Возможности адоптивной иммунотерапии при хирургических осложнениях в онкологии

Глухарева А.Е., Афонин Г.В., Гривцова Л.Ю., Колобаев И.В.

Самара 2026

Актуальность проблемы

- Основным методом лечения больных со злокачественными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта остается хирургическое лечение

- Наиболее ответственным этапом хирургического вмешательства является формирование пищеводно-кишечного или пищеводно-желудочного анастомоза.
- Несмотря на совершенствование подходов к хирургическому лечению, частота осложнений колеблется от 20 до 80% (*Inoue J, Ono R, Makiura D, et al. Prevention of postoperative pulmonary complications through intensive preoperative respiratory rehabilitation in patients with esophageal cancer. Dis Esophagus 2013; 26:68*).
- Летальность составляет от 4-9% (Schieman C, Wigle DA, Deschamps C, et al. Patterns of operative mortality following esophagectomy. Dis Esophagus 2012; 25:645.)

- Несостоятельность пищеводного анастомоза диагностируется от 5 до 22% (Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, et al. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrostomy for esophageal carcinoma. Ann Thorac Surg 2001; 72:1918).

- На сегодняшний день отсутствует единое мнение в отношении лечебной тактики при возникновение осложнений, в том числе и несостоятельности анастомоза

Опыт НМИЦ радиологии 2016 – 2024 гг.
Рак грудного отдела пищевода и КЭР (Siewert I и II)
n=694

Тип операции	n, %	Несостоятельность
Ivor Lewis	**421 (62%)**	**8,0%**
McKeown	**134 (15,7%)**	**10,4%**
Osawa-Garlock	**89 (14,8%)**	**4,5%**
Пластика толстой кишкой	**17 (2,3%)**	**11,7%**
Пластика тонкой кишкой	**4 (0,5%)**	**0**
Без пластики	**29 (4,7%)**	**0**
Всего	**694**	**57 (8,2%)**

Летальность при несостоятельности пищеводного анастомоза составила 21% (12 пациентов), причем все случаи были обусловлены септическим шоком и развитием полиорганной недостаточности.

Классификация несостоятельности швов пищеводного анастомоза по ECCG ((Esophagectomy Complications Consensus Group, ECCG), 2015 год

Типы по ECCG	Несостоятельность швов анастомоза	Некроз трансплантата
Тип I	Не требует изменения тактики лечения или купируется консервативно (коррекция диеты)	Очаговый некроз, выявленный при эндоскопии
Тип II	Требует интервенционного вмешательства (дренирование, стентирование, пункционное дренирование раны)	Очаговый некроз при эндоскопии, не связанный с утечкой, но требующий интервенционного/хирургического лечения без резекции пищевода
Тип III	Требует хирургического лечения	Распространённый некроз, требующий разобщения анастомоза, резекции трансплантата и наложения стомы

Опыт НМИЦ радиологии 2016 – 2024 гг.
Рак грудного отдела пищевода и КЭР (Siewert I и II)
n=694

Ранние несостоятельности (развившиеся в течение 72 часов после операции) были выявлены у 5 пациентов:

- в 3 случаях выполнены повторные операции
- в 2 случае применена внутрипросветная установка системы для VAC-терапии

Поздние несостоятельности (диагностированные позднее 72 часов) наблюдались у 52 пациентов :

- Тип I (16 случаев): успешное купирование консервативными методами, включая открытое ведение шейной раны
- Тип II (18 случаев): у 11 пациентов проведена VAC-терапия с установкой назоеюнального зонда для энтерального питания, у 3 пациентов установлены самораспрaвляющиеся металлические стенты, 4 пациента потребовали активной хирургической санации шейной раны с установкой питающего зонда
- Тип III (18 случаев): у 7 пациентов отмечены признаки септического состояния. В данной подгруппе 6 пациентам выполнена резекция/экстирпация желудочного трансплантата, у 6 применена VAC-терапия в сочетании с торакоскопической санацией плевральной полости и формированием еюностомы.

