg– 2015– Vol.261, No 2. – P. 345-352
7. Harimoto N. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma// Harimoto N., Shirabe K., Yamashita Y.I.// Br J Surg. – 2013 – Vol.100, No 11. – P. 1523–1530
8. Buettner S. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication// Buettner S., Wagner D., Kim Y.// J Am Coll Surg. – 2016 – Vol. 222, No 4. – P. 397-407.
9. Zhang W.T. Sarcopenic Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: a Prospective Study// Zhang W.T., Lin J., Chen W.S.// J Gastrointest Surg. – 2018 – Vol. 22, No 11. – P. 1861–1869.
10. Gruber E.S. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma // Gruber E.S., Jomrich G., Tamandl D.// PLoS One. – 2019. – Vol. 14, No 5.

ОЦЕНКА ИНДЕКСА КІ67 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИЗУАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ GLOBAL –ШАГИ НА ПУТИ К УЛУЧШЕНИЮ ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ

Тележникова И.М.¹, Жукова Л.Г.², Хомерики С.Г.³, Сетдикова Г.Р.⁴

¹ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ», (Россия, Москва)

²ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ», (Россия, Москва)

³ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ», (Россия, Москва)

Введение. На сегодняшний день выбор лекарственной терапии рака молочной железы (РМЖ) основывается на его молекулярно-биологическом подтипе [1]. Одним из ключевых маркеров суррогатного определения молекулярного подтипа является ядерный антиген Кі67 [2, 3]. Неoadьювантная терапия (НАТ) предоставляет возможность *in vivo* оценки чувствительности первичной опухоли к системной терапии [4, 5]. Однако до сих пор существуют противоречивые результаты клинического значения Кі67 в качестве прогностического фактора эффективности химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) [6,7, 8, 9, 10]. Использование маркера Кі67 в клинической практике ограничивается проблемами, связанными со стандартизацией определения данного показателя. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по интерпретации Кі67 при РМЖ (International Ki67 in Breast Cancer Working Group, IKGW), источники вариабельности при определении Кі67 могут выявляться на всех этапах: преаналитическом, аналитическом и постаналитическом (включая этап интерпретации и анализа данных) [11]. На совещании IKGW, состоявшемся в октябре 2019 г., рекомендации включили в себя разработку стандартизированной методики визуальной оценки Global, которая предлагается к внедрению [12, 13, 14]. Цель исследования — оценить клиническую значимость Кі67 у пациенток больных РМЖ с применением методики визуальной интерпретации Global.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование на материале от 32 пациентов, проходивших лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова по поводу рака молочной железы за период с 2019 по 2020 год. Материалом исследования послужили готовые гистологические блоки биопсийного и послеоперационного материала от пациенток получивших неoadьювантную химиотерапию. Проведен анализ динамики экспрессии Кі67 у пациенток с остаточной опухолью. Оценены корреляции клиникоморфологических признаков и Кі67. Для гистологического исследования готовили срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для иммуногистохимического исследования были использованы антитела ANTI-KI-67 (30-9) компании Ventana. Реакции проводили на

иммуногистостейнере закрытого типа Ventana BenchMark Ultra по протоколу, рекомендованному производителем. Стеклопрепараты были оцифрованы, посредством сканирующего прибора Pannoramic 250 FLASHsystem 3DHISTECH с целью повышения точности измерения. Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67 определялся как общее среднее значение по методике Unweighted Global, рекомендованной международной рабочей группой по интерпретации Ki67 при РМЖ (IKWG, 2020). Для повышения точности оценки в качестве вспомогательного инструмента применялось приложение для смартфонов Ki67 scoringapp. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациенток составил 52,5 ($\pm 9,4$) лет. Класс RCB был определен как 0 у 12 (37,5%) пациенток, I – в 4 (12,5%) случаях, II – в 15 (46,9%) случаях, III – в 1 случае. При исследовании уровня экспрессии Ki67 (рис. 1) до проведения НАТ медианное значение составило 75,0% (34,8–85,0), после – 1,0% (0,0–6,2) ($p < 0,0001$). В таблице 1 представлены результаты характеристик пациенток в зависимости от наличия остаточной опухоли после НАТ. Было выявлено статистически значимо большее значение Ki67 у пациенток без остаточной опухоли (рис. 2). В случае наличия остаточной опухоли значение Ki67 было статистически значимо ($p = 0,0077$) ниже (36% (30–75)) по сравнению с пациентками без остаточной опухоли (85% (78,8–90)). При исследовании индекса Ki67 до проведения НАТ медианное значение составило 75,0% (34,8–85,0), после — 1,0% (0,0–6,2) ($p < 0,0001$). В случае наличия остаточной опухоли значение Ki67 было статистически значимо ($p = 0,0077$) ниже [36% (30–75)] по сравнению с пациентками без остаточной опухоли [85% (78,8–90)].

