

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ РОО «ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО» / PROCEEDING OF SESSIONS OF PETERSBURG ONCOLOGY SCIENTIFIC SOCIETY

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ РОО
«ПЕТЕРБУРГСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА»
№ 526 от 22.04.2025 г.

PROCEEDING OF SESSIONS
OF PETERSBURG ONCOLOGY SCIENTIFIC SOCIETY
№ 526 22.04.2025

На заседании присутствовали члены правления РОО «Петербургское онкологическое научное общество»:

1. Президент РОО «Петербургское онкологическое научное общество» д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ *Орлова Рашида Вахидовна*
2. Д.м.н., профессор, член-корр. РАН *Беляев Алексей Михайлович*
3. Д.м.н., профессор *Топузов Эльдар Эскендерович*
4. Д.м.н., профессор *Семиглазова Татьяна Юрьевна*
5. К.м.н. *Комаров Юрий Игоревич*
6. К.м.н. *Брянцева Жанна Викторовна*

ДОКЛАД

АНАЛИЗ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАМКАХ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

*Малек Анастасия Валерьевна, к.м.н., зав. научной лаборатории субклеточных технологий
«НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»*

Рак шейки матки является актуальной социальной проблемой, так как входит в число онкологических нозологий, лидирующих по показателям заболеваемости и смертностью. Длительный период персистенции или прогрессии дисплазии цервикального эпителия всегда предшествует развитию рака шейки матки, что дает возможность применения технологий ранней диагностики и профилактики этого заболевания. В настоящее время такие технологии активно развиваются и постепенно находят применение в клинической практике. В частности, методы анализа ряда эпигенетических факторов находятся на разных этапах разработки. Целью доклада был обзор существующих решений и презентация технологии анализа микроРНК с помощью микро-чиповой ПЦР, которая разрабатывается в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова.

В докладе был представлен обзор эпигенетических факторов, которые могут являться

маркерами развития дисплазии цервикального эпителия: модификация (метилование) геномной ДНК, изменение экспрессии различных классов РНК. Анализ степени метилирования промотерных регионов генов-супрессоров цервикального карциногенеза уже реализован в виде медицинских изделий рядом зарубежных производителей,— в докладе были представлены примеры. Профиль экспрессии матричных РНК изменяется в ходе развития РШМ, и эти изменения могут иметь диагностический потенциал,— были представлены результаты соответствующих исследований. Особый интерес представляют малые некодирующие РНК, анализ этих молекул позволяет дифференцировать начальные этапы цервикальной дисплазии, тяжелые формы и случаи состоявшейся карциномы *in situ*. Метод анализа нескольких маркерных молекул микроРНК был реализован в наборе miR-CERVIX. Набор был произведен минской

компанией ALGIMED-TECHNO, клинические испытания прошли на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. В докладе были представлены результаты этих испытаний и показаны примеры использования данной технологии. В заключение были представлены результаты сравнительного исследования профиля малых РНК в клетках нормального и измененного цервикального эпителия, полученные методом глубокого секвенирования. Эти данные являются фундаментом для разработки новых диагностических решений для более эффективного контроля за предраковыми изменениями цервикального эпителия и активной профилактики РШМ.

Обсуждение и ответы на вопросы

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Благодарю вас, Анастасия Валерьевна. На самом деле очень важно, что мы можем дифференцировать изменения — те, которые прогрессируют в злокачественную опухоль и требуют вмешательства, и те, которые можно наблюдать. Если изменения укладываются в доброкачественные, их можно лечить консервативно. Но если они соответствуют иной морфологической картине, подход, соответственно, должен быть более радикальным. Коллеги, есть ли вопросы?

К.м.н. Брянцева Ж.В.: Добрый день, Анастасия Валерьевна. Подскажите, пожалуйста, используется ли набор miR-CERVIX для скрининга? Насколько он заменяет предшествующую диагностику и каковы его преимущества с финансовой точки зрения?

К.м.н. Малек А.В.: Стоимость теста в значительной степени зависит от масштаба производства. В настоящий момент один из производителей проводит регулярные исследования с целью валидации теста в качестве скрининга. Мы надеемся, что в ближайшее время стоимость удастся снизить, а производственные циклы — стабилизировать. Это позволит более широко внедрить данный тест в практику.

Д.м.н., профессор Семиглазова Т.Ю.: Уважаемая Анастасия Валерьевна, вы упомянули, что исследование было недавно внесено в проект номенклатуры медицинских услуг. Какие шаги планируются дальше?