Факторы риска несостоятельности анастомоза

Особенности пациента

- возраст ≥ 65 лет
- гемоглобин ≤ 80 г/л
- гипоальбуминемия (< 30 г/л)
- сахарный диабет 2 типа
- ожирение
- длительный прием кортикостероидов
- курение, нарушение легочной функции (ОФВ1 < 70%), ХОБЛ
- нутритивная недостаточность (кахексия, саркопения)

Интраоперационные факторы

- длительность операции более 300 мин
- объем кровопотери более 500 мл
- травма желудочного трансплантата
- натяжение анастомоза
- локализация анастомоза
- опыт хирургической бригады

Другие факторы

- неоадъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ)
- нарушение сроков операции после нХЛТ
- формирование гастростомы по большой кривизне
- комбинированные вмешательства

НМИЦ, 2024

Принципы ведения больных с осложнениями после хирургического лечения

1. **Адекватное дренирование зоны несостоятельности**

2. **Обеспечение энтерального питания в обход зоны несостоятельности**
   - → Формирование энтеростомы
   - → Установка назоеюнального зонда дистальнее анастомоза

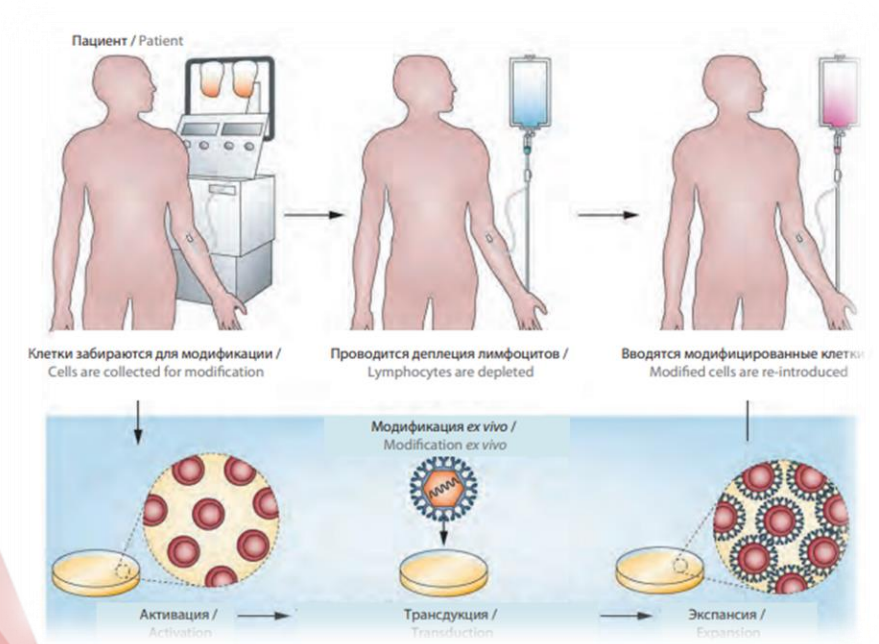
3. **Декомпрессия зоны несостоятельности (установка зонда для декомпрессии с целью эвакуации содержимого)**

   (требуется не всегда, главным образом при несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, при стентировании не нужно)

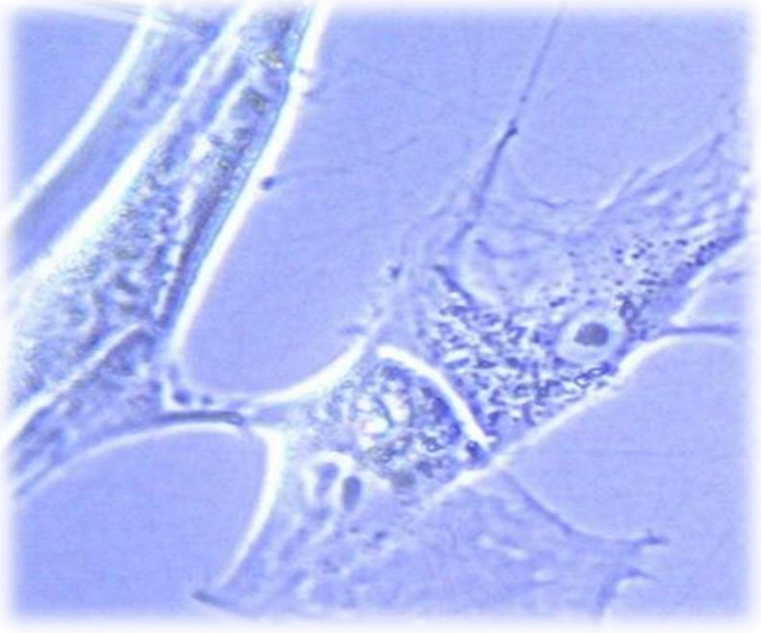
4. **Сопроводительная терапия**
   - → Массивная антибактериальная терапия (карбопенемы, ванкомицин)
   - → Иммуностимуляторы, витамины, анаболики
   - → Детоксикационная терапия, коррекция белковой недостаточности и водно-электролитных нарушения

