

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 3034-1477 (Print)

DOI: 10.62546/3034-1477

ТОМ 1
№ 1/2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Clinical Case in Oncology

Volume 1 | Issue 1 | 2023

- КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
SMARCA4-ДЕФИЦИТНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО
- ИНДОЛЕНТНЫЙ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- ALK-МУТИРОВАННЫЙ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ
РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Инновационные методы лечения

Пациентоориентированный подход

Команда высокопрофессиональных специалистов

Свикс Биофарма - фармацевтическая компания, представляющая портфель транснациональных корпораций по производству биофармацевтических, безрецептурных препаратов и изделий медицинского назначения, заменяя их филиалы или отдельные бизнес-подразделения на рынках, где они не ведут деловую активность. Наша преданная своему делу команда специалистов стремится обеспечить доступ пациентов к необходимым им современным лекарственным препаратам, которые производят наши партнеры.

Свикс Биофарма стратегически фокусируется на 4 терапевтических областях, предлагая инновационные методы лечения редких, онкологических и гематологических заболеваний, специализированной помощи и вакцинах.

ООО «СВИКС ХЭЛСКЕА», МЕЖДУНАРОДНАЯ ГРУППА КОМПАНИЙ СВИКС БИОФАРМА

105 064, г. Москва, Земляной вал, д. 9

Тел.: +7 495 229 06 61

Электронная почта: russia.info@swiXXbiopharma.com

на правах рекламы

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

№ 1 (1)
2023

Главный редактор

Орлова Рашида Вахидовна

доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Заместитель главного редактора

Иванова Анастасия Константиновна

кандидат медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

Ильичева Настасья Андреевна

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «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 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

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
Жукова Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 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
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
Кащенко Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, «ММЦ ВТ», Санкт-Петербург, Россия
Клещев Максим Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия
Копт Михаил Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, Медицинский университет «Реавиз», Самара, 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
Манихас Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 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
Молчанов Сергей Валерьевич — 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
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, доцент, 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
Рахимий 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
Семиглазова 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 Российской Федерации, 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
Урманчева Адель 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

No. **1**⁽¹⁾
2023

Editor in chief

Orlova Rashida Vakhidovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of Oncology,
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

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
- Natalia V. Zhukova* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 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
- 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
- Mikhail V. Kopp* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Medical Institute REAVIZ, Samara, 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
- Alexey G. Manikhas* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 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
- 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
- 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.), Associated Professor, 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
- 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
- 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 NMRRC 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ SMARCA4-ДЕФИЦИТНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО	9
<i>Р.В. Орлова, Г.А. Раскин, А.С. Морозова, А.В. Федорова</i>	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ HER2-ПОЗИТИВНОГО ЭКСТРАМАММАРНОГО РАКА ПЕДЖЕТА С ПОРАЖЕНИЕМ ВУЛЬВЫ.....	17
<i>И.В. Рыков, Е.К. Кушнирук, Г.А. Раскин</i>	

ИНДОЛЕНТНЫЙ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	23
<i>С.А. Наталенко, А.А. Вахитова, К.Е. Наталенко, Р.В. Орлова</i>	

ALK-МУТИРОВАННЫЙ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	33
<i>Р.В. Орлова, А.В. Андросова, Н.П. Беляк, С.И. Кутукова</i>	

ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРАМИ.....	41
<i>Н.В. Жукова, В.В. Овсяников, Н.Ю. Антимоник, А.С. Морозова</i>	

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ: НЕСТАНДАРТНОЕ РЕШЕНИЕ – НЕСТАНДАРТНЫЙ ОТВЕТ.....	49
<i>М.И. Глузман, Н.В. Тюкавина, Д.С. Руденко, Р.В. Орлова</i>	

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: МОГУТ ЛИ ОНИ ЛОКАЛИЗОВАТЬСЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ?	56
<i>М.С. Диникин</i>	

ТИПИЧНЫЕ МЕТАСТАЗЫ, НЕТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ И МОРФОЛОГИЯ	63
<i>Н.П. Беляк, А.В. Андросова</i>	

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ ДЕСМОИДНОЙ ОПУХОЛИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ.....	74
<i>Р.Э. Топузов, В.К. Балашов, А.Н. Круглов, О.Н. Кислицына, А.Ж. Кукебаева, Э.Э. Топузов</i>	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SMARCA4-DEFICIENT LUNG CANCER.....	9
<i>R. V.Orlova, G.A.Raskin, A.S.Morozova, A. V.Fedorova</i>	

CLINICAL CASE

A CASE REPORT OF HER 2 POSITIVE VULVAR EXTRAMAMMARY PAGET DISEASE.....	17
<i>I. V.Rykov, E.K.Kushniruk, G.A.Raskin</i>	
INDOLENT TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER	23
<i>S.A.Natalenko, A.A. Vahitova, K.E. Natalenko</i>	
ALK-MUTATED THYROID CANCER.....	33
<i>R. V.Orlova, A. V.Androsova, N.P.Belyak, S.I.Kutukova</i>	
LEUKOENCEPHALOPATHY IS A RARE COMPLICATION OF PD-1 INHIBITOR THERAPY	41
<i>N. V.Zhukova, V. V.Ovsyanikov, N. Yu.Antimonik, A.S.Morozova</i>	
OVARIAN CANCER IMMUNOTHERAPY: NON-STANDARD SOLUTION – NON-STANDARD RESPONSE	49
<i>M.I.Gluzman, N. V.Tyukavina, D.S.Rudenko, R. V.Orlova</i>	
LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE: COULD THEY BE LOCALIZED IN THE PANCREAS?.....	56
<i>M.S.Dinikin</i>	
TYPICAL METASTASES, ATYPICAL COURSE OF THE DISEASE AND MORPHOLOGY	63
<i>N.P.Belyak, A. V.Androsova</i>	
SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED DESMOID TUMOR OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL	74
<i>R.E.Topuzov, V.K.Balashov, A.N.Kruglov, O.N.Kislitsyna, A.Zh.Kukebaeva, E.E.Topuzov</i>	



Глубокоуважаемые коллеги!

Вы держите в руках первый номер нового научно-практического журнала «Клинический случай в онкологии»!

В этом номере мы постарались поделиться с вами уникальными клиническими случаями, которые были накоплены в практике врачей разных специальностей в области онкологии.

Врачебные находки, интересный опыт диагностики и лечения нестандартных практических ситуаций имеют большую ценность и не должны быть утрачены.

В течение многих лет идея создания этого журнала буквально витала в воздухе, когда на профессиональных конференциях и форумах мы обсуждали редкие случаи из нашей практики в рамках научно-практической Школы «Трудный случай в онкологии». К заседаниям этой Школы всегда был огромный интерес, с каждым годом росло количество желающих представить именно свой клинический случай и получить экспертное мнение. С годами у врачей становится все больше опций лечения, и это не может не радовать. Однако, когда есть несколько вариантов решений, все из которых могут быть правильными, есть вероятность столкнуться с так называемыми «подводными камнями», преодоление которых представляет особый интерес в профессиональном сообществе.

Наш журнал является площадкой для общения и обмена опытом, он ориентирован на онкологов и врачей смежных специальностей. Мы приглашаем к сотрудничеству коллег из всех городов нашей страны, а также зарубежных стран!

Редакционная коллегия издания стремится к тому, чтобы публикации позволили широкому кругу врачей, ординаторов, ученых, студентов медицинских вузов получить доступ к уникальным клиническим наблюдениям.

Формат журнала предполагает публикацию как непосредственно клинических случаев из врачебной практики, так и оригинальных исследований, новых методик, лекций, научных статей, аналитических обзоров. Мы надеемся на плодотворное сотрудничество и с большим вниманием будем рассматривать все присылаемые в редакцию материалы!

С наилучшими пожеланиями,

профессор Орлова Рашида В.



Ассоциация онкологов реальной клинической практики

Преимущества для членов Ассоциации*:

- координация профессиональной и научно-исследовательской деятельности при диагностике и выборе тактики лечения онкологических заболеваний;
- юридическая защита профессиональных интересов онколога;

Исполнительный директор
к.м.н. Полежаев Дмитрий Александрович

Контакты:

+7 (921) 741 45 54
+7 (950) 028 42 66

oncopractitioner@gmail.com
oncopractik.ru

**Все сопровождение членов "ОнкоПрактик"
на безвозмездной основе.*

Цель работы
Ассоциации «ОнкоПрактик»
— всесторонняя
индивидуальная помощь
и содействие любому врачу
реальной онкологической
клинической практики.

- повышение профессионального уровня врачей любой специальности в онкологии;
- научно-исследовательская и научно-просветительская деятельность;
- нестандартные решения в онкологии;
- реабилитация врачей и среднего медперсонала (синдром профессионального выгорания)
- и многое другое.

Создана, чтобы помогать вам!