К.м.н. Малек А.В.: Следующий шаг — внесение в клинические рекомендации, но для этого нужно закончить это исследование, про которые я говорю, чтобы эти рекомендации сформулировать внятно и доказательно.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Может ли анализ микроРНК с помощью микро-чипо-

вой ПЦР определить степень дисплазии и быть предсказательным методом в отношении высокой вероятности возникновения рака шейки матки? Сегодня для этого мы используем данные осмотра, наличие патогенных типов ВПЧ и степень дисплазии. Что к этим данным дает информация полученная с использованием микроРНК?

К.м.н. Малек А.В.: Нет, это уже второй вопрос, перейдет или нет. Сначала это просто, оценка состояния вот этих измененных клеток.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Какой материал необходим для проведения этой методики?

К.м.н. Малек А.В.: Можно работать и со стеклами, и с пробиркой для жидкостной цитологии. То есть этот анализ можно провести дополнительно из того же материала после того, как сделали цитологическое исследование.

Проф., член-корр РАН Беляев А.М.: Здравствуйте, Анастасия Валерьевна. Хотел бы отметить, что методика, безусловно, интересная, но на данном этапе она представляется нам избыточно академичной. Хотелось бы больше ориентированности на практическую медицину. Насколько она доступна для широкой клинической практики?

К.м.н. Малек А.В.: Что касается практического применения, то методика была разработана в Белоруссии и активно там используется. Сейчас производство данных систем развернуто в Москве, и, насколько мне известно, данная методика зарегистрирована для клинического использования.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Мне кажется, как раз наоборот, очень хорошо, когда наука активно входит в практику. Насколько доступна может быть данная методика для жителей города Санкт-Петербурга?

К.м.н. Малек А.В.: В принципе эту методику можно делать в любом месте. Любая лаборатория может приобрести набор и делать данное исследование.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Любая лаборатория — это цитологическая?

К.м.н. Малек А.В.: Это можно сделать там, где стоит прибор для ПЦР-исследования.

Проф., член-корр РАН Беляев А.М.: Какая ориентировочная стоимость исследования?

К.м.н. Малек А.В.: На текущий момент набор miR-CERVIX на 12 пациентов стоит около 30 тысяч рублей. То есть ориентировочно 2–2,5 тысячи рублей на одного пациента.

Проф., член-корр РАН Беляев А.М.: Я также слышал, что подобные тесты разрабаты-

ваются для опухолей других локализаций. Можете рассказать подробнее?

К.м.н. Малек А.В.: Да, метод может быть использован для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы. Кроме того, выполняется дифференциальная диагностика между анапластическими состояниями и хроническим воспалением желудка. Также эта диагностика может быть очень информативна при оценке новообразований поджелудочной железы.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Мы сейчас в онкологии ориентируемся только на гистологическое заключение, но, порой, большая проблема получить достаточное количество

материала для данного исследования. Иногда бывает распад опухолей, и хирурги пытаются сделать биопсию, но в результате получаем неполноценный материал. Безусловно легче получить цитологический материал, и данная методика позволит с высокой чувствительностью провести дифференциальную диагностику опухолей при вышеуказанных локализациях.

Профессор, член-корр. РАН Беляев А.М.: Если есть специалисты, которые интересуются данной методикой, пожалуйста обращайтесь к Анастасии Валерьевне. Перед онкологическим сообществом я призываю к научному сотрудничеству.

ДОКЛАД

МЕСТО РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА. ВОЗМОЖНОСТИ В ПРАКТИКЕ

Катаев Никита Андреевич, врач-радиотерапевт; Громова Елена Анатольевна, Медицинский институт им. Березина Сергея (МИБС)

Радионуклидная терапия (РНТ) представляет собой метод лечения, основанный на использовании радиоактивных изотопов, которые избирательно накапливаются в патологических тканях и разрушают их за счет ионизирующего излучения. Основными компонентами РНТ являются изотоп, метка и мишень, что обеспечивает точное воздействие на опухолевые клетки.

Среди ключевых препаратов РНТ выделяют Iodine-131, применяемый при раке щитовидной железы; Lutetium-177 (DOTATATE) — для лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) и Lutetium-177 (PSMA) — для метастатического рака предстательной железы (РПЖ); Radium-223, используемый при костных метастазах РПЖ; а также Samarium-153 и Strontium-89 в паллиативной помощи для облегчения боли при костных метастазах опухолей других локализаций.