Методики сопроводительной терапии

- Адоптивная иммунотерапия
- Противовоспалительный эффект



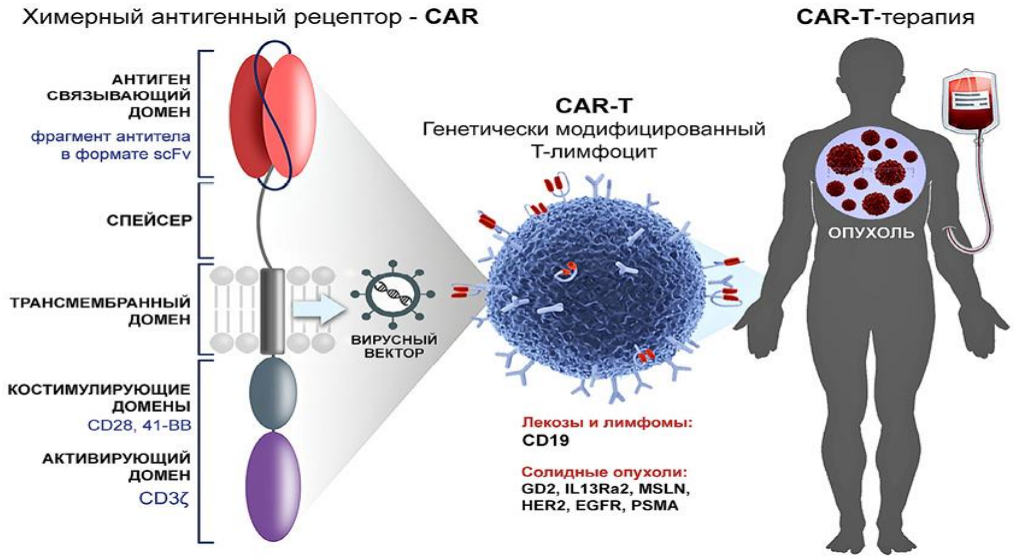
- Клеточная терапия с применением стволовых мезенхимальных клеток
- Регенеративный эффект



Адоптивная иммунотерапия (АИТ)- клеточная терапия *in vitro* активированными лимфоцитами

Т-клетки, NK/T-клетки,
NK-клетки

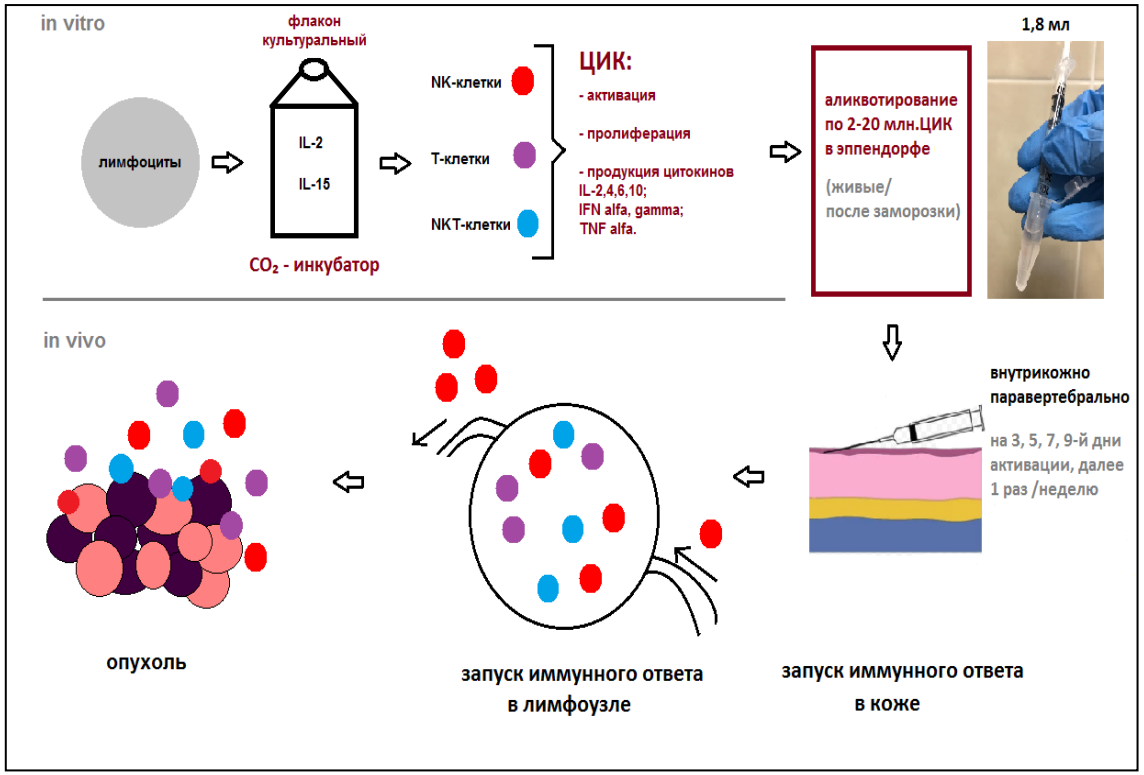
Специфическая адоптивная ИТ – клетки больного получают готовую АГ-специфическую информацию от клеток донора – перенос реакции гиперчувствительности замедленного типа – стимуляция иммуногенности и усиление антитело-зависимой цитотоксичности – разрушение клеток опухоли