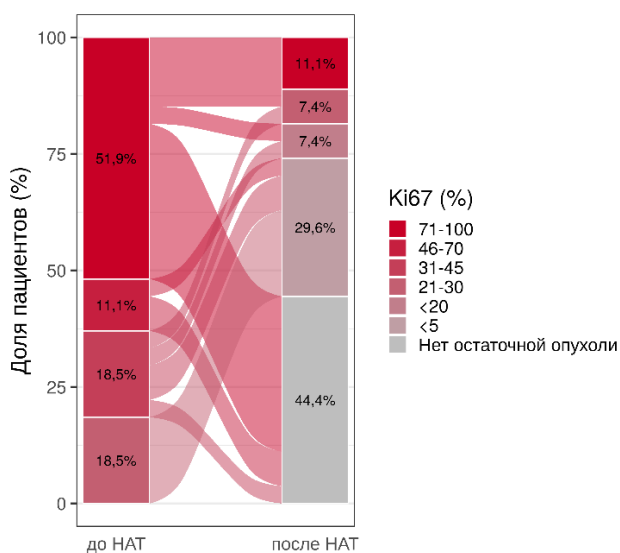


Рис. 1. Динамика уровня экспрессии Ki67

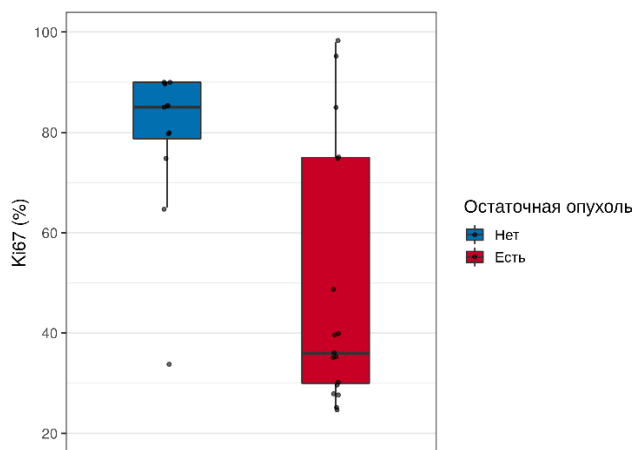


Рис. 2. Уровень Ki67 у пациенток с остаточной опухолью и без нее

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа характеристик пациенток в зависимости от наличия остаточной опухоли после НАТ |

Характеристика		Остаточная опухоль		p
		Нет	Есть	
Возраст		50,6 (7,7) 51,5 (48,5–53,5)	53,4 (11,1) 53,0 (44,0–59,0)	0,3988
Репродуктивный статус	Репродуктивный возраст	4/12 (33,3%)	6/17 (35,3%)	0,6629
	Пременопауза	1/12 (8,3%)	–	
	Менопауза до 5 лет	4/12 (33,3%)	4/17 (23,5%)	
	Менопауза больше 5 лет	3/12 (25,0%)	7/17 (41,2%)	
Степень злокачественности по Ноттингемской системе	I	–	2/17 (11,8%)	0,7009
	II	8/12 (66,7%)	11/17 (64,7%)	
	III	4/12 (33,3%)	4/17 (23,5%)	
Ki67 %		79,1(16,0) 85,0 (78,8–90,0)	48,8 (25,8) 36,0 (30,0–75,0)	0,0077
Ki67 диапазон (%) Ki67 range (%)	21–30	–	5/17 (29,4%)	0,0215
	31–45	1/12 (8,3%)	6/17 (35,3%)	
	46–70	2/12 (16,7%)	1/17 (5,9%)	
	71–100	9/12 (75,0%)	5/17 (29,4%)	