Клинические исследования подтверждают эффективность РНТ. Например, VISION trial продемонстрировал увеличение выживаемости у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ при применении Lu-177-PSMA. Исследования NETTER-1 и NETTER-2 показали значительное улучшение прогрессирующей выживаемости у пациентов с НЭО благодаря Lu-177-DOTATATE.

Текущие исследования, такие как RADIANT, DORA, PEACE-3 и MEDAL, изучают новые комбинации и показания к применению Radium-223.

Показания к применению РНТ включают использование Lu-177-DOTATATE в качестве терапии 2–3-й линии для высокодифференцированных НЭО, Lu-177-PSMA в качестве терапии последней линии при раке простаты и Radium-223 при костных метастазах рака простаты и других опухолях (off-label).

Однако внедрение РНТ сталкивается с рядом ограничений, включая побочные эффекты, такие как гематологическая токсичность, логистические и финансовые сложности, а также необходимость создания специализированной инфраструктуры и большого количества лицензий и разрешений надзорных органов в сфере использования объектов атомной энергии.

Перспективы РНТ связаны с расширением показаний для новых мишеней, таких как FAP и CD38, а также с разработкой комбинаций с другими методами лечения, включая таргетную терапию и иммунотерапию. В заключение можно сказать, радионуклидная терапия является перспективным направлением в онкологии, особенно для лечения нейроэндокринных опухолей и рака простаты.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Спасибо, Никита Андреевич, за доклад. Скажите, какова доступность метода для онкологических больных? Есть ли тарифы в территориальном фонде обязательного медицинского страхования г. Санкт-Петербурга (ТФОМС)? Есть ли оплата метода в рамках квот высокотехнологической медицинской помощи (ВТМП)? Как выполняется маршрутизация?

Катаев Н.А.: С радием, с костно-направленной терапией все достаточно просто. Есть в клинических рекомендациях Минздрава России и есть тариф в рамках ТФОМС. С использованием лютеция есть некоторая проблема, так как сейчас нет в клинических рекомендациях МЗ РФ указания по использованию этого изотопа при лечении рака предстательной железы и нейроэндокринных опухолей. В связи с этим квот ВТМП и тарифов ТФОМС на такое лечение пока не существует. К сожалению, радиоизотопное лечение с использованием лютеция возможно только за счет добровольного медицинского страхования (ДМС) и личных средств граждан.

Профессор, член-корр. РАН Беляев А.М.: Сколько стоит один цикл?

Катаев Н.А.: Около 500 000 руб. Необходимо 4 введения. Получается 2 млн рублей.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: 500 000 руб. — это вместе с обследованием или только один препарат в день?

Катаев Н.А.: Мы проводим ПЭТ/КТ в рамках ОМС, это отбор пациентов. Лютеций заказывается за две недели. Он составляет большую часть из этой суммы.

Профессор, член-корр. РАН Беляев А.М.: Лютеций вы производите сами или используете циклотрон других учреждений страны?

Катаев Н.А.: Мы делаем препарат сами. Мы получаем соль лютеция, из которого уже наши радиохимики синтезируют готовый препарат. Возможно использовать и зарубежный аналог. Однако, из-за его синтеза в Великобритании, логистическая цепочка становится несколько длиннее, и стоимость колоссально возрастает. И поэтому мы стремимся минимизировать финансовую нагрузку на пациента, стремимся сделать это лечение более доступным. Фактически сейчас мы имеем, наверное, самые низкие цены в мире.

Проф., член-корр РАН Беляев А.М.: Вы показали актиний 225, он же идет следом за лютецием? Вы его тоже применяете? Вы

сказали четыре введения лютеция, потом актиний 225 или не всегда?

Катаев Н.А.: Актиний — это изотоп, к которому мы пока, не готовы. Основная проблема актиния в том, что он имеет высокую линейную энергию передачи. Основная проблема актиния — это, конечно, лабораторный анализ того, что получилось с лаборатории, то, что сварили нам радиохимики, потому что он сам себя радиолитизирует. Это основная сложность. Мы сейчас его не применяем. По нему гораздо слабее доказательная база, плюс — это должен быть пациент, который уже получил лютеций полностью и способен получить следующую терапию. Это очень редкая клиническая ситуация. То есть таких пациентов будет еще меньше, чем пациентов, которые могут получить лютеций.

К.м.н. Брянцева Ж.В.: У меня очень практический вопрос. Есть ли у вас на сегодняшний день опыт лечения метастатического медуллярного рака щитовидной железы?