Адоптивная иммунотерапия.Методология.

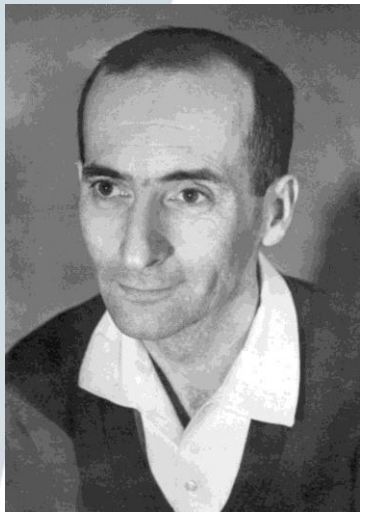
- **Аутологичные/донорские лимфоциты** активируются цитокинами
- наращиваются in vivo и вводятся **малыми дозами** в количестве 2-20 млн клеток (однократная доза) вводится пациенту паравертебрально внутрикожно в 2-4 точки.

- **Лечение курсовое. 1 Курс лечения 5-7 дней. Повторяется исходя из особенностей конкретного больного**
- **Эффективны в качестве иммунореабилирующего средства пред расширенными операциями и между курсами химиотерапии**
- **Обладают противоопухолевым эффектом**



- С 2013 года – аутологичные in vitro цитокин-активированные лимфоциты в сочетании с адоптивной стимулирующей иммунотерапией
- С 2018 года – аллогенные (донорские) цитокин-активированные лимфоциты в сочетании с адоптивной стимулирующей иммунотерапией

