

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 3034-1477 (Print)

ISSN 3034-4018 (Online)

ТОМ 3
№1/2025

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Clinical Case in Oncology

Volume 3 | Issue 1 | 2025

Иммунотаргетная терапия MSS/pMMR-распространенного рака
эндометрия сквозь призму реальной клинической практики.
Обзор литературы и представление собственных данных

Карциноидная болезнь сердца у пациента с нейроэндокринной опухолью
желудочно-кишечного тракта. С чего начать?

Глазная форма миастении на фоне химиоиммунотерапевтического
лечения dMMR/MSI местнораспространенного рака желудка
с достижением полного морфологического регресса



www.oncocode.ru

Научно-практический журнал

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Учредители: Ассоциация онкологов реальной клинической практики
«ОНКОПРАКТИК», Санкт-Петербург, Россия
РОО «Петербургское онкологическое научное общество», Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Том 3
№ 1 / 2025

Цель журнала — повышение профессиональной осведомленности врачей различных специальностей в области онкологии путем создания информационной площадки для публикации работ, вызывающих особый интерес и внимание.

Задачами журнала являются:

- публикация научных статей с включением клинических случаев, которые требовали особого внимания, дополнительного диагностического поиска и дифференциальной диагностики, а также оригинальных научных статей, обзоров, посвященных инновационным исследованиям и открытиям в онкологии;
- междисциплинарное взаимодействие и сотрудничество как специалистов онкологического профиля, так и смежных специальностей, обмен опытом;
- привлечение молодых специалистов к научной работе над проектами в сфере онкологии.

Главный редактор

Орлова Рашида Вахидовна

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Заместитель главного редактора

Иванова Анастасия Константиновна

кандидат медицинских наук,
СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

Ильичева Настасья Андреевна

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

**Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций**

Свидетельство ПИ № ФС77-85986 от 26.09.2023 г.

Журнал основан в 2023 году. Периодичность: 4 выпуска в год.

Журнал предназначен для врачей всех специальностей, среднего медперсонала, ординаторов, студентов, аспирантов

Издатель: Ассоциация онкологов реальной клинической практики «ОНКОПРАКТИК»

Исполнительный директор: кандидат медицинских наук *Полежаев Дмитрий Александрович*

Почтовый адрес журнала и адрес для корреспонденции:

198255, пр. Ветеранов, д. 56, каб. 200, Санкт-Петербург, Россия

тел.: +7 (921) 741-45-54

www: <http://oncocase.ru>

e-mail: clinicaloncologycase@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

Подписано в печать 30.04.25 г. Формат 60×84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Печ. л. 8,75. Тираж 1000 экз. Бесплатно.

Отпечатано в типографии: ООО «РИП-СПБ» по заказу от ИП Ершов К.К., Санкт-Петербург, 6-р Поэтический, д. 2, лит. А, офис 663.

Редакционный совет

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Левченко Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Топузов Эльдар Эскендерович — доктор медицинских наук, профессор, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия

Агапов Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Алборов Александр Эдуардович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Алексеева Диана Анатольевна — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Аносов Николай Алексеевич — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Балахнин Павел Васильевич — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Беляк Наталья Петровна — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Борискова Марина Евгеньевна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Вальков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия
Васильев Ярослав Иванович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Воробьев Николай Андреевич — кандидат медицинских наук, Медицинский институт имени Березина Сергея (МИБС), Санкт-Петербург, Россия
Глузман Марк Игоревич — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Горбунова Вера Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Жабина Альбина Сергеевна — кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Захаренко Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Зиновьев Григорий Владимирович — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Зинькевич Максим Вячеславович — кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия
Иткин Илья Михайлович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Королева Ирина Альбертовна — доктор медицинских наук, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
Кутукова Светлана Игоревна — доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Кашченко Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, «ММЦ ВТ», Санкт-Петербург, Россия
Клещев Максим Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Россия
Когония Лали Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
Криворотько Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Мацко Марина Витальевна — доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Моисеев Федор Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Молчанов Сергей Валериевич — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Николаева Екатерина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Пищик Вадим Григорьевич — доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Полежаев Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Протасова Анна Эдуардовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, Санкт-Петербург, Россия
Прохоров Денис Георгиевич — кандидат медицинских наук, ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Раскин Григорий Александрович — доктор медицинских наук, доцент, Медицинский институт имени Березина Сергея (МИБС), Санкт-Петербург, Россия
Рахмий Шариф Уктамович — кандидат медицинских наук, клиника Surgemed, Ташкент, Узбекистан
Сакаева Дина Дамировна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
Сафаров Бобир Ибрагимович — кандидат медицинских наук, РНХИ имени проф. А. Л. Поленова — ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Семенова Анна Игоревна — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Семизлазова Татьяна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Скворцов Виталий Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Слепцов Илья Валерьевич — доктор медицинских наук, Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ Правительства РФ, Санкт-Петербург, Россия
Телетаева Гульфия Мидхатовна — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Топузов Рустем Эльдарович — кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Трифанов Владимир Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Урманчиева Адели Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Щукина Мария Алексеевна — доктор психологических наук, ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Scientific and practical journal

CLINICAL CASE IN ONCOLOGY

Founders: Association of oncologist real clinical practice
“OncoPractitioner”, St. Petersburg, Russia
Regional public organization “St. Petersburg Oncological
Scientific Society”, St. Petersburg, Russia
St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary,
St. Petersburg, Russia

Vol. 3
No. 1 / 2025

The main objective aim of Clinical Case in Oncology Journal is to exchange experience between oncologists and physicians of related specialties and to raise professional awareness through the publication of works of particular interest and attention.

The goals of the journal are:

- publication of scientific articles including clinical cases that required special attention, additional diagnostic search and differential diagnosis, as well as original scientific articles and reviews devoted to innovative research and discoveries in oncology;
- interdisciplinary interaction and cooperation of both oncology specialists and related specialties, exchange of experience;
- attracting young specialists to scientific work on projects in oncology.

Editor in chief

Orlova Rashida Vakhidovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia,
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Associate Editor

Ivanova Anastasia Konstantinovna

Ph. D. of Medical Sciences,
St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

Executive Secretary

Ilycheva Nastasia Andreevna

St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

The journal Clinical case in oncology is registered
by The Federal Agency for Surveillance in the Sphere of Communication,
Informational Technologies, and Mass Media Certificate PI No. FS 77-85986 of 26.09.2023

Founded in 2023. Periodicity: 4 issues per year.
The journal is intended for doctors of all specialties, nursing staff, residents, students, postgraduates.

Publisher: Association of oncologist real clinical practice “OncoPractitioner”, St. Petersburg, Russia
the Executive Director Dmitry A. Polezhaev, PhD Med.

Mailing address of the journal: 198255, Veteranov Ave., 56, sq. 200, St. Petersburg, Russia
tel.: +7 (921) 741-45-54
www: <http://oncocase.ru>
e-mail: clinicaloncologycase@mail.ru

Editorial Council

- Aleksey M. Belyaev* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Dmitry A. Granov* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, St. Petersburg, Russia
- Evgeny N. Imyanitov* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Evgeniy V. Levchenko* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Eldar E. Topuzov* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

Editorial Board

- Mikhail Yu. Agapov* – Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Aleksandr E. Alborov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Diana A. Alexeeva* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Nikolay A. Anosov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Pavel V. Balakhnin* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Natalia P. Belyak* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Valery V. Breder* – Dr. of Sci. (Med.), Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikova of FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia
- Marina Ev. Boriskova* – Dr. of Sci. (Med.), Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Mikhail Yu. Valkov* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Northern State Medical University of the Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia
- Yaroslav I. Vasilyev* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Nikolay A. Vorobiev* – Cand. of Sci. (Med.), Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia
- Mark I. Gluzman* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Vera A. Gorbunova* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia
- Albina S. Zhabina* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia
- Aleksandr A. Zakharenko* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Grigori V. Zinoviev* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Maksim V. Zinkevich* – Cand. of Sci. (Med.), Leningrad regional clinical hospital, St. Petersburg, Russia
- Ilya M. Itkin* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Irina A. Koroleva* – Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute REAVIZ, Samara, Russia
- Svetlana I. Kutukova* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Victor A. Kashchenko* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, MMC VT, St. Petersburg, Russia
- Maksim A. Kleshchev* – Cand. of Sci. (Med.), St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia
- Lali M. Kogonia* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirovsky (MONIKI), Moscow, Russia
- Petr V. Krivorotko* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Marina V. Matsko* – Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia
- Fedor V. Moiseenko* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, St. Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia
- Sergey V. Molchanov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Ekaterina N. Nikolaeva* – Cand. of Sci. (Med.), Associated Professor, St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Alexey V. Novik* – Dr. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Vadim G. Pischik* – Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Dmitry A. Polezhaev* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Anna E. Protasova* – Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
- Denis G. Prokhorov* – Cand. of Sci. (Med.), Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, St. Petersburg, Russia
- Grigory A. Raskin* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia
- Sharif U. Rahimiy* – Cand. of Sci. (Med.), Surgemed Clinic, Tashkent, Uzbekistan
- Dina D. Sakaeva* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Bashkir State Medical University of the Russian Ministry of Health, Ufa, Russia
- Bobir I. Safarov* – Cand. of Sci. (Med.), Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia
- Anna I. Semenova* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Tatiana Yu. Semiglazova* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Vitaly A. Skvortsov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Ilya V. Sleptsov* – Dr. of Sci. (Med.), clinic of high medical technologies. N. I. Pirogov St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
- Gulfiya M. Teleteeva* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Rustem E. Topuzov* – Cand. of Sci. (Med.), North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia
- Vladimir S. Trifanov* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
- Adiliya F. Urmancheeva* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia
- Maria A. Shchukina* – Doctor of Psychology, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ MSS/рММР-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА
ЭНДОМЕТРИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ.....7
К.Н. Тесленко, А.С. Сарматова, Р.В. Орлова

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- КАРЦИНОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ
ОПУХОЛЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. С ЧЕГО НАЧАТЬ?..... 17
А.К. Иванова, М.С. Диникин, Р.В. Орлова

- ЕСТЬ ЛИ АРГУМЕНТЫ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ CDK4/6-ИНГИБИТОРОВ
ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ КРИЗЕ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ
РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ? ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ДАННЫХ
И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 27
Г.А. Чиж, И.В. Рыков, Д.С. Орлова

- ГЛАЗНАЯ ФОРМА МИАСТЕНИИ НА ФОНЕ ХИМИОИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ dMMR/MSI МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА
С ДОСТИЖЕНИЕМ ПОЛНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РЕГРЕССА..... 35
А.В. Кыркунов, Н.В. Тюкавина, Д.В. Гладышев

- ОТДАЛЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МАССИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И ТЯЖЕЛОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 45
*С.А. Попов, А.А. Стаценко, В.Е. Моисеенко, А.А. Поликарпов,
Е.И. Чернявцева, А.С. Павлятенко*

- КОЛЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И ПАРАЗИТАРНОЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ
ОПУХОЛИ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА 53
*В.И. Малькевич, П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, К.В. Козубова, И.А. Буровик,
Н.В. Попова, М.С. Диникин, В.Ю. Погребняков, Р.В. Орлова*

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ РОО «ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО»

- ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ РОО «ПЕТЕРБУРГСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА» № 526 от 22.04.2025 г. 63

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

IMMUNOTARGETING THERAPY OF MSS/pMMR-ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER. LITERATURE REVIEW AND PRESENTATION OF CLINICAL PRACTICE.....	7
<i>K.N.Teslenko, A.S.Sarmatova, R.V.Orlova</i>	

CASE REPORTS

CARCINOID HEART DISEASE IN A PATIENT WITH A NEUROEDOCRINE TUMOR OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. WHERE TO BEGIN?.....	17
<i>A.K.Ivanova, M.S.Dinikin, R.V.Orlova</i>	
ARE THERE ARGUMENTS FOR CDK4/6 INHIBITORS IN VISCERAL CRISIS IN METASTATIC LUMINAL BREAST CANCER? REVIEW OF RECENT DATA AND PRESENTATION OF THE CLINICAL CASE.....	27
<i>G.A.Chizh, I.V.Rykov, D.S.Orlova</i>	
OCULAR FORM OF MYASTHENIA GRAVIS WHICH DEVELOPED AS A RESULT OF CHEMOIMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED STOMACH CANCER MSI WITH ACHIEVEMENT OF PCR.....	35
<i>A.V.Kyrkunov, N.V.Tyukavina, D.V.Gladishev</i>	
LATE RESULT OF TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE PANCREAS WITH MASSIVE METASTATIC LIVER INVOLVEMENT AND SEVERE LIVER FAILURE	45
<i>S.A.Popov, A.A.Statsenko, V.E.Moiseenko, A.A.Polikarpov, E.I.Cherniavtseva, A.S.Pavlyatenko</i>	
COLLATERAL BLOOD FLOW AND PARASITIC BLOOD SUPPLY TO THE TUMOR AS A POSSIBLE CAUSE OF INEFFECTIVENESS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER.....	53
<i>V.I.Malkevich, P.V.Balakhnin, A.S.Shmelev, K.V.Kozubova, I.A.Burovik, N.V.Popova, M.S.Dinikin, V.Yu.Pogrebnyakov, R.V.Orlova</i>	

PROCEEDING OF SESSIONS OF PETERSBURGONCOLOGY
SCIENTIFIC SOCIETY

PROCEEDING OF SESSIONS OF PETERSBURG ONCOLOGY SCIENTIFIC SOCIETY № 526 22.04.2025	63
--	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 618.145-006.6-08

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-7-15>

ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ MSS/рMMR-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

¹К.Н.Тесленко, ¹А.С.Сарматова, ^{1,2}Р.В.Орлова

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а

Контакты: Тесленко Ксения Николаевна, e-mail: teslenkoksenia@mail.ru

Аннотация

Лекарственная терапия распространенного рака эндометрия (РЭ) долгие годы оставалась сложной задачей для практической онкологии. Несмотря на эффективность в 1-й линии стандартной платиновой химиотерапии, у большинства пациенток развивалась резистентность к проводимому лечению и дальнейшее прогрессирование заболевания. Стандарта терапии 2-й и последующих линий не существовало, так как имеющиеся химиопрепараты демонстрировали неудовлетворительные результаты в плане эффективности. Ситуация изменилась после открытия роли микросателлитной нестабильности (MSI)/нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) как предиктивного маркера эффективности иммунотерапии, которая встречается в 25% случаев РЭ. С 2020 г. в практических рекомендациях «Рак тела матки и саркомы матки» RUSSCO прописана необходимость определения MSI или dMMR при прогрессировании рака тела матки (РТМ), если это не было сделано ранее. Для этого применяют ИГХ метод (определение дефицита системы репарации MMR), при невозможности — ПЦР (определение наличия микросателлитной нестабильности MSI). В зависимости от статуса опухоли рекомендовано назначение иммунной (монотерапия пембролизумабом при dMMR) или иммунотаргетной (комбинация лenvатиниба и пембролизумаба при рMMR) терапии во 2-й линии. С 2023 года данные режимы вынесены в режим предпочтения, а химиотерапия — в прочие режимы. В данной статье мы приводим существующие литературные данные по эффективности иммунотаргетного режима, практический опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в использовании комбинации лenvатиниб + пембролизумаб, а также иллюстрируем статистические данные реальным клиническим примером, отображающим несомненную эффективность данной тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, лenvатиниб

Для цитирования: Тесленко К.Н., Сарматова А.С., Орлова Р.В. Иммунотаргетная терапия MSS/рMMR-распространенного рака эндометрия сквозь призму реальной клинической практики. Обзор литературы и представление собственных данных // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 7–15, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-7-15>.

IMMUNOTARGETING THERAPY OF MSS/рMMR-ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER. LITERATURE REVIEW AND PRESENTATION OF CLINICAL PRACTICE

¹Ksenia N. Teslenko, ¹Alexandra S. Sarmatova, ^{1,2}Rashida V. Orlova

¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia

²St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

Contacts: Teslenko Ksenia Nikolaevna, e-mail: teslenkoksenia@mail.ru

Annotation

Drug therapy for advanced endometrial cancer (EC) has remained a challenging task for practical oncology for many years. Despite the effectiveness of standard platinum chemotherapy, most patients develop resistance to the treatment and further disease progression. Chemotherapy drugs used in the 2nd line of therapy show unsatisfactory results in terms of effectiveness. The situation has radically changed after the discovery of the role of microsatellite instability

as a predictive marker of the effectiveness of immunotherapy. EC is the leading nosology in terms of the frequency of deficient mismatch repair system (dMMR) and demonstrates a high incidence of tumors with the phenomenon of high microsatellite instability (MSI-H). For such patients, the standard of treatment has become the use of immunotherapy, in monotherapy and in combination with platinum drugs. However, 70% of patients with EC show no signs of microsatellite instability in tumor tissue (MSS/pMMR), and for many years the introduction of immunotherapy into this subgroup has been associated with very low results, not exceeding the effectiveness of standard chemotherapy regimens. Only the use of a combined approach, a combination of immunotherapy and targeted therapy demonstrated an improvement in long-term treatment outcomes, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in the MSS/pMMR group of endometrial cancer. In this article, we present the literature review on the effectiveness of this regimen, demonstrate the practical experience of St. Petersburg GBUZ «City Clinical Oncology Dispensary» in using a combined regimen, and also illustrate statistical data with a real clinical case effectiveness of this treatment tactic.

KEYWORDS: endometrial cancer, microsatellite instability, immunotargeting therapy, pembrolizumab, lenvatinib

For citation: Teslenko K.N., Sarmatova A.S., Orlova R.V. Immunotargeting therapy of MSS/pMMR — advanced endometrial cancer. Literature review and presentation of clinical practice // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. C. 7–15, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-7-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия (РЭ) занял третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2023 г., уступая только раку молочной железы (22,5%) и раку кожи (кроме меланомы) (15,6%). Он занимает первое место среди онкогинекологических раков: рак тела матки — 8%, рак шейки матки — 3,5%, рак яичника — 3,8%. Отмечается динамика роста заболеваемости РЭ год от года. Так, в 2023 г. в России было зарегистрировано 29 233 новых случая РЭ [1]. Ранняя стадия рака эндометрия ассоциируется с благоприятной 5-летней выживаемостью (96%), но у пациенток с отдаленными метастазами этот показатель составляет 18% [2]. В течение длительного периода единственными возможными опциями в лечении диссеминированного РЭ оставались классическая химиотерапия и гормонотерапия, данные об эффективности которой (в частности, прогестина) были получены еще в 1961 г. [3].

В настоящий момент эффективное применение гормонотерапии ограничено несколькими факторами, такими как: 1) наличие положительного гормонального статуса опухоли; 2) высокая степень дифференцировки; 3) низкая опухолевая нагрузка, отсутствие симптомов и мультивисцерального поражения. Химиотерапия закрепились как «золотой стандарт» 1-й линии терапии рака эндометрия. Основанием для этого стало рандомизированное исследование 3 фазы NRG Oncology GOG-209, в котором было продемонстрировано отсутствие различий

в эффективности, но при этом лучшая переносимость двухкомпонентного режима ТС (карбоплатин+паклитаксел) в сравнении с трехкомпонентным режимом ТАР (доксорубицин+цисплатин+паклитаксел). Однако, несмотря на высокую частоту объективных ответов (ЧОО — 52%), медиана ВБП для платинового режима 1-й линии составляет всего 14 месяцев, и у большинства пациенток возникнет потребность в терапии 2-й линии [4].

Большинство данных об эффективности цитостатической терапии 2-й линии диссеминированного РЭ получены в ходе нерандомизированных исследований 2-й фазы. Изучались такие препараты, как паклитаксел, доксорубицин, гемцитабин, оксалиплатин. Наилучшие результаты по ЧОО демонстрировало применение паклитаксела в монорежиме (27,3%); однако применение данного режима ограничено для пациенток, получивших терапию таксанами в 1-й линии [5]. Возможным вариантом лечения у пациенток с длительным бесплатиновым интервалом является реиндукция режима 1-й линии терапии паклитаксел + карбоплатин. По данным ретроспективного анализа SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup у больных РЭ с бесплатиновым интервалом <6 мес, 6–11 мес, 12–23 мес и > 24 мес медиана ВБП составила 3,2 мес, 6,0 мес, 7,8 мес и 13,4 мес соответственно ($p < 0,0001$). Частота объективных ответов при этом составила 25%, 38%, 61% и 65% [6]. Эти данные демонстрируют обоснованность реиндукции режима 1-й линии в случае длительного бесплатинового интервала. Растущая потребность в эффективном лечении/модернизации лечебных подхо-

дов, открытие системы репарации неспаренных оснований (MMR) и ее дефектов (dMMR/MSI-H) ознаменовали эру иммунотерапии в лечении диссеминированного РЭ.

MMR — система, сохраняющая генетическую стабильность в молекуле ДНК, восстанавливающая генетические повреждения, возникающие в процессе функционирования клетки. Элементы системы MMR представляют собой белки, ответственные за распознавание неспаренного участка, связывание с нитью ДНК и восстановление патологически измененного участка. Опухоли, обладающие дефектом данной системы, — dMMR/MSI-H, имеют высокую мутационную нагрузку и обилие активированных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, что обуславливает высокую эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [7]. Частота встречаемости dMMR/MSI-H в РЭ по данным крупного мета-анализа составляет 25% [8].

С 2020 г. в клинических рекомендациях появилась иммунная и иммунотаргетная терапия во 2-й линии лечения РЭ — комбинация ленватиниба и пембролизумаба при rMMR и монотерапия пембролизумабом при dMMR опухолях. Основанием для использования пембролизумаба — препарата класса ингибиторов контрольных точек иммунитета, стали результаты исследования 2-й фазы KEYNOTE-158, куда включались пациенты с различной локализацией опухолевого процесса, уже получившие стандартную цитостатическую терапию и объединенные наличием dMMR/MSI-H в опухоли. Наибольшее число включенных пациентов было в когорте РЭ (n=94). По обновленным данным 2025 года для этой когорты, ЧОО составила 50%, медиана ВБП 13,1 мес, медиана ОВ 65,4 мес [9].

Иммунотерапия в монорежиме в подгруппе пациентов РЭ MSS/rMMR не продемонстрировала высокой эффективности. Так, в исследовании 1b фазы KEYNOTE-028, в которое были включены 24 пациентки с эндометриоидным раком (у 19 отмечалось отсутствие дефекта репарации — MSS/rMMR), частота объективного ответа составила всего 13% [10].

Попытки преодолеть резистентность к иммунотерапии в когорте пациенток с MSS/rMMR опухолью привели к гипотезе, что совместное применение ингибиторов иммунных контрольных точек и антиангиогенных препаратов может продемонстрировать синергизм и улучшить результаты лечения. В качестве антиангиогенного препарата

был выбран ленватиниб — мультитаргетный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1–3, рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) 1–4, тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), RET и KIT.

Впервые эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба была продемонстрирована в нерандомизированном несравнительном исследовании Ib /II фазы Study 111/KEYNOTE-146. В данное исследование было включено 108 пациенток (94 имели статус опухоли MSS/rMMR) с анамнезом предшествующей противоопухолевой терапии. Первичной конечной точкой была ЧОО через 24 недели наблюдения. ЧОО в общей популяции пациенток составила 38,0%, в подгруппе MSS (n=94) — 36,2%. Медианы ВБП и ОВ составили 7,4 мес и 16,7 мес соответственно [11]. Данные результаты легли в основу планирования мультицентрового рандомизированного исследования фазы 3 Study 309/KEYNOTE-775, в которое было включено 827 пациенток с распространенным РЭ, получивших ≥1 линии системной терапии на основе препаратов платины. Из них 697 с MSS/rMMR и 130 — с MSI-H/dMMR. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в два рукава.

В исследовательском рукаве изучался режим пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели в комбинации с ежедневным приемом 20 мг ленватиниба, в группе сравнения — стандартная химиотерапия по выбору врача (доксорубицин, паклитаксел). Факторами стратификации были: MMR-статус, ECOG, географический регион, анамнез лучевой терапии. Первичными конечными точками выбраны ВБП и ОВ. Медиана ВБП в популяции MSS/rMMR составила 6,7 мес в группе комбинации против 3,8 мес в группе стандартной терапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; p<0,001). Медиана ОВ в популяции rMMR составила 18,0 мес в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба против 12,0 мес в группе стандартной терапии (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58–0,83; p<0,001). Нежелательные явления III–IV степени наблюдались у 90,1% больных, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, наиболее частыми из них были артериальная гипертензия, снижение массы тела и диарея [12].

Интересным стал поданализ данного исследования, в котором была продемонстрирована эффективность иммунотаргетной терапии

в подгруппах редких гистотипов рака эндометрия: светлоклеточном и серозном. Для светлоклеточного рака эндометрия ($n=46$) медиана ВБП составила 3,9 мес в группе комбинации против 2 мес в группе стандарта, ОВ 19,9 мес против 8,7 мес соответственно. Для серозного рака эндометрия ($n=211$) медиана ВБП составила 5,7 мес в группе комбинации против 3,6 мес в группе стандарта, ОВ 12 мес против 10 мес соответственно. При этом было показано, что наибольшая эффективность иммунотаргетной терапии отмечалась у пациенток, которые до включения в исследование получили только одну линию платиносодержащей химиотерапии (ХТ) по сравнению с пациентками, получившими две и более линий системной противоопухолевой терапии [13].