Катаев Н.А.: Это был на самом деле один из наших первых пациентов. Сейчас у нас запланирован на следующую неделю третий цикл проведения терапии. Мы видели после первого цикла феномен «вспышки», связанный с воспалением в опухолевом очаге. Метод переносится без побочных эффектов. Оценка лечебного эффекта будет произведена после 3-го цикла.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Какая это линия лечения?

Катаев Н.А.: Фактически пятая. Этот метод лечения был предпринят в связи с исчерпаемостью стандартов системной противоопухолевой терапии.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Онкологическое общество должно знать о возможностях такого метода лечения, пусть пока и в рамках платных услуг. К сожалению, пока метод не будет включен в систему ОМС или ВТМП, он не будет широко использоваться в практике.

Проф., член-корр РАН Беляев А.М.: Дело в том, что на втором этапе Федерального проекта МЗ РФ «Борьба с онкологическими заболеваниями» ядерная медицина стоит отдельным компонентом противоопухолевого лечения. Россия находится в тройке стран-лидеров, синтезирующих радиоизотопы. Соответственно, у нас большие перспективы и, наверное, в рамках 2025–2030 года, этот метод может быть включен тарифы ОМС. И то, что сейчас уже есть центры, где эти компетенции имеются, говорит о том, что мы движемся в правильном направлении.

ДЕМОНСТРАЦИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ ПЕМБРОЛИЗУМАБ + ЛЕНВАТИНИБ У ПАЦИЕНТА С АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.С.Джелялов, И.В.Слепцов, Р.А.Черников, Н.И.Тимофеева, А.М.Белоусов

Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Россия, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154

Цель демонстрации: показать возможности иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + ленватиниб в лечении пациентов с анапластическим раком щитовидной железы.

Анапластический рак щитовидной железы — редкий гистологический подтип злокачественных опухолей щитовидной железы с ограниченными лечебными опциями и крайне агрессивным течением. В докладе представлен случай успешного применения иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + ленватиниб у пациента с BRAF-положительным анапластическим раком щитовидной железы с первичной резистентностью к анти-BRAF/MEK таргетной терапии.

Пациентка Ч., 50 лет, длительное время наблюдалась у эндокринолога по месту жительства. В динамике рост опухоли на шее. Выполнена ТАБ от 01/2024, по цитограмме: коллоидный зоб. В августе 2024 года — продолженный рост опухоли. Обратилась в онкологический диспансер по месту жительства. В сентябре 2024 года выполнена резекция левой доли щитовидной железы. По результатам гистологического исследования обнаружен анапластический рак щитовидной железы.

Обратилась в Клинику СПбГУ. Выполнен пересмотр гистологического исследования, проведено иммуногистохимическое исследование: анапластическая карцинома щитовидной железы, эпителиоидно-клеточный вариант, на фоне папиллярной карциномы щитовидной железы. Проведен этап обследования:

— Компьютерная томография с внутривенным контрастированием головного мозга, шеи, органов грудной клетки, органов брюшной полости: патологическое образование левой доли щитовидной железы, общими размерами 5,0×5,0×9,0 см, преимущественно вдоль левой боковой поверхности трахеи, опускается в верхний отдел средостения на 1,0 см ниже грудинно-ключичного сочленения. Левая яремная вена деформирована, «распластана» по поверхности образования. Левая общая сон-

ная артерия на уровне проксимального отдела прилежит к образованию. Верхние яремные лимфатические узлы слева до 13 мм, средние яремные до 10 мм. Нижний отдел левой кивательной мышцы не отделяется от образования, с признаками инфильтрации. В S3 верхней доли правого легкого очаг 5 мм в диаметре.

— Молекулярно-генетическое исследование: при исследовании полученного образца ДНК выявлена мутация в кодоне 600 гена BRAF по типу V600K. CPS>5 (TPS=70%, IC 5%). NTRK-negative. ALK-negative. RET (fusion) — negative. MSS.

— Эзофагогастродуоденоскопия: данных за инвазию извне не получено.

— Видеотрахеобронхоскопия: нарушение подвижности левой голосовой складки. Незначительное сдавление извне верхней трети трахеи без признаков инвазии.

По результатам обследования поставлен диагноз: Анапластический рак щитовидной железы cT4aN1aM1 (PUL), IVC, BRAF V600K mut.

С 11.10.2024 по 30.10.2024 — проводилась таргетная терапия по схеме дабрафениб + траметиниб. В динамике — рост опухоли на шее.