II. Mesenchymal stromal / stem cells isolation, ChARACTERIZATION and use in medicine

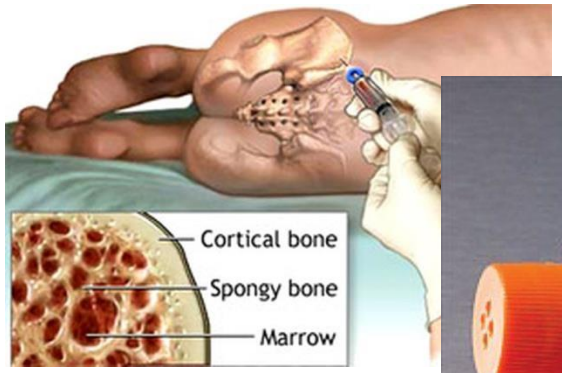


Alexander Friedestein, 1968

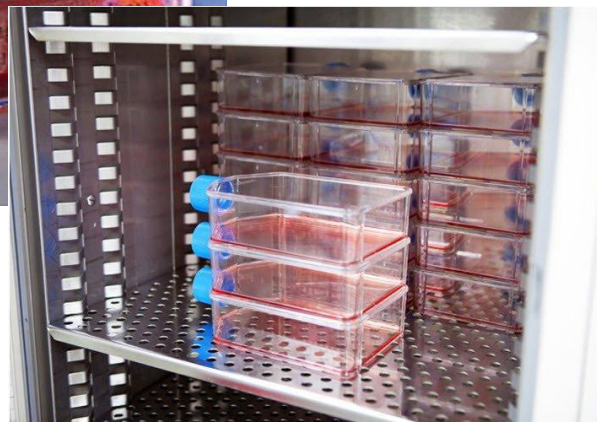


Anatoliy Konoplyannikov, 1984

Bone marrow stromal cells









stem cells
radiobiology
MSCs

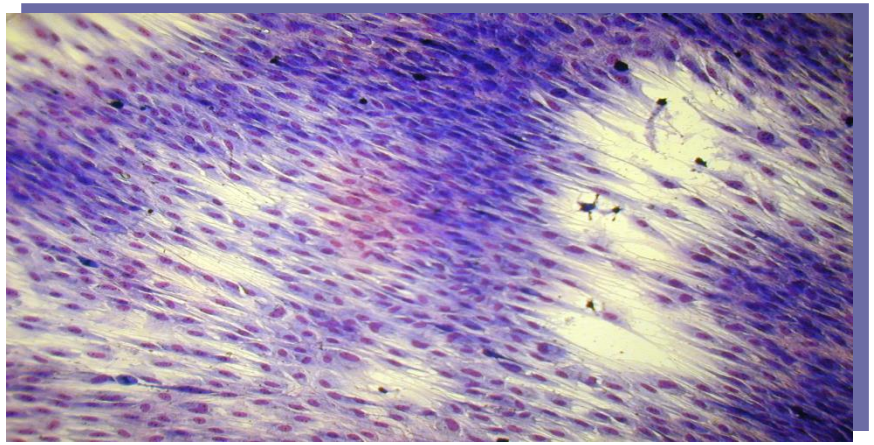
МРНЦ им. А.Ф. Цыба
Банк первичных культур-
30 образцов MSC (ауто,, алло)

Мезенхимальные стромальные клетки- идеальный объект регенеративной медицины

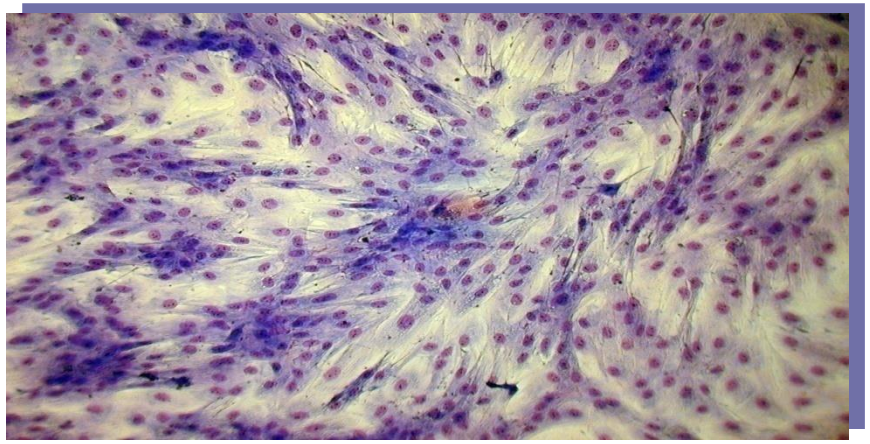
- Присутствуют во всех органах и тканях
- Могут быть идентифицированы по специфическому фенотипу
- Нет экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости
- Способны к практически неограниченной дифференцировке и многократному делению
- Частота обнаружения у взрослых 1: 300000, у младенцев 1:10000

Клеточная терапия

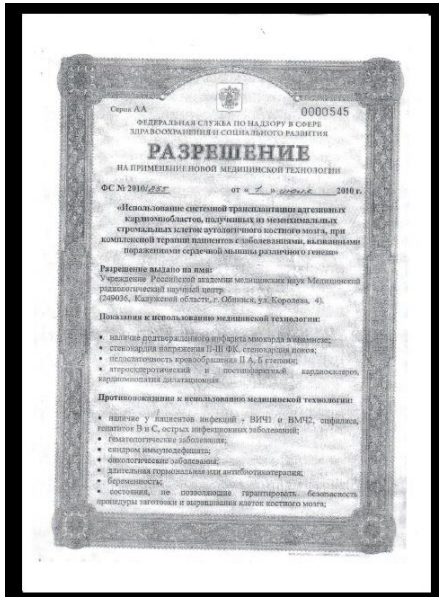
В МРНЦ им.А.Ф. Цыба разработан метод получения стабильных культур мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и кардиомиобластов (КМ) из клеток костного мозга пациента.