В ноябре 2024 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования 3-й фазы LEAP-001 ($n=842$) по сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба со стандартной платиновой химиотерапией (ХТ) в 1-й линии терапии распространенного РЭ. Исследование оказалось негативным — в рMMR популяции ($n=642$) медиана ВБП составила 10,2 мес в группе комбинированной терапии и 9,6 мес в группе стандартной ХТ на основе платины (ОР 0,99; 95% ДИ 0,82–1,21), медиана ОВ — 30,9 и 29,4 мес соответственно (ОР 0,91; 95% ДИ 0,76–1,09). Однако, несмотря на негативные результаты исследования в общей популяции, субанализ пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом после платиносодержащей терапии в адъювантном или неоадъювантном режиме (по 16% в группе комбинации и ХТ), показал высокую частоту объективных ответов: в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба она составила 60,4% против 43,1% в группе химиотерапии. Медиана ВБП составила 12,5 мес и 8,3 мес соответственно (ОР 0,6; 95% ДИ 0,37–0,97), медиана ОВ 34,2 мес против 21,1 мес соответственно (ОР 0,67; 95% ДИ 0,41–1,11).

Полученные данные подтверждают вывод исследования KEYNOTE-775, что наибольшей эффективностью комбинация ленватиниба с пембролизумабом обладает у подгруппы пациентов, получивших только одну линию предшествующей платиносодержащей ХТ, и нет различий, была ли это лечебная терапия или же неоадъювантная и адъювантная терапия [14]. Результаты данного поданализа отражены в последних (2025) рекомендациях ESGO, где комбинация ленватиниба

с пембролизумабом разрешена при рецидиве РЭ на фоне предшествующей ХТ в неоадъювантном или адъювантном режиме пациентам с MSS-статусом опухоли при наличии противопоказаний к ХТ.

Опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в использовании иммунотаргетной терапии

В СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» комбинированный режим пембролизумаб + ленватиниб используется с 2021 года. Всего лечение получали и продолжают получать 42 пациентки. На момент среза данных (январь 2025 г.) в процессе терапии находятся 14 пациенток. На старте терапии 100% пациенток имели статус ECOG 0–1, медиана возраста пациенток составила 63 года (47–78 лет), при этом медиана времени постановки диагноза составила 60 лет (46–72 года). Распределение в соответствии с гистологическим подтипом: 69% — эндометриоидный ($n=30$); 21,4% — серозный ($n=9$) и 9,5% — светлоклеточный ($n=4$). На момент постановки диагноза 69% ($n=29$) пациенток имели локальную (I–III) стадию заболевания, 31% ($n=13$) пациенток имели исходно диссеминированную болезнь. На первом этапе хирургическое лечение получили 69% пациенток.

Медиана времени от первичного лечения до возникновения метастатической стадии заболевания составила 23 мес (3–27 мес). Основным режимом, используемым в 1-й линии лечения, была комбинация паклитаксел+карбоплатин (76,2%), применялись комбинации платиновой терапии с таргетной терапией трастузумабом и бевацизумабом (11,9%) бесплатиновые схемы терапии (7,2%). ЧОО на 1-ю линию терапии составила 57,2%.

Большинство пациенток получали лечение иммунотаргетной терапией во 2-й линии терапии — 66,7%. Однако были пациентки, получившие комбинированную терапию в 3-й линии (19%), в 4-й линии (11,9%) и в 5-й линии (2,4%). Из 42 пациенток 2 получили лечение в 1-й линии (прогрессирование на фоне адъювантного лечения). Медиана предшествующих линий химиотерапии составила одну линию лечения, что отображает подход раннего назначения комбинированной терапии для пациенток с распространенным РЭ.

Медиана ВБП на момент сбора данных составила 5 месяцев (1–24 мес) для пациенток, получающих комбинированную терапию. В отноше-

нии максимального эффекта лечения: полный ответ достигнут у 4,8% (n=2) пациенток, частичный ответ — у 19% (n=8), стабилизация — у 45,2% (n=19). Прогрессирование на первой оценке зафиксировано у 28,6% пациенток (n=12). На момент сбора данных одна пациентка не была оценена. Причины завершения иммунотаргетной терапии (n=30): прогрессирование заболевания 47,6% (n=20) токсичность 9,5% (n=4), длительность терапии 11,9% (n=5), отказ от продолжения лечения 2,4% (n=1).

Данные для редких гистотипов: серозный рак эндометрия (n=9) — медиана ВВП 4 месяца, объективный ответ на терапию зафиксирован у 22% (n=2); для светлоклеточного гистотипа (n=4) — медиана ВВП 2,5 месяца, объективного ответа зафиксировано не было.

В отношении безопасности комбинированная иммунотаргетная терапия демонстрировала удовлетворительный профиль токсичности. Наиболее частыми регистрируемыми осложнениями стали артериальная гипертензия (>52,5%), аутоиммунный гипотиреоз (38,1%), астения (35,7%), сыпь (19%), диарея (16,7%).

Клиническое наблюдение

Пациентка 59 лет в удовлетворительном состоянии, без выраженной сопутствующей патологии обратилась в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в сентябре 2024 года.

Пациентка предъявляла жалобы на умеренную боль по боковой поверхности грудной клетки справа.

При расспросе обращала на себя вниманиеотягощенная наследственность — рак молочной железы у матери в молодом возрасте.

Из анамнеза известно, что с 2015 года проводилось лечение с установленным диагнозом: «Рак яичников рТ3сN1M0 IIIС».

1. Комплексное лечение в 2015 году. Первичная полная циторедуктивная операция в октябре 2015 года, 8 циклов химиотерапии 1-й линии по схеме паклитаксел+цисплатин до мая 2015 года.

2. По поводу прогрессирования процесса в виде появления канцероматоза плевры справа с июля 2021 года — 6 циклов 2-й линии системной терапии по схеме паклитаксел+карбоплатин+бевацизумаб с эффектом полного регресса, далее бевацизумаб в поддерживающем режиме до февраля 2023 года.

3. По поводу прогрессирования процесса на фоне поддерживающей терапии бевацизу-

мабом, появления внутригрудной лимфаденопатии, роста очагов канцероматоза плевры справа — третья линия системной терапии по схеме паклитаксел+карбоплатин+бевацизумаб с марта 2023 года по июль 2023 года с эффектом частичный регресс.

4. Локальное лечение метастатических очагов в головном мозге, впервые выявленных в апреле 2024 года, 3D-конформная лучевая терапия на область головного мозга СОД=30 Гр в мае 2023 года.

Пациентка предоставила заключение гистологического исследования послеоперационного материала 2015 года: «Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома в обоих яичниках, параметральной клетчатке, брюшине дугласова пространства, брюшине мочевого пузыря. В полости матки остаточные комплексы умеренно дифференцированной аденокарциномы. В трех тазовых лимфоузлах, в 2 парааортальных лимфоузлах — метастазы». А также результат молекулярно-генетического исследования (ПЦР): «Мутаций в генах BRCA1/2 не выявлено».

При обращении в ГКОД было выполнено:

- 1) пересмотр гистологического материала;
- 2) иммуногистохимическое исследование;
- 3) КТ грудной, брюшной полости с внутривенным контрастированием;
- 4) МРТ малого таза с внутривенным контрастированием;
- 5) МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

По данным радиологического обследования в сентябре 2024 года установлено прогрессирование процесса, рост очагов по плевре правого легкого, рост лимфоузлов средостения, метастатическое поражение печени, канцероматоз брюшины таза, рост очагов в головном мозге.

Морфологическое исследование предоставленного опухолевого материала дало следующий результат: «Эндометриоидная аденокарцинома gr3, эндометрия, врастающая в миометрий более чем на 1/2 толщины. Метастазы в яичники. Множественные фрагменты соединительной ткани (мышечной, жировой и фиброзной) с комплексами рака аналогичного строения. В 6 из 25 лимфоузлов метастазы рака. Без признаков dMMR/MSI-H. Estrogen Receptor 7 баллов (5+2); Progesterone Receptor 5 баллов (3+2)».

Таким образом, был сформулирован диагноз: «Рак тела матки рТ3bN2M0 IIIС2. Хирургическое лечение от 10.2015. АПХТ ТР до 05.2016. Канцероматоз плевры от 04.2021. ПХТ 1-й линии ТС+бевацизумаб до 02.2023. Рост очагов

по плевре, внутригрудная лимфаденопатия от 02.2023. ПХТ 2-й линии ТС+бевацизумаб до 07.2023. Метастазы в головной мозг

тального обследования до начала иммунотаргетной терапии 3-й линии и в динамике представлены на рис. 1–4.

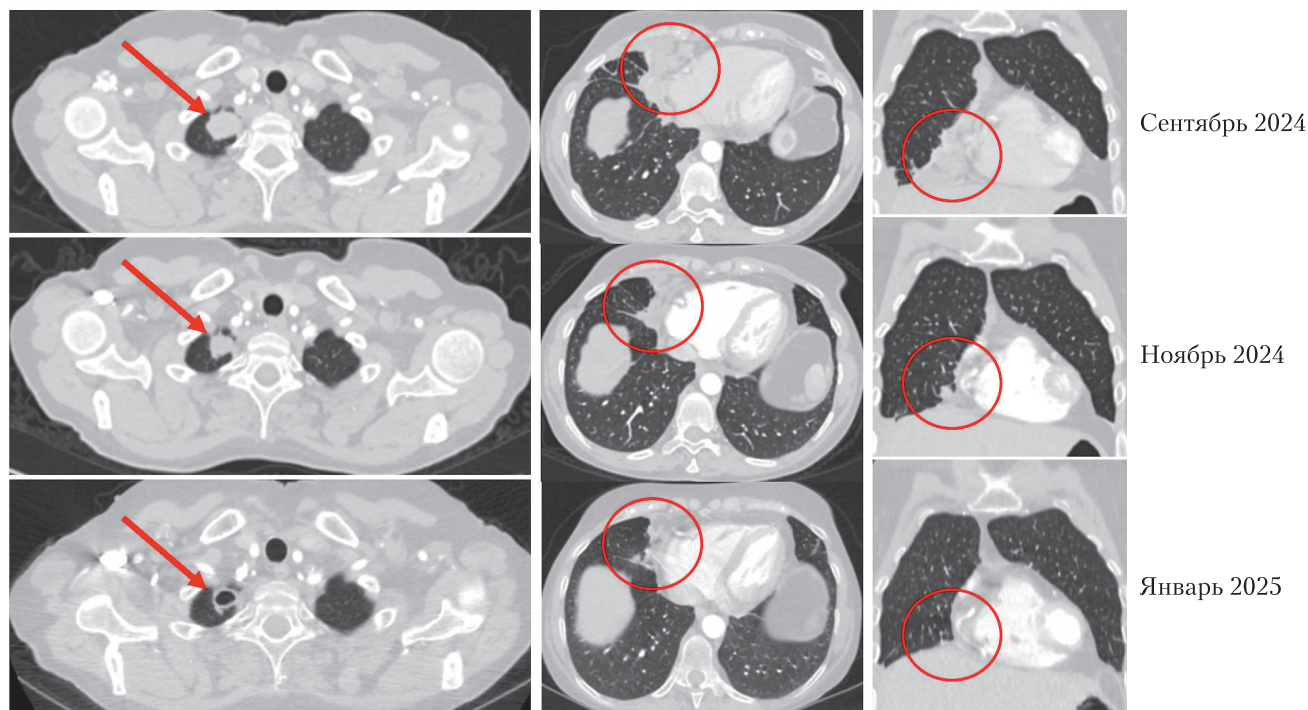


Рис. 1. Данные компьютерной томографии грудной полости в динамике

Fig. 1. Computer tomography of the thoracic in dynamics

от 04.2024. ЛТ на головной мозг от 05.2024. Рост очагов в головном мозге, рост очагов по плевре, лимфаденопатия средостения, канцероматоз брюшины, метастазы в печень от 09.2024».

С учетом гистологического и иммуногистохимического типа опухоли, степени распространения процесса, общего удовлетворительного состояния (ECOG 1), анамнеза предшествующего лечения врачебной комиссией было принято решение о назначении 3-й линии системной терапии по схеме пембролизумаб + ленватиниб. Назначена консультация радиолога для оценки возможности повторного облучения метастазов в головном мозге.

В сентябре 2024 года начата иммунотаргетная терапия 3-й линии пембролизумаб + ленватиниб. В декабре 2024 года проведена стереотаксическая лучевая терапии на два очага клинически значимых очага в головном мозге.

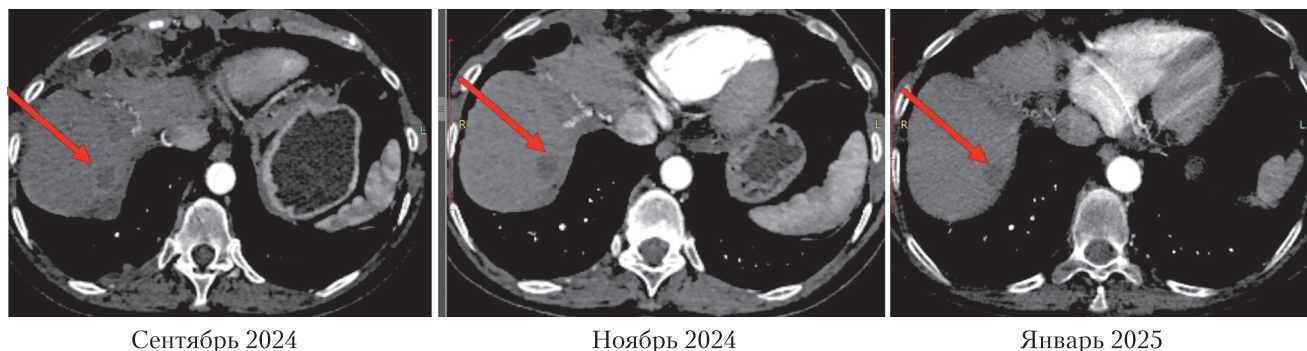
При первой оценке эффекта в ноябре 2024 года зарегистрирован частичный регресс (уменьшение опухоли на 36% по критериям RECIST 1.1), при второй оценке эффекта в январе 2025 года отмечено углубление ответа (уменьшение опухоли на 45% по критериям RECIST 1.1), метастатические очаги в легких и в головном мозге приобрели характеристики кистозных структур. Данные инструмен-

На фоне лечения отмечено развитие артериальной гипертензии 2-й степени, которое было расценено как осложнение таргетной терапии и полностью купировано назначением антигипертензивного препарата из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, коррекция дозы ленватиниба не требовалась. Иммуноопосредованных реакций не было.

К сожалению, в феврале 2025 года противоопухолевое лечение было завершено из-за декомпенсации состояния, развития осложнений опухолевого процесса, обусловленных объемом поражения головного мозга (когнитивные нарушения, лобная дисфункция, выраженный нижний парапарез, значительно выраженный вестибуло-атаксический синдром, нарушение функций тазовых органов центрального генеза). По данным обследования исключена иммуноопосредованная токсичность. Пациентка осмотрена неврологом, нейрохирургом, лучевым терапевтом, случай признан инкурабельным, рекомендована наилучшая поддерживающая терапия.

Выводы

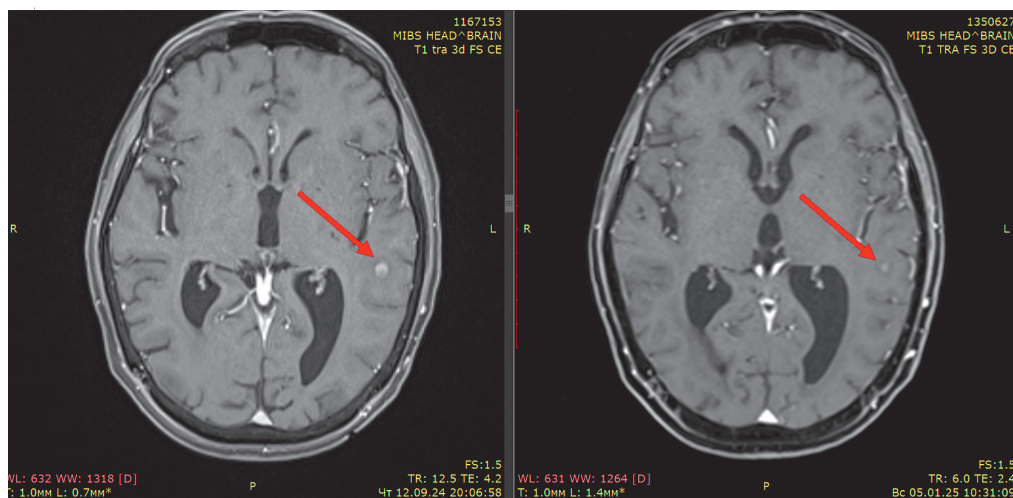
Иммунотаргетная терапия (ленватиниб + пембролизумаб) стала стандартом второй линии лечения распространенного рака эндо-



Сентябрь 2024

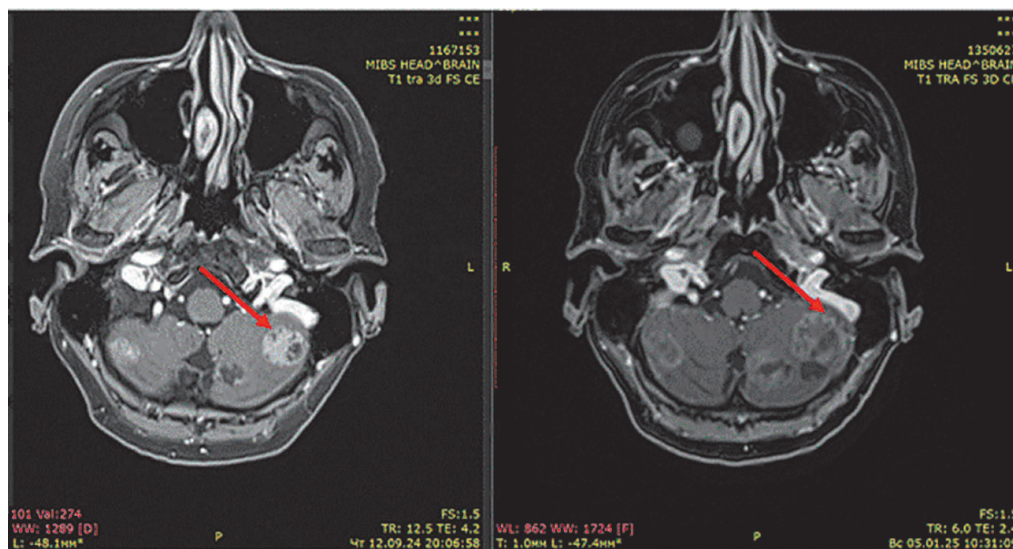
Ноябрь 2024

Январь 2025

Рис. 2. Данные компьютерной томографии брюшной полости в динамике**Fig. 2.** Computer tomography abdomen in dynamics

Сентябрь 2024

Январь 2025

Рис. 3. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике**Fig. 3.** Dynamic magnetic resonance imaging of the brain

Сентябрь 2024

Январь 2025

Рис. 4. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике (изменения в мозжечке приобрели кистозный характер, солидный компонент опухоли уменьшился)**Fig. 4.** Dynamic magnetic resonance imaging of the brain (changes in the cerebellum have acquired a cystic character, the solid component of the tumor has decreased)

метрия у пациенток с MSS/pMMR статусом опухоли после одной линии платиновой химиотерапии, демонстрируя преимущество

по выживаемости и контролю заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией, при приемлемом профиле безопасности.

Опыт применения комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумаб + лenvатиниб в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» демонстрирует

эффективность применения данного подхода у пациенток с распространенным pMMR/MSS раком эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Иванова М.С., Петров В.В. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8.
2. American Cancer Society. Endometrial cancer survival rates, by stage. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (posting date: unknown).
3. Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium // *N. Engl. J. Med.* 1961. Vol. 264. P. 216–222. <https://doi.org/10.1056/NEJM196102022640503>.
4. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209) // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 33. P. 3841–3850. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076>.
5. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 88, No. 3. P. 277–281. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9).
6. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of «platinum sensitivity» to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study // *Gynecol. Oncol.* 2013 Dec; Vol. 131, No. 3. P. 567–573. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.021>.
7. Hewish M., Lord C.J., Martin S.A. et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 7, No. 4. P. 197–208. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.27>.
8. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review // *J. Oncol.* 2020. Vol. 2020. P. 1807929. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
9. Marabelle A., O'Malley D.M., Hendifar A.E. et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial // *Nat. Cancer.* 2025. Vol. 6 P. 253–258. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00894-y>
10. Ott P.A., Bang Y.J., Berton-Rigaud D. et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study // *J. Clin. Oncol.* 2017. Aug 1; Vol. 35, No. 22. P. 2535–2541. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5952>.
11. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 26. P. 2981–2992. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627>.
12. Makker V. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775 // *J. Clin. Oncol.* 2023. Apr. 14. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02152>. Epub ahead of print. PMID: 37058687.
13. Colombo N., Lorusso D., Herráez A.C. et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/KEYNOTE-775) // *Ann. Oncol.* 2021. Vol. 32, Suppl. 5. S729–S730. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1169>.
14. Marth C. et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: a randomized, open-label, phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2025. Vol. 43. P. 1083–1100. <https://doi.org/10.1200/JCO.24-01326>.

Вклад авторов

К. Н. Тесленко: подготовка и редактирование текста, сбор данных, интерпретация результатов, анализ литературы.

А. С. Сарматова: сбор и анализ данных.

Р. В. Орлова: разработка концепции, утверждение окончательного варианта.

Authors' contributions

K. N. Teslenko: drafting and editing text, collecting data, interpreting results, analyzing literature.

A. S. Sarmatova: data collection and analysis.

R. V. Orlova: conceptualization, approval of the final version.

ORCID авторов / ORCID of authors**К. Н. Тесленко / K. N. Teslenko**<https://orcid.org/0009-0008-7586-0378>**А. С. Сарматова / A. S. Sarmatova**<https://orcid.org/0009-0002-8108-579X>**Р. В. Орлова / R. V. Orlova**<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила / Received to the editor: 05.02.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 20.02.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 02.03.2025 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616-123:616.33/.35-006.48

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-17-25>

КАРЦИНОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОЭДОКРИННОЙ ОПУХОЛЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. С ЧЕГО НАЧАТЬ?

¹А.К. Иванова, ¹М.С. Диникин, ^{1,2}Р.В. Орлова

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а

Контакты: Иванова Анастасия Константиновна, e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Аннотация

Карциноидная болезнь сердца (КБС) — это одно из осложнений, встречающееся у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями как следствие течения карциноидного синдрома. Чаще всего КБС развивается при локализации первичной опухоли в тонкой кишке, а также в легких, толстой кишке, поджелудочной железе, аппендиксе и яичниках. Карциноидный синдром — это паранеопластические проявления, развивающиеся в результате высвобождения серотонина и других вазоактивных веществ опухолью в кровяное русло. Он сопровождается спектром симптомов, таких как диарея, приливы, бронхоспазм и симптомы застойной сердечной недостаточности. Без специфической терапии пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне КБС имеют крайне негативный прогноз для жизни, с ожидаемой общей выживаемостью не более одного года. Лечение данной патологии часто затруднено, поскольку пациенты обычно обращаются поздно, при этом заболевание может быстро прогрессировать. Таким образом, оптимальное ведение этой группы пациентов требует тесного сотрудничества врачей различных специальностей, включая гепатобилиарных и сердечно-сосудистых хирургов, эндокринологов, анестезиологов и гастроэнтерологов, для выбора наиболее эффективных стратегий лечения в зависимости от тяжести сердечной недостаточности с целью улучшения качества жизни и снижения смертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль, карциноидная болезнь сердца, серотонин

Для цитирования: Иванова А.К., Диникин М.С., Орлова Р.В. Карциноидная болезнь сердца у пациента с нейроэндокринной опухолью желудочно-кишечного тракта. С чего начать? // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 17–25, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-17-25>.

CARCINOID HEART DISEASE IN A PATIENT WITH A NEUROEDOCRINE TUMOR OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. WHERE TO BEGIN?

¹Anastasia K. Ivanova, ¹Mikhail S. Dinikin, ^{1,2}Rashida V. Orlova

¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia

²St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

Contacts: Anastasia Konstantinovna Ivanova, e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Annotation

Carcinoid heart disease (CHD) is one of the complications that occurs in patients with widespread neuroendocrine tumors as a consequence of the course of carcinoid syndrome. CHD most often develops when the primary tumor is localized in the small intestine, as well as in the lungs, colon, pancreas, appendix and ovaries. Carcinoid syndrome is a paraneoplastic manifestation that develops as a result of the release of serotonin and other vasoactive substances by the tumor into the bloodstream. It is accompanied by a spectrum of symptoms such as diarrhea, flushes, bronchospasm and symptoms of congestive heart failure. Without specific therapy, patients with severe heart failure against the background of CHD have an extremely negative prognosis for life, with an expected overall survival of

no more than one year. Treatment of this pathology is often difficult, since patients usually seek treatment late, while the disease can progress rapidly. Thus, optimal management of this group of patients requires close collaboration between physicians from various specialties, including hepatobiliary and cardiovascular surgeons, endocrinologists, anesthesiologists and gastroenterologists, to select the most effective treatment strategies depending on the severity of heart failure in order to improve quality of life and reduce mortality.