Результаты проведенного исследования, свидетельствуют о том, что значение уровня Ki67 до неoadьювантной химиотерапии является сильным прогностическим фактором ее эффективности. Пациенты с высоким уровнем пролиферации в опухоли могут быть кандидатами для неoadьювантной химиотерапии.

Заключение. Маркер Ki67 представляет собой доступный и относительно недорогой иммуногистохимический маркер, имеющий прогностическое и предиктивное значение при РМЖ, подтвержденное многочисленными исследованиями. При условии стандартизации патоморфологических и иммуногистохимических исследований биопсийного и операционного материала аналитическая валидность Ki67 может быть достижимой, для чего разрабатываются единые

методики оценки, а также автоматизированные системы подсчета. Для достижения аналитической валидности и клинической значимости необходим тщательный внутренний и внешний контроль оценки Ki67 в патоморфологических лабораториях, предоставление в гистологических заключениях полной информации о методике оценки Ki67. Достоверно интерпретировать клиническую значимость Ki67 по результатам исследований, где отсутствуют данные о методе и методике оценки Ki67 не представляется возможным. Клиническим онкологам необходимо учитывать недостатки и ограничения таких исследований.

Список литературы.

1. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2):150–187. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-09.
2. Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T. Yu., Tyulyandin S.A. et al. Practical Recommendations for Drug Treatment of Breast Cancer. Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines. 2020;10(3s2):150–187. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-09. (In Russ.).
3. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984; 133:1710–5.
4. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol.* 1993;123(3):513-22. DOI: 10.1083/jcb.123.3.513.
5. Sheri A, Dowsett M. Developments in Ki67 and Other Biomarkers for Treatment Decision Making in Breast Cancer. *Annals of Oncology.* 2012; 23:219–27. DOI: 10.1093/annonc/mds307.
6. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes.* 2019; 12:605. DOI: 10.1186/s13104-019-4653-x.
7. Nishimura R. An evaluation of predictive factors involved in clinical or pathological response to primary chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast Cancer.* 2002; 9:145–52.
8. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7212–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.501.

9. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1.
10. Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Makris A, Gregory RK et al. Prediction of clinical outcome from primary tamoxifen by expression of biologic markers in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6(2):616–21.
11. Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1168–76. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1024.
12. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103, № 22. P. 1656–64.
13. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808–819. DOI: 10.1093/jnci/djaa201.
14. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo L, Arun I, Badve SS, Bane AL et al. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: phase 3 of an international multicenter collaboration. *NPJ Breast Cancer.* 2016;2: 16014. DOI: 10.1038/npjbcancer.
15. Arima N, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Fujisue M, Okumura Y et al. The importance of tissue handling of surgically removed breast cancer for an accurate assessment of the Ki-67 index. *J Clin Pathol.* 2016;69(3):255–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203174.

Актуальные вопросы современной онкологии: материалы I
научно-практической конференции Молодежного Совета ДЗМ,
14 октября 2022 года, г. Москва

Молодежный Совет ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» благодарит за помощь в подготовке сборника по материалам научно-практической конференции первичную профсоюзную организацию ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ»

Компьютерный набор и форматирование - авторские

Литературное редактирование и корректирование - Кашкарова И.А.

Технический редактор - Кашкарова И.А.

Гарнитура Times New Roman

ISBN 978-5-6049137-0-3

ISBN 978-5-6049137-0-3



МОСКВА - 2022