По данным контрольной компьютерной томографии: патологическое образование левой доли щитовидной железы диффузно неоднородной структуры, увеличилось в размерах до 76,5×65×61 мм (ранее размерами 50×50×70 мм). Патологическое образование достигает кожи слева от средней линии, с формированием дополнительного узла размерами 24×12 мм. В структуре переднего отдела кивательной мышцы отдельный гипervasкулярный узел увеличился от 11 мм до 20×20 мм. Слева средние яремные лимфатические узлы гипervasкулярные, размерами 12,7×8,6 мм — вен фаза срез 159 (ранее 12,5×7,6 мм). Нижние яремные узлы гипervasкулярные — 8×7,5 мм срез 219 (ранее 9×5,5 мм).

С 31.10.2024 — начата иммунотаргетная терапия по схеме пембролизумаб + ленватиниб. Оценена динамика опухоли:

КТ в январе 2025 года: общие размеры образования 28×22,7×55 мм (ранее 76,5×65×61). Очаги в легких: в S6 правого легкого — 3 мм (ранее — 7,4 мм), в S3 правого легкого — 3,5 мм (ранее — 8,7 мм).

В январе 2025 года выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия с иссечением возвратного гортанного нерва справа, расширенная центральная шейная лимфаденэктомия (R0). По результатам послеоперационного гистологического исследования: гистологическая картина и иммунофенотип полного регресса опухоли.

В послеоперационном режиме терапия продолжена в прежнем объеме.

Консультация радиотерапевта: принято решение воздержаться от проведения лучевой терапии с учетом полного регресса опухоли. Профиль токсичности: подъем АД до 250/110 мм рт.ст. Коррекция: подбор оптимальной дозы (снижена до 10 мг в сутки); инициирование антигипертензивной терапии (в анамнезе отсутствует гипертоническая болезнь, приема антигипертензивной терапии не было).

Выводы:

1) экстраполяция данных о молекулярно-направленной терапии из других локализаций — шанс для пациентов с редкими и агрессивными опухолями. Но, к сожалению, без гарантии успеха;

2) своевременная коррекция побочных эффектов и подбор оптимальной дозы препарата позволяют продолжить эффективное лечение;

3) улучшение прогноза при редких и агрессивных опухолях возможно благодаря концентрации пациентов в специализированных высокопоточковых центрах и включению их в клинические исследования.

Обсуждение и ответы на вопросы

Д.м.н., профессор Топузов Э.Э.: Спасибо за интересное сообщение и успешное лечение пациентки. Где проводилось гистологическое исследование новообразования щитовидной железы?

Джемялов Э.С.: По месту жительства, в городе Тамбове, где в сентябре 2024 года

была выполнена резекция левой доли щитовидной железы. И по результату гистологического исследования обнаружен анапластический рак щитовидной железы. Данные гистологического исследования были подтверждены при пересмотре в нашей клинике.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: В презентации хотелось бы видеть гистологическую картину полного регресса рецидива опухоли щитовидной железы на фоне проведенного лечения с последующей левосторонней гемитиреоидэктомии. На заседаниях нашего Общества часто присутствуют патоморфологи, хотелось бы послушать их комментарии на счет гистологических критериев оценки полного патоморфоза опухоли щитовидной железы. Учитывая отсутствие таргетных очагов в легких, как долго планируется проведение иммунотаргетной терапии?

Джемялов Э.С.: Иммуноterapia планируется до двух лет с продолжением таргетной терапии левватинибом до прогрессирования заболевания.

Д.м.н., профессор Орлова Р.В.: Были ли до лечения верифицированы очаги в легких?

Джемялов Э.С.: Нет, не верифицированы, но определялся их регресс на фоне проводимой противоопухолевой терапии по компьютерной томографии, что является косвенным доказательством, что очаги в легких были метастатические.

Д.м.н., профессор Семиглазова Т.Ю.: И к вопросу переносимости левватиниба. Скажите, пожалуйста, декомпенсация артериальной гипертензии на фоне таргетной терапии могло ограничить использование левватиниба, вплоть до его отмены?

Джемялов Э.С.: Повышение артериального давления (АД) в тех рамках, которые были у пациентки, являются поводом для того, чтобы лечение прекратить. Однако до противоопухолевого лечения у нее не было подъемов АД, и она не получала антигипертензивную терапию. В связи с этим мы предприняли попытку компенсации за счет использования антигипертензивной терапии и снижения дозы левватиниба, что привело к нормализации АД и возможности продолжения противоопухолевого лечения.