КУЛЬТУРА МЕЗИНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА



КУЛЬТУРА КАРДИОМИОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА



Серия АА 0000545

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/257 от «7» октября 2010 г.

«Использование системной трансплантации аутологичных кардиомиобластов, полученных из мезенхимальных стромальных клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии пациентов с заболеваниями, вызванными поражением сердечной мышцы различного генеза»

Разрешение выдано на имя:

Учреждение Российской академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр

(249036, Калужской области, г. Обнинск, ул. Королева, 4).

Показания к использованию медицинской технологии:

- наличие подтвержденного инфаркта миокарда в анамнезе;
- стенокардия напряжения I-III ФК стенокардии покоя;
- недостаточность кровообращения II А, Б степени;
- атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатия дилатационная

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- наличие у пациентов инфекций с ВИЧ и ВМЧ, сифилиса, гепатитов В и С, острых инфекционных заболеваний;
- гематологические заболевания;
- синдром иммунодефицита;
- онкологические заболевания;
- длительная гормональная или антибиотикотерапия;
- беременность;
- состояния, не позволяющие гарантировать безопасность процедуры заготовки и выращивания клеток костного мозга;

Системный путь введения (ишемии различного генеза- использование аутологичных МСК и аллогенных МСК). Показана безопасность и эффективность при ишемиях различного генеза и воспалительных процессах ЖКТ

Путь введения локальный посредством подведения клеточного продукта с применением эндоскопических методов

Применение адоптивной и клеточной иммунотерапии и при хирургическом осложнении (опыт МРНЦ им.А.Ф.Цыба). Клиничаский случай

- Пациент Н.,

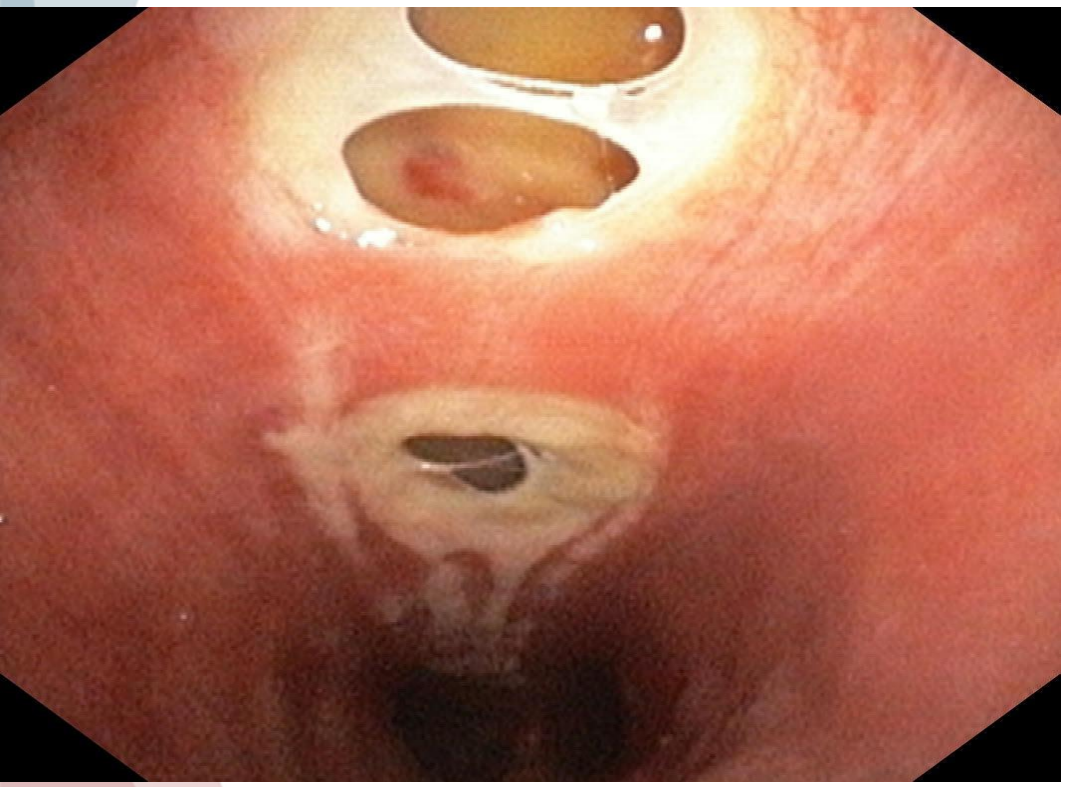
Диагноз:

- Основной: Рак верхней трети пищевода усT1bN0M0. Химиолучевая терапия: курс конформной дистанционной лучевой терапии, СОД 60 Гр + 4 курса ПХТ по схеме паклитаксел 50 мг/м.кв. + карбоплатин AUC2 (21.02-13.04.2022г.).

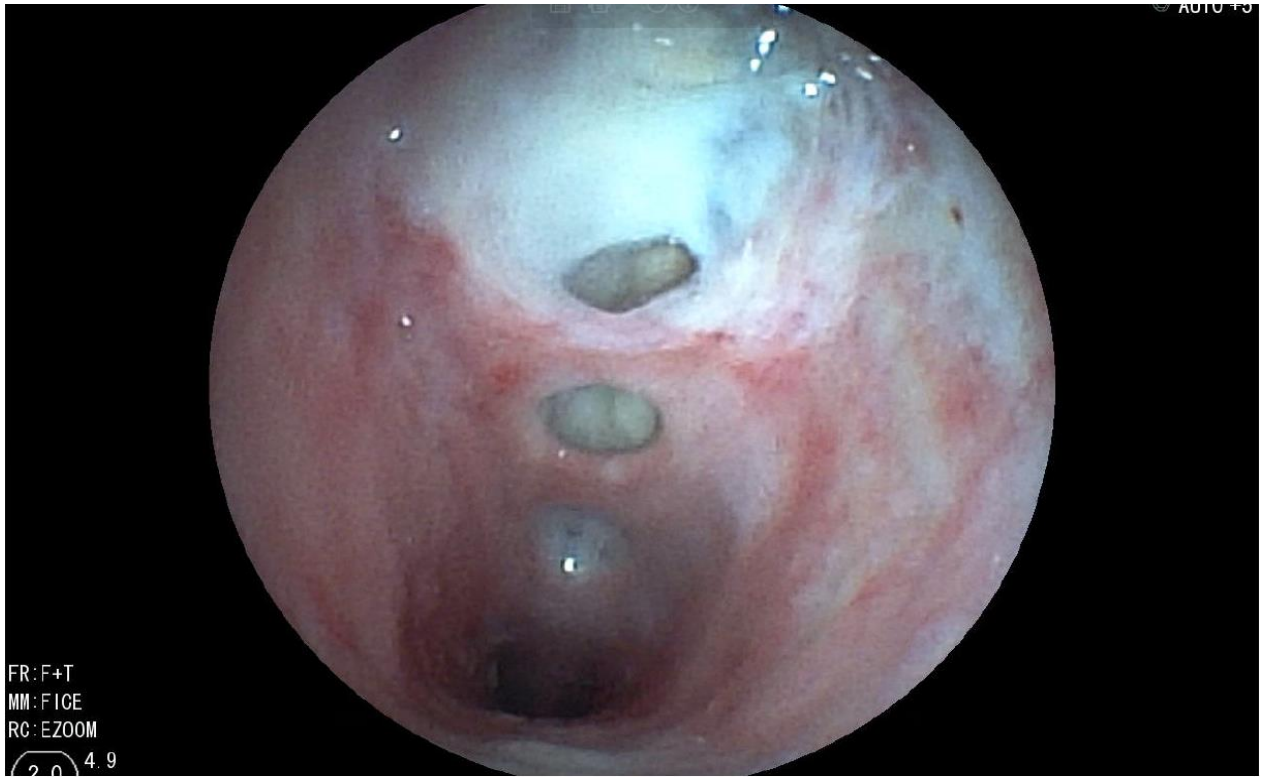
Осложнение:

- Пищеводно-медиастинальный свищ. Некроз стенки шейно-грудного отдела пищевода. Флегмона забрюшинного пространства. Сепсис.

Осложнение: Трахео-медиастинальный свищи. Полуциркулярный некроз средней трети трахеи. Гнойный медиастинит. ДН 2-3 ст.



03.02.2023



14.02.2023

Пролечено 5 пациентов с положительной динамикой без побочных эффектов

Заключение

- Применение иммунологического комплексного метода в качестве дополнительного метода сопроводительной терапии при лечения хирургических осложнений возможна
- Полученный клинический опыт позволяет использовать адоптивную иммунотерапию в комбинированном лечении осложнений хирургии пищевода
- Для широкого клинического применения необходим набор большего объема клинических данных

Благодарю за внимание