KEYWORDS: neuroendocrine tumor, carcinoid heart disease, serotonin

For citation: Ivanova A.K., Dinikin M.S., Orlova R.V. Carcinoid heart disease in a patient with a neuroendocrine tumor of the gastrointestinal tract. Where to begin? // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. C. 17–25, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-17-25>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — это редко встречающиеся, медленно растущие опухоли, возникающие в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе. Почти 50% НЭО функционируют, вызывая симптомы секреции гормонов, особенно серотонина [1]. Выброс в кровь значимого количества серотонина может вызывать приливы, диарею и бронхоспазм, данные симптомы являются основным проявлением карциноидного синдрома у пациентов с НЭО, который отмечается примерно у 20–30% пациентов с данной патологией [2]. У 20–50% пациентов с карциноидным синдромом развивается правожелудочковая недостаточность, называемая карциноидной болезнью сердца (КБС) [1, 3]. Это осложнение, встречающееся у пациентов

ся при локализации первичной опухоли в тонкой кишке, а также в легких, толстой кишке, поджелудочной железе, аппендиксе и яичниках. Характеризуется бляшковидными отложениями в фиброзных тканях, в первую очередь на сердечных клапанах, но также могут быть задействованы и другие сердечные структуры, включая камеры сердца, папиллярные мышцы, хорды, стенки желудочков и иногда интиму легочных артерий [4]. Чаще всего поражаются правые отделы сердца, что приводит к регургитации и/или стенозу клапанного аппарата с последующим расширением и дисфункцией правого желудочка (рис. 1). В большинстве случаев страдает трехстворчатый клапан, но в 5–10% случаев наблюдается поражение левых отделов сердца, причем эти случаи чаще всего связаны с нейроэндокринными опухолями лег-



Рис. 1. Механизм развития сердечной недостаточности при карциноидной болезни сердца

Fig. 1. Mechanism of development of heart failure in carcinoid heart disease

с распространенными нейроэндокринными опухолями, как следствие течения карциноидного синдрома. Чаще всего КБс развивается

при локализации первичной опухоли в тонкой кишке, а также в легких, толстой кишке, поджелудочной железе, аппендиксе и яичниках. Характеризуется бляшковидными отложениями в фиброзных тканях, в первую очередь на сердечных клапанах, но также могут быть задействованы и другие сердечные структуры, включая камеры сердца, папиллярные мышцы, хорды, стенки желудочков и иногда интиму легочных артерий [4]. Чаще всего поражаются правые отделы сердца, что приводит к регургитации и/или стенозу клапанного аппарата с последующим расширением и дисфункцией правого желудочка (рис. 1). В большинстве случаев страдает трехстворчатый клапан, но в 5–10% случаев наблюдается поражение левых отделов сердца, причем эти случаи чаще всего связаны с нейроэндокринными опухолями лег-

в печени при рефрактерном карциноидном синдроме [2, 5].

КБС ассоциируется с более высокой смертностью. Так, по данным исследования D. J. Fox и соавт. (2004), у пациентов с КБС медиана общей выживаемости составила 1,6 года в сравнении с 4,6 года у пациентов без него [6]. Учитывая индолентное течение НЭО, пациентам чаще всего назначается лекарственная терапия, направленная на устранение симптомов, и не используются интенсивные методы. Однако следует помнить, что лечение карциноидного синдрома при более тяжелом его течении должно основываться на междисциплинарном подходе и включать в себя терапию аналогами соматостатина, локальные методы (РЧА, ХЭПА), таргетную терапию, а также консультации смежных специалистов (кардиологов и кардиохирургов).

Клиническое наблюдение

Пациент, мужчина, 1941 года рождения (на момент постановки диагноза пациенту было 76 лет).

Из анамнеза известно, что с 1985 г. (с 45 лет) его стали беспокоить эпизоды артериальной гипертензии (отмечал повышение артериального давления до 180/90 мм рт.ст.), редкие приступы стенокардии, которые пациент купировал самостоятельно приемом нитроглицерина, а также периодически возникающее чувство жара во всем теле, приливы, сопровождающиеся покраснением кожи рук и лица.

В 2007 г. по поводу рака мочевого пузыря рT1N0M0 (I ст.) была выполнена трансуретральная резекция. При гистологическом исследовании: уротелиальный рак. Пациент наблюдался у онкоуролога, данных, свидетельствующих о рецидиве заболевания, выявлено не было до 2017 г. включительно.

Из сопутствующих заболеваний у пациента имелись: гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений IV ст., полипоз толстой кишки, рефлюкс-эзофагит, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей, дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника.

По поводу сопутствующей патологии пациент обратился в декабре 2017 г. к гастроэнтерологу в поликлинику по месту жительства, где во время глубокой пальпации брюшной полости у пациента случился пароксизм трепетания предсердий. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент был экстренно

госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России для лечения и дообследования. Проводилась дифференциальная диагностика, поиск причины возникновения пароксизма трепетания предсердий, так как генез этого приступа был на тот момент непонятен (ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, миокардит, гипертиреоз, неспецифические хронические заболевания легких, обструктивные хронические заболевания легких). При выполнении чреспищеводной ЭхоКГ в январе 2018 г. имели место значительное расширение правых отделов сердца, максимальная трикуспидальная регургитация и уплотнение пульмонального клапана.

Тогда же пациенту было выполнено восстановление синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии (электрическая дефибрилляция+кардиоверсия) — 300 Дж.

Важно отметить, что пациента госпитализировали в специализированный многопрофильный стационар, в состав которого входят научно-исследовательские институты эндокринологии и кардиологии и где работают соответствующие специалисты. На основании жалоб пациента, клинической картины, ЭхоКГ-признаков был заподозрен карциноидный синдром и назначены анализы на специфические биохимические маркеры. Получены следующие результаты: 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) в моче 64,6 мг/сут (норма 2,00–7,00), серотонин в крови 920 нг/мл (норма 50–220), хромогранин А в крови 453 нг/мл (норма менее 100), что свидетельствовало о наличии карциноидного синдрома.

При дальнейшем дообследовании по данным КТ органов брюшной полости в январе 2018 г. выявлено образование корня брыжейки тонкой кишки, с четкими контурами размером 13,1×5,4×10,7 см, которое прилежало к горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, медиальным отделам головки крючковидного отростка поджелудочной железы, не исключалась инвазия в брыжеечные вены (рис. 2).

С учетом подозрения на нейроэндокринную опухоль пациенту было выполнено специфичное для данной патологии исследование — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DOPA в феврале 2018 г.: зарегистрирована ПЭТ/КТ-картина объемного образования корня брыжейки тонкой кишки 13,1×9,9×5,45 см, образование прилежало к двенадцатиперстной кишке, головке и крючковидному отростку поджелудочной

железы — нейроэндокринной природы, вторичное поражение забрюшинных, брыжеечных, ретрокуральных, параэзофагеаль-

Осложнение заболевания: карциноидный синдром. Карциноидная болезнь сердца. Недостаточность трикуспидального клапана

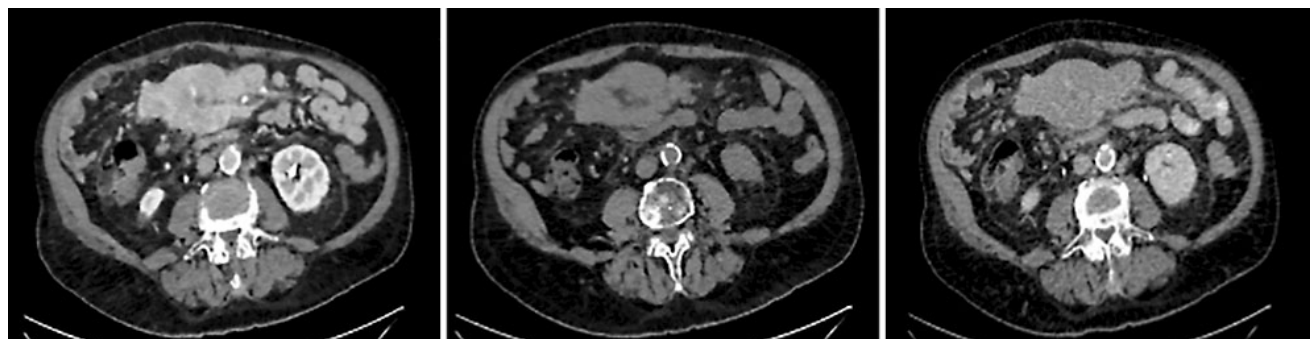


Рис. 2. КТ органов брюшной полости от 17.01.2018

Fig. 2. CT scan of abdominal organs from 01.17.2018

ных, парааортальных, верхнего паратрахеального лимфатических узлов, а также лимфоузлов ворот печени и малой кривизны желудка (рис. 3).

В конце февраля 2018 г. выполнена диагностическая лапароскопия, эксцизионная биопсия лимфоузлов брыжейки тонкой кишки. При ревизии брюшной полости печень, большой сальник, видимые петли тонкой кишки и толстая кишка были без патологических изменений, определялось объемное образование 20×15 см, занимающее весь корень брыжейки и переходящее на брыжейку поперечно-ободочной кишки, не смещаемое относительно окружающих тканей, биопсия не выполнена в связи с высоким риском кровотечения, определялись лимфоузлы в брыжейке тонкой кишки от 0,5 до 2 см в диаметре, выполнено удаление 3 лимфоузлов.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала: выраженная цитоплазматическая экспрессия опухолевыми клетками синаптофизина, хромогранина А, экспрессия Melan A, CK7, CK10, глюкагон не определялся. Уровень пролиферативной активности Ki 67 — 1%. Заключение: гистологическая картина соответствует метастазу высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1.

Таким образом, после выполненного обследования пациенту был выставлен следующий диагноз: Первично-множественный метакронный рак: 1) Рак мочевого пузыря pT1N0M0 (I ст). Хирургическое лечение в 2007 г. 2) НЭО тонкой кишки cT4N1M1 с поражением забрюшинных, брыжеечных, ретрокуральных, параэзофагеальных, парааортальных, верхнего паратрахеального лимфатических узлов, лимфоузлов ворот печени и малой кривизны желудка.

IV ст. Недостаточность пульмонального клапана III ст.

Пациенту была выполнена коронарография в мае 2018 года. По данным исследования получен следующий результат: левая передняя нисходящая артерия (проксимальный отдел) — стеноз 90%, огибающая артерия (проксимальный отдел) — стеноз 70%, правая коронарная артерия (устье) — стеноз 90%, промежуточная ветвь (проксимальный отдел) — стеноз 80%.

После проведенного дообследования перед врачами встал вопрос: с чего же начинать лечение? Лечить ли в первую очередь тяжелую сердечную патологию или устранять непосредственную причину — гигантскую нейроэндокринную опухоль?

На консилиуме было принято решение начать лечение с системной противоопухолевой лекарственной терапии с целью снижения интенсивности карциноидного синдрома — биотерапии аналогами соматостатина; был назначен препарат ланреотид (120 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно с марта 2018 года). Также рекомендовано рассмотреть возможность проведения клапанной хирургии. Пациент по собственному желанию проконсультировался в одной из клиник Государства Израиль, куда был приглашен на хирургическое лечение. В июне 2018 года выполнено аортокоронарное шунтирование, протезирование трикуспидального клапана сердца. Хирургическое лечение пациент перенес без осложнений.

Через полгода лечения аналогами соматостатина биохимические маркеры стали снижаться (сентябрь 2018 г., 6 мес терапии) — 5-ГИУК в моче 54 мг/сут (норма 2,00–7,00), серотонин в крови 630 нг/мл (норма 50–220), хромогранин А в крови 210 нг/мл (норма менее 100).

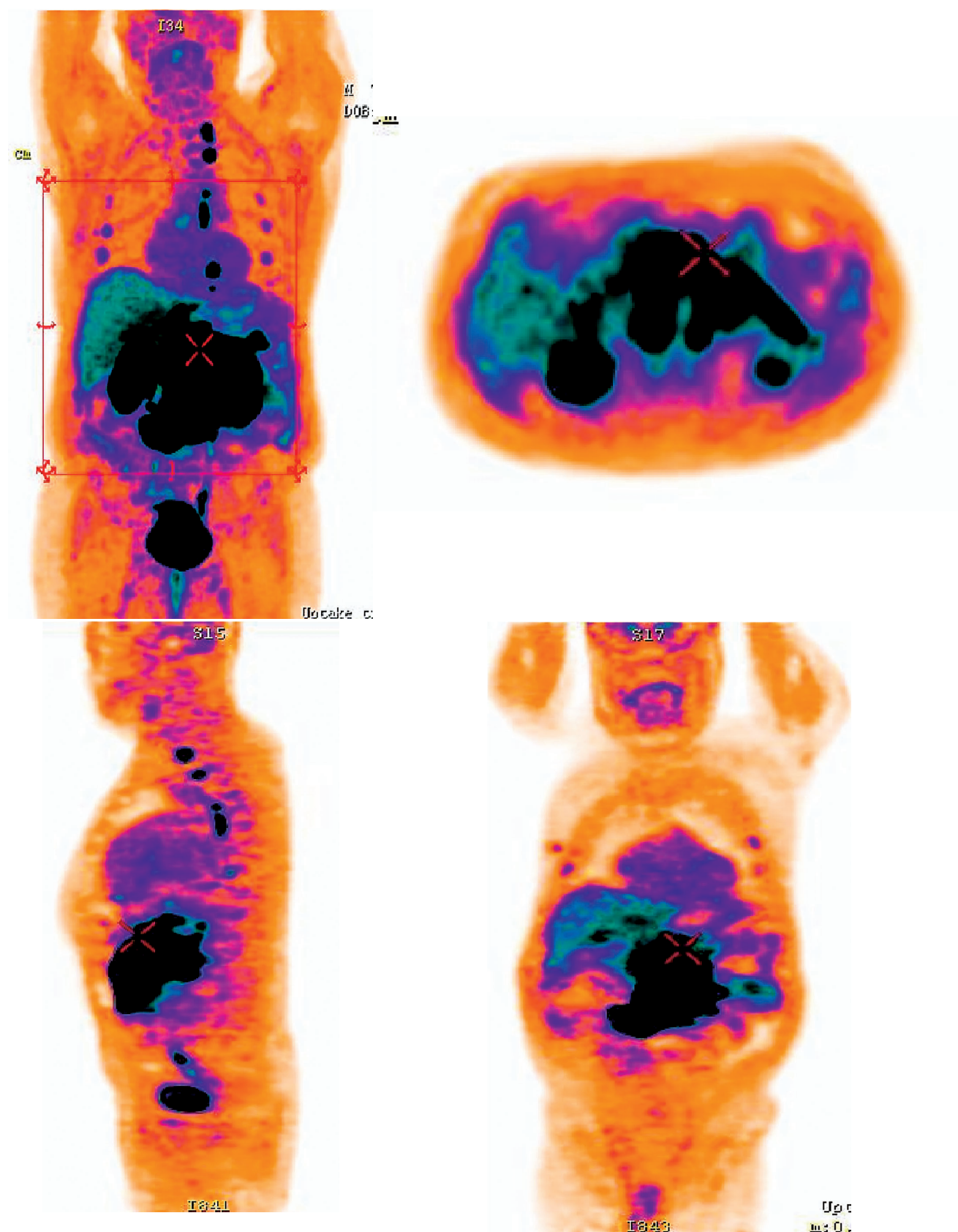


Рис. 3. ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ДОПА

Fig. 3. ^{18}F -DOPA PET/CT scan

Перед лечащими врачами снова встал вопрос: что делать дальше? Надо ли провоцировать циторедуктивную операцию, принесет ли это пользу пациенту? Однако сомнений было боль-

ше, чем уверенности в правильности принятого решения. Во-первых, опухоль представлялась сомнительно операбельной, во-вторых, нейроэндокринная опухоль с низким потенциалом роста

является индолентно текущим заболеванием и, возможно, лекарственный контроль в данном случае и есть наилучший вариант лечения. Оставались высокие риски осложнений из-за имеющейся сопутствующей патологии. Сам пациент сомневался в необходимости хирургического лечения (большой объем хирургического вмешательства и качество жизни после него). На момент принятия решения пациент продолжал активно работать. Принимая во внимание все вышеперечисленные факты, врачи остановились на решении проводить только системное лечение аналогами соматостатина. Таким образом, с марта 2018 по июль 2021 г. (40 месяцев) пациенту проводилась терапия аналогами соматостатина с положительным эффектом в виде снижения уровня биохимических маркеров и уменьшения размеров опухоли на 7% согласно критериям PERCIST.

Лечение пациент переносил удовлетворительно.

Однако в июле 2021 г. пациент скоропостижно скончался от новой коронавирусной инфекции COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма, смерть пациента наступила через 3 суток после постановки диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере данного клинического случая мы видим, что сердечные симптомы и признаки КБС часто бывают незаметны или отсутствуют на ранней стадии заболевания и диагностика может затянуться, особенно если пациенту не проводился эхокардиографический скрининг. Клинический диагноз КБС не всегда бывает однозначным. До 57% случаев трикуспидальной регургитации средней и тяжелой степени протекают бессимптомно или сопровождаются лишь симптомами легкой степени.

Основными симптомами КБС являются:

- одышка;
- утомляемость;
- систолический шум, который лучше всего слышен вдоль границы грудины и усиливается при вдохе;
- повышение давления в яремной вене с выраженным V-образным зубцом;
- асцит, периферический отек и плевральный выпот [7].

Все пациенты с карциноидным синдромом должны быть опрошены и обследованы на наличие клинических симптомов КБС.

В результате недавнего обзора и мета-анализа 36 статей было продемонстрировано влияние уровня N-концевого промозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови и 5-ГИУК в моче на возникновение КБС. Так, чем выше были данные показатели у пациента, тем чаще была диагностирована КБС [8]. И поэтому рекомендации ENETS (Европейское общество по лечению нейроэндокринных опухолей) рекомендуют оценку NT-proBNP как действенный инструмент скрининга для выявления пациентов с высоким риском возникновения КБС на фоне карциноидного синдрома на начальном этапе и при последующем наблюдении [9].

Более того, поскольку трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является ключевым исследованием для диагностики и мониторинга КБС, ее необходимо проводить каждые 6–12 мес у любого пациента с карциноидным синдромом и/или высоким уровнем 5-ГИУК в моче и/или NT-proBNP >260 пг/мл (рис. 4). В идеальном варианте ТТЭ должен проводить опытный специалист УЗИ-диагностики, который имеет опыт обследования пациентов с КБС [10].

Североамериканское общество по лечению нейроэндокринных опухолей NANETS рекомендует пациентам со значительным повышением уровня серотонина или 5-ГИУК в моче проходить как минимум ежегодную ЭхоКГ. Скрининг также может быть рассмотрен для пациентов с менее выраженным повышением уровня серотонина [11].

В настоящий момент нет общепринятых факторов, которые могут помочь спрогнозировать развитие и прогрессирование КБС. Выделяют факторы, которые, возможно, оказывают влияние на течение этой болезни: количество эпизодов приливов в день, уровень 5-ГИУК в моче (вероятность повреждения клапанов сердца возрастает при длительном повышении 5-ГИУК в моче более чем 75 мкмоль/л) и высокая опухолевая нагрузка в печени [12].

При выявлении у пациента карциноидного синдрома необходимо незамедлительно начать терапию аналогами соматостатина. Тем не менее даже этот шаг не влияет на регресс фиброзных отложений и КБС считается в настоящее время необратимым заболеванием. Однако поддержание постоянного уровня 5-ГИУК в моче позволяет контролировать прогрессирование болезни [9].

Лечение КБС достаточно сложное и зависит от контроля карциноидного синдрома. При рефрактерном течении карциноидного синдрома лечение КБС не имеет успеха [13].

Одной из самых важных составляющих успешного лечения карциноидного синдрома

является грамотное взаимодействие между собой членов многопрофильной команды [14]. Этот совместный подход не просто поле-

ны, хирургов, кардиологов и диетологов. Это междисциплинарное сотрудничество необходимо для решения всех аспектов патологиче-



Рис. 4. Предлагаемый алгоритм скрининга и исследования КБС (модификация В. Bober и соавт., 2020 [10])

Fig. 4. Proposed algorithm for screening and research of carcinoid heart disease (modification of V. Bober et al., 2020 [10])

зен, но и необходим для решения многогранной природы карциноидного синдрома. В идеальном варианте мультидисциплинарная команда должна включать гастроэнтерологов, эндокринологов, рентгенологов, онкологов, врачей-специалистов ядерной медици-

ских нарушений, имеющих в организме пациентов с НЭО, и позволяет сформировать наиболее подходящую терапевтическую стратегию с целью достижения наилучших результатов лечения при сохранении качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davar J., Connolly H.M. et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement // *J.Am.Coll. Cardiol.* 2017. Mar 14. Vol. 69, No. 10. P. 1288–1304. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.030.
2. Uema D., Alves C. et al. Carcinoid Heart Disease and Decreased Overall Survival among Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Multicenter Latin American Cohort Study 2019 // *J. Clin. Med.* Mar. 2019. Vol. 23, No. 8. P. 405. doi: 10.3390/jcm8030405.
3. Halperin D.M., Shen C. et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18, No. 4. P. 525–534. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
4. Rubin de Celis Ferrari A.C., Glasberg J. et al. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment // *Clinics (Sao Paulo)*. 2018. Aug. 20. Vol. 73 (suppl. 1). P. e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s.
5. Connolly H.M., Schaff H.V et al. Surgical management of left-sided carcinoid heart disease // *Circulation*. 2001. Sep. 18; Vol. 104, No. 12, Suppl 1. P. I36–40. doi: 10.1161/hc37t1.094898.
6. Fox D.J., Khatrar R.S. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management // *Heart*. 2004. Oct. Vol. 90, No. 1. P. 1224–1228. doi: 10.1136/hrt.2004.040329.
7. Davar J., Connolly H.M. et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement // *J.Am.Coll. Cardiol.* 2017. Mar. 14; Vol. 69, No. 10. P. 1288–1304. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.030.

8. Namkoong J., Andraweera P.H. et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnosis and surgical management of carcinoid heart disease // *Front Cardiovasc. Med.* 2024. Mar 20, Vol. 11. P. 135361. doi: 10.3389/fcvm.2024.1353612.
9. Grozinsky-Glasberg S., Davar J. et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease // *J. Neuroendocrinol.* 2022. Vol. 34, No. 7. e13146. doi: 10.1111/jne.13146.
10. Bober B., Saracyn M. et al. Carcinoid Heart Disease: How to Diagnose and Treat in 2020? // *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2020. Oct. 27. Vol. 14. 1179546820968101. doi: 10.1177/1179546820968101.
11. Strosberg J.R., Halfdanarson T.R. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors // *Pancreas.* 2017. Jul; Vol. 46, No. 6. P. 707–714. doi: 10.1097/MPA.0000000000000850.
12. Delhomme C., Walter T. et al. Carcinoid heart disease in patients with midgut neuroendocrine tumours // *J. Neuroendocrinol.* 2023. Vol. 35, No. 4. P. e13262. doi: 10.1111/jne.13262.
13. Riechelmann R.P., Pereira A.A. et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2017. Feb. Vol. 9, No. 2. P. 127–137. doi: 10.1177/1758834016675803.
14. Magi L., Mazzuca F. et al. Multidisciplinary Management of Neuroendocrine Neoplasia: A Real-World Experience from a Referral Center // *J. Clin. Med.* 2019. Jun 25. Vol. 8, No. 6. P. 910. doi: 10.3390/jcm8060910.

Вклад авторов

А. К. Иванова: сбор и обработка данных по теме статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи.

М. С. Диникин: анализ литературных данных, редактирование статьи.

Р. В. Орлова: разработка концепции, утверждение окончательного варианта.

Authors' contributions

A. K. Ivanova: collection and processing of data on the topic of the article, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text of the article.

M. S. Dinikin: analysis of literary data, editing of the article.

R. V. Orlova: development of the concept, approval of the final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

А. К. Иванова / A. K. Ivanova

<https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>

Р. В. Орлова / R. V. Orlova

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

М. С. Диникин / M. S. Dinikin

<https://orcid.org/0000-0003-0272-4240>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 06.12.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 10.01.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 15.01.2025 г.

УДК 616.61-006.6-033.2-036.8-037

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-27-34>

ЕСТЬ ЛИ АРГУМЕНТЫ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ CDK4/6-ИНГИБИТОРОВ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ КРИЗЕ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ? ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ДАННЫХ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.А. Чиж, И.В. Рыков, Д.С. Орлова

ООО «Многопрофильный медицинский центр» клиника Высоких технологий «Белоостров»; Россия, 188651, Ленинградская область, м. р-н Всеволожский, с. п. Юкковское, тер. «Клиника «Белоостров», зд. 1. 1

Контакты: Чиж Григорий Алексеевич, e-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности от рака у женщин во всем мире [1, 2]. В лечении данного заболевания за последние десять лет были достигнуты значительные успехи [3], во многом в силу внедрения новых вариантов лекарственной терапии, среди которых одним из наиболее значимых выступают CDK4/6-ингибиторы.

CDK4/6-ингибиторы в сочетании с гормонотерапией (ингибиторы ароматазы, фулвестрант) в серии исследований продемонстрировали убедительный выигрыш в беспрегрессивной выживаемости, частоте объективного ответа [4–12], а в отдельных случаях — преимущество и в общей выживаемости в сравнении с гормонотерапией в монорежиме [6, 8, 11, 12], что сделало комбинацию CDK4/6 и гормонотерапию незыблемым стандартом первых линий лечения метастатического рака молочной железы [6, 8, 11–13].

Однако долгое время возможность применения CDK4/6-ингибиторов в первой линии при висцеральном кризе, при агрессивном течении заболевания была дискуссионной и не рассматривалась в качестве допустимого варианта лечения, так как долгое время не было никаких проспективных данных, которые свидетельствовали бы в пользу применения именно CDK4/6-ингибиторов при обрисованной клинической ситуации и их преимущества перед химиотерапией, которая представлялась безальтернативной опцией лечения.

В представленном далее клиническом случае описан результат лечения рибоциклибом и анастрозолом пациентки с метастатическим люминальным раком молочной железы, осложненный висцеральным кризом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CDK4/6-ингибиторы; гормональная терапия; рак молочной железы

Для цитирования: Чиж Г.А., Рыков И.В., Орлова Д.С. Есть ли аргументы за использование CDK4/6-ингибиторов при висцеральном кризе при люминальном метастатическом раке молочной железы? Обзор существующих данных и клинический случай // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 27–34, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-27-34>.

ARE THERE ARGUMENTS FOR CDK4/6 INHIBITORS IN VISCERAL CRISIS IN METASTATIC LUMINAL BREAST CANCER? REVIEW OF RECENT DATA AND PRESENTATION OF THE CLINICAL CASE

Grigory A. Chizh, Ivan V. Rykov, Daria S. Orlova

LLC «Multidisciplinary medical centre» High technology clinic «Beloostrov»; Vsevolozhsky district, rural settlement Yukkovskoye, territory «Clinic «Beloostrov», bldg. 1. 1, 188651, Russia

Contacts: Chizh Grigory Alexeevich, e-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Annotation

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumour and the leading cause of cancer death in women worldwide [1, 2]. Significant progress has been made in the treatment of this disease over the last decade [3], largely due to the introduction of new drug treatment options, of which CDK4/6 inhibitors are one of the most important.

CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy (aromatase inhibitors, fulvestrant) have shown in a number of trials a convincing increase in progression-free survival, objective response rate [4–12] and in some cases — an advantage in overall survival compared to hormonal therapy as monotherapy [6, 8, 11, 12], making the combination of CDK4/6 and hormonal therapy the unquestioned standard in first-line treatment of metastatic breast cancer [6, 8, 11–13].

However, for a long time the possibility of using CDK4/6 inhibitors in the first-line setting of visceral crisis and aggressive disease was controversial and not considered an acceptable treatment option because of the lack of prospective data supporting the use of CDK4/6 inhibitors in the described clinical setting and their advantages over chemotherapy, which seemed to be an alternative treatment option.

The following case describes the outcome of treatment with ribociclib and anastrozole in a patient with metastatic luminal breast cancer complicated by visceral crisis.

KEYWORDS: CDK4/6-inhibitors; hormonal therapy; breast cancer

For citation: Chizh G.A., Rykov I.V., Orlova D.S. Are there arguments for CDK4/6 inhibitors in visceral crisis in metastatic luminal breast cancer? Review of recent data and presentation of the clinical case // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 3, No. 1. P. 27–34, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-27-34>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 37 лет в 2021 г. была госпитализирована в ОРИЛ КБ РАН в тяжелом состоянии по поводу рака молочной железы cT4N3bM1, с метастатическим поражением костей, мягких тканей и нерегионарных лимфоузлов, а также приведшего к осложнениям заболевания в виде сепсиса, артериального тромбоза нижней конечности и хронического болевого синдрома, обусловленного массивным метастатическим поражением костей. Все это компрометировало функциональный статус пациентки, который расценивался при поступлении как ECOG 3. Известно, что ранее у пациентки была верифицирована неспецифицированная протоковая карцинома молочной железы, иммуногистохимический портрет которой соответствовал люминальному В HER2-негативному раку молочной железы: ER=8, PR=6, HER2 — 0, Ki 67–45%.

Сознание пациентки при осмотре в ходе госпитализации было расценено как приглушенное. При осмотре кожи и мягких тканей в зоне правой молочной железы, лопаток, правого плеча, правой паховой области отмечено наличие множественных очагов метастатического поражения кожи и мягких тканей с присоединением гнойно-воспалительных изменений, в силу чего они были расценены в качестве септического очага. Артериальное давление на обеих верхних конечностях 80/50 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 115–120 уд./мин, темп диурез снижен. Иных отклонений при физикальном осмотре отмечено не было.

При обследовании пациентки в ходе госпитализации по данным МСКТ от 09.2021 был определен следующий объем опухолевого поражения:

— множественное остеолитическое поражение грудного и поясничного отдела позво-

ночника с развитием компрессионного перелома на уровне Th_{IX}–Th_X;

— признаки патологического накопления контраста в мягких тканях туловища и нижних конечностей с обеих сторон;

— поражение паховых лимфатических узлов справа с формированием конгломерата 65×35×45 мм и компрессией бедренных сосудов, которое было принято как таргетный очаг для дальнейшей оценки динамики по RECIST 1.1.

Клинико-лабораторные данные свидетельствовали о развернутой картине сепсиса и анемии тяжелой степени:

- гемоглобин 56 г/л;
- прокальцитонин 4,5 нг/мл;
- С-реактивный белок 265 мг/л.

Из анамнеза известно, что ранее по поводу рака молочной железы пациентке не проводилась никакая-либо системная лекарственная терапия.

В ходе госпитализации была проведена гемотрансфузия 4 доз эритроцитарной взвеси и инициирована антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (меропенем + ванкомицин) в сочетании с массивной инфузионной терапией кристаллоидными растворами, глюкокортикостероидами на фоне симптоматической терапии (анальгетическая терапия с применением опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов).

В ходе проведения симптоматической терапии отмечена умеренная положительная динамика, выражающаяся в уменьшении лабораторных и клинических проявлений сепсиса, уменьшении выраженности болевого синдрома, улучшении функционального статуса до ECOG 2.

В ходе обсуждения пациентки в рамках онкологического консилиума было принято решение о попытке проведения противоопухолевой терапии первой линии в режиме ингиби-

торы ароматазы + рибоциклиб + гозерелин (в связи с пременопаузальным статусом).

Доводами для попытки применения гормонотаргетной терапии выступали:

- невозможность применения полихимиотерапии ввиду развившихся септических осложнений основного заболевания и высокого риска жизнеугрожающих осложнений лекарственной терапии;

- объем опухолевого поражения, диктующий необходимость проведения лекарственной терапии с ожидаемой высокой частотой объективного ответа;

- подтип опухолевого заболевания и неполная исчерпанность возможностей гормонотерапии.

В ходе проведения терапии была достигнута выраженная клиническая и радиологическая динамика, выражавшаяся:

- уменьшением выраженности остеолитических и нарастания остеобластических изменений скелета;

- уменьшением размеров конгломерата паховых лимфатических узлов до 23×33×12 мм, что позволяло говорить о наличии частичного ответа на основании оценки динамики по RECIST 1.1 (–50%);

- уменьшением выраженности болевого синдрома, сделавшим возможной отмену опиоидных анальгетиков;

- выраженным уменьшением объема поражения мягких тканей туловища и конечностей с полным разрешением гнойно-воспалительного процесса (рис. 1).

ваемость пациентки в настоящее время составляет более двух лет, что сопоставимо с медианой беспрогрессивной выживаемости, наблюдавшейся в исследовании MONALEESA 7, результаты которого легли в основу принятого в отношении обсуждаемой пациентки терапевтического решения. Лечение переносится удовлетворительно, без клинически значимых осложнений со стороны системы кроветворения, печени и сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

К настоящему моменту в отношении всех трех из существующих и применяющихся в Российской Федерации CDK4/6-ингибиторов — рибоциклиба, абемациклиба и палбоциклиба, имеется доказательная база, свидетельствующая в пользу применения данной группы препаратов вместо цитостатической химиотерапии.

Первые данные о возможном применении ингибиторов CDK4/6 при висцеральном кризе появились в 2021 году, когда были опубликованы данные реальной клинической практики, собранные Shaheenah S. Dawood и Kaylen Brzozowski по результатам лечения 906 пациенток, которые получили CDK4/6-ингибиторы по поводу люминального рака молочной железы, протекающего в виде висцерального криза [14].

Исходы лечения таких пациенток сравнивались с исходами пациенток, получавших химиотерапию по поводу висцерального криза в разрезе первичной конечной точки



Рис. 1. Динамика изменения метастатического поражения мягких тканей туловища спустя 3 цикла терапии по схеме анастрозол + рибоциклиб

Fig. 1. Dynamics of changes in metastatic soft tissue lesions of the trunk after 3 cycles of anastrozole + ribociclib therapy

К настоящему времени, несмотря на исходно тяжелое состояние, пациентка продолжает лечение по схеме анастрозол + рибоциклиб. В связи с множественным метастатическим поражением скелета к лечению также был добавлен деносумаб в качестве ингибитора костной резорбции. Беспрогрессивная выжи-

в виде общей выживаемости. Неожиданно ингибиторы показали себя куда лучше в разрезе общей выживаемости: 2-летняя выживаемость составляла 71,6% против 61,4%, а медианы общей выживаемости составляли 59,6 против 41,5 мес (отношение рисков смерти (HR) 0,7; 95% ДИ 0,57–0,86, $p < 0,0001$).

Однако ретроспективные данные сопряжены с риском искажений и девиаций, которые могли бы быть даже не учтены исследователями, но могли значимо сказаться на результатах лечения. По этой причине для утверждения опции CDK4/6-ингибиторов в качестве терапии при висцеральном кризе и агрессивном течении заболевания требовались проспективные данные. Спустя некоторое время появились первые проспективные данные в виде рандомизированных исследований, посвященных применению CDK4/6-ингибиторов в обрисованной клинической ситуации.

Речь об исследовании **RIGHT CHOICE** — рандомизированном проспективном исследовании второй фазы, где оценивалось приме-

лином, в то время как группа контроля получала комбинированные режимы химиотерапии: доцетаксел + капецитабин, гемцитабин + паклитаксел либо капецитабин + винорелбин. Первичной конечной точкой выбрана беспрогрессивная выживаемость.

В этом исследовании применение рибоциклиба с ингибиторами ароматазы и гозерелином было сопряжено с удвоением **медианы времени до прогрессирования** (21,8 против 12,8 мес) в сравнении с химиотерапией по выбору врача [15] (рис. 2).

Примечательно, что частота ответа и время до наступления объективного противоопухолевого ответа были сопоставимыми в обеих группах (рис. 3 и 4).

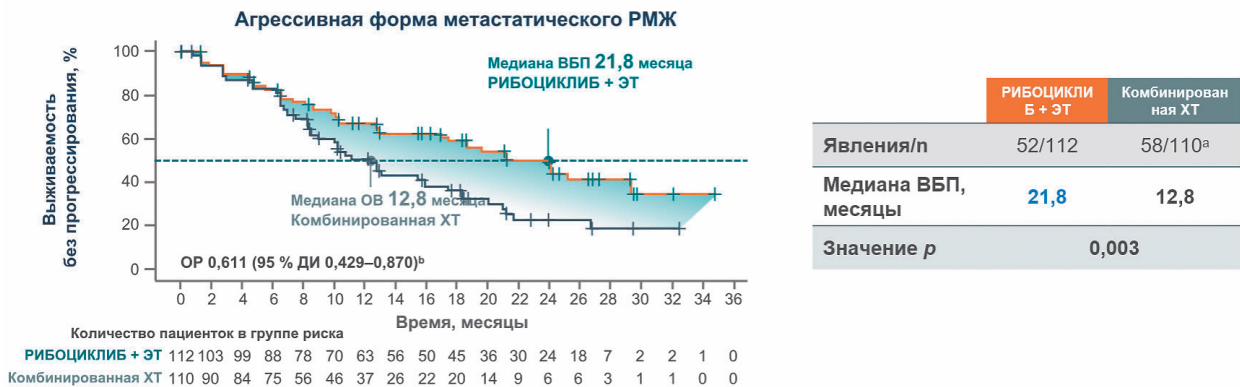


Рис. 2. Данные исследования RIGHT CHOICE в отношении результатов выживаемости без прогрессирования

Fig. 2. Data from the RIGHT CHOICE trial on progression-free survival outcomes

нение рибоциклиба в сравнении с химиотерапией у пациенток с агрессивным течением люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы.

В исследование включались пациентки в пре- и перименопаузе при условии:

- отсутствия предшествующей системной терапии по поводу распространенного рака молочной железы;
- наличия измеримых очагов;
- функционального статуса ECOG 0–2;
- удовлетворительной функции печени (уровень билирубина не более 1,5 от верхней границы лабораторной нормы);
- агрессивного течения рака молочной железы: метастазы во внутренних органах с клиническими проявлениями и/или быстрое прогрессирование заболевания, и/или развивающееся нарушение функции внутренних органов, и/или выраженная симптоматика при невисцеральном поражении.

Экспериментальная группа получала рибоциклиб с ингибиторами ароматазы и гозере-

Окончательных результатов по общей выживаемости в данном исследовании в настоящее время еще нет: имеются лишь данные 30-месячной общей выживаемости, которая составила 66,6% и 64,6% в группе ингибиторов и химиотерапии соответственно.

Есть ли в отношении иных ингибиторов данные о возможной эффективности при висцеральном кризе и агрессивном течении заболевания?

Так, в отношении абемациклиба проведено рандомизированное мультицентровое исследование 2-й фазы ABIGAIL. В данное исследование было включено 162 пациентки с агрессивным течением люминального HER2-негативного рака молочной железы, которое должно было соответствовать одному из следующих критериев:

- наличие висцерального метастатического поражения;
- низкодифференцированная опухоль grade 3 и/или отсутствие экспрессии прогестероновых рецепторов в первичной опухоли;

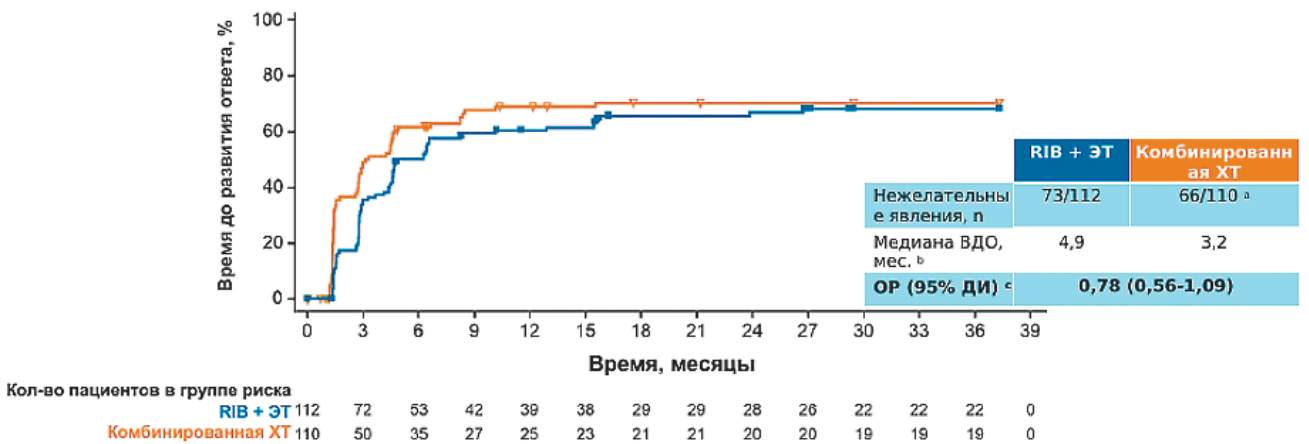


Рис. 3. Данные исследования RIGHT CHOICE в отношении медианы времени до наступления объективного ответа на фоне терапии

Fig. 3. Data from the RIGHT CHOICE trial for median time to objective response on background therapy

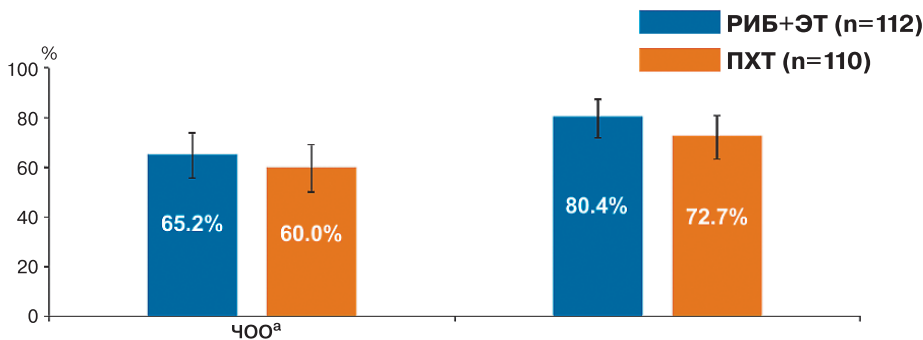


Рис. 4. Данные исследования RIGHT CHOICE в отношении частоты наступления объективного ответа

Fig. 4. Data from the RIGHT CHOICE trial on objective response rates

- элевация лактатдегидрогеназы свыше 1,5 ВГН;
- прогрессирование заболевания в течение 36 мес от завершения адъювантной гормонотерапии;
- отсутствие предшествующего лечения по поводу метастатического заболевания;
- удовлетворительные показатели функции костного мозга, печени (общий билирубин не более 1,5 от ВГН, МНО не более 1,5, элевация АЛТ и АСТ не более 5 от ВГН при метастатическом поражении печени, не более 3 — при его отсутствии) и почек (уровень креатинина не более 1,5 от ВГН).

Исследователи сравнивали два подхода в лечении таких пациенток [16]:

- паклитаксел в объеме 12 введений с последующим введением абемациклиба с ингибиторами ароматазы;
- upfront абемациклиб + ингибиторы ароматазы [16].

Первичной конечной точкой, в контексте которой сравнивались указанные опции, была частота объективного ответа, достигнутая к 12-й неделе от начала лекарственной терапии.

По результатам, которые были доложены на ESMO 2024, подход применения абемациклиба upfront позволил добиться более высокой частоты объективного ответа: 58 против 40%, с весьма убедительными статистическими различиями (отношение шансов (ОШ) 2,12 [95% ДИ 1,13–3,96]; $p=0,019$).

В отношении эффективности палбоциклиба при агрессивном течении заболевания и висцеральном кризе, сравнительно недавно мир увидел результаты исследования IV фазы PADMA.

- В него включались пациентки:
- с HR+HER2-метастатическим раком молочной железы;
 - вне зависимости от менопаузального статуса;
 - у которых, в силу течения заболевания, были показания к химиотерапии — симптомное множественное метастатическое поражение костей и внутренних органов;
 - не получавшие ранее лекарственного лечения по поводу метастатического заболевания.

Исследователи включили в работу и рандомизировали (1:1) 120 человек. В ходе наблюдения за пациентками исследователи выбрали

такую конечную точку, как **время до наступления терапевтической неудачи (ТТФ)**, т.е. время до прогрессирования заболевания, смерти, прерывания лечения в силу токсичности или по решению пациентки. В результате медиана ТТФ составляла 17,2 мес в группе палбоциклиба с ГТ и всего 6,1 мес в группе химиотерапии.

В PADMA, как и в RIGHT CHOICE, продемонстрировано, что общая выживаемость при применении CDK4/6-ингибиторов, в сравнении с химиотерапией, при агрессивном течении рака молочной железы, как минимум, не хуже: нумерически она в PADMA была даже выше в группе палбоциклиба и составляла 46 мес, в сравнении с 36 мес в группе химиотерапии — но данные, как и в RIGHT CHOICE в отношении конечной точки, незрелые.

Прямых сравнений между ингибиторами в контексте применения при висцеральном кризе и при агрессивном симптомном течении рака молочной железы нет. Попытки прямых сравнений также осложняются рядом ограничений и особенностей, которые можно выделить в каждом исследовании.

Ограничений к применению результатов исследования ABIGAIL в реальной клинической практике при агрессивном течении заболевания может выступать отсутствие опубликованных данных о беспрогрессивной и общей

Одним из критериев **исключения** из исследования было наличие висцерального криза [16]. В исследование включались пациентки с удовлетворительными гематологическими показателями — отсутствием значимой билирубинемии, значимой трансаминаземии, без нарушения в системе гемокоагуляции и функции почек.

Включались пациентки исключительно с функциональным статусом — ECOG 0–1.

Иными словами, популяция пациенток из исследования ABIGAIL не в полной мере соответствует тому, что мы видим в реальной клинической практике у пациенток с симптомным агрессивным течением люминального метастатического рака молочной железы.

Ввиду ограничений дизайна ABIGAIL и отсутствия данных относительно выживаемости пациенток, данные исследований RIGHT CHOICE и PADMA словно выглядят более надежными и убедительными в отношении пользы применения соответствующих ингибиторов при агрессивном течении заболевания и при висцеральном кризе.

Однако между RIGHT CHOICE и PADMA также имеются существенные различия, которые могут детерминировать предпочтение конкретного препарата в реальной клинической практике.

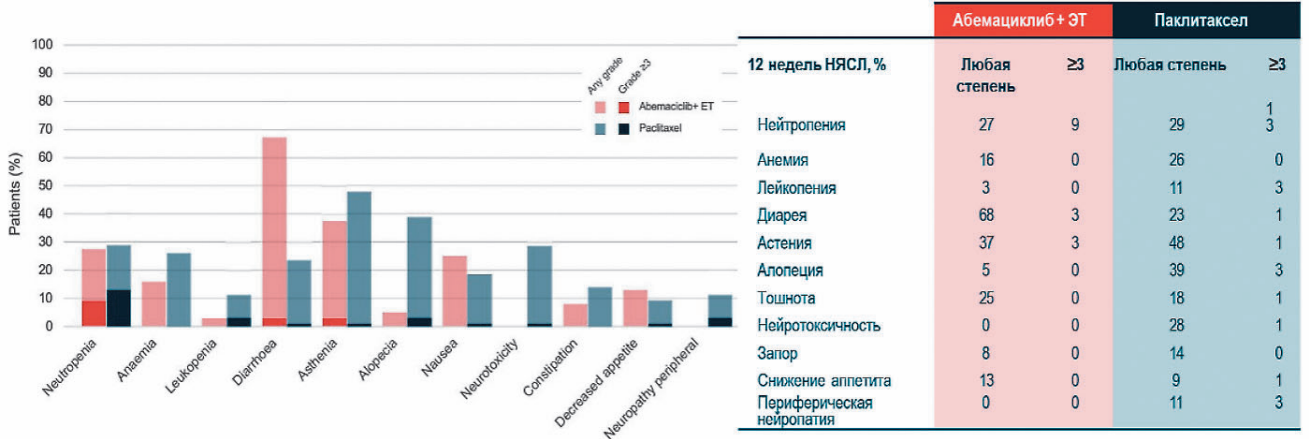


Рис. 5. Данные исследования ABIGAIL в отношении нежелательных явлений при терапии в экспериментальной (терапия абемациклибом) либо контрольной группе (терапия паклитакселом)
Fig. 5. ABIGAIL data on adverse events in the experimental (abemaciclib therapy) or control (paclitaxel therapy) arm

выживаемости, а также данные о переносимости: с диареей, тошнотой пациентки на абемациклибе сталкивались существенно чаще, чем при применении паклитаксела (рис. 5).

Помимо этого, исследование ABIGAIL не позволяет рассматривать эту опцию лечения еще и ввиду особенностей дизайна и популяции пациенток, включенных в исследование.

Группа контроля включенных в RIGHT CHOICE и PADMA. В первом исследовании она получала комбинированные режимы, в то время как во втором применялись режимы монокимиотерапии капецитабином либо препаратов таксанового ряда. Неизбежно возникают сомнения относительно того, были бы различия между палбоциклибом и группой

контроля столь выраженными, если бы во второй группе применялись режимы терапии, как в RIGHT CHOICE,— винорелбин + капецитабин, паклитаксел + гемцитабин либо доцетаксел + капецитабин.

Вторым важным различием между указанными исследованиями выступает **менопаузальный статус пациенток**: исследование RIGHT CHOICE не подразумевало возможность участия пациенток, находящихся в постменопаузе, в то время как в PADMA 88% пациенток были в постменопаузе. Данные различия затрудняют интерпретацию результатов PADMA и не прямые сравнения с RIGHT CHOICE в контексте данных о более неблагоприятном течении распространенного рака молочной железы у пациенток в пременопаузальном статусе [18].

Ввиду этого рибоциклиб обладает наиболее убедительной доказательной базой в отношении применения при наиболее неблагоприятном течении люминального метастатического рака молочной железы: при наличии висцерального криза у пациенток в пременопаузе.

Что касается ограничений, которые можно было бы предъявить к исследованию RIGHT CHOICE, то они касаются критериев включения, в частности требования, чтобы уровень билирубина не превышал 1,5 от ВГН, что не позволяет экстраполировать данные этого исследования на случаи более выраженного нарушения функции печени.

Однако палитра проявлений, которая может реализоваться при висцеральном

кризе, достаточно широкая и не ограничивается исключительно поражением печени, что в целом позволяет применять эти данные к популяции пациенток с агрессивным течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте существующих данных очевидных преимуществ химиотерапии перед CDK4/6-ингибиторами и поводов к ее предпочтению при метастатическом люминальном раке молочной железы нет, даже при агрессивном течении заболевания CDK4/6-ингибиторы, в сочетании с гормонотерапией в виде ингибиторов ароматазы и, при пременопаузальном статусе, агонистов гонадотропного рилинг-гормона (аГНРГ), выступают наиболее выигрышной опцией терапии. Об этом свидетельствуют данные перечисленных исследований, высокая частота объективного ответа, преимущество в ВБП, сопоставимые (пока что) данные по ОВ, при условии более приемлемой переносимости и большей безопасности при применении именно ингибиторов, нежели химиотерапевтических препаратов.

Наш клинический случай иллюстрирует, что пациентка при агрессивном течении заболевания и висцеральном кризе люминального рака молочной железы может получить существенную пользу от применения рибоциклиба и гормонотерапии (ингибиторы ароматазы и аГНРГ), при соответствии популяции пациенток, которые были включены в RIGHT CHOICE.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
2. Benvenuti C., Gaudio M., Jacobs F. et al. Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, No. 4. P. 1083. doi: 10.3390/biomedicines11041083.
3. Duan S., Buxton I.L.O. Evolution of Medical Approaches and Prominent Therapies in Breast Cancer // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, No. 10. P. 2450. <https://doi.org/10.3390/cancers14102450>.
4. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J. et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, No. 32 P. 3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
5. Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *NPJ Breast Cancer*. 2019. No. 5.
6. Overall Survival in Two Monarch Trials of Abemaciclib in Advanced Breast Cancer By Caroline Helwick October 10, 2023. Suppl.: Breast Cancer Almanac.
7. Finn R.S., Martin M., Ruqo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 20. P. 1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
8. Finn R.S. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. Vol. 40, No. 17.

9. Grinshpun A., Tolaney S.M., Burstein H.J. et al. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer // *NPJ Breast Cancer*. 2023. Vol. 9, No. 1. P. 15. doi: 10.1038/s41523-023-00520-7.
10. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2018. Vol. 19, No. 7. P. 904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
11. Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer // *N. Engl. J. Med*. 2019.
12. Lu Y.S. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial // *Clin. Cancer Res*. 2022. Vol. 28, No. 5. P. 851–859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2023. 2023. March 23.
14. Dawood Sh.S. et al. Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from a real-world database // *J. Clin. Oncol*. 2021. Vol. 39. P. 1047–1047.
15. Lu Y.S., Mahidin E.I.B.M. et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol*. 2024. Vol. 42, No. 23. P. 2812–2821. doi: 10.1200/JCO.24.00144.
16. Haba Rodriguez J., de la et al. ABIGAIL: Randomized phase II study of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) with or without a short course of induction paclitaxel in patients (pts) with previously untreated HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2– ABC) with aggressive disease criteria // *ESMO Congress*. 2024. LBA23.
17. Loibi S. LB1–03; SESS-3616 – Primary results of the randomised Phase III trial comparing first-line ET plus palbociclib vs standard mono-chemotherapy in women with high risk HER2–/HR+ metastatic breast cancer and indication for chemotherapy – PADMA study.
18. Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26, No. 20. P. 3324–3330. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2471.

Вклад авторов

Г. А. Чиж: написание и редактура текста статьи.

И. В. Рыков: непосредственное ведение пациентки, редактура текста статьи.

Д. С. Орлова: непосредственное ведение пациентки.

Authors' contribution

G. A. Chizh: Writing and editing the text of the article.

I. V. Rykov: Direct patient management, article editing.

D. S. Orlova: Direct patient management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г. А. Чиж / G. A. Chizh

<https://orcid.org/0000-0002-4979-3246>

И. В. Рыков / I. V. Rykov

<https://orcid.org/0000-0002-8250-8144>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. В ходе написания статьи авторы не получали какой-либо финансовой поддержки.

Funding. The authors did not receive any financial support during the writing of the article.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка дала письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 20.12.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was Reviewed: 11.01.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 20.01.2025 г.

УДК 616.33-006.6:616.831.71-009.26-036.12

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-35-43>

ГЛАЗНАЯ ФОРМА МИАСТЕНИИ НА ФОНЕ ХИМИОИМУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ dMMR/MSI МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С ДОСТИЖЕНИЕМ ПОЛНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РЕГРЕССА

А.В. Кыркунов, Н.В. Тюкавина, Д.В. Гладышев

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

Контакты: Кыркунов Александр Витальевич, kyrkunov-aleksandr@rambler.ru

Аннотация

Иммунотерапия (ИТ) является одним из основных способов лечения солидных опухолей. Показания к ИТ с каждым годом становятся обширнее, накапливаются данные по наблюдению и борьбе с нежелательными аутоиммунными явлениями. Редкие осложнения встречаются все чаще. В данном клиническом случае представлен опыт применения химиоиммунотерапии в неoadъювантном режиме местнораспространенного рака желудка с MSI с достижением полного морфологического регресса и развитием глазной формы миастении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, dMMR, MSI, химиоиммунотерапия, миастения

Для цитирования: Кыркунов А.В., Тюкавина Н.В., Гладышев Д.В. Глазная форма миастении на фоне химиоиммунотерапевтического лечения dMMR/MSI местнораспространенного рака желудка с достижением полного морфологического регресса // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-35-43>.

OCULAR FORM OF MYASTHENIA GRAVIS WHICH DEVELOPED AS A RESULT OF CHEMOIMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED STOMACH CANCER MSI WITH ACHIEVEMENT OF PCR

Alexandr V. Kyrkunov, Nina V. Tyukavina, Dmitry V. Gladishev

City hospital No. 40 Kurortny region; 9 Borisov st., Sestroreck, 197706, Russia

Contacts: Kyrkunov Alexandr Vital'evich, kyrkunov-aleksandr@rambler.ru

Annotation

Immunotherapy (IT) is one of the main ways to treat solid tumors. Indications for IT become more extensive every year, and data on monitoring and treating autoimmune adverse events are accumulating. Rare complications become more common. In this clinical case, we show experience of using chemoimmunotherapy in the neoadjuvant setting of locally advanced gastric cancer with the presence of microsatellite instability and autoimmune adverse event — ocular myasthenia gravis.

KEYWORDS: gastric cancer, dMMR, chemoimmunotherapy, myasthenia gravis

For citation: Kyrkunov A.V., Tyukavina N.V., Gladishev D.V. Ocular form of myasthenia gravis which developed as a result of chemoimmunotherapeutic treatment of locally advanced stomach cancer MSI with achievement of pCR // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. P. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-35-43>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка — одна из самых распространенных локализаций опухолей. Согласно базе данных Всемирной организации здравоохранения, на 2020 г. в мире было диагностировано около 1 млн новых случаев (пятое место среди всех локализаций), свыше 750 тыс. смертей от данного заболевания (четвертое место).

Рак желудка более чем в половине случаев выявляют на местнораспространенной стадии [1], что требует комплексного лечения. Стандартом терапии при данном распространении болезни является хирургическое лечение с периперационной химиотерапией по схеме FLOT. Несмотря на успехи использования такого подхода, сохраняющиеся частота

рецидивов и низкая общая выживаемость требуют улучшения эффективности лечения. Всё более широкое внедрение иммунотерапии в практику специализированного лечения находит свое место и в концепции радикального лечения рака желудка с наличием dMMR/MSI. Мы надеемся, что опыт нашей команды добавит ясности в использовании иммунотерапии как для лечения операбельного и погранично-операбельного рака желудка, так и в борьбе с редкими осложнениями.

Описание клинического случая

Пациент Б., 68 лет, в сентябре 2023 года отметил снижение массы тела, ощущение переполненности желудка при приеме пищи. Обратился в поликлинику по месту жительства, где была диагностирована опухоль желудка при проведении ЭГДС, верифицирована карцинома желудка, вероятно перстневидно-клеточная. Направлен в ГБ № 40 для дообследования и лечения.

В ходе обследования выявлена тяжелая анемия, экстренно госпитализирован в терапевтическое отделение, где на фоне гемотрансфузии анемия была купирована, выписан с улучшением.

По данным ЭГДС: визуализирована опухоль блюдцеобразной формы с неровными бугристыми краями в препилорической части по малой кривизне с переходом на переднюю и заднюю стенки желудка.

По МСКТ грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием: отчетливых вторичных отдаленных изменений не выявлено, визуализировано неравномерное утолщение стенки выходного отдела желудка до 22 мм. Парагастральная клетчатка уплотнена за счет лимфостаза. Регионарные лимфоузлы по большой кривизне желудка в области выходного отдела до 16×22 мм; в области ворот печени до 10×12 мм. В легких в S9 слева единичный очаг неправильной формы 4 мм (более вероятно — фиброзированный очаг), в печени в S7 гиповаскулярный очаг неправильной формы, с нечеткими контурами 6 мм (визуализирован после введения контраста, природа с учетом малого размера не ясна), в почках кисты, в костях гемангиомы в телах позвонков Th₁, Th₂, Th₁₀, Th₁₁ до 17×18 мм, L₂ 11×12 мм. Асцита нет, в обеих плевральных полостях (больше справа) незначительное количество жидкости.

Через неделю была выполнена диагностическая лапароскопия, перитонеальный лаваж:

признаков макроканцероматоза нет. При цитологическом исследовании смывов с брюшины атипичных клеток не выявлено. Клинически установлен диагноз: рак антрального отдела желудка (с)T3N2M0. Подозрение на метастазы в S7 печени.

Особенности случая. На предоперационном этапе иммуногистохимическое исследование не выполнено, статус Her2, PD-L1, микросателлитная нестабильность не уточнены. Пациент с выраженной сопутствующей патологией: ИБС: постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. ЕНРА IIa. Гипертоническая болезнь III стадия, артериальная гипертензия 1 степени, риск ССО 4. Относительная митральная недостаточность 2 степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 2 степени. Легочная гипертензия 1 степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (61%), II ФК NYHA. Осложнение основного заболевания: анемия тяжелой степени.

Проведен консилиум: пациенту показано проведение периоперационной химиотерапии (ХТ) по схеме mFOLFOX6 с контрольной оценкой эффекта, решением вопроса об оперативном лечении.

Проведено два цикла ХТ по схеме mFOLFOX6. Второй цикл осложнился развитием фебрильной нейтропении. В ходе проведения предоперационной лекарственной терапии материал был направлен на ИГХ, получен результат: дефицит белков репарации (dMMR) (высокая вероятность микросателлитной нестабильности — MSI), положительный статус PD-L1, CPS=21, Her2 отрицательный.

С учетом новых данных, уточняющих молекулярный подтип опухоли, распространенности заболевания (в том числе суспензионный характер очага в печени), развития фебрильной нейтропении по решению консилиума неoadъювантная терапия качественно усилена, рекомендовано лечение по схеме mFOLFOX6+Ниволумаб с редукциями доз цитостатиков. Были проведены еще два цикла терапии. Запланировано контрольное обследование, решение вопроса о проведении хирургического этапа лечения.

По данным МСКТ: выраженный частичный регресс в виде уменьшения утолщения стенки желудка до 9,4 мм (ранее 22 мм); нормализация размеров ранее увеличенных лимфатических узлов; исчезновения гиповаскулярного очага в S7 печени, прочие доброкачественные изменения легких, почек, костей без

динамики. По ЭГДС сохраняется опухоль желудка в области препилорического отдела, язвopodobной формы, язвенный дефект от 0,3 до 1,0 см, стенки от угла до пилоруса отечные, инфильтрированные. Проведена биопсия, по результатам гистологического исследования опухолевые клетки не обнаружены.

По решению онкоконсилиума рекомендовано хирургическое лечение. Через 6 недель после окончания лекарственной терапии выполнена операция в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. По данным послеоперационного гистологического исследования картина полного морфологического регресса опухоли. Интраоперационно очаговых изменений печени не визуализировано.

За несколько дней до операции во время вождения автомобиля стал отмечать диплопию. В стационаре выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, метастазов не отмечено (неспецифические очаги сосудистого генеза). Проведено плановое оперативное и послеоперационное лечение (перевязки, противоболевая терапия), выписан без динамики офтальмологических симптомов с рекомендациями явки к офтальмологу.

Осмотрен офтальмологом в частной клинике: диагностированы выпадение полей зрения, синдром сухого глаза, пресбиопия. Нарушение иннервации и патологии сетчатки не выявлено. Назначены препараты искусственной слезы. Позже консультирован лечащим онкологом ГБ № 40. Клинически у пациента отмечается диплопия, птоз и экзофтальм (больше справа). Обсужден с заведующим офтальмологическим отделением ГБ № 40, скорректирована терапия: добавлены глазные капли с ГКС, назначен Преднизолон 20 мг внутрь. Без эффекта. Рекомендована консультация в специализированном центре.

Осмотрен в глазном центре № 7, диагноз: офтальмоплегия? Миастения?

Направлен к неврологу в миастенический центр.

По данным контрольного обследования МСКТ: без признаков прогрессирования. Проведен онкоконсилиум: рекомендовано проведение послеоперационного этапа химиотерапии без иммунотерапии с учетом осложнений.

Проведено три цикла послеоперационной химиотерапии по схеме mFOLFOX6. Третий цикл осложнился фебрильной нейтропенией (на фоне редукций доз, Г-КСФ поддержки).

По решению онкоконсилиума рекомендовано динамическое наблюдение, лечение у невролога.

На фоне химиотерапии отметил незначительное уменьшение глазных симптомов в виде уменьшения степени диплопии, исчезновения экзофтальма, птоза. Во время лечения осмотрен неврологом миастенического центра: аутоиммунная выраженная офтальмоплегия с двух сторон? Глазная форма миастении?

Назначены нейромидин 20 мг 3 раза в сутки, цитофлавин. Направлен на ЭМГ, консультацию невролога в ГБ № 2. При терапии отметил дальнейшее незначительное улучшение в виде уменьшения диплопии. Проведено серологическое исследование: выявлены антитела (АТ) к ацетилхолиновому рецептору, к скелетным мышцам, к эндотелию. Уровень гормонов щитовидной железы в норме.

Госпитализирован в неврологическое отделение ГБ № 2. На момент поступления выявлено расходящееся косоглазие за счет OS, грубый офтальмопарез с ограничением движений OU во всех направлениях. В ходе обследования по МРТ истончение и дистрофические изменения латеральных и верхних прямых мышц орбит. Патологии глазного дна не выявлено.

Нарушения периферических нервов по данным ЭНМГ не выявлены. Установлен заключительный диагноз: идиопатическая наружная офтальмоплегия (аутоиммунная?) паралитическое косоглазие, полная офтальмоплегия, начальная сенильная катаракта, гипертрофическая ангиопатия сетчатки.

Пациенту в стационаре проведена пульс-терапия метипредом по 500 мг 1 раз в сутки № 5, с дальнейшим переходом на преднизолон 60 мг с постепенным снижением дозы амбулаторно (общей продолжительностью 6 недель). Выписан без значимой динамики неврологического статуса.

Пациент продолжает наблюдаться у онколога, невролога. По данным контрольного обследования от января 2025 года: без признаков прогрессирования. Полного регресса глазных симптомов не отмечено, сохраняются остаточные признаки диплопии, которые не мешают выполнению повседневных функций (самообслуживание, работа, вождение автомобиля и т.д.).

Заключительный диагноз:

Основное заболевание C16.8 Рак антрального отдела желудка (c)T3N2M0 (susр. mтс в S7 печени)/(ур)T0N0M0 pCR. dMMR, Her2neu отр. PD-L1 CPS=21

Диагностическая лапароскопия, перитонеальный лаваж от 03.11.2023 г. Предоперационная ПХТ по схеме mFOLFOX6 с 17.11.2023 по 02.12.2023 (два цикла). ХИТ по схеме mFOLFOX6+ниволумаб с 15.12.2023 по 11.01.2024 (два цикла). Операция 13.02.24 в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. ХТ по схеме mFOLFOX6 с 18.03.24 по 17.04.2024.

Осложнения основного заболевания потеря массы тела 1 ст., гипохромная анемия тяжелой степени тяжести смешанного генеза с железодефицитным компонентом (гемотрансфузия от 27.10.2023, восстановлено до 0 ст.).

Осложнения лечения лейкопения 1 ст., фебрильная нейтропения (с 10.12.2023, купирована, 25.03.2024, купирована), аутоиммунная идиопатическая наружная офтальмоплегия, паралитическое косоглазие, полная офтальмоплегия (улучшение на фоне ГКС, ХТ, нейромидина).

Сопутствующие заболевания. ИБС: Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. ЕНРА II а. Гипертоническая болезнь III стадия, артериальная гипертензия 1 степени, риск ССО 4. Осложнения: относительная митральная недостаточность 2 степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 2 степени. Легочная гипертензия 1 степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (61%), II ФК NYHA. Гемангиомы в телах позвонков Th₁, Th₂, Th₁₀, Th₁₁, L₂. Простые кисты обеих почек.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЛИТЕРАТУРНАЯ СПРАВКА

Использование ИТ в качестве неоадьюванта в лечении рака желудка с dMMR в последнее время получает распространение, так как появляется всё больше сведений о высокой эффективности данного метода лечения при определенных молекулярных подтипах опухоли. С учетом инновационного подхода выбранной нами тактики лечения, ожидаемо было в ходе лечения встретиться с аутоиммунными осложнениями, в том числе редкими.

Цель представленной литературной справки — осветить концепцию принятия решений на примере данного клинического случая (на стыке имеющихся данных клинических исследований, не входящих в национальные рекомендации, и легитимности назначения терапии в системе ОМС) и продемонстрировать полученный клинический опыт борьбы с редким осложнением лечения.

Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, является хирургическое лечение с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT вне зависимости от статуса dMMR/MSI. Эффективность данного подхода была доказана в исследовании FLOT4 (2-я и 3-я фазы) [2, 3]. Сравнивались периоперационные режимы по схеме ECF (прежний стандарт лечения) и FLOT. Использование экспериментального подхода статистически значимо улучшило все показатели эффективности метода. Отдельно выделим следующие:

1) вырос процент объективного ответа (полный патоморфологический регресс улучшен) с 6% (ECF) до 16% (FLOT);

2) увеличена общая выживаемость с 35 до 50 месяцев;

3) показатель dMMR/MSI не был отдельным стратификационным фактором.

На момент проведения лечения нашего пациента уже имелись данные исследований, в которых изучалось использование иммунотерапии при радикальном лечении рака желудка. Например, исследование 2-й фазы The GERCOR NEONIPIGA [4], где изучалась эффективность комбинированной иммунотерапии (ниволумаб+ипилиумаб) при местнораспространенном раке желудка с наличием dMMR/MSI. Результатами данного лечения стали поразительные показатели эффективности. В исследование были включены 32 пациента. Полный патоморфологический регресс опухоли был зафиксирован у 58% пациентов, полный и почти полный патоморфологический регресс — у 80%! (по Becker TRG 1 a+b, в исследовании FLOT4 данный показатель — 37%), у 100% была проведена R0 резекция (85% при FLOT) и на медиану наблюдения 15 мес не было ни одного прогрессирования, у 6 пациентов выживаемость без прогрессирования на момент публикации была свыше 20 мес и продолжалась.

В отрицательном исследовании 3-й фазы keynote 585 при сравнении добавления пембролизумаба к периоперационной химиотерапии FLOT была выделена группа MSI. Использование периоперационной терапии пембролизумаб+FLOT продемонстрировало высокий уровень полного патоморфологического регресса опухоли — 37%. Добавление пембролизумаба не привело к статистически значимому улучшению общей выживаемости [5]. В исследовании Dante при добавлении

атезолизумаба к химиотерапии по схеме FLOT при лечении MSI рака желудка в 46% случаев был достигнут полный патоморфологический ответ и в 80% — TRG1a+TRG1b [6].

В отечественных условиях подход неоадьювантной иммунотерапии и химиоиммунотерапии изучался в исследовании 450P. Из 32 пациентов объединенного опыта нескольких центров 16 человек прошли химиоиммунотерапию с добавлением ниволумаба или пролголимаба. По результатам был достигнут pCR 63% [7].

Данные по общей выживаемости по исследованиям 3-й фазы при использовании химиоиммунотерапии в периоперационном режиме рака желудка с наличием dMMR/MSI на сегодняшний день отсутствуют. Важно, что показатель pCR самостоятельно может являться строгим предиктором улучшения общей выживаемости. В мета-анализе 21 исследований (суммарно 6780 пациентов), включались пациенты, получавшие неоадьювантную лекарственную терапию по поводу местнораспространенных форм злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Достижение pCR в подгруппе рака желудка и гастроэзофагеальной зоны статистически значимо коррелировало с улучшением общей выживаемости (HR, 0,38; 95% ДИ 0,17–0,86; $p=0,02$) [8].

Самые последние данные опубликованного промежуточного анализа исследования MATTERHORN на ASCO 2025 демонстрируют тренд в улучшении общей выживаемости при добавлении дурвалумаба к периоперационной химиотерапии. В исследование включались пациенты с позитивным и негативным статусом PD-L1, MSI и MSS статусом. При зрелости данных около 30% общая выживаемость в группе химиоиммунотерапии не достигнута (40,7 мес — НД) против 32,8 мес (27,9 мес — НД) в группе химиотерапии [9]. В данной работе исследовательский вопрос напрямую связан с нашим клиническим случаем (в случае отсутствия метастаза в печени). Его окончательные результаты наиболее вероятно станут регистрационными для использования химиоиммунотерапии при лечении местнораспространенного рака желудка с наличием MSI/dMMR.

Понимая эффективность иммунотерапии при операбельных формах рака желудка, но имея отличный от желаемого законодательно утвержденный стандарт лечения, мы искали пути назначения иммунотерапии. У пациента на этапе обследования был выявлен единичный подозрительный на метастаз очаг в пече-

ни. Наличие данного факта позволило нам трактовать процесс как условно метастатический (олигометастатический) и проводить лечение по утвержденным рекомендациям Минздрава РФ в рамках 1-й линии лечения.

По поводу планирования хирургического этапа лечения при олигометастатической форме рака желудка мы руководствовались данными исследования 2-й фазы FLOT3 [10]. В данном исследовании пациенты делились на три группы. Группа А: исходно операбельные местнораспространенные формы, получавшие лечение по стандартному подходу периоперационной ХТ по схеме FLOT. Группа С: метастатические пациенты, не подходящие под критерии олигометастатической болезни (были подробно указаны в исследовании), получили 8 циклов FLOT в режиме 1-й линии. И группа В: олигометастатические пациенты, отобранные по критериям, которые разделили больных на группу периоперационной терапии FLOT с полной циторедукцией первичной опухоли и всех вторичных очагов и на группу 8 циклов FLOT без оперативного лечения. В интересующей нас подгруппе В добавление циторедуктивного вмешательства позволило улучшить общую выживаемость с 16 до 31 месяца. Однако следует отметить, что пациенты с изолированными метастазами в печени имели наихудший прогноз, что не очень благоприятно в контексте нашей ситуации. По совокупности силы статистической достоверности подгруппового анализа исследования 2-й фазы и потенциальной пользы иммунотерапии при dMMR раке желудка, факт локализации потенциального метастаза в печени посчитали непервостепенным.

Эффективность иммунотерапии в 1-й линии при наличии микросателлитной нестабильности при раке желудка доказана исследованиями 3-й фазы. Например, CheckMate 649 — регистрационное исследование ХТ (фторпиримидины+оксалиплатин) + ниволумаб при уровне CPS $\geq$ 5 [11]. Среди прочих в исследование были включены 44 пациента с dMMR статусом. В сравнении с монокимотерапией добавление иммунотерапии позволило увеличить общую выживаемость с 12 до 38 мес (mOS 38,7 vs 12,3, HR 0,38 (0,17–0,84)), а при синхронном уровне CPS $\geq$ 5 (34 пациента из 44) — до 44,8 мес!

Результатом проведенной неоадьювантной терапии, как указано выше, явился полный патоморфологический регресс.

Серия клинических исследований свидетельствует о корреляции наилучшего эффекта иммунотерапии с повышением частоты и тяжести аутоиммунных нежелательных реакций. Одно из самых крупных исследований было опубликовано в JAMA в 2019 г. [12]. Проведен повторный анализ 5-летнего периода лечения в исследовании 1-й фазы CA 209–003: 270 пациентов получили ниволумаб по поводу распространенных форм меланомы, почечно-клеточного рака, немелкоклеточного рака легких. По результатам анализа была выявлена статистически значимая ассоциация между общей выживаемостью и развитием аутоиммунных реакций. Общая выживаемость была значительно выше у пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести, связанной с лечением (медиана 19,8 мес; 95% ДИ 13,8–26,9 мес), или 3-й и более степени (медиана 20,3 мес; 95% ДИ 12,5–44,9 мес), по сравнению с пациентами без НЯ, связанных с лечением (медиана 19,8 мес), 5,8 мес (95% ДИ 4,6–7,8 мес) ($p < 0,001$ для обоих сравнений, основанных на коэффициентах риска).

У нашего пациента зафиксирована аутоиммунная офтальмоплегия (миастения глазных мышц). Глазные аутоиммунные реакции по кумулятивным данным клинических исследований составляют менее 1% случаев. Глазная форма миастении описана в ряде клинических случаев на фоне терапии пембролизумабом, прочих ингибиторах контрольных точек, CAR-T терапии. Учитывая редкость осложнения, методы лечения данного нежелательного эффекта не изучены в исследованиях 3-й фазы. Одно из самых крупных исследований было проведено в Японии, результаты опубликованы в 2023 г. [13]. Наблюдались пациенты из 8 клиник суммарным количеством 135 человек (67 мужчин и 68 женщин), у которых развилась идиопатическая глазная миастения. Основными симптомами были птоз и диплопия. У большинства пациентов были обнаружены антитела к ацетилхолиновому рецептору (АХР), реже антитела к мышечно-специфической киназе или белку, связанному с рецепторами липопротеинов низкой плотности-4. Учитывая схожие молекулярные механизмы развития глазной формы миастении с данным клиническим случаем, мы считаем, что возможна экстраполяция данных этого исследования.

У 55% пациентов с глазной формой миастении отмечалось развитие генерализованной

миастении. Ретроспективно оценивалась эффективность различных подходов к лечению осложнения. В лечении большинства пациентов использовались ингибиторы антихолинэстеразы (АХЭ) (104 чел.), большинству была проведена иммуносупрессивная терапия ГКС (90 чел.), также использовались тимэктомия и плазмаферез. Суммарные выводы по результатам исследования были следующими:

1. Результаты лечения пациентов, которые получали какую-либо иммуносупрессивную терапию, были лучше, чем у пациентов, которые ее не получали.

2. Лечение кортикостероидами эффективно, так как 8 из 10 пациентов, у которых не было никакого улучшения, не получали иммуносупрессивной терапии.

3. У большинства пациентов на фоне лечения достигнуты частичное или полное купирование симптомов глазной миастении. Однако более чем у 60% пациентов после окончания лечения сохранялись проявления болезни.

4. При использовании иммуносупрессивной терапии реже наблюдается конверсия в генерализованную форму миастении.

Закономерно имеющимся научным данным у нашего пациента отметился эффект как на терапию ингибиторами АХЭ, так и на иммуносупрессивную терапию, без полного купирования симптомов. Однако, вероятно, благодаря использованию иммуносупрессивной терапии было предупреждена конверсия глазной формы миастении в генерализованную, учитывая выявленные АТ к скелетным мышцам.

Сложным вопросом явились целесообразность и формат назначения послеоперационной терапии. По данным вышеупомянутых исследований The GERCOR NEONIPGA после операции продолжалась иммунотерапия ниволумабом, 9 циклов, по данным CheckMate 649 проводилось минимум 8–9 циклов ХТ+ИТ с продолжением иммунотерапии до 2 лет. Учитывая развитие тяжелого аутоиммунного осложнения, проведение иммунотерапии было противопоказано. А химиотерапия? По результатам крупного метаанализа (1820 пациентов из 12 рандомизированных исследований) An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Assessing the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer 1990–2012 группа неoadъювантной химиотерапии имела незначительное преимущество в выживаемости по сравнению с контрольной группой (только хирургия), ОР составило 1,42 (95% ДИ 1,09–1,86, $p = 0,01$) [14].

А в сравнении периоперационной химиотерапии с только хирургическим вмешательством по данным метаанализа Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (1966–2011 гг., 14 РКИ, 2422 пациента) статистически значимое улучшение общей выживаемости (HR 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) [15]. Также и систематический обзор Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 (7823 пац.) демонстрирует статистически значимый выигрыш в общей выживаемости при адьювантной химиотерапии (HR 0,85; 95% ДИ 0,80–0,90) [16].

Однако есть и обратные данные. В метаанализе исследований CLASSIC, MAGIC, ARTIST и ITACA-S (1556 пациентов) 121 имели признаки dMMR/MSI. Добавление к хирургическому лечению периоперационной или адьювантной химиотерапии в подгруппе MSI-H не показало улучшения общей выживаемости. 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 70% в группе хирургии+химиотерапии против 77% в группе только хирургии (HR 1,27; 95% ДИ 0,5–3,04), 5-летняя общая выживаемость OS 75% и 83% (HR 1,50; 95% ДИ 0,55–4,12) соответственно [17]. Важным фактом является отсутствие использования в данных работах иммунотерапии. С учетом противоречивых данных разного уровня мощности и значимости окончательного ответа по целесообразности послеоперационной химиотерапии нет.

Другим важным аспектом была попытка купирования аутоиммунного осложнения за счет иммуносупрессивного действия химиотерапии. Данные были спроецированы на основании подобной активности другого химиотерапевтического агента. Циклофосфамид успешно используется для купирования аутоиммунных осложнений. Также он рекомендован национальной организацией редких патологий США как резервная терапия в лечении

поперечного идиопатического миелита при неэффективности ГКС [18].

Важно упомянуть, что после окончания лечения были опубликованы результаты досрочно прерванного исследования 3-й фазы RENAISSANCE (AIO-FLOT5) [19]. Целью было подтвердить многообещающий подход, исследованный во FLOT3. Работа имела схожий дизайн. Было продемонстрировано ухудшение общей выживаемости при добавлении циторедуктивного вмешательства при олигометастатической болезни.

Важным моментом является включение пациентов с применением ниволумаба и трастузумаба по показаниям в неoadьювантном режиме. Хотя мощность данных подгрупп и значимость полного патоморфологического ответа до конца не ясна, представленные результаты, не ободряющие применительно к нашему клиническому случаю. Практический результат лечения в контексте неоднозначных научных данных покажет время. На момент последней контрольной точки наблюдения выживаемость без прогрессирования составляла 13 месяцев и продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай показывает неоднозначный опыт использования химиоиммунотерапии в периоперационном лечении рака желудка. Позволяет увидеть особенности использования данного подхода в условиях реальной онкологии, возможно, поможет взять на заметку определенные моменты и улучшить практическую деятельность. Также подобные данные служат очередным посылом к проведению исследований 3-й фазы, совершенствованию рекомендаций по наблюдению и лечению аутоиммунных осложнений у пациентов.

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность иммунотерапии при опухолях, ассоциированных с dMMR/MSI, и показывает сложность своевременной диагностики и лечения редких аутоиммунных осложнений в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mansfield P.F. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer / FACS Section eds.: K.K. Tanabe, J.B. Kruskal, deputy eds.: D. M. F. Savarese, Sh. Grover. 2017.
2. Al-Batran S.E. et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial // *The Lancet Oncology*. 2016. Vol. 17, No. 12. P. 1697–1708.

3. Al-Batran S.E. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial // *The Lancet*. 2019. Vol. 393, No. 10184. P. 1948–1957.
4. André T. et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIP-IGA phase II study // *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, No. 2. P. 255–265.
5. Ilson D.H. KEYNOTE-585: disappointing results for perioperative pembrolizumab in gastric cancer // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2024. Vol. 10. P. 18.
6. Al-Batran S.E. et al. 1429P Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK // *Annals of Oncology*. 2021. Vol. 32. P. S1069.
7. Sun H. et al. 450P Neoadjuvant chemo-immunotherapy in mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability (MSI) gastric carcinoma (GC): A multicenter retrospective study // *Annals of Oncology*. 2024. Vol. 35. P. S180–S181.
8. Wan T. et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: systematic review and meta-analysis of 21 studies // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26. P. 1412–1420.
9. Janjigian Y.Y. et al. Event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomized, phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel chemotherapy (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) // *Journal of Clinical Oncology*. 2025. Vol. 43, No. 17, suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA5.
10. Al-Batran S.E. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial // *JAMA oncology*. 2017. Vol. 3, No. 9. P. 1237–1244.
11. Janjigian Y.Y. et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. 2021. Vol. 398, No. 10294. P. 27–40.
12. Topalian S.L. et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab // *JAMA oncology*. 2019. Vol. 5, No. 10. P. 1411–1420.
13. Narita T. et al. Immunotherapy for ocular myasthenia gravis: an observational study in Japan // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2023. Vol. 16. P. 17562864231163819.
14. Xiong B.H. et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer // *Cancer investigation*. 2014. Vol. 32, No. 6. P. 272–284.
15. Ronellenfitsch U. et al. Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. No. 5.
16. Diaz-Nieto R., Orti-Rodríguez R., Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. No. 9.
17. Wan T. et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: systematic review and meta-analysis of 21 studies // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26. P. 1412–1420.
18. Transverse myelitis. National Organization for Rare Disorders (NORD). <https://rarediseases.org/rare-diseases/transverse-myelitis/> (Accessed on August 18, 2023).
19. Al-Batran S.E. et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction — a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI // *BMC cancer*. 2017. Vol. 17. P. 1–7.

Вклад авторов

А. В. Кыркунов: ведение клинического наблюдения, написание статьи, анализ литературных данных, описание клинического случая.

Н. В. Тюкавина: ведение клинического наблюдения, определение тактики лечения и дообследования, редактирование и проверка текста статьи.

Д. В. Гладышев: определение тактики лечения и дообследования.

Authors' contribution

A. V. Kyrkunov: conducting clinical observation, writing an article, analyzing literary data, describing a clinical case.

N. V. Tyukavina: conducting clinical observation, decision making, editing and checking the text of the article.

D. V. Gladishev: decision making.

ORCID авторов / ORCID of authors

А. В. Кыркунов / A. V. Kyrkunov

<https://orcid.org/0009-0000-1467-3781>

Д. В. Гладышев / D. V. Gladishev

<https://orcid.org/0000-0001-5318-2619>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соответствие принципам этики. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with ethical principles. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 15.02.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was Reviewed: 25.02.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 06.03.2025 г.

УДК 616-006.48:616.37-089.87

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-45-52>

ОТДАЛЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МАССИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И ТЯЖЕЛОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.А. Попов, А.А. Стаценко, В.Е. Моисеенко, А.А. Поликарпов, Е.И. Чернявцева, А.С. Павлятенко
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова»
Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контакты: Чернявцева Елизавета Ивановна, e-mail: lakiliza@mail.ru

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) часто (более чем у 50% пациентов) развиваются бессимптомно и диагностируются на четвертой стадии заболевания: как правило, синхронно выявляется метастатическое поражение печени. Нерезектабельные первично выявленные больные НЭО ПЖ с массивным поражением печени, интоксикацией и полиорганной недостаточностью имеют плохой прогноз и, нередко, противопоказания к противоопухолевому лечению. Цель демонстрации: показать сложности первичной диагностики НЭО ПЖ, преимущества внутриартериального селективного введения современных противоопухолевых лекарственных средств, возможность достижения отдаленной выживаемости и хорошего качества жизни у больных НЭО ПЖ с множественным поражением печени и печеночной недостаточностью на примере описанного клинического случая. Пациентка с 2009 года наблюдалась в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга по поводу многоочагового поражения печени без существенных клинических проявлений с диагнозом «Гемангиоматоз печени». С 01.2016 больная наблюдается и получает противоопухолевое лечение в РНЦ РХТ им. акад. А. М. Гранова с диагнозом: НЭО ПЖ (G2) T3N1M1 (метастатическое поражение печени более 80%). На момент первичной диагностики состояние пациентки расценивалось как тяжелое (ECOG 3) и быстро ухудшалось на фоне прогрессирующей печеночной недостаточности. Сложность случая усугублялась тем, что системное противоопухолевое лечение было противопоказано и представлялось малоперспективным. Пациентке предложен, разработанный в центре терапевтический алгоритм, включающий применение локорегионарных методов. На фоне лечения отмечена положительная динамика, частичный ответ, в связи чем с октября 2021 г. по июль 2024 г. противоопухолевого лечения больная не получала, в последующем назначена системная лекарственная терапия. В настоящее время жалоб нет, состояние относительно удовлетворительное (ECOG 0–1).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатические нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, внутриартериальная химиоэмболизация печени в комбинации с хирургическим противоопухолевым лечением

Для цитирования: Попов С.А., Стаценко А.А., Моисеенко В.Е., Поликарпов А.А., Чернявцева Е.И., Павлятенко А.С. Отдаленный результат лечения нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с массивным метастатическим поражением печени и тяжелой печеночной недостаточностью // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 45–52, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-45-52>.

LATE RESULT OF TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE PANCREAS WITH MASSIVE METASTATIC LIVER INVOLVEMENT AND SEVERE LIVER FAILURE

Sergey A. Popov, Andrey A. Statsenko, Vladislav E. Moiseenko, Alexey A. Polikarpov,
Elizaveta I. Cherniavtseva, Alevtina S. Pavlyatenko
Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies;
St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str, 70, 197758, Russia

Contacts: Cherniavtseva Elizaveta Ivanovna, e-mail: lakiliza@mail.ru

Annotation

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) are frequently asymptomatic (in >50% of patients) and are diagnosed at stage IV, typically with synchronous liver metastases. Patients with initially unresectable PNETs presenting with massive liver involvement, systemic intoxication, and multiorgan failure face poor prognosis and often have contraindications

to antitumor therapy. We present a clinical case of a female patient followed in St. Petersburg medical institutions since 2009 for multifocal liver lesions initially diagnosed as «hepatic hemangiomatosis». Since January 2016, she has been managed at the A. M. Granov Russian Research Center with diagnosis: PNET G2 T3N1M1 (>80% liver involvement). At initial diagnosis, her condition was graded as severe (ECOG 3) with rapid deterioration due to progressive hepatic failure. The clinical complexity was compounded by contraindications to systemic therapy. The patient received a center-developed treatment algorithm incorporating locoregional approaches. Following treatment, partial response was achieved, allowing treatment-free interval from October 2021 to July 2024, after which systemic therapy was initiated. Currently, the patient is asymptomatic with satisfactory performance status (ECOG 0–1).

KEYWORDS: metastatic pancreatic neuroendocrine tumors, transarterial chemoembolization of the liver combined with surgical anticancer treatment

For citation: Popov S.A., Statsenko A.A., Moiseenko V.E., Polikarpov A.A., Cherniavtseva E.I., Pavlyatenko A.S. Late result of treatment of neuroendocrine tumor of the pancreas with massive metastatic liver involvement and severe liver failure // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. C. 45–52, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-45-52>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) ПЖ представляют собой редкую и гетерогенную группу новообразований, которые могут проявляться и как гормонально-активные, и как неактивные формы. У большинства пациентов НЭО ПЖ (до 90%) отсутствуют специфические клинические проявления, связанные с гормональной активностью опухоли, поэтому такие образования считаются нефункционирующими. На момент первичной диагностики у 59 до 80% пациентов с НЭО ПЖ выявляется метастатическое поражение печени, что значительно снижает пятилетнюю выживаемость до 30–40% против 90% при локализованных формах. Так медиана выживаемости при изолированных НЭО ПЖ составляет 95–120 мес, а при выявлении синхронных метастазов в печень варьирует от 60–80 до 24–36 мес в зависимости от объема поражения органа — менее или более 50% соответственно [1, 2].

После выполнения циторедуктивных операций с удалением первичной опухоли и метастазов отдаленные показатели выживаемости значительно увеличиваются. Однако в связи с множественным поражением печени такие вмешательства могут быть выполнимы только у 10–20% пациентов — при синхронном множественном поражении [3]. Нерезектабельным пациентам рекомендуется проведение системной противоопухолевой терапии, с медианой выживаемости при G1, G2, G3 G1: 85–104, 32–52 и 12–16 мес соответственно [4–6]. Только в случае прогрессирования заболевания на фоне лечения аналогами соматостатина некоторым больным (нефункционирующие НЭО G1, G2 с малой опухолевой нагрузкой) могут быть рекомендованы локальные методы лечения [7].

Тяжелым нерезектабельным пациентам с первично выявленными прогрессирующими метастатическими НЭО, осложненными интоксикацией и полиорганной недостаточностью, системное противоопухолевое лечение, как правило, противопоказано и представляется мало-перспективным, а продолжительность жизни таких больных ограничена неделями и месяцами. Представляется интересным клинический случай лечения больной НЭО ПЖ с массивным поражением печени, осложненным тяжелой печеночной недостаточностью. На момент первичной диагностики состояние пациентки расценивалось как тяжелое (ECOG 3) и быстро ухудшалось. Возможная переносимость и эффективность системной противоопухолевой терапии была сомнительной. Принято решение о применении локальных методов противоопухолевого лечения первым этапом — селективной внутриартериальной химиоэмболизации опухолевых очагов, оказывающей таргетный терапевтический эффект с низкой системной токсичностью за счет редукции дозы цитостатиков. В результате получен частичный объективный противоопухолевый ответ, нормализация состояния пациентки. В последующем комбинация системных и локальных методов позволила достичь отдаленной выживаемости и хорошего качества жизни. На момент публикации клинического наблюдения состояние пациентки относительно удовлетворительное (ECOG 0–1).

Клинический случай

Пациентка Т., 57 лет, жительница г. Санкт-Петербурга. Анамнез заболевания: с 2009 года наблюдалась в различных медицинских учреждениях города по поводу многоочагового пора-

жения печени без существенных клинических проявлений. По данным магнитно-резонансной томограммы (МРТ) установлен диагноз гемангиоматоза печени (рис. 1), рекомендовано динамическое наблюдение. Больная ежегодно обследовалась, в 2011 году выявлен сахарный диабет 2-го типа, отмечен умеренный рост очагов в печени. В 2012 году обнаружена неоднородность хвоста ПЖ протяженностью до 3 см.

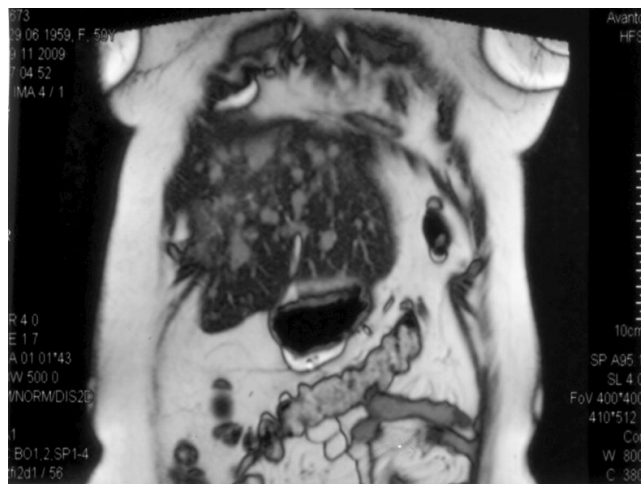


Рис. 1. Обзорный МР-снимок органов брюшной полости. (2009 г. фронтальная проекция).

Гемангиоматоз печени

Fig. 1. Abdominal MRI overview (2009, coronal view). Hepatic hemangiomas

С 2013 года пациентка отмечает появление болей в правом боку, а по данным МРТ обнаружены новые очаги в печени и изменения контуров хвоста ПЖ (рис. 2). В декабре 2015 года резкое нарастание болей в правом подреберье, появление общей слабости. Госпитализирована в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с подозрением на наличие опухоли брюшной полости. В январе 2016 года проведено ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, выявлена гипervasкулярная опухоль хвоста ПЖ 48 мм, субтотальное метастатическое поражение печени (размеры очагов от 6 до 41 мм) (рис. 3). Онкомаркеры (СА19-9, РЭА) не повышены. 21.01.2016 года выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия печени. Гистологический диагноз: недифференцированный рак. Состояние пациентки быстро и прогрессивно ухудшалось. Появились признаки печеночной недостаточности: нарастала слабость, сонливость, заторможенность, апатия, обморочные состояния, отеки. Пациентке рекомендована консультация в ФГБУ РНЦ РХТ им. акад. А. М. Гранова. По результатам иммуногистохимического исследования биоптата (РНЦ РХТ) установлен диагноз: метастаз в печень нейроэндокринной опухоли поджелудочной

железы G2 (ki 67 — 12%). Учитывая тяжесть состояния и противопоказания к проведению системной химиотерапии пациентке предложено проведение регионарного противоопухолевого лечения. Госпитализирована в клинику РНЦ РХТ 09.02.2016 г. для внутриартериальной суперселективной химиоэмболизации метастазов в печени. При поступлении состояние средней степени тяжести ближе к тяжелому



Рис. 2. МР-снимок органов брюшной полости (2013 г., аксиальная проекция). Увеличение количества очагов в печени и изменения контуров хвоста поджелудочной железы

Fig. 2. Abdominal MRI (2013, axial view). New liver lesions and contour irregularities of pancreatic tail

(ECOG 3), выраженная слабость, склонность к гипотонии, тахикардия, адинамия, сонливость — реагирует на громкую речь, отеки конечностей. Показатели крови отражали нарушения белково-синтетической функции печени, гепатит, признаки портальной гипертензии: АЛТ 208 ед./л, АСТ 263,9 ед./л (норма 4–32), общий билирубин 32,5 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 962 ед./л, протромбин 56%, общий белок 51 г/л, альбумин 27 г/л, тромбоцитопения 3 ст. УЗИ брюшной полости: асцит ++++. Печень изменена тотально (более 90%) — границы очагов не дифференцируются. В хвосте ПЖ образование до 50 мм. Проводилась консервативная терапия в условиях хирургического отделения. 11.02.2016 г. — селективная ангиография, химиоэмболизация артерий правой доли печени доксорубицином 40 мг + 10,0 липиодола + 0,25 см коллагеновой губки, химиоинфузия (доксорубин+этопозид) в чревный ствол (рис. 4).

В раннем послеоперационном периоде состояние тяжелое, проводилась соответствующая интенсивная инфузионная

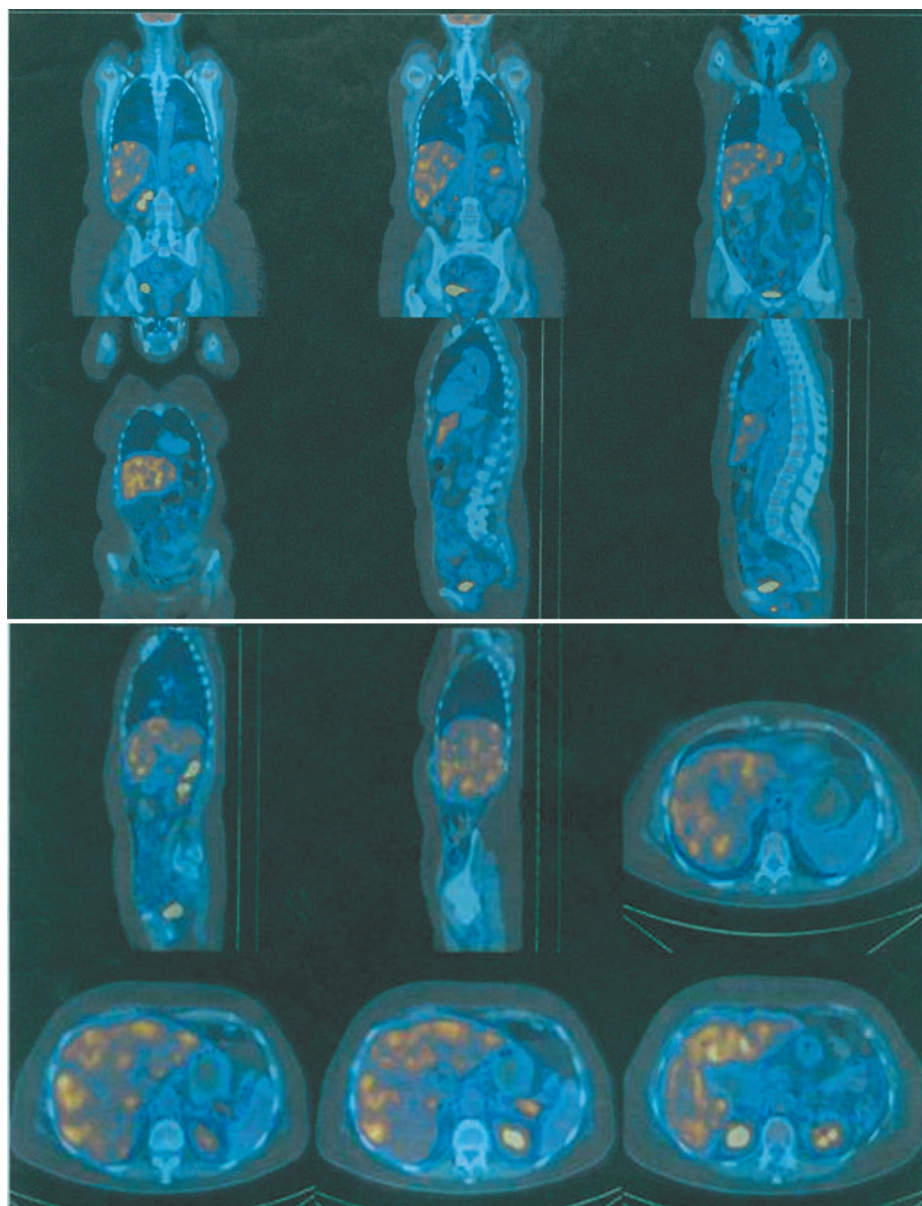


Рис. 3. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ: злокачественная опухоль хвоста ПЖ, субтотальное метастатическое поражение печени (2016)

Fig. 3. ^{18}F -FDG PET-CT (2016). Hypervascular pancreatic tail tumor with subtotal metastatic liver involvement

лекарственная терапия с положительным эффектом. Больная выписана на 10-е сутки в относительно стабильном состоянии без признаков нарастания печеночной недостаточности. Динамика биохимических показателей крови указана в таблице.

Через 1,5 месяца после внутриартериальной эмболизации отмечена положительная динамика в состоянии больной (ECOG 1). В апреле, июне и июле 2016 г. повторные курсы химиоэмболизации печени препаратом доксорубицин, внутриартериальная химиоинфузия этопозидом. В июле 2016 года клиничко-лабораторные явления печеночной недостаточности полностью разрешились (ECOG 0); при контрольных УЗИ, МСКТ брюшной полости в печени

узловая гипертрофия паренхимы, накопление «глыбок» липиодола опухолевыми узлами, которые уменьшились в размерах, зафиксирован частичный ответ на лечение. Консилиумом принято решение об удалении первичного очага. 10.08.2016. Операция. Биопсия новообразований печени. Дистальная гемипанкреатэктомия, спленэктомия. Холецистэктомия. Гистологическое заключение: нейроэндокринный рак ПЖ. Ткань печени с метастазами нейроэндокринной карциномы с признаками лечебного патоморфоза. Послеоперационный период гладкий. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Осенью 2016 года выполнено 2 курса внутриартериальной ХЭПА (рис. 5). К декабрю



Рис. 4. Селективная ангиография, химиоэмболизация артерий правой доли печени (1-й курс — февраль 2016 г.): *а* — артериальная фаза; *б* — воротная фаза

Fig. 4. Selective angiography with chemoembolization of right hepatic artery branches (1st course — February 2016): *a* — arterial phase; *b* — portal venous phase

Таблица
Динамика некоторых показателей биохимического анализа крови после выполнения химиоэмболизации печени (ХЭПА)

Table
Dynamics of selected blood biochemical parameters following transarterial chemoembolization (TACE) of the liver

Показатель	Нормальные значения	1-е сутки после ХЭПА	7-е сутки после ХЭПА
АСТ, ед./л	5–34	775	102
АЛТ, ед./л	0–55	608	148
ЛДГ, ед./л	125–220	>3325	1257
Щелочная фосфатаза, ед./л	40–150	634,0	756
Общий белок, г/л	64–83	51	56
Протромбин, %	70–100	58	83
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4–20,5	32,5	121,5
Мочевина, ммоль/л	2,5–7,2	21,9	10,2
Креатинин, мкмоль/л	50,4–98,1	217	63,4

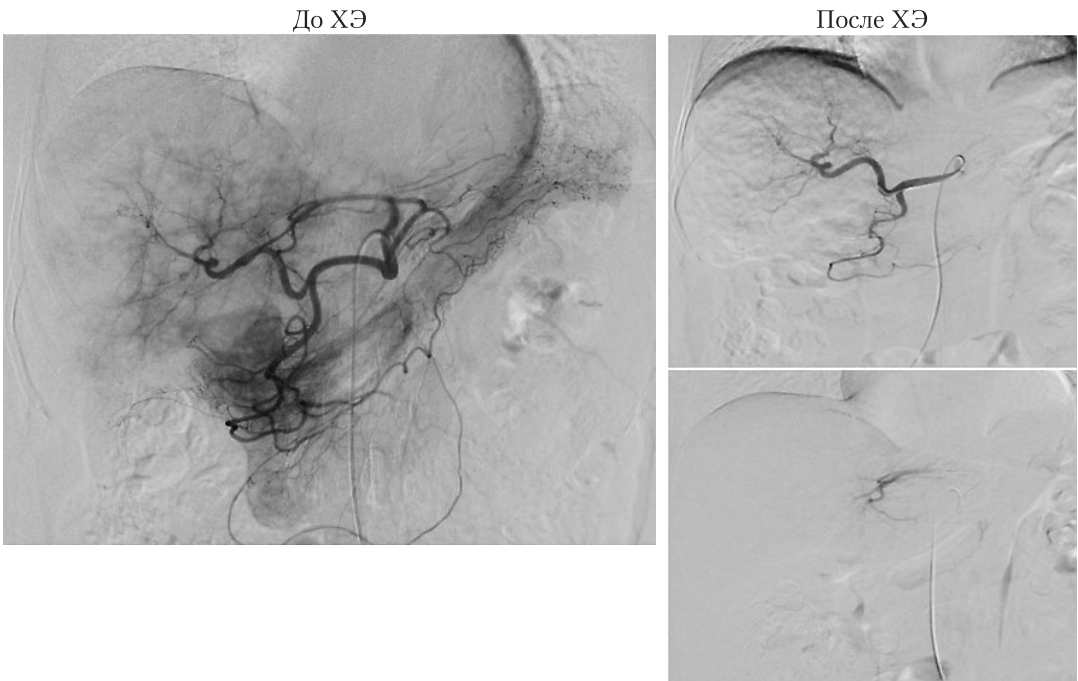


Рис. 5. Селективная ангиография, химиоэмболизация артерий правой доли печени (2-й курс — осень 2016 г.)

Fig. 5. Selective angiography with chemoembolization of right hepatic artery branches (2nd course — autumn 2016)

2016 года пациентка набрала в весе (+6 кг), жалоб не предъявляла, состояние удовлетворительное (ECOG 0), биохимические показатели в пределах нормы. По результатам контрольных инструментальных обследований (МСКТ, ПЭТ-КТ с ^{18}F ДГ) зафиксирован частичный ответ на лечение (рис. 6). После удаления первичной

и активности очагов, увеличение в размерах и появление патологической активности в единичных лимфатических узлах брюшной полости и костях скелета (от 5 до 13 мм). Пациентке назначена системная лекарственная противоопухолевая терапия. В настоящее время (110 мес от начала лечения в РНЦ РХТ)

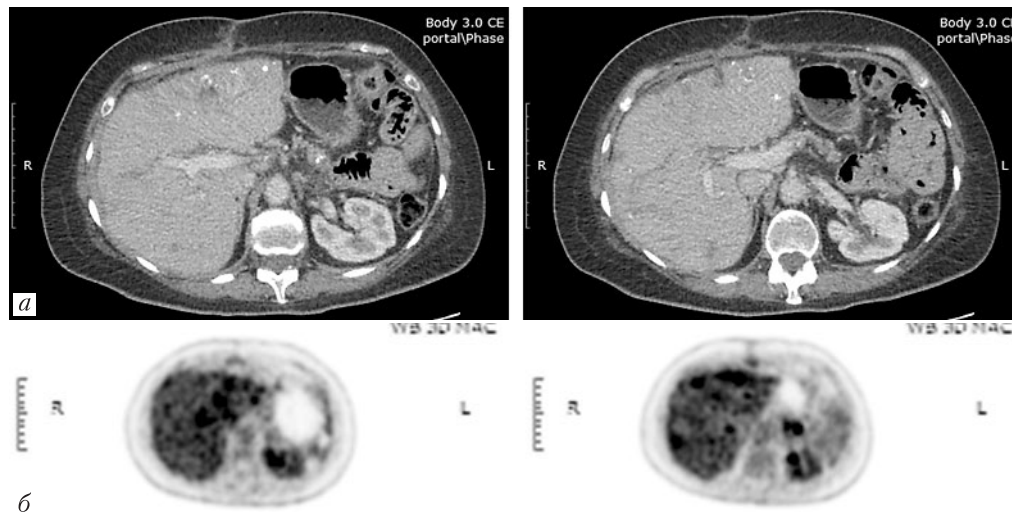


Рис. 6. ПЭТ-КТ органов брюшной полости (ноябрь 2016 г, аксиальная проекция): *а* — КТ исследование — отмечается частичный ответ на лечение, «глыбки» липиодола в проекции некоторых ранее визуализируемых метастатических очагов; *б* — ПЭТ-исследование с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой — в динамике отмечено уменьшение числа метастатических очагов и их активности

Fig. 6. Contrast-enhanced abdominal CT (November 2016, axial view). Partial treatment response: *a* — CT scan — partial treatment response noted, with Lipiodol deposits observed in some previously visualized metastatic lesions; *b* — ^{18}F -FDG PET scan — follow-up demonstrates reduced number of metastatic foci and decreased metabolic activity

опухоли с сентября 2016 г. по август 2018 г. проведено 7 циклов ХЭПА и внутриартериальной химиоинфузии по прежней схеме. При контрольных обследованиях от 30.08.2018 г. (ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, с ^{68}Ga -Dotatate) признаки прогрессирования онкологического заболевания: два очага *de novo* в печени (в 7 сегменте — 11 мм, в 6 сегменте — 22 мм, $\text{maxSUV}=3,6$), ранее выявленные очаги без отрицательной динамики. В последующем выполнено 7 циклов ХЭПА препаратом митомицин С + липиодол + механическая губка, зафиксирован частичный ответ на лечение (рис. 7).

С декабря 2020 г. по март 2024 г. динамическое наблюдение, специфического лечения больная не получала. Состояние относительно удовлетворительное (ECOG 0–1). По назначению гепатолога проводилась консервативная терапия в амбулаторном режиме с целью улучшения функции печени и уменьшения выраженности клинико-биохимических проявлений цирроза. По результатам ПЭТ-КТ от марта и июня 2024 года в печени стабилизация заболевания без динамики размера, числа

стабилизация заболевания, выявлены начальные клинико-биохимические проявления цирроза печени, состояние пациентки расценивается как относительно удовлетворительное, устойчивых жалоб не отмечает.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на относительно благоприятный прогноз, НЭО часто диагностируются на поздних стадиях, когда уже присутствуют метастазы, преимущественно в печень, а до 80% больных признаются нерезектабельными. У таких пациентов ХЭПА не является методом противоопухолевого лечения первой линии. Однако, по данным литературы, химиоэмболизация метастазов в печени НЭО ПЖ позволяет увеличить показатель резектабельности вдвое [8]. Также необходимо отметить, что у пациентов с первично выявленными НЭО ПЖ и множественными метастазами в печень (объем поражения более 50%) с печеночной дисфункцией применение аналогов соматостатина, таргетной и химиотерапии ограничено, а эффективность невысока [9].

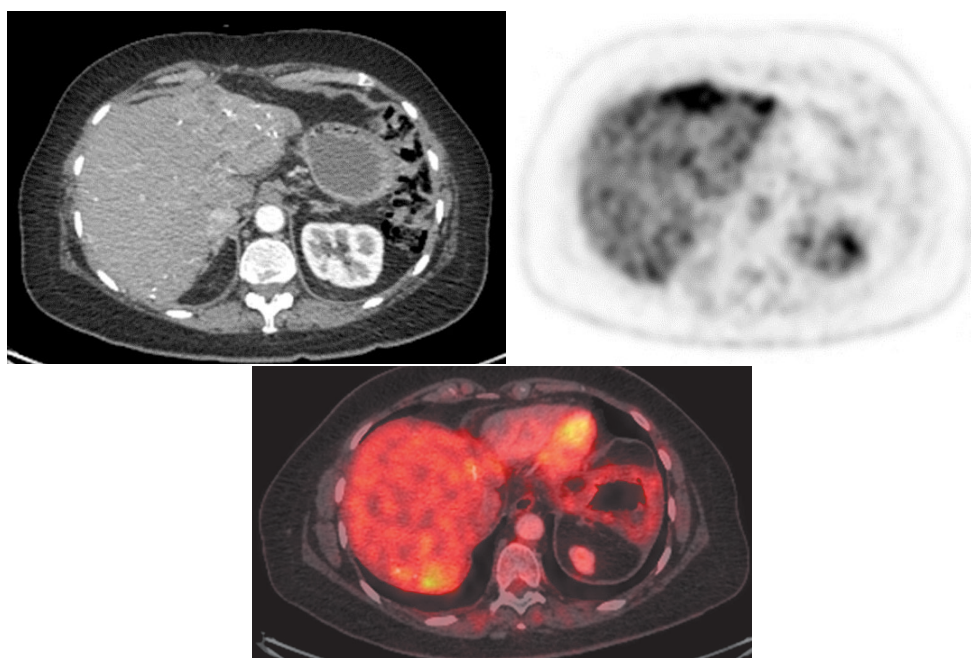


Рис. 7. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (август 2018 г., аксиальная проекция): признаки прогрессирования: два очага *de novo* в печени ($\text{maxSUV}=3,6$)

Fig. 7. ^{18}F -FDG PET-CT (August 2018, axial view). Disease progression: two new liver lesions ($\text{maxSUV}=3.6$)

В такой ситуации внутриартериальная таргетная терапия на начальном этапе может позволить получить контроль над опухолевым заболеванием с приемлемой переносимостью такого лечения. В описанном клиническом случае демонстрируется эффективность и безопасность лечебно-диагностического алгоритма для больной НЭО ПЖ с массивным метастатическим поражением печени, включающего внутриартериальную лекарственную терапию, хирургическое вмешательство, своевременное применение методов специфической инструментальной диаг-

ностики. Длительность наблюдения и лучшее качество жизни пациентки превосходят аналогичные показатели, описываемые в литературе, что подтверждает целесообразность применения выбранной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация внутриартериальной химиоэмболизации и хирургического вмешательства демонстрирует возможность достижения длительного контроля над диссеминированными формами НЭО ПЖ даже у пациентов с массивным поражением печени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Strosberg J.R., Weber J.M., Feldman M. et al. Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors // *J. Clin. Oncol.* 2013. Feb 1; Vol. 31, No. 4. P. 420–425. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5924.
2. Pavel M. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2020. Jul; Vol. 31, No. 7. P. 844–860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
3. Mayo Clinic, 2022: Shen C., Lopez-Aguilar A.G., Poultides G. et al. Surgery Versus Intra-arterial Therapy for Neuroendocrine Liver Metastases: A Multicenter International Analysis // *Annals of Surgical Oncology*. 2022. Vol. 29, No. 2. P. 953–962. doi: 10.1245/s10434-021-10797-2.
4. Pavel M., Öberg K., Falconi M. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas // *Neuroendocrinology*. 2023. Vol. 113, No. 2. P. 139–170. doi: 10.1159/000527443.
5. Strosberg J.R., Caplin M.E., Kunz P.L. et al. Final Overall Survival in NETTER-1 Study of ^{177}Lu -Dotatate in Midgut Neuroendocrine Tumors // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40, No. 23. P. 2595–2605. doi: 10.1200/JCO.21.02707.
6. Sorbye H., Kong G., Grozinsky-Glasberg S. Chemotherapy in NEN G3: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Endocrine-Related Cancer*. 2022. Vol. 29, No. 7. P. R1–R14. doi: 10.1530/ERC-21-0283.
7. Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В. и др. Нейроэндокринные неоплазии желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 // *Злокачественные опухоли*.

2024. T. 14, № 3s2. C. 427–444. [Artamonova E.V., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V. et al. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract and pancreas. RUSSCO practical recommendations, part 1.1. *Malignant tumors*, 2024, Vol. 14, No. 3s2, pp. 427–444 (In Russ.)].
8. De Mestier L., Zappa M., Hentic O. et al. Liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors // *Cancers*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 981. doi: 10.3390/cancers13050981.
9. Kulke M.H., Benson A.B., Bergsland E. et al. Neuroendocrine Tumors // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2022. Vol. 20, No. 1. P. 72–126. doi: 10.6004/jnccn.2022.0004.

Вклад авторов

- С. А. Попов:** участие в лечении пациентки, обоснование концепции статьи, написание текста статьи, редактирование текста статьи, оформление, формулировка выводов.
- А. А. Стаценко:** участие в лечении пациентки, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных.
- В. Е. Моисеенко:** участие в лечении пациентки, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных.
- А. А. Поликарпов:** участие в лечении пациентки, научное консультирование, редактирование статьи.
- Е. И. Чернявцева:** сбор и обработка данных по теме статьи, написание текста статьи, анализ и обобщение данных литературы.
- А. С. Павлятенко:** работа с графическим материалом, анализ и обобщение данных литературы.

Authors' contribution

- S. A. Popov:** scientific supervision, conceptualization of the study, manuscript writing, text editing, article formatting, conclusions formulation.
- A. A. Statsenko:** literature review, data analysis and interpretation.
- V. E. Moiseenko:** therapeutic interventions, literature synthesis, results interpretation.
- A. A. Polikarpov:** scientific consulting, manuscript editing.
- E. I. Cherniavtseva:** data collection and analysis, manuscript writing, literature review and synthesis.
- A. S. Pavlyatenko:** visualization (preparation and formatting of angiographic and CT scans), disease progression assessment.

ORCID авторов / ORCID of authors

- С. А. Попов / S. A. Popov**
<https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>
- А. А. Стаценко / A. A. Statsenko**
<https://orcid.org/0000-0002-2664-4918>
- В. Е. Моисеенко / V. E. Moiseenko**
<https://orcid.org/0000-0002-5058-8821>
- А. А. Поликарпов / A. A. Polikarpov**
<https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>
- Е. И. Чернявцева / E. I. Cherniavtseva**
<https://orcid.org/0009-0004-5778-7323>
- А. С. Павлятенко / A. S. Pavlyatenko**
<https://orcid.org/0009-0002-5941-7735>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка дала письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 26.12.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was Reviewed: 12.01.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 20.01.2025 г.

УДК 616.36-006.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-53-61>

КОЛЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И ПАРАЗИТАРНОЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ОПУХОЛИ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

¹В.И. Малькевич, ¹П.В. Балахнин, ¹А.С. Шмелев, ¹К.В. Козубова, ¹И.А. Буровик, ¹Н.В. Попова,
²М.С. Диникин, ²В.Ю. Погребняков, ²Р.В. Орлова

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

Контакты: Малькевич Василий Игоревич, e-mail: malkvasya@mail.ru

Аннотация

Представлен клинический случай неэффективности четырехкратной трансартериальной химиоэмболизации гепатоцеллюлярного рака, причиной которой было формирование паразитарного кровоснабжения опухоли из внепеченочных источников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскодетекторная компьютерная томография, ПДКТ, гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, трансартериальная химиоэмболизация, чрескожная абляция

Для цитирования: Малькевич В.И., Балахнин П.В., Шмелев А.С., Козубова К.В., Буровик И.А., Попова Н.В., Диникин М.С., Погребняков В.Ю., Орлова Р.В. Коллатеральный кровоток и паразитарное кровоснабжение опухоли как возможная причина неэффективности трансартериальной химиоэмболизации при лечении гепатоцеллюлярного рака // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 1. С. 53–61, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-53-61>.

COLLATERAL BLOOD FLOW AND PARASITIC BLOOD SUPPLY TO THE TUMOR AS A POSSIBLE CAUSE OF INEFFECTIVENESS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER

¹Vasilii I. Malkevich, ¹Pavel V. Balakhnin, ¹Aleksei S. Shmelev, ¹Kseniya V. Kozubova, ¹Ilya A. Burovik,
²Natalia V. Popova, ²Mikhail S. Dinikin, ²Vladimir Yu. Pogrebnyakov, ²Rashida V. Orlova

¹N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Pesochny, Leningradskaya str, 70, St. Petersburg, 197758, Russia

²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia

Contacts: Malkevich Vasilii Igorevich, e-mail: malkvasya@mail.ru

Annotation

A clinical case of ineffectiveness of four-fold transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma is presented, which was caused by the formation of parasitic blood supply to the tumor from extrahepatic sources.

KEYWORDS: Flat-detector computed tomography, FDCT, hepatocellular carcinoma, HCC, transarterial chemoembolization, percutaneous ablation

For citation: Malkevich V.I., Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Kozubova K.V., Burovik I.A., Popova N.V., Dinikin M.S., Pogrebnyakov V.Yu., Orlova R.V. Collateral blood flow and parasitic blood supply to the tumor as a possible cause of ineffectiveness of transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular cancer // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 1. С. 53–61, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-1-53-61>.

ВВЕДЕНИЕ

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) является стандартом лечения гепато-

целлюлярного рака (ГЦР) стадии BCLC B2 [1–4]. ТАХЭ может также применяться как этап комбинированного лечения ГЦР в виде

bridge-терапии и down-staging терапии или использоваться при более ранних стадиях в случаях противопоказаний к хирургическому лечению [5, 6]. Эффективность суперселективной ТАХЭ (ссТАХЭ) в лечении ГЦР стадии BCLC B2 достигает 90–95% [7–9], обеспечивая 1-летнюю и 3-летнюю выживаемость пациентов на уровне 94% и 74% соответственно [10]. Коллатеральное кровоснабжение печени и паразитарное кровоснабжение узлов ГЦР может существенно снизить эффективность ссТАХЭ [11–16]. Использование плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ), показало значительные преимущества при проведении ссТАХЭ [17]. Данная технология позволяет осуществить окончательное внутрипеченочное стадирование заболевания. Проведение ПДКТ в артериальную и капиллярную фазы артериогепатикографии позволяет визуализировать как основные узлы ГЦР, так и дополнительные узлы в случае мультифокального гепатоканцерогенеза, а также внутрипеченочные метастазы. Кроме того, одним из ключевых преимуществ ПДКТ является возможность автоматического поиска питающих опухоль артерий, а также возможность оценки накопления химиоэмболизата в опухоли в конце процедуры ссТАХЭ.

Цель и задачи: продемонстрировать неэффективность четырех процедур ТАХЭ ГЦР стадии BCLC A, причиной которой было развитие паразитарного кровоснабжения из бассейна правой нижней диафрагмальной и правой верхней надпочечниковой артерий.

Клинический случай

Пациентка М. 64 лет с 2013 года находилась под наблюдением инфекциониста по поводу хронического вирусного гепатита С. В 2020 году пациентке проведена противовирусная терапия с устойчивым вирусологическим ответом. При плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) 13.10.2022 г. выявлено очаговое образование правой доли печени размерами 83×78×76 мм. При МСКТ брюшной полости 22.11.2022 г. (рис. 1) выявлено патологическое гипervasкулярное образование в SVII/V печени размерами 72×67×62 мм, по характеристикам соответствующее ГЦР. Альфа-фетопrotein (АФП) от 14.10.2023 г. 4,93 МЕ/мл.

В условиях ЛПУ 2-го уровня 23.12.2022 г. выполнена биопсия опухоли под УЗИ контролем. Верифицирована гепатоцеллюлярная карцинома G3. Сформулирован диагноз: ГЦР

cT2N0M0, II ст., BCLC A, цирроз класс по Чайлд-Пью B7. Ввиду наличия синдрома портальной гипертензии, тромбоцитопении средней степени тяжести ($99 \times 10^9/\text{л}$), коагулопатии (МНО 1,3), необходимого объема радикального хирургического лечения в виде правосторонней гемигепатэктомии, высокого риска послеоперационной печеночной недостаточности от резекции печени решено было воздержаться. Во время мультидисциплинарного консилиума (МДК) было принято решение о целесообразности проведения ТАХЭ.



Рис. 1. МСКТ брюшной полости от 22.11.2022 г., портальная фаза сканирования: определяется патологическое гипervasкулярное образование в правой доле печени, соответствующее ГЦР (LI-RADS 5)

Fig. 1. MSCT of the abdominal cavity from 22.11.2022, portal scanning phase: pathological hypervascular formation in the right lobe of the liver, corresponding to HCC (LI-RADS 5), is determined

Согласно этому, 16.01.2023 г. и 28.02.2023 г. были проведены две процедуры ТАХЭ питающих опухоль ветвей правой печеночной артерии с использованием микросфер НераSphere 100–150 мкм (Merit Medical, USA) насыщенных 50 мг доксорубина. При контрольном обследовании АФП от 16.03.23 г. — 5,36 МЕ/мл. По данным МРТ печени от 04.04.2023 г. отмечен частичный регресс заболевания, по сравнению с данными МСКТ от 22.11.2022 г., с сохранением кровоснабжения около 50% опухолевой ткани. На основании полученных данных было решено продолжить регионарную терапию. В связи с этим 19.04.2023 г. и 30.05.2023 г. повторно выполнены две ТАХЭ ветвей правой печеночной артерии. По результатам лечения 13.07.2023 г. был проведен повторный консилиум. Учитывая сохраняющийся после 4 цик-

лов ТАХЭ частичный ответ по критериям mRECIST, а также косвенные признаки развития портальной гипертензии (появление варикозно-расширенных вен пищевода 1 степени) и невозможность хирургического лечения было принято решение о целесообразности дальнейшего динамического наблюдения.

При контрольном МРТ от 24.10.2023 г. (рис. 2) размеры и структура узла ГЦР сохранялись без отчетливой динамики.



Рис. 2. МРТ брюшной полости от 24.10.2023 г.: визуализируется частично некротизированный узел ГЦР в правой доле печени после проведения четырех сеансов ТАХЭ. Размеры и структура узла без отчетливой динамики: стабилизация процесса

Fig. 2. MRI of the abdominal cavity from 24.10.2023: a partially necrotised HCC node in the right lobe of the liver is visualized after four sessions of TCE. Node size and structure without distinct dynamics: process stabilization

В связи с тем, что был достигнут только частичный ответ на лечение (50% некроза) без дальнейшей положительной динамики, стал обсуждаться вопрос о необходимости дополнительного назначения системной лекарственной терапии. В связи с этим пациентка была консультирована в ЛПУ 3-го уровня. Во время консультации рентгенохирургами этого учреждения было высказано предположение о возможном формировании паразитарного кровотока к оставшейся части жизнеспособной опухоли, который мог быть причиной неэффективности последних двух сеансов регионарной терапии. Было рекомендовано повторить процедуру ТАХЭ с поиском дополнительных питающих артерий из внепеченочных источников кровоснабжения.

Пациентка госпитализирована в ЛПУ 3-го уровня, где 29.11.2023 г. была выполнена диагностическая ангиография, в ходе которой выявлена окклюзия собственной печеночной артерии (рис. 3), по всей видимости,

обусловленная ранее проведенными сеансами регионарной терапии.

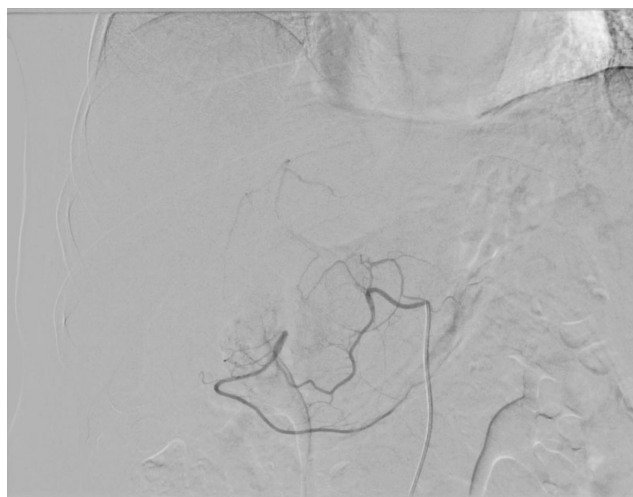


Рис. 3. Ангиография общей печеночной артерии: на ангиограммах определяется окклюзия СПА
Fig. 3. Angiography of the common hepatic artery: angiograms show occlusion

Так как кровоснабжение опухоли из бассейнов общей печеночной артерии и замещающей правой печеночной артерии отсутствовало, была выполнена поочередная ангиография и ПДКТ-артериография потенциальных внепеченочных источников кровоснабжения печени, а именно — правой внутренней грудной артерии (рис. 4, 5), правой почечной арте-

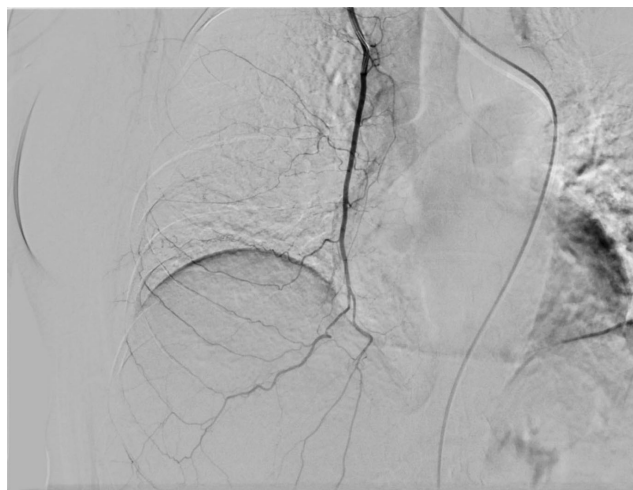


Рис. 4. Ангиография правой внутренней грудной артерии: кровоснабжения опухоли печени из данного бассейна не определяется
Fig. 4. Angiography of the right internal thoracic artery: blood supply to the liver tumor from this basin is not determined

рии (рис. 6) и правой нижней диафрагмальной артерии. Выявлено кровоснабжение опухоли из правой нижней диафрагмальной артерии и ее первой проксимальной ветви —

правой верхней надпочечниковой артерии (рис. 7).

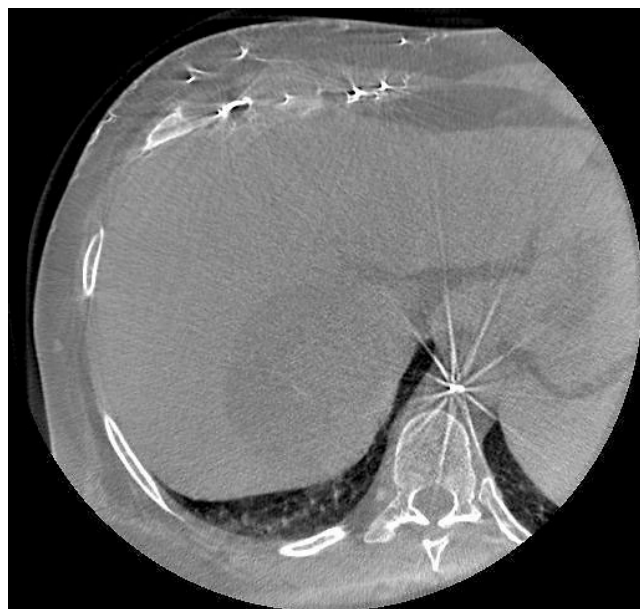


Рис. 5. ПДКТ-артериография правой внутренней грудной артерии: кровоснабжения опухоли печени из данного бассейна не определяется
Fig. 5. FDCT-arteriography of the right internal thoracic artery: blood supply to the liver tumor from this basin is not determined



Рис. 6. Ангиография правой почечной артерии: кровоснабжения опухоли печени из данного бассейна не определяется
Fig. 6. Angiography of the right renal artery: blood supply to the liver tumor from this basin is not determined

С использованием ПДКТ-артериографии подтвержден вклад этих артерий в кровоснабжение остаточной опухоли (рис. 8).

С использованием микрокатетерной техники выполнена ссТАХЭ питающих опухоль артерий лекарственно-насыщаемыми микросферами DC Bead 100–300 мкм (Boston Scientific, USA), насыщенными 50 мг доксорубицином.

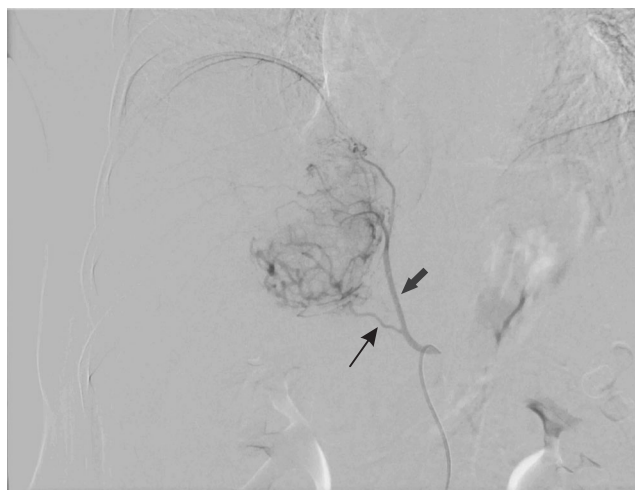


Рис. 7. Ангиография правой нижней диафрагмальной артерии: определяется кровоснабжение опухоли правой доли печени из бассейна правой нижней диафрагмальной (толстая стрелка) и ее первой проксимальной ветви — верхней надпочечниковой артерией (тонкая стрелка)

Fig. 7. Angiography of the right inferior diaphragmatic artery: blood supply to the tumor of the right lobe of the liver is determined from the basin of the right inferior diaphragmatic (thick arrow) and its first proximal branch, the upper adrenal artery (thin arrow)

бицина. Сразу после этого выполнено контрольное ПДКТ-сканирование без дополнительного контрастирования, по данным которого выявлено равномерное распределение химиоэмболизата в опухолевом узле (рис. 9).

При контрольном МСКТ от 09.01.2024 г. выявлен субтотальный некроз ранее жизнеспособной части опухоли, однако отмечено наличие двух остаточных кровоснабжаемых узлов, расположенных по периферии новообразования размерами 14×14×11 мм и 19×14×9 мм (рис. 10, 11). По решению врачебного консилиума от 12.01.2024 г., учитывая субтотальный некроз опухолевого узла после проведенной ссТАХЭ и сохранение двух жизнеспособных опухолевых узлов, пациентке 31.01.2024 г. выполнена чрескожная ангиографически-ассистированная микроволновая абляция (МВА) остаточных опухолей под контролем ПДКТ (рис. 12, 13).

При контрольных обследованиях по данным МСКТ от 14.06.2024 г. (рис. 14) и 22.10.2024 г. (рис. 15, 16) зафиксирован полный ответ на проведенное комбинированное локорегионарное лечение в виде наличия полностью аваскулярного патологического образования без признаков остаточного кровоснабжения и продолженного роста.



Рис. 8. ПДКТ-артериография из бассейна правой нижней диафрагмальной артерии: на томограммах в SV–VII сегментах печени визуализируется патологическое гиперваскулярное образование общими размерами 80×74×64 мм, содержащее множественные опухолевые сосуды. Остальная часть образования размерами 61×40×30 мм не кровоснабжается (некроз части опухоли)

Fig. 8. FDCT-arteriography from the basin of the right inferior diaphragmatic artery: tomograms in the SV–VII segments of the liver show a pathological hypervascular formation with a total size of 80×74×64 mm, containing multiple tumor vessels. The rest of the formation, measuring 61×40×30 mm, is not supplied with blood (necrosis of part of the tumor)

Таким образом, с использованием комбинированного подхода в виде ссТАХЭ паразитарных питающих артерий и чрескожной ангиографически-ассистированной МВА под ПДКТ-контролем был достигнут и сохраняется полный ответ на лечение по критериям mRECIST. Уровень АФП в январе 2025 г. был в пределах нормы (3,8 МЕ/мл). В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением с полным рентгенологическим и онкомаркерным ответом, а возможности лекарственного и хирургического лечения в виде резекции печени либо энергетической абляции (при компенсированной функции печени, отсутствии противопоказаний и сохранного статуса пациентки) остались в резерве для последующего использования в случае прогрессирования заболевания (рис. 17).

Выводы

Недостаточная эффективность ТАХЭ может быть связана с развитием коллатерального



Рис. 9. ПДКТ печени без дополнительного контрастирования: отмечается равномерное накопление лекарственно-насыщаемых микросфер в жизнеспособной части опухоли

Fig. 9. FDCT of the liver without additional contrast: there is a uniform accumulation of drug-saturated microspheres in the viable part of the tumor



Рис. 10. МСКТ брюшной полости после ссТАХЭ: определяется остаточная кровоснабжаемая опухоль № 1 размерами 14×14×11 мм (стрелка), локализуемая в задних отделах средней трети новообразования

Fig. 10. MSCT of the abdominal cavity after drainage: residual blood-supplied tumor No. 1, measuring 14×14×11 mm (arrow), localized in the posterior parts of the middle third of the neoplasm, is determined

кровоснабжения в печени, а также с формированием паразитарного кровоснабжения опухоли из коллатеральных источников в связи с перераспределением кровотока в процессе химиоэмболизации [18]. И поэтому для достижения максимального эффекта от ссТАХЭ необходим тщательный поиск всех питающих

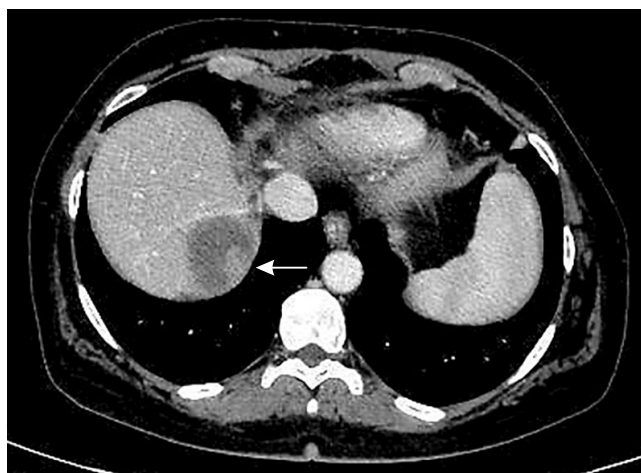


Рис. 11. МСКТ брюшной полости после ssTAXЭ: определяется остаточная кровоснабжаемая опухоль № 2 размерами 19×14×9 мм (стрелка), локализуемая в заднемедиальных отделах верхней трети новообразования

Fig. 11. MSCT of the abdominal cavity after ssTACE: residual blood-supplied tumor No. 2, measuring 19×14×9 mm (arrow), localized in the posteromedial sections of the upper third of the neoplasm, is determined



Рис. 12. Этап проведения ангиографически-ассистированной МВА под ПДКТ-контролем: антенна для МВА установлена в остаточной опухоли № 1 (стрелка)

Fig. 12. The stage of conducting angiographic-assisted MVA under FDCT control: the antenna for MVA is installed in residual tumor No. 1 (arrow)

опухоль артерий. При этом конечной точкой химиоэмболизации необходимо считать не прекращение кровотока по питающим опухоль артериям, а равномерное накопление химиоэмболизата во всем объеме жизнеспособной опухолевой ткани и ее капсуле, что может быть

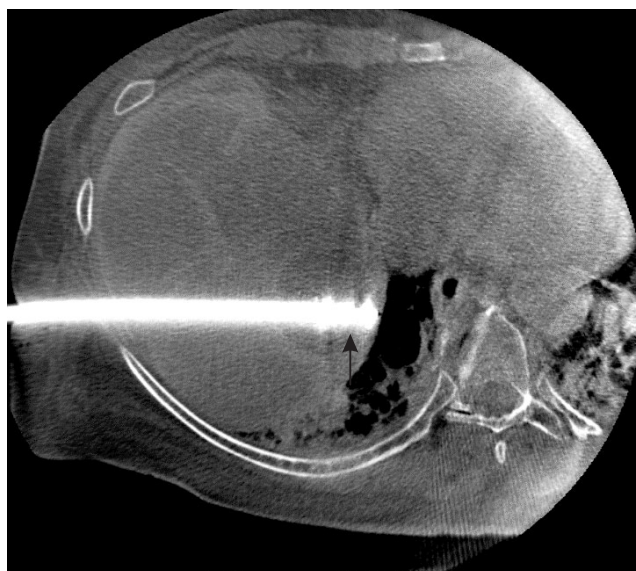


Рис. 13. Этап проведения ангиографически-ассистированной МВА под ПДКТ-контролем: антенна для МВА установлена в остаточной опухоли № 2 (стрелка)

Fig. 13. The stage of conducting angiographic-assisted MVA under FDCT control: the antenna for MVA is installed in residual tumor No. 2 (arrow)



Рис. 14. Контрольная МСКТ брюшной полости от 14.06.2024 г.: данных о наличии остаточной неаблированной опухоли нет

Fig. 14. Control MSCT of the abdominal cavity from 14.06.2024: there is no data for the presence of a residual unablated tumor

установлено только путем выполнения ПДКТ без контрастирования в конце процедуры химиоэмболизации. При наличии дефекта накопления химиоэмболизата в опухоли необходим повторный поиск дополнительных артерий, питающих новообразование, источником которых могут быть как артерии печени, так и правая почечная, правая нижняя диафрагмальная, правые верхняя, средняя и нижняя надпочечниковые, а также правая внутренняя грудная, правые межреберные и другие артерии. Особенно часто паразитарный крово-



Рис. 15. Контрольная МСКТ брюшной полости 22.10.2024 г.: определяется аваскулярная зона на месте опухоли № 1. Данных о появлении новых гипervasкулярных участков не получено
Fig. 15. Control MSCT of the abdominal cavity on 22.10.2024: the avascular zone at the site of tumor No. 1 is determined. No data has been obtained for the appearance of new hypervascular sites

ток возникает при прилегании опухоли к капсуле печени, что необходимо учитывать в процессе планирования и проведения локорегионарной терапии. При технически правильно выполненной ссТАХЭ узлов ГЦР стадий BCLC A, B1 и B2 в большинстве случаев должен наблюдаться полный рентгенологический ответ на лечение по критериям mRECIST, позволяющий оставить пациента под длительное динамическое наблюдение без дополнительного лечения. В случае обнаружения остаточной недоэмболизированной опухоли диаметром менее 3 см эффективной тактикой является проведение чрескожной термоабляции этих очагов вместо повторных (и заведомо менее эффективных) сеансов ссТАХЭ.



Рис. 16. Контрольная МСКТ брюшной полости 22.10.2024 г.: определяется аваскулярная зона на месте опухоли № 2. Данных за появление новых гипervasкулярных участков не получено
Fig. 16. Control MSCT of the abdominal cavity on 22.10.2024: the avascular zone at the site of tumor No 2 is determined. No data has been obtained for the appearance of new hypervascular sites



Рис. 17. Контрольная МСКТ брюшной полости 20.02.2025 г.: данных о появлении новых узлов ГЦР в печени не получено
Fig. 17. Control MSCT of the abdominal cavity on 20.02.2025: no data were obtained for the appearance of new HCC nodes in the liver

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы // *Злокачественные опухоли*. 2022. Т. 12, № 3S2–1. С. 467–529. [Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant tumors*, 2022, Vol. 12, No. 3S2–1, pp. 467–529 (In Russ.).]
- Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Роль хирургических технологий в лечении вирус-ассоциированных опухолей на примере гепатоцеллюлярного рака // *Практическая онкология*. 2018. Т. 19, № 4. С. 348–377. [Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G. The role of surgical technologies in the treatment of virus-associated tumors on the example of hepatocellular cancer. *Practical oncology*, 2018, Vol. 19, No. 4, pp. 348–377 (In Russ.).]
- Krupa K., Fudalej M., Cencelewicz-Lesikow A. et al. Current Treatment Methods in Hepatocellular Carcinoma // *Cancers (Basel)*. 2024. Dec 4; Vol. 16, No. 23. P. 4059. doi: 10.3390/cancers16234059.
- Шабунин А.В., Бедин В.В., Греков Д.Н., Тавобилов М.М., Дроздов П.А., Лебедев С.С., Карпов А.А., Чеченин Г.М., Цуркан В.А. Гепатоцеллюлярный рак. Современные тенденции и результаты хирургического лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. 2022. Т. 27, № 3. Р. 22–32 [Shabunin A.V., Bedin V.V., Grekov D.N.,

- Tavobilov M.M., Drozdov P.A., Lebedev S.S., Karpov A.A., Chechenin G.M., Tsurkan V.A. Hepatocellular carcinoma. Current trends and results of surgical treatment. *Annals of surgical hepatology*, 2022, Vol. 27, No. 3, pp. 22–32 (In Russ.]. doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-22-32.
5. Benkö T., König J., Theysohn J.M. et al. Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization? // *Eur. J. Med. Res.* 2022. May 26; Vol. 27, No. 1. P. 74. doi: 10.1186/s40001-022-00708-w.
6. Jotz R.F., Horbe A.F., Coral G.P. et al. Results of transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma as a bridging therapy to liver transplantation // *Radiol. Bras.* 2023. Sep-Oct; Vol. 56, No. 5. P. 235–241. doi: 10.1590/0100-3984.2023.0040.
7. Долгушин Б.И., Таразов П.Г., Погребняков И.В. и др. Стандарты проведения процедуры трансартериальной химиоэмболизации при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой: учебно-методическое пособие. М.: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина, 2024. 66 с. [Dolgushin B.I., Tarazov P.G., Pogrebnyakov I.V. et al. Standards for the transarterial chemoembolization procedure in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a teaching aid. Moscow: National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, 2024. 66 p. (In Russ.)].
8. Гранов Д.А., Полехин А.С., Таразов П.Г. и др. Химиоэмболизация печеночных артерий у больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза перед трансплантацией печени: прогностическое значение концентрации альфа-фетопротеина // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020. Т. 22, № 4. С. 52–57. [Granov D.A., Polekhin A.S., Tarazov P.G. et al. Chemoembolization of hepatic arteries in patients with hepatocellular carcinoma against the background of cirrhosis before liver transplantation: prognostic value of alpha-fetoprotein concentration. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*, 2020, Vol. 22, No. 4, pp. 52–57 (In Russ.)].
9. Бредер В.В., Джанян И.А., Питкевич М.Ю. и др. Трансартериальная химиоэмболизация в лечении больных локализованным неоперабельным гепатоцеллюлярным раком: отдаленные результаты и факторы прогноза // *Вопросы онкологии*. 2018. Т. 64, № 6. С. 793–798. [Breder V.V., Dzhanyan I.A., Pitkevich M.Yu., et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with localized inoperable hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors. *Issues of oncology*, 2018, Vol. 64, No. 6, pp. 793–798 (In Russ.)].
10. Solim L.A., Atasoy D., Vogl T.J. The efficacy of cone-beam computed tomography-guided transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma survival: A systematic review // *J. Clin. Imaging. Sci.* 2024. Jul 17; Vol. 14. P. 25. doi: 10.25259/JCIS_32_2024.
11. Rash C., Lee E., Klinsky S., Angel W. Case study of inferior adrenal artery as an extrahepatic collateral arterial supply to hepatocellular carcinoma // *Radiol. Case Rep.* 2024. Oct 15; Vol. 20, No. 1. P. 129–132. doi: 10.1016/j.radcr.2024.10.026.
12. Balakhnin P.V., Tarazov P.G. et al. Long-term regional chemotherapy of colorectal liver metastasis: Role of aberrant hepatic arterial anatomy identification in placement of implantable hepatic arterial infusion devices // *Problems in Oncology*. 2003. Vol. 49, No. 5. P. 588–594.
13. Hieu L.T., Van Thanh L., Van Quang V. et al. Spinal cord ischemia after transcatheter artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case-report // *Int. J. Surg. Case Rep.* 2023. May; Vol. 106. P. 108258. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108258.
14. Alhussaini A., Qazi S.A., AlZahrani Y.A. Successful Transcatheter Arterial Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma Via Left Internal Mammary Artery: A Case Report // *Cureus*. 2022. Mar 8; Vol. 14, No. 3. P. e22954. doi: 10.7759/cureus.22954.
15. Gish R.C., Scott J.A., Yu H. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma via extrahepatic collateral artery from a supraduodenal and cystic artery trunk, originating from the gastroduodenal artery: A case report // *Radiol. Case Rep.* 2021. Aug 12; Vol. 16, No. 10. P. 3064–3067. doi: 10.1016/j.radcr.2021.07.041.
16. Chiu S.H., Chang P.Y., Shih Y.L. et al. Efficacy and Safety of Supplemental Transarterial Chemoembolization Through Extrahepatic Collateral Arteries with Drug-eluting Beads: Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2020. Nov 17; Vol. 14. P. 5029–5041. doi: 10.2147/DDDT.S266470.
17. Балахнин П.В., Беляев А.М., Багненко С.С. и др. Технологии плоскодетекторной компьютерной томографии в интервенционной онкологии: диагностика, стадирование и лечение гепатоцеллюлярного рака // *Медицина высоких технологий*. 2023. Т. 1. № 1. С. 6–25. [Balakhnin P.V., Belyaev A.M., Bagnenko S.S. et al. Flat detector computed tomography technologies in interventional oncology: diagnostics, staging and treatment of hepatocellular cancer. *High-tech medicine*, 2023, Vol. 1, No. 1, pp. 6–25 (In Russ.)].
18. Балахнин П.В. Значение вариантов артериальной анатомии печени для выполнения интервенционно-радиологических вмешательств: специальность 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия: дис. ... канд. мед. наук / Балахнин Павел Васильевич. СПб., 2012. 111 с. [Balakhnin P.V. The importance of variants of arterial anatomy of the liver for performing interventional radiological procedures: specialty 14.01.13 Radiation diagnostics, radiation therapy: dis. ... candidate of medical sciences / Balakhnin Pavel Vasilievich. St. Petersburg, 2012. 111 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

П. В. Балахнин: разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи.

В. И. Малькевич: написание текста статьи; анализ данных литературы.

А. С. Шмелев: редактирование текста статьи

К. В. Козубова: редактирование текста статьи.

И. А. Буровик: редактирование текста статьи.

Н. В. Попова: редактирование текста статьи.

М. С. Диникин: редактирование текста статьи.

В. Ю. Погребняков: редактирование текста статьи.

Р. В. Орлова: редактирование текста статьи

Authors' contributions

P. V. Balakhnin: conceptualization, approval of the final version.

V. I. Malkevich: writing the article; literature data analysis.

A. S. Shmelev: article's text editing.

K. V. Kozubova: article's text editing.

I. A. Burovik: article's text editing.

N. V. Popova: article's text editing.

M. S. Dinikin: article's text editing.

V. Yu. Pogrebnyakov: article's text editing.

R. V. Orlova: article's text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П. В. Балахнин / P. V. Balakhnin

<https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>

В. И. Малькевич / V. I. Malkevich

<https://orcid.org/0000-0002-1082-6071>

А. С. Шмелев / A. S. Shmelev

<https://orcid.org/0000-0002-1610-8820>

К. В. Козубова / K. V. Kozubova

<https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>

И. А. Буровик / I. A. Burovik

<https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>

Н. В. Попова / N. V. Popova

<https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>

М. С. Диникин / M. S. Dinikin

<https://orcid.org/0000-0003-0272-4240>

В. Ю. Погребняков / V. Yu. Pogrebnyakov

<https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Р. В. Орлова / R. V. Orlova

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила / Received to the editor: 05.01.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was Reviewed: 25.01.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 09.02.2025 г.

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 (метилирование) 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 имунотаргетной терапии?

Джемялов Э.С.: Имунотерапия 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.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ»
(РЕГ. № СЕРИЯ ПИ № ФС 77-85986 от 26.09.2023 г.)
ПРИГЛАШАЕТ К СОТРУДНИЧЕСТВУ АВТОРОВ



В журнал принимаются следующие категории статей:

- клинические случаи с обязательным включением теоретической части;
- оригинальные статьи;
- обзоры;
- лекции;
- экспертные мнения;
- краткие сообщения.

Все поступившие в редакцию материалы проходят двойное слепое рецензирование.

Контакты:

e-mail: clinicaloncologycase@mail.ru

тел: +7 (921) 741-45-54

+7 (911) 986-63-60

+7 (921) 332-57-90