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.24-006.08

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-7-11>КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
SMARCA4-ДЕФИЦИТНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО^{1,2}Р.В. Орлова, ^{2,3}Г.А. Раскин, ¹А.С. Морозова*, ³А.В. Федорова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия³ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинский институт им. Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Мутации в гене SMARCA4 комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF встречаются в 10% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). SMARCA4-дефицитные опухоли легкого представляют собой малоизученную и крайне неблагоприятную по клиническому течению группу. По данным литературы, отсутствуют единые морфологические, иммуногистохимические и клинические паттерны, характеризующие данные опухоли. **Целью исследования** являлось изучить клинко-морфологические особенности и частоту встречаемости потери экспрессии SMARCA4 у пациентов с новообразованиями легкого. **Материалы и методы.** Проведена иммуногистохимическая оценка статуса SMARCA4 и SMARCA2 в опухолевой ткани 100 пациентов. Пациентам с отсутствием экспрессии SMARCA4 проводилось исследование мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK методами ИГХ, ПЦР или FISH. **Результаты.** Потеря экспрессии SMARCA4 обнаружена в 14 (14%) случаях. В большинстве случаев (64%) SMARCA4-дефицитные опухоли были диагностированы как аденокарцинома. Среди пациентов со SMARCA4-дефицитными опухолями легких 93% составили мужчины. Средний возраст 63 года. Наличие мутации статистически значимо было связано с курением (p-value 0,009). Мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK в группе SMARCA4-дефицитных опухолей выявлено не было. **Выводы.** SMARCA4-дефицитные опухоли являются распространенной подгруппой среди НМРЛ, преобладающей у курящих мужчин и чаще всего диагностируемой как аденокарцинома легкого без наличия активирующих мутаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SMARCA4, SMARCA2, немелкоклеточный рак легкого, комплекс SWI/SNF

*Для корреспонденции: Морозова Анастасия Сергеевна, e-mail: a.smorozova@yandex.ru.

Для цитирования: Орлова Р.В., Раскин Г.А., Морозова А.С., Федорова А.В. Клинко-морфологические особенности SMARCA4-дефицитных опухолей легкого // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 9–15. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-9-15>.

© Р.В. Орлова, Г.А. Раскин, А.С. Морозова, А.В. Федорова, 2023

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
SMARCA4-DEFICIENT LUNG CANCER^{1,2}R. V. Orlova, ^{2,3}G. A. Raskin, ¹A. S. Morozova*, ³A. V. Fedorova¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia³Medical Institute N. A. Berezin Sergey, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Mutations in the SMARCA4 gene of the SWI/SNF chromatin remodeling complex occur in 10% of non-small cell lung cancer (NMRL). SMARCA4-deficient lung tumors are aggressive neoplasm with poor outcome. Morphological, immunohistochemical and clinical description of this tumor type is lacking. **The aim of the study** was to investigate clinical and morphological characteristics and frequency of SMARCA4 expression loss in patients with lung tumors. **Material and methods.** Specimens from a total 100 non-small cell lung cancer cases were immunohistochemically examined for expression of SMARCA4 and SMARCA2. EGFR, BRAF mutations and gene rearrangement of ALK or ROS1 were tested by immunohistochemical, PCR-based or FISH techniques among cases with loss of SMARCA4

expression. **Results.** Loss of SMARCA4 expression was detected in 14 (14%) cases. Most of them are men — 93%. The average age was 63 years. In most cases (64%) SMARCA4-deficient tumors have been diagnosed as adenocarcinoma. The mutation was significantly associated with smoking history (p-value 0.009). Mutations in EGFR, BRAF genes and rearrangement of ALK or ROS1 in the SMARCA4-deficient tumor group have not been detected. **Conclusion.** SMARCA4-deficient tumors are subgroup of NMRL, prevalent in smoking men and diagnosed as lung adenocarcinoma without activating mutations.

KEYWORDS: SMARCA4, SMARCA2, non-small cell lung cancer, SWI/SNF complex

*For correspondence: Morozova Anastasia Sergeevna, e-mail: a.smorozova@yandex.ru.

For citation: Orlova R.V., Raskin G.A., Morozova A.S., Fedorova A.V. Clinico-morphological characteristics of SMARCA4-deficient lung cancer // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 9–15. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-9-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли легкого занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности среди других злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 2,2 млн случаев данных заболеваний, что составляет 11,4% всех случаев злокачественных новообразований у лиц обоего пола, уступая лишь новообразованиям молочной железы (11,7%) [1]. По уровню смертности опухоли легкого занимают первое место. Общее число умерших в 2020 г. составило около 1,8 млн человек.

Несмотря на современные достижения противоопухолевой терапии, показатели 5-летней выживаемости пациентов с опухолями легкого по-прежнему остаются низкими [2]. Так, при I стадии 5-летняя выживаемость составляет 65%, при IV стадии снижается до 5% [3].

Изучение драйверных мутаций, таких как EGFR, BRAF, MET, транслокаций генов ALK, ROS1, расширило понимание молекулярных механизмов развития опухолей легкого и позволило увеличить показатели выживаемости с помощью применения таргетных препаратов [4]. Однако на сегодняшний день большая часть пациентов не имеет перечисленных выше нарушений. Необходим поиск и анализ новых патогенных мутаций, которые в будущем приобретут предиктивное и прогностическое значение.

Одними из таких нарушений могут являться мутации в комплексе ремоделирования хроматина SWI/SNF. Мультисубъединичный комплекс SWI/SNF с помощью энергии гидролиза АТФ изменяет расположение нуклеосом на ДНК, инициирует процессы транскрипции, репликации и рекомбинации ДНК, играя тем самым ключевую роль в эпигенетической регуляции синтеза белков [5, 6]. Также комплекс SWI/SNF участвует в репарации двухцепо-

чечных разрывов ДНК. Комплекс SWI/SNF состоит из каталитических субъединиц SMARCA2/BRM или SMARCA4/BRG1, группы консервативных коровых субъединиц SMARCB1/SNF5, SMARCC1/BAF155, SMARCC2/BAF170 и вариантных субъединиц, например ARID1A (BAF250a) [7]. Мутации в субъединицах комплекса встречаются в 20% случаев онкологических заболеваний, например, при злокачественных рабдоидных опухолях у детей, эпителиоидных саркомах, гиперкальциемическом типе мелкоклеточного рака яичников и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [8].

Мутации в гене SMARCA4 комплекса SWI/SNF встречаются в 10% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [9]. Ген SMARCA4 расположен на коротком плече хромосомы 19 и кодирует синтез белка BRG1. Для развития опухоли требуется биаллельная инактивация гена вследствие спорадической или герминальной мутации. Чаще всего встречаются инактивирующие мутации в гене SMARCA4: нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания или делеции. Часть мутаций в гене SMARCA4, в частности, до 90% инактивирующих мутаций приводят к потере экспрессии белка BRG1, что можно обнаружить иммуногистохимическим методом с использованием специальных анти-BRG1 антител. Однако весь спектр изменений в гене SMARCA4 возможно обнаружить лишь при помощи молекулярно-генетических методов.

Среди опухолей легкого с потерей экспрессии SMARCA4 выделяют SMARCA4-дефицитный немелкоклеточный рак и SMARCA4-дефицитную недифференцированную опухоль (ранее известная также как SMARCA4-дефицитная торакальная саркома). Последняя в классификации новообразований легких и плевры Всемирной организацией здраво-

охранения от 2021 года выделена в отдельную подгруппу эпителиальных опухолей [10].

Морфологически SMARCA4-дефицитный НМРЛ представляет собой гетерогенную группу низкодифференцированных и недифференцированных опухолей высокой степени злокачественности, не обладающих характерным гистологическим паттерном, что значительно затрудняет процесс диагностики данных опухолей [11]. Так, в исследовании E. Herpel и соавт. при НМРЛ с дефицитом SMARCA4 встречались практически с одинаковой частотой как аденокарциномы, так и плоскоклеточный рак [12]. По данным других исследований преобладали аденокарциномы [11, 13]. При иммуногистохимическом исследовании чаще всего наблюдается негативная TTF1, p40 экспрессия и позитивная CK7, HerPar-1 экспрессия [14]. Средний возраст манифестации для SMARCA4-дефицитного НМРЛ составляет по разным данным от 63 до 66 лет [15]. Первичный очаг чаще всего локализован в легком, характерна его инвазия в плевру и крупные сосуды [10].

Данных о SMARCA4-дефицитной недифференцированной опухоли в мировой литературе совсем немного. Одно из самых крупных исследований описывает ее клинико-морфологические особенности всего на 30 случаях [16]. Морфологически SMARCA4-дефицитные недифференцированные опухоли представляют собой недифференцированные опухоли, состоящие из мелкоклеточных, эпителиоидных или рабдоидных клеток. Иммуногистохимически наблюдается положительная экспрессия маркеров стволовых клеток: SOX2 (SRY-box-2), CD34 и SALL4 (Sal-подобный белок-4) и отрицательная экспрессия эпителиальных (цитокератин и клаудин-4) и нейроэндокринных маркеров [17]. Первичный очаг чаще всего локализован в средостении, плевре или легком. Отдаленное метастазирование преимущественно происходит в лимфатические узлы средостения, кости, надпочечники, печень, желудочно-кишечный тракт, головной мозг и почки [16].

SMARCA4-дефицитные опухоли чаще преобладают у мужчин и ассоциированы с курением [18]. Для SMARCA4-дефицитных опухолей не характерно наличие классических активирующих мутаций, встречающихся при НМРЛ, таких как EGFR, ALK, ROS, BRAF [19]. По данным литературы мутации в гене SMARCA4 встречаются совместно с мутациями TP53, STK11 и KEAP1, KRASG12C [9, 20].

В ряде работ было продемонстрировано, что SMARCA4-дефицитные опухоли легкого характеризуются более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [8, 13]. В исследовании I. Dagogo-Jack и соавт. было показано, что у 90% пациентов с SMARCA4-дефицитным НМРЛ заболевание было обнаружено уже на метастатической стадии, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 38 дней [8]. Медиана общей выживаемости для SMARCA4-дефицитной торакальной саркомы по данным некоторых исследований составляет всего 7 мес [7].

На сегодняшний день нет единых подходов к лечению SMARCA4-дефицитных опухолей. Также отсутствуют крупные рандомизированные исследования по изучению различных видов противоопухолевой терапии у данной группы больных. В исследовании E. H. Bell и соавт. было показано, что пациенты с наличием SMARCA-4 мутации выигрывали при назначении адъювантной платиносодержащей химиотерапии [21]. Несколько небольших исследований и отдельные клинические случаи [20, 22, 23] демонстрируют, что данные опухоли могут быть более чувствительными к иммунотерапии. Показано, что SMARCA4-дефицитные опухоли имеют богатое иммунными клетками микроокружение и более высокий уровень опухолевой мутационной нагрузки и уровень экспрессии PD-L1, чем пациенты без SMARCA4-мутации [14]. Однако существуют и противоположные данные, демонстрирующие отсутствие эффективности иммунотерапии при SMARCA4-дефицитных опухолях [15]. В доклиническом исследовании было продемонстрировано, что потеря экспрессии SMARCA4 приводит к дефициту синтеза циклина D1, что, в свою очередь, повышает восприимчивость к ингибиторам циклинзависимых киназ CDK4/6 [24]. Возможно, в будущем, ингибиторы CDK4/6 станут новой терапевтической опцией у данной категории больных.

Таким образом, SMARCA4-дефицитные опухоли легкого представляют собой малоизученную и крайне неблагоприятную по клиническому течению группу. По данным литературы отсутствуют единые морфологические, иммуногистохимические и клинические паттерны, характеризующие данные опухоли. Дискуссионными также остаются вопросы выбора приоритетных методов лечения для данной категории больных.

Цель исследования: изучить клинико-морфологические особенности и частоту встречаемости

SMARCA4-дефицитных опухолей у пациентов с новообразованиями легкого.

Задачи исследования:

- 1) оценить частоту встречаемости мутаций в гене *smarca4* у пациентов с опухолями легкого;
- 2) выявить клинические и морфологические особенности SMARCA4-дефицитных опухолей;
- 3) определить общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) выживаемость пациентов со SMARCA4-дефицитной опухолью легкого;
- 4) проанализировать наличие мутаций в генах EGFR, BRAF, транслокаций в генах ROS, ALK в группе SMARCA4-дефицитных опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование 100 пациентов с впервые диагностированной опухолью легкого, получавших хирургическое лечение либо трансторакальную верификацию в СПб ГБУЗ ГКОД с июля 2019 по декабрь 2021 г. Мужчин из них было 77, женщин — 23. Средний возраст больных составил 64 года. На I стадии опухоль была выявлена у 48 пациентов, на II — у 28, на III — у 18. У 6 пациентов опухоль была выявлена на IV стадии.

следующие параметры: пол, возраст, гистологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, патоморфологическая стадия (TNM 8th), статус курения, индекс пачка/лет (количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на стаж курения в годах и поделенное на 20), показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).

Анализ полученных данных проводился с использованием методов биомедицинской статистики с помощью программы RStudio.

В процессе анализа данных использовались следующие статистические методы: сравнительный анализ количественных показателей при помощи t-критерия. Номинативные переменные сравнивались по критерию хи-квадрат. Все различия принято считать значимыми при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p<0,05$). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Потеря экспрессии SMARCA4 была обнаружена в 14 (14%) случаях. 12 случаев были представлены SMARCA4-дефицитным НМРЛ, 2 случая — SMARCA4-дефицитной недифференцированной опухолью (наблюдалось также выпадение экспрессии SMARCA2).

Морфологические характеристики SMARCA4-дефицитных опухолей

Table 1

Morphological characteristics of SMARCA4-defficient lung cancer

Гистология	Все опухоли	Потеря экспрессии комплекса SWI/SNF		
		без потери	потеря экспрессии SMARCA4	потеря экспрессии SMARCA2
Аденокарцинома	59	49	9	2
Плоскоклеточный рак	31	29	3	0
Крупноклеточная карцинома	8	7	1	0
Аденосквамозный рак	1	0	1	0
Плеоморфная карцинома	1	1	0	0
Всего	100	86	14	2

Всем пациентам было проведено морфологическое исследование и иммуногистохимическая оценка статуса SMARCA4 и SMARCA2 в опухолевой ткани с использованием антител anti-BRG1 (клон EPR3912, Abcam) и anti-SMARCA2/BRM (клон EPR23103–44, Abcam). У пациентов с потерей экспрессии SMARCA4 проводилось исследование мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK методами ИГХ, ПЦР или FISH.

Анализ включенных пациентов проводился по медицинской документации. Изучались

Первоначально SMARCA4-дефицитные опухоли легкого были диагностированы как: аденокарцинома — 9 случаев (64%), плоскоклеточный рак — 3 случая (21%), крупноклеточный рак — 1 случай (7%), аденосквамозный рак — 1 случай (7%). У большинства больных опухоль была выявлена на ранней стадии: на I стадии — у 5 пациентов, на II — у 6, на III — у 1. У 6 пациентов опухоль выявлена на IV стадии. Потеря экспрессии SMARCA4 в 93% случаев встречалась среди опухолей у мужчин. Средний

возраст составил 63 года [40–76]. Все пациенты с потерей экспрессии SMARCA4 курили в течение жизни. Среднее значение индекса

составила 20,4 мес, а в группе без экспрессии SMARCA4 — 32,8 мес (p-value 0.15).

Средняя общая выживаемость (ОВ) в группе с SMARCA4-дефицитом составила 26,9 мес, а в группе без мутации — 37,5 мес (p-value 0,11).

В 14 случаях с потерей экспрессии SMARCA4 не было обнаружено мутаций в генах EGFR, BRAF, транслокаций в генах ROS, ALK.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании мы показали, что SMARCA4-дефицитные опухоли легкого являются довольно распространенной подгруппой среди немелкоклеточного рака легкого. Ретроспективный анализ, отсутствие стратификации пациентов по стадиям заболевания и небольшая выборка больных не позволили нам получить статистически значимых различий в показателях выживаемости.

Лишь 7 пациентов из 14 с потерей экспрессии SMARCA4 получали противоопухолевую терапию: 6 — по поводу метастатического заболева-

Таблица 2
Распределение пациентов с потерей экспрессии SMARCA4 по стадиям

Стадия pTNM	Потеря экспрессии SMARCA4	
	SMARCA4-дефицитные (%)	без потери SMARCA4 (%)
I	5 (36)	43 (50)
II	6 (43)	22 (25)
III	1 (7)	17 (20)
IV	2 (14)	4 (5)

пачка/лет составило 56 пачка/лет. Таким образом, SMARCA4-дефицитные опухоли статистически значимо ассоциировались с курением (p-value 0,009), что не было выявлено для других клинических факторов.

Клинические характеристики пациентов

Клинические признаки	Потеря экспрессии SMARCA4		p-value
	SMARCA4-дефицитные (%)	экспрессирующие SMARCA4 (%)	
Возраст, лет [средний диапазон]	63 [40–76]	64 [37–84]	>0,9
Пол:			0,5
мужчины	13 (93)	65 (76)	
женщины	1 (7)	21 (24)	
Статус курения:			0,009
курили в течение жизни	14 (100)	56 (65)	
никогда не курившие	0	30 (35)	
Индекс пачка/лет, средний	56	47	>0,9

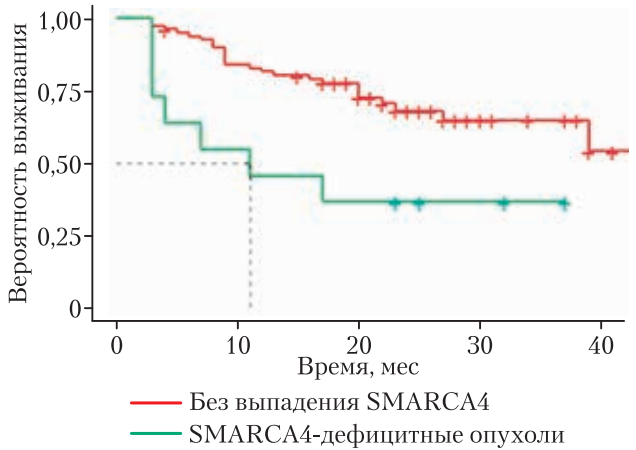


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость
Fig. 1. Disease-free survival

Средняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе со SMARCA4-дефицитом

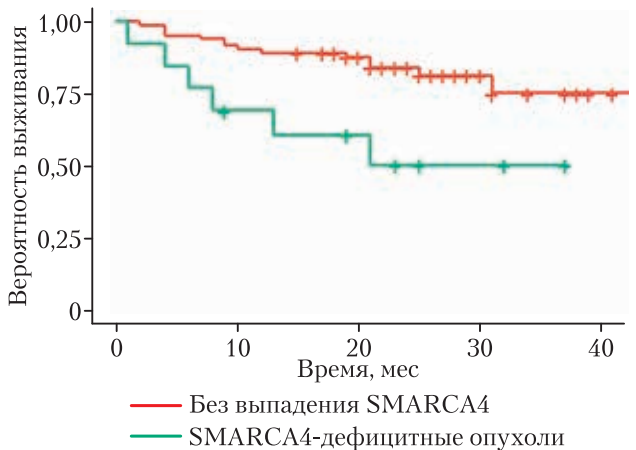


Рис. 2. Общая выживаемость
Fig. 2. Overall survival

ния, один — в адьювантном режиме. У 4 из них было зарегистрировано прогрессирование

заболевания при выполнении первого контрольного обследования. Один пациент достиг стабилизации опухолевого процесса на фоне платино-содержащей химиотерапии. Однако обращает на себя внимание поразительный эффект ответа на иммунотерапию в 3-й линии у пациента с SMARCA4-дефицитной недифференцированной опухолью. Регресс всех опухолевых очагов составил 80% и сохраняется по настоящее время. Данный клинический случай, безусловно, требует дальнейшего изучения группы SMARCA4-дефицитных опухолей легкого.

В дальнейшем мы планируем провести проспективное исследование и расширить выборку пациентов, получающих лекарственную терапию, а также включить в анализ дополнительные параметры: экспрессию биомаркеров PD-L1 и TTF.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости мутаций в гене SMARCA4 у пациентов с опухолями легкого составила 14%.

2. В большинстве случаев (64%) SMARCA4-дефицитные опухоли были диагностированы как аденокарцинома.

3. Среди SMARCA4-дефицитных опухолей легких 93% составили мужчины. Средний возраст 63 года. Наличие мутации статистически значимо было связано с курением.

4. Общая выживаемость в группе с SMARCA4-мутацией составила 26,9 мес. Безрецидивная выживаемость — 20,4 мес. Результаты не были статистически значимы.

5. Мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK в группе SMARCA4-дефицитных опухолей выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality. P. 209–249.
2. Wéber A. et al. Original research: Lung cancer mortality in the wake of the changing smoking epidemic: a descriptive study of the global burden in 2020 and 2040 // *BMJ Open*. 2023. No. 5 (13). P. e065303.
3. National Cancer Institute surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence — SEER 18 Registries Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, November 2020 Submission (2000–2018) 2021.
4. Mayekar M.K., Bivona T.G. Current Landscape of Targeted Therapy in Lung Cancer // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017. No. 5 (102). P. 757–764.
5. Li L. et al. Concurrent loss of INI1, PBRM1, and BRM expression in epithelioid sarcoma: implications for the contributions of multiple SWI/SNF complex members to pathogenesis // *Human pathology*. 2014. No. 11 (45). P. 2247–2254.
6. Zhou C.Y. et al. Mechanisms of ATP-Dependent Chromatin Remodeling Motors // *Annu Rev. Biophys.* 2016. No. 45. P. 153–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-051013-022819>.
7. Oike T. et al. Inactivating Mutations in SWI/SNF Chromatin Remodeling Genes in Human Cancer // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013. No. 9 (43). P. 849–855.
8. Pan J. et al. The ATPase module of mammalian SWI/SNF family complexes mediates subcomplex identity and catalytic activity-independent genomic targeting // *Nature genetics*. 2019. No. 4 (51). P. 618–626.
9. Graziano S. L et al. SMARCA4 deficient non-small cell lung cancer (NSCLC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study // *Annals of Oncology*. 2019. No. 30. P. v652–v653.
10. Nicholson A. G. et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015 // *Journal of Thoracic Oncology*. 2022. No. 3 (17). P. 362–387.
11. Agaimy A. et al. SMARCA4-deficient pulmonary adenocarcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics of a novel aggressive neoplasm with a consistent TTF1neg/CK7pos/HepPar-1pos immunophenotype // *Virchows Archiv*. 2017. No. 5 (471). P. 599–609.
12. Herpel E et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017. No. 26. P. 47–51.
13. Naito T. et al. Non-small cell lung cancer with loss of expression of the SWI/SNF complex is associated with aggressive clinicopathological features, PD-L1-positive status, and high tumor mutation burden // *Lung Cancer*. 2019. No. 138. P. 35–42.
14. Velut Y. et al. SMARCA4-deficient lung carcinoma is an aggressive tumor highly infiltrated by FOXP3+ cells and neutrophils // *Lung Cancer*. 2022. No. 169. P. 13–21.
15. Dagogo-Jack I et al. Clinicopathologic Characteristics of BRG1-Deficient NSCLC // *Journal of Thoracic Oncology*. 2020. No. 5 (15). P. 766–776.

16. Perret R. et al. SMARCA4-deficient Thoracic Sarcomas: Clinicopathologic Study of 30 Cases With an Emphasis on Their Nosology and Differential Diagnoses // *The American journal of surgical pathology*. 2019. No. 4 (443). P. 455–465.
17. Yoshida A. et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities // *Modern Pathology*. 2017. No. 6 (30). P. 797–809.
18. Zhang L. et al. SMARCA4-mutated lung adenocarcinoma, a distinctive non-small cell lung cancer with worse prognosis // *Cells*. 2021. No. 15, Suppl. 39. e20548–e20548. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e20548.
19. Araujo L.H. et al. Genomic Characterization of Non-Small-Cell Lung Cancer in African Americans by Targeted Massively Parallel Sequencing // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. No. 17 (33). P. 1966.
20. Schoenfeld A.J. et al. The genomic landscape of SMARCA4 alterations and associations with outcomes in patients with lung cancer // *Clinical Cancer Research*. 2021. No. 21 (26). P. 5701–5708.
21. Bell E.H. et al. SMARCA4/BRG1 is a novel prognostic biomarker predictive of cisplatin-based chemotherapy outcomes in resected non-small cell lung cancer // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016. No. 10 (22). P. 2396.
22. Naito T. et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report // *Thoracic Cancer*. 2019. No. 5 (10). P. 1285–1288.
23. Nambirajan A. et al. Cytology of SMARCA4-Deficient Thoracic Neoplasms: Comparative Analysis of SMARCA4-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinomas and SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomas // *Acta Cytologica*. 2021. No. 1 (65). P. 67–74.
24. Xue Y. et al. SMARCA4 loss is synthetic lethal with CDK4/6 inhibition in non-small cell lung cancer // *Nature Communications*. 2019. No. 1 (10).

Сведения об авторах:

Орлова Рашида Вахидовна — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458;

Раскин Григорий Александрович — 3.1.6, 3.3.2, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, заместитель главного врача по лабораторной медицине ООО «Лечебно-диагностический Медицинский центр институт им. Березина Сергея»; 197758, Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43;

Морозова Анастасия Сергеевна — 31.08.5, врач-онколог поликлинического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5;

Федорова Александра Валерьевна — 06.04.01, старший биолог ООО «Лечебно-диагностический Медицинский центр институт им. Березина Сергея»; 197758, Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43.

Information about the authors:

Orlova Rashida Vakhidovna — D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, City Oncology Center. 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Raskin Grigory Aleksandrovich — MD, DSc, Pathologist, Deputy chief physician for laboratory medicine, Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems, 43 st. Karla Marksa, St. Petersburg, 197758, Russia;

Morozova Anastasia Sergeevna — Oncologist, Outpatient department, City clinical oncology dispensary; 3/5 Second Beryozovaya Ave, St. Petersburg 197022, Russia;

Fedorova Alexandra Valeryevna — biologist, Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems, 43 st. Karla Marksa, St. Petersburg, 197758, Russia.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 20.11.2023.



**15–16
МАРТА
2024 г.**

Отель CORT INN
Санкт-Петербург,
наб. канала Грибоедова, 166

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

«ТРИ КИТА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: ДЕБАТЫ СПЕЦИАЛИСТОВ»



gkod.online

*Программа конференции подана на аккредитацию в комиссию по НМО
Подробная информация и регистрация на сайте gkod.online

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

УДК 618.19-006.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-17-22>**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ HER2-ПОЗИТИВНОГО
ЭКСТРАМАММАРНОГО РАКА ПЕДЖЕТА С ПОРАЖЕНИЕМ ВУЛЬВЫ**^{1,2}И.В. Рыков, ³Е.К. Кушнирук*, ^{4,5}Г.А. Раскин¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия²ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия⁵Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Низкая частота встречаемости, неспецифическая клиническая картина, отсутствие патогномоничных симптомов аденокарциномы вульвы создают сложности первичной диагностики от момента появления симптомов до окончательной морфологической верификации диагноза и начала специального лечения. Количество стандартных вариантов лечения данной патологии ограничено, поэтому становятся актуальными попытки применения терапии, зарекомендовавшей себя в лечении опухолей других локализаций, с учетом молекулярно-биологических особенностей. При раке Педжета экстрамаммарных локализаций часто встречается гиперэкспрессия HER2-рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа, играющего важную роль в процессах канцерогенеза и развития устойчивости к противоопухолевой терапии. В данной статье представлен клинический случай лечения рака Педжета экстрамаммарной локализации с поражением кожи вульвы с использованием комбинации цитостатиков и таргетной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак вульвы, экстрамаммарная болезнь Педжета, гиперэкспрессия HER2

*Для корреспонденции: Кушнирук Евгения Константиновна, e-mail: eugtkh@gmail.com.

Для цитирования: Рыков И.В., Кушнирук Е.К., Раскин Г.А. Клинический случай HER2-позитивного экстрамаммарного рака Педжета с поражением вульвы // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 17–22. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-17-22>.

© И.В. Рыков, Е.К. Кушнирук, Г.А. Раскин, 2023 г.

**A CASE REPORT OF HER 2 POSITIVE VULVAR EXTRAMAMMARY PAGET
DISEASE**^{1,2}I. V. Rykov, ³E. K. Kushniruk*, ^{4,5}G. A. Raskin¹St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia³City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia⁵Medical Institute named after Sergey Berezin, St. Petersburg, Russia**ANNOTATION**

The low incidence, nonspecific clinical picture and absence of pathognomonic symptoms of vulvar adenocarcinoma make primary diagnosis very difficult. It could take months from the appearance of first symptoms to the final diagnosis and the start of specific treatment.

There are limited options of standard treatment for this pathology. Therefore, attempts to use therapy that has proven itself in the other malignant tumors, based on molecular biological characteristics, are promising.

Overexpression of HER2, which plays an important role in the carcinogenesis processes, is often observed in cases of extramammary Paget's disease. We report a case of extramammary Paget's vulvar cancer treated with a combination of cytostatic and targeted anti-HER2 agents.

KEYWORDS: vulvar cancer, extramammary Paget disease, HER2 overexpression

***For correspondence:** Kushniruk Evgenia Konstantinovna, e-mail: eugtikh@gmail.com

For citation: Rykov I.V., Kushniruk E.K., Raskin G.A. A case report of HER 2 positive vulvar extramammary Paget disease // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 17–22. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-17-22>.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный рак вульвы — редкое заболевание: частота встречаемости составляет 2–3 случая на 100 000 женщин в год [1].

Около 95% злокачественных новообразований (ЗНО) вульвы представлено плоскоклеточным раком, который, в свою очередь, разделяют на HPV-ассоциированный, развивающийся у более молодых женщин, и не связанный с HPV-носительством, чаще наблюдаемый у женщин старше 50 лет [1].

Более редкими морфологическими типами являются меланома, базально-клеточный рак, аденокарцинома бартолиниевых желез, саркома и интраэпителиальная аденокарцинома (1–2% всех ЗНО данной локализации) — частное проявление экстрамаммарной болезни Педжета [1].

Клинические проявления аденокарциномы вульвы включают экзематозную сыпь с участками изъязвления, мокнутие, зуд, болевой синдром, чаще низкой степени интенсивности.

Рак молочной железы, ассоциированный с язвенным дефектом кожи ареолы и соска, впервые описан в 1874 г. Джеймсом Педжетом, одним из классиков современной патологии [2]. В статье представлено 15 случаев рака молочной железы с предшествовавшими хроническими изменениями кожи в области соска и ареолы, проявляющимися экземоподобными высыпаниями с изъязвлением, серозным желтоватым вязким отделяемым, зудом и болевым синдромом низкой степени интенсивности [2].

Экстрамаммарный рак Педжета с поражением кожи вульвы был впервые описан в 1901 г. французским дерматологом Вильямом Дюбрелем [3].

В настоящее время существует несколько теорий о происхождении экстрамаммарного рака Педжета: считается, что началом для данного заболевания могут являться клетки внутрикожных апокриновых (потовых) желез, мультипотентные стволовые клетки базального слоя эпидермиса или клетки волосяных фолликулов [4].

Гистологическая картина представлена комплексами и скоплениями крупных ати-

пичных клеток с вакуолизированной, эозинофильной цитоплазмой, с мелкими ядрами и выраженной фрагментацией хроматина. В случае инвазивного рака Педжета данные структуры выходят за пределы базальной мембраны. В то же время подобная гистологическая картина неспецифична и может встречаться при распространении уротелиального рака или аденокарциномы прямой кишки на кожу промежности и вульвы [5].

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) часто выявляется позитивная реакция на низкомолекулярные цитокератины (CAM 5.2, CK7), муцин, ЕМА, СЕА, ШИК-реакция, GCDFP-15 и андрогеновые рецепторы [6]. Более чем в половине случаев экстрамаммарного рака Педжета встречается гиперэкспрессия HER2 [6].

Основным подходом в лечении первичного рака Педжета экстрамаммарных локализаций является хирургический метод. В случае рецидива возможно применение лучевой или лекарственной терапии. С учетом доказанной эффективности таргетной терапии при HER2-положительном раке молочной железы, а также частоты гиперэкспрессии HER2 при экстрамаммарном раке Педжета с клинической точки зрения представляется значимым применение анти-HER2 терапии и при аденокарциноме вульвы с гиперэкспрессией HER2. Ряд клинических случаев подтверждает перспективность такого подхода [7–9]. Аналогичный случай представлен в данной статье.

Клинический случай

Пациентка К., 63 лет (менархе в 14 лет, Б2, Р2, А0, менопауза с 52 лет после субтотальной гистерэктомии по поводу лейомиомы матки) обратилась к гинекологу в 2010 г. в связи с диспареунией, появлением высыпаний на коже большой половой губы. Выполнено цитологическое исследование, выявлены опухолевые клетки. В 2010 г. выполнена расширенная вульвэктомия с резекцией больших и малых половых губ, клитора, циркулярной перепонки, наружной части уретры.

Гистологическое исследование (ГИ): умеренно-дифференцированная аденокарцинома вульвы с прорастанием в подлежащие

ткани на 0,2 см, без метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pT2N0(0/23), G2, R0).

Послеоперационный диагноз: рак вульвы pT2N0 с M0.

В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением.

После 3 лет ремиссии заболевания, в декабре 2013 г. пациентка обратилась к гинекологу с жалобами на дискомфорт в области послеоперационных рубцов. Жалобы и гиперемия вокруг уретры трактовались как последствия хирургического лечения. Пациентка продолжала обращаться к гинекологу с жалобами на усиливающийся дискомфорт, с присоединением болевого синдрома.

Послеоперационный период составил 6 лет, в октябре 2016 г. при очередном цитологическом исследовании были выявлены опухолевые клетки. По данным ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F ДГ выявлено повышенное накопление РФП (SUV max 3,7) без четких контуров только в области промежности.

В ноябре 2016 г. выполнена криодеструкция части образования. После проведенной манипуляции пациентку продолжали беспокоить болевой синдром, ощущение жжения и локальная гиперемия. В январе 2017 г. пациентка вновь обратилась к гинекологу с клиническими признаками продолженного роста, проведен сеанс фотодинамической терапии. Несмотря на последовательные локальные вмешательства, болевой синдром продолжал нарастать.

В мае 2017 г. выполнена повторная биопсия образования.

По данным ГИ, ИГХИ верифицирована аденокарцинома G3, состоящая из клеток Педжета, обнаружена экспрессия GATA3, CK7, p16 в большинстве опухолевых клеток, экспрессия ER в 40% опухолевых клеток, гиперэкспрессия HER2 (3+), ki67 — 35%. С учетом экспрессии GATA3, рецепторов эстрогена и гиперэкспрессии HER2 патоморфологом был заподозрен метастаз рака молочной железы. После дообследования пациентки первично-множественный характер заболевания исключен. При пересмотре гистологического архива в мае 2017 г. подтвержден диагноз экстрамармарного рака Педжета с поражением кожи вульвы, с экспрессией стероидных рецепторов эстрогена и гиперэкспрессией HER2.

С июня 2017 г. начата системная лекарственная терапия комбинацией паклитаксела, карбоплатина и трастузумаба. На момент начала лечения размеры рецидивного ново-

образования составляли 4,4×3,5×3 см (рис. 1). Через месяц проводимой терапии отмечен полный регресс болевого синдрома.

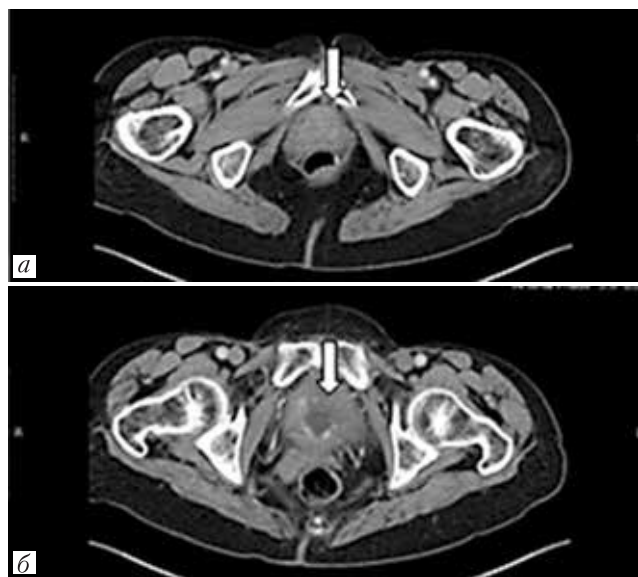


Рис. 1. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 24.06.2017

Fig. 1. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 06.24.2017

С июня по октябрь 2017 г. проведено 5 циклов 1-й линии ПХТ. Максимальный эффект: частичный регресс (–67,5%) по RECIST 1.1 (рис. 2): образование представлено мелкими участками повышенного накопления контраста: в проекции устья правого мочеточника 9×9 мм, в проекции устья левого мочеточника 13×9 мм и в мягких тканях, окружающих шейку мочевого пузыря и уретру, до 10 мм.

Учитывая нарастающие проявления токсичности: астения 3 ст., периферическая полинейропатия 2 ст., рецидивирующая нейтропения 3–4 ст., — принято решение об отмене цитостатиков (паклитаксела и карбоплатина). В течение двух месяцев проводилась поддерживающая терапия трастузумабом. При контрольном обследовании выявлено увеличение размеров образования в стенке мочевого пузыря до 15×17 мм (в области устьев правого и левого мочеточника), рекомендована комбинация трастузумаба с капецитабином в лечебной дозе. После одного цикла терапии 2-й линии пациентка отметила появление выраженной общей слабости, одышки при минимальной физической нагрузке. По данным ЭхоКТ выявлено клинически значимое снижение фракции выброса — до 38% (кардиотоксичность трастузумаба). Трастузумаб был отменен, по данным контрольного обследования, выполненного после 3 циклов в марте 2018 г.,

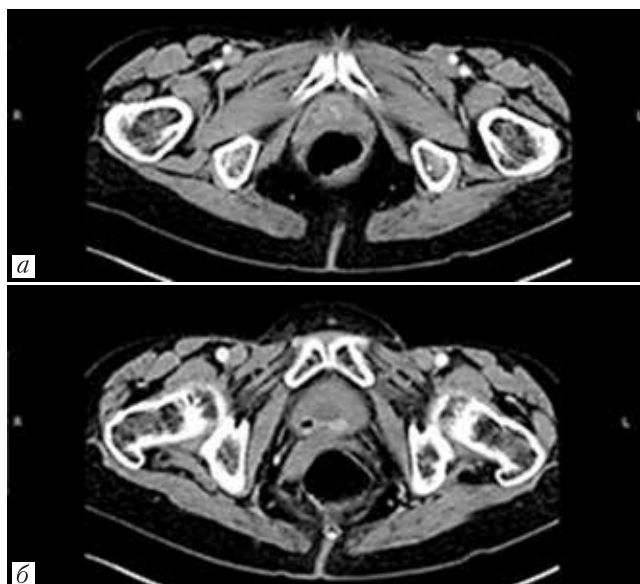


Рис. 2. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 15.09.2017

Fig. 2. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 09.15.2017

вновь зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров рецидивного образования (рис. 3).

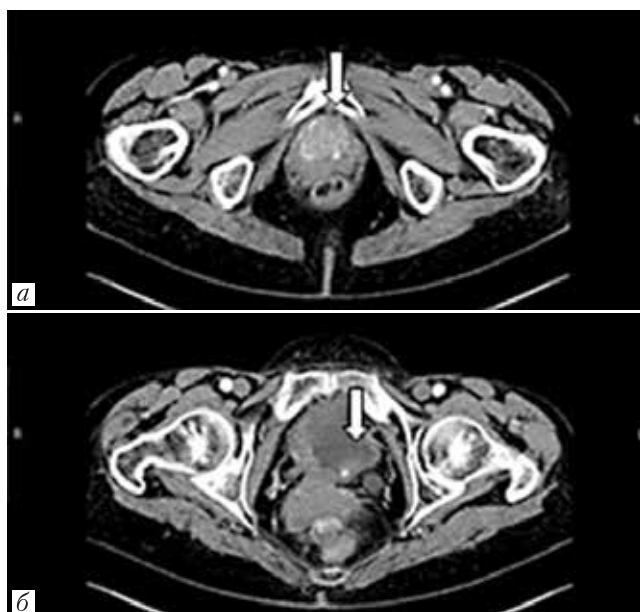


Рис. 3. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 12.03.2018

Fig. 3. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 03.12.2018

При повторном выполнении ЭхоКГ в марте 2018 г. отмечено восстановление фракции выброса до 59% на фоне кардиотропной терапии.

С учетом выраженного эффекта 1-й линии терапии (частичный регресс, уменьшение на 67,5%) консилиумом принято решение о реинтродукции комбинированной химио-

таргетной терапии (паклитаксел трастузумабом с Г-КСФ профилактикой, динамическим контролем фракции выброса). С 31.03.2018 проведено два цикла (в связи с возникновением фебрильной нейтропении, несмотря на Г-КСФ профилактику, со 2-го цикла доза паклитаксела редуцирована на 25%), снижения фракции выброса отмечено не было.

При КТ-контроле от 03.05.2018 зарегистрирована стабилизация процесса с тенденцией к регрессу (–15% по таргетным очагам), которая сохранялась 6 мес (рис. 4).

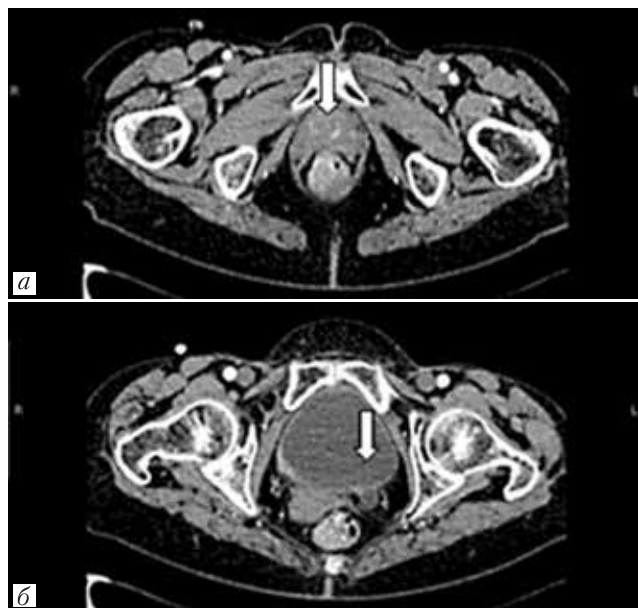


Рис. 4. КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 08.05.2018

Fig. 4. Pelvic CT scan with intravenous contrast dated 05.08.2018

В декабре 2018 г. вновь выявлено прогрессирование заболевания, в качестве 4-й линии терапии рекомендован трастузумаб-энтанзин. С декабря 2018 по март 2021 г. — без значимых нежелательных эффектов. Далее лечение было прервано в связи с ухудшением состояния пациентки: появлением одышки, лихорадки. При дообследовании выявлены двусторонний гидроторакс, компрессионный ателектаз S10 слева, тромбоз легочных вен правого легкого, сохранялись минимальный асцит, левосторонняя уретеропиелозктазия, отмечен регресс образования стенки мочевого пузыря. Длительное время пациентка получала симптоматическое лечение, включая антибактериальную терапию и препараты антикоагулянтной группы.

В июне 2021 г. при повторном контрольном обследовании признаков прогрессирования не выявлено. Учитывая отсутствие противопоказаний к продолжению лекарственной

терапии и интервал 3 месяца, решено возобновить терапию трастузумаб-эмтанзином.

На фоне лечения в ноябре 2021 г. при очередном осмотре у пациентки выявлено увеличение живота в объеме, появление одышки при умеренной физической нагрузке. По данным контрольного обследования: нарастание асцита, увеличение размеров образования стенки мочевого пузыря. С ноября 2021 г. начата 5-я линия терапии трастузумабом и лапатинибом, максимальный эффект на фоне 5-й линии терапии: стабилизация. Лечение продолжалось до марта 2022 г.: у пациентки появились жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение живота в объеме, боли средней интенсивности в области гипогастрия.

По данным контрольного обследования выявлены левосторонний гидроторакс, увеличение размеров образования мочевого пузыря и нарастание асцита. Выполнен лапароцентез, удалено 7 литров асцитической жидкости. Выполнен торакоцентез слева, удалено 2 литра серозно-геморрагической жидкости. Цитологически подтверждено метастатическое поражение брюшины и плевры. В качестве 6-й линии терапии рекомендована комбинация капецитабина с лапатинибом. На момент начала 6-й линии терапии общесоматический статус пациентки по шкале ECOG был равен 2 баллам, сохранялись боли в области гипогастрия, купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных средств, умеренная общая слабость. Максимальным эффектом 6-й линии терапии была стабилизация процесса с тенденцией к прогрессированию. В течение последних 6 месяцев состояние пациентки постепенно ухудшалось: нарастала выраженность общей слабости, периодически усиливались проявления асцита и левостороннего гидроторакса, несколько раз выполнялась эвакуация асцита и плеврита, появились отеки нижних конечностей на фоне гипопротеинемии с умеренной положительной динамикой на фоне симптоматической терапии. Прием капецитабина и лапа-

тиниба прекращен в январе 2023 г. в связи с прогрессированием заболевания. В связи с ухудшением общесоматического статуса до ECOG PS=3, исчерпанностью опций лекарственной терапии в дальнейшем рекомендована только симптоматическая терапия. С февраля 2023 г. появились признаки динамической кишечной непроходимости, связанные с нарастанием проявлений канцероматоза брюшины. Проводилась консервативная симптоматическая терапия с временным эффектом.

Смерть пациентки наступила в марте 2023 г. из-за нарастания полиорганной недостаточности на фоне прогрессирования основного заболевания с поражением мочевого пузыря, брюшины и плевры.

Общая выживаемость пациентки с диагнозом HER2-положительной аденокарциномы вульвы на фоне множественных линий лекарственного лечения с включением анти-HER2-терапии составила более 5,5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный рак вульвы, несмотря на частоту возникновения, является важной проблемой в онкологии. Многообразие гистологических подтипов, неспецифичность симптомов, ограниченность данных об эффективности различных схем лекарственной терапии являются причинами особенной важности мультидисциплинарного и индивидуального подхода. Прежде всего это относится к редким формам заболевания, таким как экстрамаммарный рак Педжета с поражением кожи вульвы. В настоящий момент имеются широкие возможности индивидуализации лечения на основании данных иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований и данных об успешном применении различных препаратов в лечении этой нозологии. Применение таргетной терапии при аденокарциноме кожи вульвы с гиперэкспрессией HER2 является перспективным направлением увеличения эффективности лечения и, следовательно, улучшения прогноза для жизни таких пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weinberg D., Gomez-Martinez R.A. Vulvar Cancer // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019. Mar; Vol. 46, No. 1. P. 125–135. doi: 10.1016/j.ogc.2018.09.008. PMID: 30683259.
2. Paget J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland // *St. Bartholomew, Hosp. Rep.* 1874. Vol. 10. P. 87–89.
3. St. Claire K., Hoover A., Ashck K., Khachmoumne A. Extramammary Paget disease // *Dermatol. Online J.* 2019. Apr 15; Vol. 25, No. 4. P. 13030/qt7qg8g292. PMID: 31046904.
4. Lloyd J., Flanagan A.M. Mammary and extramammary Paget's disease // *J. Clin. Pathol.* 2000. Oct; Vol. 53, No. 10. P. 742–749. doi: 10.1136/jcp.53.10.742. PMID: 11064666; PMCID: PMC1731095.

5. Wang E.C., Kwah Y.C., Tan W.P., Lee J.S., Tan S.H. Extramammary Paget disease: Immunohistochemistry is critical to distinguish potential mimickers // *Dermatol. Online J.* 2012. Sep 15; Vol. 18, No. 9. P. 4. PMID: 23031371.
6. Masuguchi S., Jinnin M., Fukushima S., Makino T., Sakai K., Inoue Y., Igata T., Ihn H. The expression of HER-2 in extramammary Paget's disease // *Biosci Trends.* 2011. Aug; Vol. 5, No. 4. P. 151–155. doi: 10.5582/bst.2011.v5.4.151. PMID: 21914949.
7. Takahagi S., Noda H., Kamegashira A., Madokoro N., Hori I., Shindo H., Mihara S., Hide M. Metastatic extramammary Paget's disease treated with paclitaxel and trastuzumab combination chemotherapy // *J. Dermatol.* 2009. Aug; Vol. 36, No. 8. P. 457–461. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00676.x. PMID: 19691751.
8. Sekiguchi N., Kubota S., Noguchi T., Fukushima T., Kobayashi T., Kanda S., Koizumi T., Miyake T., Shirai T., Okuyama R. Experiences of trastuzumab plus paclitaxel combination therapy in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive extramammary Paget's disease: Four cases and a review // *J. Dermatol.* 2020. Nov; Vol. 47, No. 11. P. 1276–1279. doi: 10.1111/1346-8138.15515. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32706146.
9. Wakabayashi S., Togawa Y., Yoneyama K., Suehiro K., Kambe N., Matsue H. Dramatic Clinical Response of Relapsed Metastatic Extramammary Paget's Disease to Trastuzumab Monotherapy // *Case Rep. Dermatol. Med.* 2012. Vol. 2012. 401362. doi: 10.1155/2012/401362. Epub 2012 Mar 27. PMID: 23259081; PMCID: PMC3505941.

Сведения об авторах:

Рыков Иван Владимирович — 3.1.6, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и паллиативной помощи федерального государственного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»; 94017, Санкт-Петербург, пр. М. Тореца, д. 72; доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: rykov.ivan@gmail.com;

Кушнирук Евгения Константиновна — 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 С, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: eugtikh@gmail.com;

Раскин Григорий Александрович — 3.1.6, 3.3.2, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по лабораторной медицине общества с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: raskin@ldc.ru.

Information about the authors:

Rykov Ivan Vladimirovich — 3.1.6, candidate of medical sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Care of the Federal State Healthcare Institution St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 194017, St. Petersburg, M. Torez Ave., 72; associate professor of the department of oncology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, 2; e-mail: rykov.ivan@gmail.com;

Kushniruk Evgenia Konstantinovna — 3.1.6, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10 SPb SBH City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia, 56, Veteranov Ave., St. Petersburg. 198255, Russia; e-mail: eugtikh@gmail.com;

Raskin Grigory Aleksandrovich — 3.1.6, 3.3.2, DM Sci (habil.), associate professor, deputy chief physician of the Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), 197758, Russia, Saint-Petersburg, Kurortnyy area, Pesochnyy village, Karl Marx st., 43; professor of the Dept of Oncology — St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, 21-line V.O., 8a; e-mail: raskin@ldc.ru.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study has no sponsorship.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 25.10.2023.

УДК 616-006.66

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-23-31>**ИНДОЛЕНТНЫЙ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**^{1,2}С.А. Наталенко*, ²А.А. Вахитова, ²К.Е. Наталенко, ^{1,2}Р.В. Орлова¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия**АННОТАЦИЯ**

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), являясь не самым частым подтипом, обладает удивительной агрессивностью течения и низкой чувствительностью к существующим сегодня противоопухолевым лекарственным препаратам. Выявление предиктивной BRCA-мутации и назначение таргетной терапии в первых линиях лечения метастатических форм ТНРМЖ может значительно повлиять на продолжительность жизни пациентов. Клинический случай пациентки О. с BRCA-ассоциированным билатеральным метастатическим раком молочных желез, демонстрирует, как важно вовремя реализовывать персонализированный подход. В ходе лечения пациентки было важно постоянно сопоставлять первоначальный морфологический профиль опухоли и клиническое течение болезни, чтобы вовремя заподозрить их несоответствие и обратиться к пересмотру операционного материала. Назначение системной лекарственной терапии с учетом генетических и иммуногистохимических особенностей опухоли позволило достигнуть длительные безрецидивные периоды в двух последовательных линиях лечения с сохранением достойного качества жизни пациентки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трижды негативный рак молочной железы, герминальная мутация в гене BRCA1/2, талазопариб

*Для корреспонденции: Наталенко Софья Александровна, e-mail: 79818438953@yandex.ru.

Для цитирования: Наталенко С.А., Вахитова А.А., Наталенко К.Е., Орлова Р.В. Индолентный трижды негативный рак молочной железы // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 23–31. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-23-31>.

© С.А. Наталенко, А.А. Вахитова, К.Е. Наталенко, Р.В. Орлова, 2023 г.

INDOLENT TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER^{1,2}S.A. Natalenko*, ²A. A. Vahitova, ²K.E. Natalenko, ^{1,2}R. V. Orlova¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia**ANNOTATION**

Triple-negative breast cancer (TNBC), while not the most frequent subtype, has a surprisingly aggressive course and low sensitivity to current antitumour drugs. Detection of predictive BRCA-mutation and administration of targeted therapy in the first lines of treatment of metastatic TNBC can significantly affect the life expectancy of patients. The clinical case of patient O. with BRCA-associated bilateral metachronous metastatic breast cancer demonstrates how important it is to implement a personalised approach in time. During the patient's treatment, it was important to constantly compare the initial morphological profile of the tumour and the clinical course of the disease in order to suspect a discrepancy and to revise the surgical material. The administration of systemic drug therapy, taking into account the genetic and immunohistochemical features of the tumour, made it possible to achieve prolonged recurrence-free periods in two consecutive lines of treatment with preservation of the patient's decent quality of life.

KEYWORDS: triple negative breast cancer, germline mutation in the BRCA1/2 gene, talazoparib

*For correspondence: Natalenko Sofya Aleksandrovna, e-mail: 79818438953@yandex.ru.

For citation: Natalenko S.A., Vahitova A.A., Natalenko K.E., Orlova R.V. Indolent triple negative breast cancer // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 23–31. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-23-31>.

ВВЕДЕНИЕ

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) — это суррогатный подтип РМЖ

подтип злокачественных опухолей, который характеризуется отсутствием экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов

и рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor-2 — HER 2) [1]. Среди всех злокачественных опухолей молочной железы трижды негативный рак встречается в 10–15% случаев. При этом такая небольшая группа отличается разнообразием молекулярно-генетических типов [2, 3]. Несмотря на наличие патогномоничных клинических признаков чувствительности трижды негативных опухолей к определенным классам лекарственных препаратов, среди них достаточно часто встречаются опухоли, наделенные нестандартным клиническим течением. Клинические особенности ТРНРМЖ — манифестация в молодом возрасте, местное рецидивирование, висцеральное метастазирование, метастазы в головной мозг, агрессивное течение. При этом пятилетняя выживаемость пациентов с этим подтипом рака молочной железы составляет около 11% [2, 4].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ТНРМЖ демонстрирует высокую гетерогенность, которая включает 6 молекулярных подтипов: базальноподобный 1, базальноподобный 2, мезенхимальный, мезенхимальный стволоподобный, иммуномодулирующий и люминальный андрогенэкспрессирующий [5]. В 2015 г. Бурштейн классифицировал ТНРМЖ с помощью полногеномного секвенирования 198 образцов: LAR, M, базальноподобный иммуносупрессивный и базальноподобный иммуноак-

и мезенхимальный стволоподобный подтипы происходят из инфильтрирующих лимфоцитов и опухоль-ассоциированных стромальных клеток. Классификация была обновлена до 4 подтипов: базальноподобный 1, базальноподобный 2, мезенхимальный и люминальный андрогенэкспрессирующий [6]. В настоящее время в международном масштабе не существует единого диагностического стандарта для молекулярного типирования ТНРМЖ [2].

Развитие ТНРМЖ может быть опосредовано мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 (BREAST CANCER GENES 1 и 2), мутациями в ключевых генах репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или онкосупрессорах, таких как p53, активацией специфических генов и связанных с ними путей, участвующих в пролиферации, миграции и ингибировании апоптоза клеток [3].

На сегодняшний день в клинической практике прогностической и предиктивной значимостью обладает мутация в генах BRCA, доступная для исследования в рамках общего медицинского страхования (ОМС) на территории Российской Федерации [4, 7]. Белковые продукты BRCA1 и BRCA2 регулируют многочисленные процессы, включая транскрипцию, клеточный цикл, а также пролиферацию и дифференцировку клеток. Они восстанавливают ДНК посредством гомологичной рекомбинации для поддержания генетической целостности и стабильности ДНК [8]. Примерно 15% пациентов с ТНРМЖ имеют герминальную мутацию BRCA [9]. Мутации BRCA1/2 повышают восприимчивость к препаратам платины, ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Poly (ADP-ribose) polymerase — PARP) и другим препаратам, повреждающим ДНК [10]. Иммуноterapia в сочетании с ингибиторами PARP изучается и, по-видимому, является многообещающим методом лечения пациентов с ТНРМЖ с мутациями BRCA1/2.

Еще одним важным иммуногистохимическим маркером является экспрессия рецептора запрограммированной смерти-1 (Programmed death-ligand 1 — PD-1). Иммунная контрольная точка действует как негативный регулятор иммунной функции Т-клеток. PD-1, экспрессируемый Т-лимфоцитами, взаимодействует с лигандом запрограммированной смерти 1 на опухолевых клетках, ингибируя пролиферацию Т-клеток и ограничивая их цитотоксические способности. Подавление функции контрольной точки облегчает иммунный ответ против неопластических клеток [4, 11]. Частота экспрессии PD-L1 среди

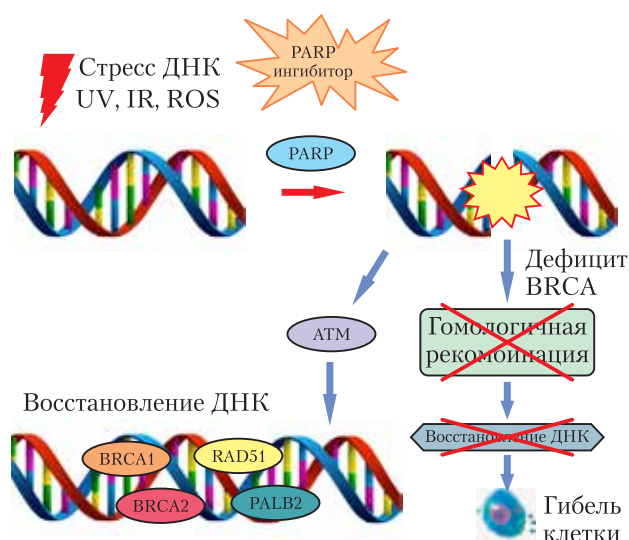


Рис. 1. Участие гена BRCA в репарации гомологичной рекомбинации [10]

Fig. 1. BRCA gene involvement in homologous recombination repair [10]

тивируемый второго типа [3]. В 2016 г. было обнаружено, что иммуномодулирующий

подтипов РМЖ относительно невысока (10–30%) по сравнению с другими новообразованиями, например, немелкоклеточным раком легкого [12]. Уровень экспрессии также различается в зависимости от стадии или подтипа рака. Самая высокая экспрессия PD-L1 наблюдается у ТНРМЖ, за которым следует HER2-положительный РМЖ. Влияние стадии на экспрессию PD-L1 более выражено при ранних стадиях рака, достигая до 60% на ранней стадии ТНРМЖ [13]. Опухолевые инфильтрирующие лимфоциты составляют часть микроокружения опухоли. Несколько исследований в условиях неоадьювантной химиотерапии продемонстрировали прогностическую и прогностическую ценность этого маркера. По сравнению с другими типами РМЖ высокие значения опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов чаще встречаются при ТНРМЖ. Наличие как высоких показателей экспрессии инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, так и уровня экспрессии лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) в микроокружении ТНРМЖ делает иммунотерапию многообещающей альтернативой/дополнением к химиолучевой терапии [14].

НЮАНСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Морфологический тип опухоли, иммуногистохимические и генетические ее особенности диктуют тактику лечения как при ранних стадиях рака молочной железы, так и при метастатической распространенности. Так, с недавних пор, согласно актуальной версии международных рекомендаций NCCN (National Comprehensive Cancer Network), пациентам в ТНРМЖ II–III стадии в неоадьювантном режиме наравне со стандартным дуплетом доксорубицин + циклофосфамид (АС) может быть рекомендована комбинация пембролизумаба с карбоплатином и паклитакселом, с последующим назначением в адьюванте пембролизумаба. Включение препаратов платины в качестве неоадьювантной химиотерапии остается спорным. Несколько исследований показали увеличение частоты полных патологических ответов при включении платины, однако долгосрочные результаты остаются неизвестными. Рутинное использование препаратов платины в рамках неоадьювантной терапии ТНРМЖ может рассматриваться у тех, для кого необходимо достижение лучшего местного контроля, но при этом оптимальные последовательность химиотерапии и выбор таксанового препарата не установлены. Более того, в отдельных случаях при нали-

чий мутации в генах BRCA1/2 может быть назначен в адьювантном режиме олапариб, даже вместе с гормонотерапией [15].

Большой интерес сегодня представляют исследования, которые нашли положительный отклик и в реальной клинической практике. Например, исследование олапариба при метастатической стадии BRCA-мутированного рака молочной железы — «SOLO-1» 3-й фазы 2018 г., в котором монотерапия олапарибом сравнивалась со стандартной терапией у пациенток с мутацией BRCA и отрицательным статусом HER2. Условием включения было получение более двух линий химиотерапии. Из 302 пациентов, прошедших рандомизацию, 205 были назначены на прием олапариба, а 97 — на стандартную терапию. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше в группе олапариба, чем в группе стандартной терапии (7,0 против 4,2 мес; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,58; 95% доверительный интервал от 0,43 до 0,80; $p < 0,001$). Частота объективного ответа составила 59,9% в группе олапариба и 28,8% в группе стандартной терапии. При этом частота нежелательных явлений 3-й степени и выше составила 36,6% в группе олапариба и 50,5% в группе стандартной терапии, что особенно ценно в лечении метастатических опухолей! Исследование позволило считать, что для пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы и мутацией BRCA монотерапия олапарибом обеспечивает значительное преимущество по сравнению со стандартной терапией (рис. 2) [16, 17].

Затем были опубликованы результаты исследования 2-й фазы — «ABRAZO», демонстрировавшее эффективность талазопариба у носителей герминальной мутации гена BRCA при распространенном раке молочной железы. Условием включения пациентов в это исследование было наличие в анамнезе объективного ответа на предыдущую линию с содержанием препаратов платины без прогрессирования в течение 8 нед (группа 1) или перенесение более 3 схем без платины (группа 2). Всего было включено 84 пациента: в группу 1 — 49 человек, группу 2 — 35 человек.

Частота объективных ответов составила 21% (95% доверительный интервал — ДИ, 10–35; когорта 1) и 37% (95% ДИ, 22–55; когорта 2). Медиана продолжительности ответа составила 5,8 и 3,8 мес соответственно. Наиболее

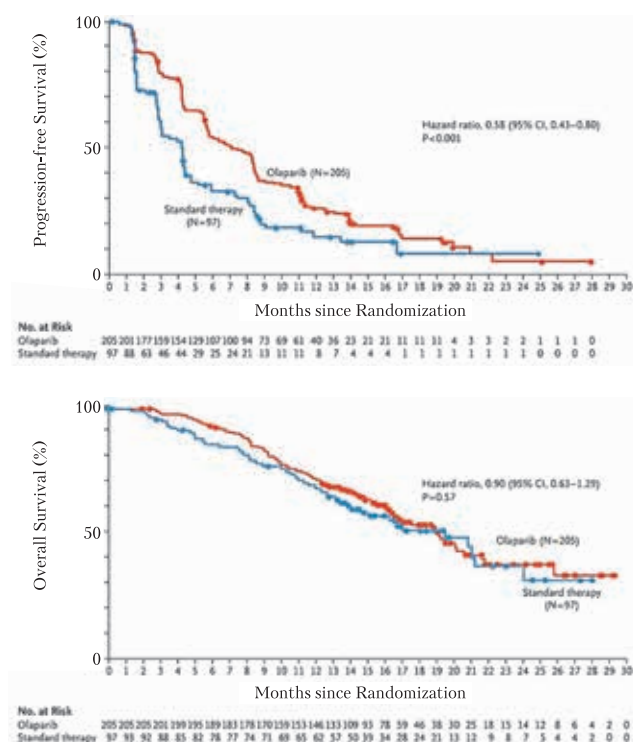


Рис. 2. Графики выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с наличием мутации в гене BRCA на фоне назначения олапариба в сравнении со стандартной химиотерапией [16]

Fig. 2. Progression-free survival and overall survival graphs of patients with BRCA gene mutation on olaparib versus standard chemotherapy [16]

распространенными нежелательными явлениями (НