

УДК 616.381-006.04-079:57.083.3

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-45-56>

ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹К.Е.Наталенко*, ²А.А.Коркина¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО) — очень редкая и агрессивная злокачественная опухоль брюшной полости, впервые описанная в 1989 г. [1]. Заболеваемость ДМКО составляет примерно 0,2 случая на 1 000 000 населения [2]. ДМКО обычно встречается у подростков и молодых мужчин. ДМКО характеризуется высокой агрессивностью и, несмотря на комплексное лечение, прогноз при данном заболевании остается крайне неблагоприятным. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет от 4 до 21 месяца, общая выживаемость (ОВ) находится в пределах 17 до 60 месяцев, а порог 5-летней выживаемости преодолевают лишь 10–20% больных ДМКО [3]. В настоящий момент не существует протоколов лечения ДМКО в связи с редкостью нозологии. В данной статье мы представляем клинический случай лечения пациента с ДМКО с множественными метастазами по брюшине, получавшего лечение по схеме VAC-IE, с максимальным эффектом лечения в виде частичного регресса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, саркома, онкология

*Для корреспонденции: Наталенко Кирилл Евгеньевич, e-mail: natalenko.kirill@gmail.com.

Для цитирования: Наталенко К.Е., Коркина А.А. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль: клинический случай и обзор литературы // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 1. С. 45–56, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-45-56>.

© К.Е.Наталенко, А.А.Коркина, 2024 г.

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

¹Kirill E. Natalenko*, ²Alisa A. Korkina¹City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Annotation

Desmoplastic small round cell tumour (DSRCT) is a very rare and aggressive malignant tumour first described in 1989 [1]. The incidence of DSRCT is approximately 0.2 cases per 1,000,000 population [2]. DSRCT usually occurs in adolescents and young males. DSRCT is characterised by high aggressiveness and despite comprehensive treatment, the prognosis in this disease remains extremely poor. Median progression-free survival (PFS) ranges from 4 to 21 months, overall survival (OS) ranges from 17 to 60 months, and only 10–20% of DSRCT patients cross the 5-year survival threshold [3]. Currently, there are no treatment protocols for DSRCT due to the rarity of the nosology. In this article, we present a clinical case of a patient with DSRCT with multiple peritoneal metastases treated with the VAC-IE regimen with a maximum treatment effect of partial regression.

KEYWORDS: desmoplastic small round cell tumour, sarcoma, oncology

*For correspondence: Natalenko Kirill Evgenyevich, e-mail: natalenko.kirill@gmail.com.

For citation: Natalenko K.E., Korkina A.A. Desmoplastic small round cell tumor: clinical case and literature review // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 45–56, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-45-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО) — крайне редкий и агрес-

сивный тип сарком, чаще всего встречающийся у подростков и молодых взрослых, характеризующийся поражением преимущественно

серозных оболочек брюшной полости. Впервые десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли описаны Джеральдом и Розаем в 1989 г. [1].

Современное лечение заболевания включает в себя сочетание химиотерапии и таргетной терапии, лучевой терапии и хирургии. Несмотря на достижения в области мультимодальной терапии, исход заболевания остается неудовлетворительным, поскольку у большинства пациентов развивается высокий процент рецидивов заболевания. В связи с неутешительной выживаемостью ДМКО остро ощущается потребность в более эффективных и инновационных методах лечения. В данном обзоре обобщены современные знания о возможных механизмах, клинических проявлениях, диагностике, лечении и прогнозе ДМКО, представлены методы лечения.

Морфологические особенности десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли

Микроскопически ДМКО представляет собой скопление гнезд из недифференцированных круглых клеток, окруженных плотной стромой. Характерны многочисленные

что ДМКО имеет разнообразный иммунофенотипический профиль, и даже такие «классические» иммуногистохимические маркеры данной опухоли, как десмин и цитокератин, могут не экспрессироваться (табл. 1) [4].

Молекулярные характеристики десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли

ДМКО характеризуется специфической хромосомной аномалией t(11;22)(p13;q12) [5]. Интересно, что данная транслокация затрагивает два гена, участвующих в развитии отдельных злокачественных новообразований. Это ген EWS, мутация в котором ассоциирована с развитием саркомы Юинга и примитивной нейроэктодермальной опухоли, и ген WT1, участвующий в патогенезе опухоли Вильмса. В результате данной транслокации образуется химерный белок EWS-WT1, который действует как фактор активации транскрипции, регулирующий экспрессию генов многих факторов роста, в частности рецептора тромбоцитарного фактора роста α (PDGFRα) [6]. В норме PDGFRα участвует в регенерации тканей — обеспечивает выработку коллагена в строме, стимулирует неоангиогенез, является хемот-

Таблица 1
Частота встречаемости различных иммуногистохимических маркеров при десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли [4]

Table 1

Frequency of occurrence of various immunohistochemical markers in desmoplastic small round cell tumor [4]

Антитело	Тип окрашивания	Частота экспрессии, %
Десмин	Цитоплазматический, чаще окооядерный, точечный	90
Эпителиальный мембранный антиген	Цитоплазматический и мембранный	90
WT1 к С-терминальному домену	Ядерный	До 90
Панцитокератин	Цитоплазматический	До 90
SAM5.2	Цитоплазматический	80–90
AE1/AE3	Цитоплазматический	70–80
Нейронспецифическая енолаза	Цитоплазматический	75
Хромогранин	Цитоплазматический	<5
Синаптофизин	Цитоплазматический	15
CD56	Цитоплазматический и мембранный	До 80
S100	Ядерный и цитоплазматический	<10
Гладкомышечный актин	Цитоплазматический	18
Мышечно-специфический актин	Цитоплазматический	15
CD99	Цитоплазматический и мембранный	До 50
INI1	Ядерный	До 100

митозы и зоны некроза как целых островков, так и отдельных клеток. Однако до трети случаев ДМКО имеют широкий спектр морфологических особенностей, что может затруднить постановку диагноза. Важно отметить,

трактантом для фибробластов и эндотелиальных клеток. Гиперэкспрессия PDGFRα, возникающая вследствие деятельности химерного белка EWS-WT1, обуславливает гистологическое строение ДМКО — пролиферацию

стромальных клеток и активный неоангиогенез [7]. Стоит отметить, что EWS транслокация характерна не только для ДМКО, но и для большинства опухолей из семейства саркомы Юинга [8]. Также следует отметить, что в 59% случаев встречается повышенная экспрессия андрогеновых рецепторов в ДМКО, что может быть потенциальной мишенью в лечении и требует дополнительного исследования [9].

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина при ДМКО не имеет характерных симптомов и обусловлена сдавлением органов первичной опухолью. Как правило, на ранних стадиях симптомы заболевания отсутствуют. При прогрессировании заболевания и росте опухоли пациентов могут беспокоить боли в животе, запоры, потеря массы тела. Экстраабдоминальные формы ДМКО встречаются гораздо реже «классиче-

статического поражения печени или органов малого таза, а также при планировании хирургического этапа лечения.

ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ может быть дополнительным методом диагностики для оценки наличия отдаленных метастазов и использоваться в отдельных случаях [14].

Стадирование

Официальной системы стадирования ДМКО не существует. Hayes-Jordan и соавт. из MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, штат Техас) предложили систему стадирования, опирающуюся на показатель PCI (peritoneal cancer index — индекс перитонеального канцероматоза), наличие метастазов в печени и экстраабдоминальное распространение опухолевого процесса (табл. 2), которая используется на данный момент в клинических исследованиях [15].

Таблица 2

Система стадирования десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей

Desmoplastic small round cell tumor staging system			
Стадия	PCI	Метастазы в печени	Экстраабдоминальные метастазы
I	<12	Нет	Нет
II	≥12	Нет	Нет
III	Любой	Да	Нет
IV	Любой	Да или нет	Да

ской» абдоминальной формы и могут давать соответствующие данной локализации симптомы. Описаны интракраниальные формы ДМКО [10], опухоли головы и шеи, слюнных желез [11], средостения [12], тестикулярных и паратестикулярных тканей [13].

В Memorial Sloan Kettering Cancer Center предложена система стратификации по группам риска. Эта система разделяет пациентов с ДМКО на три категории в зависимости от наличия асцита и метастатического поражения печени (табл. 3).

Таблица 3

Система стратификации десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей MSKCC

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) image-based risk stratification system			
Риск	Асцит	Метастазы в печени	Ожидаемая 5-летняя выживаемость (95% CI)
Промежуточный	Нет	Нет	61 (40–76)
Высокий	Наличие асцита или метастазов в печени		16 (6–29)
Очень высокий	Да	Да	8 (1–29)

Опухоль может распространяться по брюшине, а также в отдаленные органы и лимфоузлы, чаще в легкие, печень, костный мозг.

Стандартным методом инструментальной диагностики ДМКО является компьютерная томография. Магнитно-резонансное исследование может быть более информативно для оценки степени распространенности опухолевого процесса, в частности определения мета-

Таким образом, 5-летняя ОВ в группе промежуточного риска достигается в среднем у 61% пациентов, в группе высокого риска — у 16%, а в группе очень высокого риска — у 8%.

Предполагалось, что прогноз будет служить руководством для принятия решений о тактике лечения, но ввиду перекрытия доверительных интервалов для категорий высокого и очень высокого риска и отсутствия внешней

валидации этой системы, ее значимость пока не ясна [16].

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКИХ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ. ХИМИОТЕРАПИЯ

Для пациентов с отсутствием экстраабдоминальных метастазов стандартом является мультимодальный подход к лечению — это использование агрессивной полихимиотерапии, проведение хирургического лечения в объеме полной циторедукции, а также лучевой терапии на всю область брюшной полости и полости малого таза (WAP-RT — whole abdominopelvic radiotherapy) [17].

Принимая во внимание агрессивный рост опухоли, основные руководства по лечению ДМКО рекомендуют начинать лечение с полихимиотерапии [18]. Эффективная схема химиотерапии была показана в исследовании Kushner и соавт., в котором 12 пациентам проводилось лечение по схеме P6 protocol (VAC-IE) — использование алкилирующих агентов (циклофосфамид или ифосфамид), винкристина, доксорубицина, чередующихся с этопозидом и ифосфамидом. При медиане наблюдения 22 месяца медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев. Далее пациентам проводилась циторедуктивная операция и адъювантная лучевая терапия [19]. В другом исследовании Schneer и соавт. продемонстрировали более длительную бессобытийную выживаемость в 29,4 месяца по сравнению с P6 protocol при использовании химиотерапии по схеме VAIA — ифосфамид, винкристин, доксорубицин, актиномицин D [20].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Частой интраоперационной находкой является канцероматоз брюшины, при этом размер имплантатов может варьироваться от 1 мм до 40 см. Выполнение перитонэктомии рекомендовано для достижения полной циторедукции. Целесообразность хирургической резекции следует оценивать после проведения 4–6 циклов неоадъювантной химиотерапии [21]. Полная циторедукция ассоциируется с повышением общей выживаемости. Например, во французском исследовании Nopogé и соавт. показано, что при выполнении полной циторедукции общая выживаемость составила 38 месяцев по сравнению с 21 месяцами в группе пациентов, которым была выполнена неполная циторедукция или вообще не выполнялось хирургическое лечение [22]. Аналогичные результаты отображе-

ны в исследовании от MD Anderson Cancer Center — медиана ОБ составила 31 месяц в группе пациентов с полным удалением опухолевого поражения и всего 13 месяцев при неполном объеме оперативного лечения [23].

Основными кандидатами на хирургическое лечение являются пациенты, у которых отсутствует метастатическое поражение печени и которым технически возможно выполнить полную циторедукцию. Пациенты с синхронными метастазами в печень обычно не рассматриваются для проведения операции, так как их выживаемость после операции сопоставима с результатами при проведении только полихимиотерапии [24].

Лучевая терапия

Консолидирующая лучевая терапия с целью локорегионального контроля в объеме WAP-RT как часть мультимодального лечения ДМКО впервые описана Kushner и соавт. в 1996 г. [19]. В исследовании от Memorial Sloan-Kettering Cancer Center отмечена роль тримодальной терапии — трехлетняя ОБ составила 55% у пациентов, которым были выполнены химиотерапия, операция и лучевая терапия, а у группы пациентов, у которых был пропущен один из данных видов лечения, трехлетняя ОБ составила 27% [21].

WAP-RT в адъювантном режиме проводится в максимально допустимой суммарной дозе в 30 Гр, с бустом или без него на резидуальную опухоль. Частота и выраженность желудочно-кишечных и гематологических осложнений могут быть снижены за счет использования лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) [25, 26].

ВНУТРИБРЮШНАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (НИПЕС)

Учитывая высокий риск резидуальной остаточной опухоли, даже при проведении химиотерапии и удалении всех видимых опухолевых очагов, НИПЕС может рассматриваться как дополнительный метод лечения для улучшения локорегионального контроля.

Наиболее распространенная схема НИПЕС включает цисплатин 100 мг/м² при температуре 41° С в течение 90 минут.

В исследовании II фазы 14 пациентам была проведена неоадъювантная химиотерапия и циторедукция в полном или почти полном объеме ($\leq 2,5$ см оставшейся опухоли), а затем НИПЕС и WAP-RT. Общая трехлетняя выживаемость составила 79%, медиана безрецидивной выживаемости составила 14 месяцев. У 100% пациентов с изначально отсутствующи-

щими печеночными и портальными метастазами не было зарегистрировано местного рецидива по брюшине. Авторы пришли к выводу, что полная циторедукция, HIPEC и WAP-RT являются эффективным методом локального контроля при ДМКО [27]. Однако французское рандомизированное исследование не показало улучшения общей выживаемости при проведении IPES пациентам с поражением брюшины после хирургического этапа лечения [28]. Ретроспективное исследование во Франции, охватившее период с 1991 по 2015 г. и включившее 107 пациентов без экстраперитонеальных метастазов, также не показало улучшения общей выживаемости при проведении HIPEC после полной циторедукции [29].

Новые мишени системной терапии

Несмотря на мультимодальный подход, вероятность развития рецидива ДМКО крайне высока. Вторая линия терапии неэффективна в большинстве случаев, поэтому на данный момент большое внимание уделяется поиску новых мишеней, на которые можно воздействовать таргетной терапией. Отдельное направление в изучении ДМКО посвящено действию ингибиторов тирозинкиназ.

Пазопаниб — пероральный мультитирозинкиназный ингибитор второго поколения. Он действует в основном на c-KIT, VEGF 1,2 и 3, PDGF альфа- и бета-рецепторы; и в меньшей степени на FGFR 1 и 3 [30]. В исследовании PALETTE 369 пациентов с саркомами мягких тканей были рандомизированы в две группы, получавших пазопаниб или плацебо. Медиана ВБП составила 4,6 месяца (95% CI: 3,7–4,8) для пазопаниба по сравнению с 1,6 месяцами в группе плацебо [31].

Объединенный анализ пациентов с ДМКО, проходивших лечение пазопанибом в рамках исследования EORTC II фазы (3 пациента), EORTC III фазы (3 пациента) и в программе расширенного доступа в Великобритании (3 пациента), представил данные по медианам ВБП и ОВ, равные 9,2 месяца и 15,4 месяца соответственно. Контроль над заболеванием достигался в 78% случаев [32].

Также исследовался другой тирозинкиназный ингибитор бевацизумаб в сочетании с иринотеканом и темозоломидом в первой линии лечения метастатической ДМКО. В этом пилотном исследовании 14 из 15 пациентов завершили курс лечения, состоявший из двух циклов по данной схеме, затем сменяющихся схемой Р6. Частота объективного ответа соста-

вила 27% на схеме с бевацизумабом и не имела значимых побочных эффектов [33].

На данный момент проводится исследование CAMPFIRE (NCT04145349) по оценке эффективности лечения при добавлении рамуцирумаба к циклофосфамиду и винорелбину по сравнению с циклофосфамидом и винорелбином.

Путь PI3K/АКТ/mTOR также является потенциальной мишенью для таргетного воздействия, так как его активация описана в развитии многих сарком [34]. Исследование *in vitro* показало индукцию апоптоза клеточной линии ДМКО при использовании рапамицина, ингибитора mTOR. Однако данные об эффективности в клинической практике ингибиторов этой группы ограничены единичными клиническими случаями, либо ингибиторы mTOR применяются в комбинации с другими таргетными препаратами. Например, Tarek и соавт. в своем сообщении доложили о собственном опыте применения винорелбина, циклофосфамида и темсиролимуза у 5 пациентов с рецидивирующей ДМКО. У всех пациентов был достигнут частичный ответ, медиана времени до прогрессирования составила 8,5 месяцев [35].

Учитывая отличительную особенность ДМКО от других опухолей семейства саркомы Юинга, а именно повышенную экспрессию андрогеновых рецепторов, целесообразно рассмотреть возможность таргетного воздействия и на данную потенциальную мишень. Fine и соавт. обнаружили рецепторы андрогена у 10 из 27 пациентов с ДМКО и *in vitro* показали рост опухолевых клеток при их стимуляции дигидротестостероном. Шести пациентам с повышенной экспрессией андрогеновых рецепторов была проведена терапия бикалутамидом и лейпрорелином. У трех пациентов достигнут клинический эффект: у 1 — частичный ответ, у 1 — минимальный ответ, у 1 — стабилизация. Три пациента, ответившие на терапию, имели изначально нормальный уровень тестостерона, а три пациента, не ответивших на лечение, имели каstrationный уровень тестостерона [36].

ДМКО имеет высокий уровень PARP1, наиболее распространенного фермента семейства PARP, и комбинация олапариба и темозоломида продемонстрировали усиленный противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo* [37]. Комбинация трабектедина и олапариба продемонстрировала ингибирование пролиферации опухолевых клеток саркомы на мышинных

моделях. В данном эксперименте при применении олапариба в монорежиме, репарации одно- и двухцепочечных разрывов ДНК не отмечалось [38]. На данный момент ведется рандомизированное исследование 2-й фазы (NCT03838744) по изучению комбинации трабектедина и олапариба у предлеченных пациентов с метастатической саркомой.

Известно, что при саркомах рекомендовано исследование на наличие слияния генов NTRK, служащее основанием для назначения ларотректиниба или энтректиниба [39]. Недавно было показано, что слияние генов EWS-WT1, способствует транскрипции NTRK3, а ингибирование NTRK3 в клетках *in vivo* и *in vitro* при использовании энтректиниба приводит к значительному снижению роста клеток. Это открывает возможность для будущих испытаний ингибитора NTRK при ДМКО [40].

Клинический случай

Пациент 27 лет, считает себя больным с июля 2021 г., когда при пальпации было обнаружено образование правого яичка. Из анамнеза известно, что в детстве пациенту была выполнена орхопексия. Учитывая возраст пациента и локализацию первичной опухоли, диагностика была направлена на исключение герминогенной опухоли.

Анализ крови на альфафетопротеин, хорионический гонадотропин, лактатдегидрогеназу находились в пределах референсных значений. По данным магнитно-резонансного исследования органов мошонки от 24.07.2021 определялся утолщенный придаток правого яичка с деформацией за счет нескольких объемных образований с солидно-кистозной структурой, размерами до 13 мм. Дополнительно определялись несколько объемных образований с четкими и бугристыми контурами, однородной структурой вдоль задней стенки нижнего края мошонки размером 24×19×10 мм, в проксимальном отделе семенного канатика на уровне глубокого пахового кольца два образования, размером 15 и 12 мм. Также определялись образования в пространстве между дном мочевого пузыря и прямой кишкой и в левой подвздошной области на уровне дна мочевого пузыря (рис. 1).

Пациент был дообследован. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 08.08.2021 данных, свидетельствующих о наличии объемного образо-

вания, получено не было. 12.08.2021 пациенту выполнена орхофуникулэктомия справа с положительным хирургическим краем резекции. По данным патоморфологического исследования диагностирована низкодифференцированная опухоль солидно-гнездного строения, с некрозами в центральных областях и высокой митотической активностью.

При проведении иммуногистохимического исследования в референсном центре диагностирована эктопированная анапластическая менингиома паратестикулярных тканей. Клетки опухоли слабо фокально позитивны на CK8 (EP 17), PR, ЕМА, негативные на calretinin, CD56, chromogranin A, desmin, inhibin alfa, ki67, OCT3/4, p40, PAX8, S100, SALL4, synaptophysin, WT1 к N-терминальному домену. Следует обратить внимание, что положительная экспрессия опухолевыми клетками рецепторов прогестерона не очень характерна для ДМКО, однако описаны клинические случаи, где указана потенциальная эффективность антиэстрогенов в лечении ESWR-позитивных круглоклеточных сарком с положительной экспрессией к прогестерону [41].

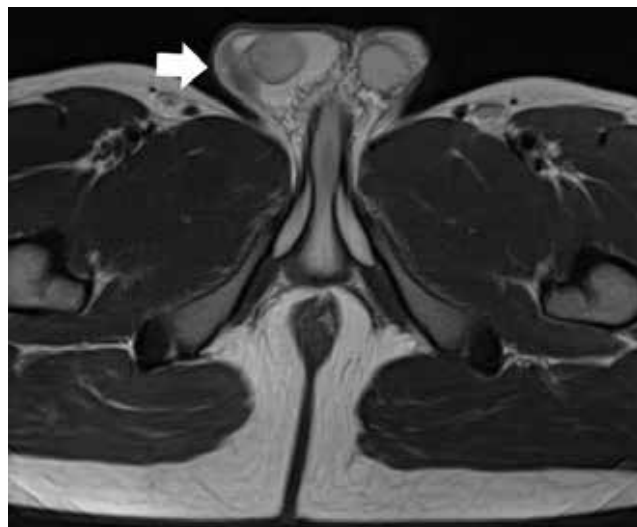


Рис. 1. МРТ-сканы от 24.07.2021
Fig. 1. MRI scans dated 07/24/2021

Пациент был оставлен под динамическое наблюдение, однако при КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 30.11.21 выявлено прогрессирование заболевания за счет появления множественных многоузловых образований по брюшине неоднородной структуры за счет некроза, наибольшие: размером 68×53 мм над мочевым пузырем и 66×38 мм над семенными пузырьками, тесно прилегая к ним и верхнеампулярному отделу прямой кишки (рис. 2).

С декабря 2021 по февраль 2022 г. проведено 3 цикла системной терапии по схеме темозоло-



Рис. 2. КТ-сканы от 30.11.2021 г.
Fig. 2. CT scans dated 11/30/2021

мид с бевацизумабом с максимальным эффектом в виде стабилизации процесса. Однако при контрольной МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием от 14.02.2022 выявлено прогрессирование заболевания в виде появления образований вдоль капсулы диафрагмальной и висцеральной

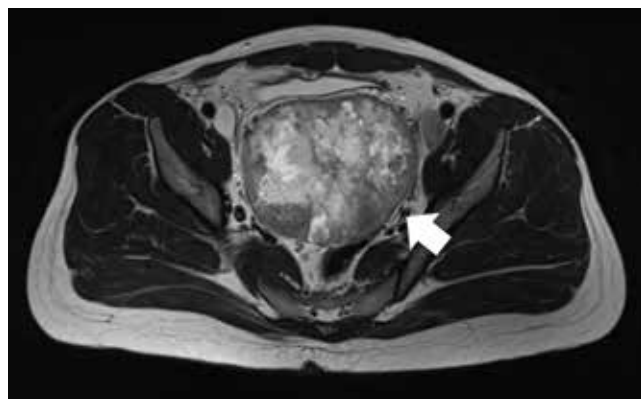


Рис. 3. МРТ-сканы от 12.09.2022
Fig. 3. MRI scans dated 09/12/2022

поверхности печени, размером до 32×18×65 мм, а также роста кистозно-солидного образования над мочевым пузырем размером около 112×86×93 мм. Определяется инвазия в клетчатку, стенки сигмовидной, тонкой кишки, брюшину боковых стенок таза, вероятная инвазия семенных пузырьков с двух сторон.

В феврале 2022 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование — выявлена транслокация EWSR1-WT1. Несмотря на выявленную транслокацию, не был проведен пересмотр гистологического и иммуногистохимического исследований, диагноз пациента расценивался как эктопированная анапластическая менингиома паратестикулярных тканей. В качестве второй линии системной терапии был рекомендован метотрексат, однако

в дальнейшем стало известно, что пациент отказался от его приема.

Пациент обратился за медицинской помощью в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» для дообследования и продолжения лечения.

По данным МРТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием от 12.09.2022 брюшной полости определяется множественные образования по брюшине, максимальные по висцеральной поверхности печени размером 39×69 мм, в воротах печени размером 45×23 мм. Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) 23. В полости малого таза между мочевым пузырем, семенными пузырьками и прямой кишкой визуализируется объемное образование, размерами 116×83×97 мм с компрессией органов малого таза и переходящее в аналогичное образование брюшной полости, размерами 112×55×134 мм, с инвазией в переднюю брюшную стенку и петли кишки (рис. 3).



Пациенту рекомендовано дообследование с учетом диагноза эктопированная анапластическая менингиома паратестикулярных тканей. Учитывая данные литературы, рекомендовано определение экспрессии PD-L1 и определение транслокаций семейства NTRK.

При иммуногистохимическом исследовании получена негативная реакция на экспрессию PD-L1 (клон SP142) при комбинированной оценке, а при проведении молекулярно-генетического исследования не выявлено транслокаций семейства NTRK.

Учитывая редкость нозологии, выполнен пересмотр гистологического и иммуногистохимического материала, по результатам которых с учетом выявленной транслокации EWSR1-WT1 диагностирована ДМКО.

С сентября 2022 по май 2023 г. проведено 6 циклов второй линии системной терапии по схеме VAC-IE (винкристин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, ифосфамид) с максимальным эффектом в виде частичного регресса. К осложнениям лечения на фоне у пациента отмечена нейтропения IV ст., тромбоцитопения III ст., однако лечение проводилось без редукций доз препаратов за счет профилактики Г-КСФ. На фоне проводимой терапии пациент отметил купирование болевого синдрома в брюшной полости.

По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 27.05.2023 определялись субкапсулярные образования печени максимальным размером до 23 мм, размеры ранее определяемых образований по брюшине уменьшились до 23×18 мм в проекции правой подвздошной области, образования на уровне правой почки регрессировали (рис. 4).



Рис. 4. КТ-сканы от 27.05.2023
Fig. 4. CT scans dated 05/27/2023

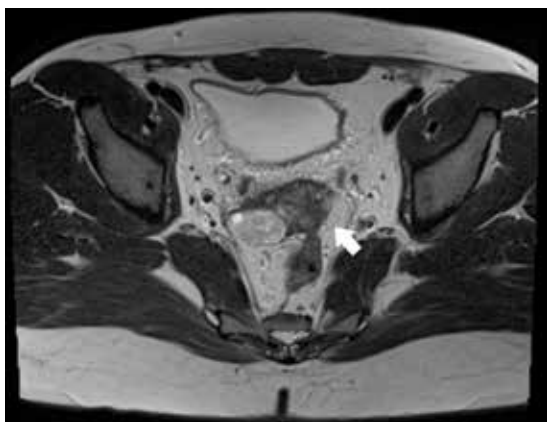
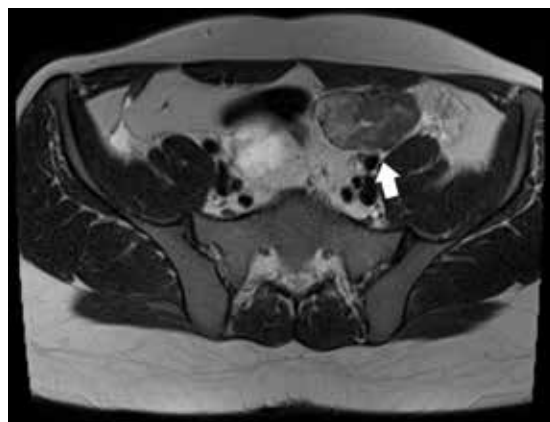


Рис. 5. МРТ-сканы от 17.06.2023
Fig. 5. MRI scans dated 06/17/2023



По данным МРТ малого таза с внутривенным контрастированием от 17.06.2023 отмечались многочисленные образования вдоль вис-

церальной и париетальной брюшины: над мочевым пузырем, семенными пузырьками и прямой кишкой образование размером 55×27×46 мм, в области большого сальника образование размером 54×31×50 мм, прилежащее к сигмовидной кишке и верхушке мочевого пузыря (рис. 5).

Далее пациент был отправлен под динамическое наблюдение, однако в сентябре 2023 г. пациент отметил появление болевого синдрома в брюшной полости. При дообследовании по данным МРТ малого таза с внутривенным контрастированием от 26.09.2023 было зафиксировано прогрессирование заболевания: рост образования между мочевым пузырем, семенными пузырьками и прямой кишкой размером 60×96×110 мм и в области большого сальника размером 55×79×85 мм (рис. 6).

В брюшной полости по данным КТ от 29.09.2023 отмечен рост существующих и появление новых образований по брюшине:

в правой подвздошной области размером 35×23 мм, в правой параколической области размером 52×60 мм и 15×15 мм, а также

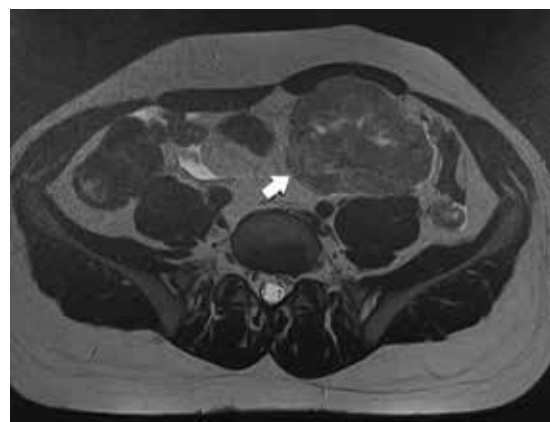
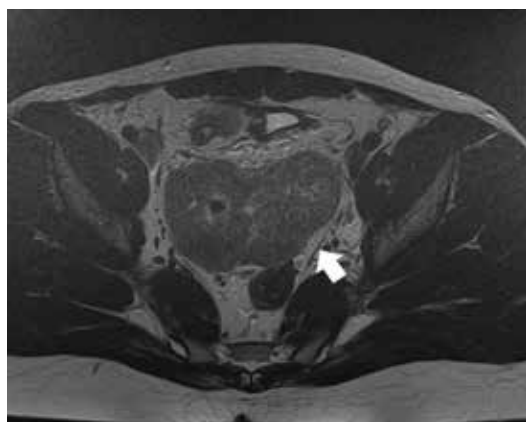


Рис. 6. МРТ-сканы от 26.09.2023
Fig. 6. MRI scans dated 09/26/2023

появление свободной жидкости в брюшной полости (рис. 7).



Рис. 7. КТ-сканы от 29.09.2023
Fig. 7. CT scans dated 09/29/2023

Учитывая потенциально высокую эффективность мультикиназных ингибиторов, высоко-

довано проведение третьей линии системной терапии пазопанибом.

С октября 2023 г. по настоящее время проводится третья линия системной терапии пазопанибом в монорежиме. Осложнений проводимой терапии нет. По данным МРТ малого таза с внутривенным контрастированием от 18.12.2023 отмечено уменьшение образования между мочевым пузырем, семенными пузырьками и прямой кишкой размером 53×83×98 мм, дополнительно отмечается уменьшение образования в области большого сальника размером 43×72×73 мм (рис. 8).

В брюшной полости по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 22.12.2023 также отмечается положительная динамика в виде уменьшения образований по брюшине.

У пациента полностью купирован болевой синдром, он сохраняет работоспособность, что важно в таком молодом возрасте.

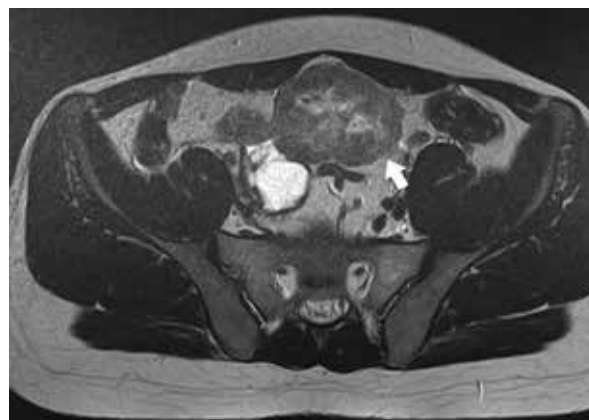
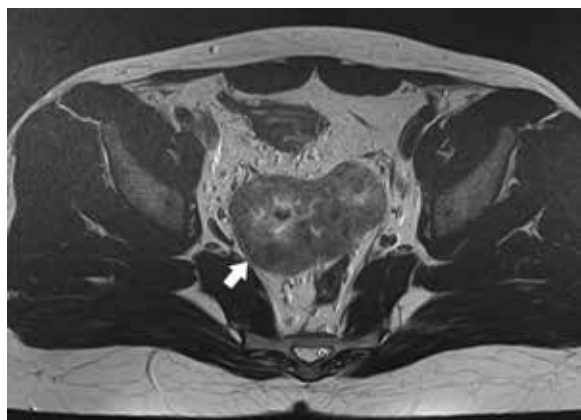


Рис. 8. МРТ-сканы от 18.12.2023
Fig. 8. MRI scans dated 12/18/2023

кую гематологическую токсичность на фоне предыдущей линии лечения, а также желание пациента продолжать работать, было рекомен-

Вывод

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль — редкая и агрессивная опухоль, для

лечения которой в настоящее время отсутствуют специализированные протоколы или клинические рекомендации. Применение химиотерапии по схеме VAC-IE позволяет достичь хороших и стойких ответов на лечение, что подтверждается представленным клиническим случаем. Тем не менее важно выделять группы пациентов с такими злока-

чественными опухолями и аккумулировать знания о клинко-биологическом поведении этих видов опухолей для повышения эффективности терапии. Требуется разработка и совершенствование тактики лечения и обследования пациентов с ДМКО, а также поиск новых мишеней для индивидуализированного подхода в лечении этих опухолей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gerald W.L., Rosai J. Case 2 desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation // *Pediatric Pathology*. 1989. Vol. 9, No. 2. P. 177–183.
2. De Pinieux G., Karanian M., le Loarer F. et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16, No. 2. e0246958.
3. Honoré C., Amroun K., Vilcot L. et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor: multimodal treatment combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy is the best option // *Annals of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 22, No. 4. P. 1073–1079.
4. Thway K., Noujaim J., Zaidi S., Miah A.B., Benson C., Messiou C. et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Pathology, Genetics, and Potential Therapeutic Strategies // *International Journal of Surgical Pathology*. 2016. Vol. 24, No. 8. P. 672–684.
5. Sawyer J.R., Tryka A.F., Lewis J.M. A Novel Reciprocal Chromosome Translocation t(11;22)(p13;q12) in an Intraabdominal Desmoplastic Small Round-Cell Tumor // *American Journal of Surgical Pathology*. 1992. No. 16. P. 411–416.
6. Lee S.B., Kolquist K.A., Nichols K., Englert C., Maheswaran S., Ladanyi M. et al. The EWS-WT1 translocation product induces PDGFA in desmoplastic small round-cell tumour // *Nature Genetics*. 1997. No. 17. P. 309–313.
7. Vignaud J.M., Marie B., Klein N., Plénat F., Pech M., Borrelly J. et al. The role of platelet-derived growth factor production by tumor-associated macrophages in tumor stroma formation in lung cancer // *Cancer Research*. 1994. No. 15. P. 5455–5463.
8. Gerald W.L., Haber D.A. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor // *Seminars in Cancer Biology*. 2005. Vol. 15, No. 3. P. 197–205.
9. Bulbul A., Shen J.P., Xiu J., Tamayo P., Husain H. Genomic and Proteomic Alterations in Desmoplastic Small Round Blue-Cell Tumors // *JCO Precision Oncology*. 2018. No. 2. P. 1–9.
10. Li W., Kang Y., Wang W., Zhang Y. Intracranial desmoplastic small round-cell tumor // *Asian J. Surg.* 2024. Vol. 47, No. 1. P. 513–514. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.09.147.
11. Zhou J., Li Q., Luo B., Fu X., Ou C., Gao X., Xu Z., Feng D., Yang K. Primary desmoplastic small round cell tumor of the submandibular gland: a case report and literature review // *Diagn Pathol*. 2022. Vol. 7, No. 1. doi: 10.1186/s13000-021-01183-3.
12. Jin D., Chen M., Wang B., Gou Y. Mediastinal desmoplastic small round cell tumor // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 30, No. 44. e22921. doi: 10.1097/MD.00000000000022921.
13. Zhang G.M., Zhu Y., Gan H.L., Ye D.W. Testicular desmoplastic small round cell tumor: a case report and review of literature // *World J. Surg. Oncol*. 2014. Vol. 18, No. 12. P. 227. doi: 10.1186/1477-7819-12-227.
14. Goadsby P.J., Kurth T., Pressman A. FDG PET/CT Imaging of Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Findings at Staging, During Treatment and at Follow Up // *Pediatr. Radiol*. 2016. No. 35. P. 1252–1260.
15. Hayes-Jordan A., Green H., Fitzgerald N., Xiao L., Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion // *J. Pediatr. Surg*. 2010. Vol. 45, No. 5. P. 1000–1006. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034.
16. Saltsman J.A., 3rd, Price A.P., Goldman D.A., Hammond W.J., Danzer E., Magnan H., Slotkin E., Tap W.D., Heaton T.E., Modak S. et al. A novel image-based system for risk stratification in patients with desmoplastic small round cell tumor // *J. Pediatr. Surg*. 2020. No. 55. P. 376–380.
17. Subbiah V., Lamhamedi-Cherradi S.-E., Cuglievan B., Menegaz B.A., Camacho P., Huh W.W., Ramamoorthy V., Anderson P.M., Pollock R.E., Lev D.C. et al. Multimodality treatment of desmoplastic small round cell tumor: Chemotherapy and complete cytoreductive surgery improve patient survival // *Clin. Cancer Res*. 2018. No. 24. P. 4865–4873.

18. Chicago Consensus Working Group; Izquierdo F.J., Plana A., Schuitevoerder D., Hayes-Jordan A., DeNeve J.L., Al-Kasspooles M., Bowne W.B., Brown C.K., Kane J.M. et al. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of desmoplastic small round cell tumor, breast, and gastrointestinal stromal tumors // *Cancer*. 2020. No. 126. P. 2566–2570.
19. Kushner B.H., LaQuaglia M.P., Wollner N. et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy // *J. Clin. Oncol.* 1996. No. 14. P. 1526–1531.
20. Scheer M., Vokuhl C., Blank B., Hallmen E., von Kalle T., Münter M., Wessalowski R., Hartwig M., Sparber-Sauer M., Schlegel P.G. et al. Desmoplastic small round cell tumors: Multimodality treatment and new risk factors // *Cancer Med.* 2019. No. 8. P. 527–542.
21. Lal D.R., Su W.T., Wolden S.L., Loh K.C., Modak S., La Quaglia M.P. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors // *J. Pediatr. Surg.* 2005. No. 40. P. 251–255.
22. Honoré C., Amroun K., Vilcot L. et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor: multimodal treatment combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy is the best option // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 10, No. 4. P. 1073–1079.
23. Hayes-Jordan A., Green H.L., Lin H. et al. Complete cytoreduction and HIPEC Improves survival in desmoplastic small round cell tumor // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 18, No. 1. P. 220–224.
24. Honoré C., Delhorme J.B., Nassif E. et al. Can we cure patients with abdominal desmoplastic small round cell tumor? Results of a retro-spective multicentric study on 100 patients // *Surg. Oncol.* 2019. No. 29. P. 107–112.
25. Pinnix C.C., Fontanilla H.P., Hayes-Jordan A. et al. Whole abdomino-pelvic intensity-modulated radiation therapy for desmoplastic small round cell tumor after surgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83, No. 1. P. 317–326.
26. Desai N.B., Stein N.F., LaQuaglia M.P. et al. Reduced toxicity with intensity modulated radiation therapy (IMRT) for desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): an update on the whole abdomi-nopelvic radiation therapy (WAP-RT) experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85, No. 1. P. 67–72.
27. Hayes-Jordan A., Coakley B.A., Green H.L., Xiao L., Fournier K.F., Herzog C.E., Ludwig J.A., McAleer M.F., Anderson P.M., Huh W.W. Desmoplastic Small Round Cell Tumor Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results of a Phase 2 Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2018. No. 25. P. 872–877.
28. Bonvalot S., Cavalcanti A., le Péchoux C. et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005. Vol. 31, No. 8. P. 917–923.
29. Honoré C., Atallah V., Mir O. et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 24, No. 2. e0171639.
30. Van Geel R.M., Beijnen J.H., Schellens J.H. Concise drug review: pazopanib and axitinib // *Oncologist*. 2012. No. 17. P. 1081–1089. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0055.
31. Van Der Graaf W., Blay J.-Y., Chawla S.P., Kim D.-W., Bui-Nguyen B., Casali P.G., Schöffski P., Aglietta M., Staddon A., Beppu Y. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2012. No. 379. P. 1879–1886.
32. Frezza A.M., Benson C., Judson I., Litière S., Marréaud S., Sleijfer S., Blay J.-Y., Dewji R., Fisher C., Van Der Graaf W. et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: A multi-institutional experience // *Clin. Sarcoma Res.* 2014. No. 4. P. 1–6.
33. Magnan H., Price A., Chou A.J., Riedel E., Wexler L.H., Ambati S.R., Slotkin E.K., Ulaner G., Modak S., La Quaglia M.P. et al. A pilot trial of irinotecan, temozolomide and bevacizumab (ITB) for treatment of newly diagnosed patients with desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) // *J. Clin. Oncol.* 2017. No. 35 (Suppl. 15). e11050.
34. Wan X., Helman L.J. The biology behind mTOR inhibition in sarcoma // *Oncologist*. 2007. No. 12. P. 1007–1018.
35. Tarek N., Hayes-Jordan A., Salvador L., McAleer M.F., Herzog C.E., Huh W.W. Recurrent desmoplastic small round cell tumor responding to an mTOR inhibitor containing regimen // *Pediatr. Blood Cancer*. 2018. No. 65. P. 1–3.
36. Lonial S., Anderson K.C. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma // *Leukemia*. 2014. Vol. 28, No. 2. P. 258–268. doi: 10.1038/leu.2013.220.
37. Van Erp A., Van Houdt L., Hillebrandt-Roeffen M.H.S., Van Bree N.F.H.N., Flucke U.E., Mentzel T., Shipley J., Desai I.M.E., Fleuren E.D.G., Versleijen-Jonkers Y.M.H. et al. Olaparib and temozolomide in desmoplastic small round cell tumors: A promising combination *in vitro* and *in vivo* // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 146, No. 7. P. 1659–1670.
38. Pignochino Y., Capozzi F., D'Ambrosio L., Dell'Aglio C., Basiricò M., Canta M., Lorenzato A., Lutati F.V., Aliberti S., Palesandro E. et al. PARP1 expression drives the synergistic antitumor activity of trabectedin and PARP1 inhibitors in sarcoma preclinical models // *Mol. Cancer*. 2017. No. 16. P. 1–15.

39. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrberg K.S., van Tilburg C.M., Nagasubramanian R., Berlin J.D., Federman N. et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials // *Lancet Oncol.* 2020. No. 21. P. 531–540.
40. Ogura K., Somwar R., Hmeljak J., Magnan H., Benayed R., Momeni-Boroujeni A., Bowman A.S., Mattar M.S., Khodos I., De Stanchina E. et al. Therapeutic potential of NTRK3 inhibition in desmoplastic small round cell tumor // *Clin. Cancer Res.* 2021. Vol. 27, No. 4. P. 1184–1194. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2585.
41. Pedersen E., Schammel C., Schammel D., Devane M., Porter S., Trocha S. A rare presentation of round cell sarcoma // *Current Problems in Cancer: Case Reports.* 2023. Vol. 10. doi.org/10.1016/j.cpcr.2023.100226.

Сведения об авторах:

Наталенко Кирилл Евгеньевич — 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическое) №11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: natalenko.kirill@gmail.com; SPIN 2671–9527; Author ID 940741; ORCID 0009–0008–4582–4878;

Коркина Алиса Андреевна — клинический ординатор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а; e-mail: korkinaalisa@gmail.com.

Information about the authors:

Natalenko Kirill Evgenyevich — oncologist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: natalenko.kirill@gmail.com; SPIN 2671–9527; Author ID 940741; ORCID 0009–0008–4582–4878;

Korkina Alisa Andreevna — resident, St. Petersburg State University; e-mail: korkinaalisa@gmail.com.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 26.02.2024 г.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

М. А. Клещёв — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО) является агрессивной опухолью с неблагоприятным течением и прогнозом заболевания, низкой общей выживаемостью. В представленном клиническом случае молодого пациента с ДМКО с множественными новообразованиями вторичного характера назначение соответствующей терапии не только позволило добиться умеренной стабилизации процесса, но и повысило качество жизни с купированием болевого синдрома, значительными регрессивными изменениями остаточных опухолевых структур.

Необходимо отметить уникальность случая с неопределенным aberrантным иммунофенотипом и большими объективными трудностями в морфологической диагностике заболевания, что свидетельствует о необходимости не только привлечения рутинных гистологических методов исследования, но и исследования опухолевого субстрата на молекулярно-генетическом уровне для установления корректного диагноза и решения вопросов об изменении подходов к лечению высокоагрессивных злокачественных мезенхимальных новообразований с возможным проведением химиотерапии по схеме VAC-IE у пациентов с ДМКО.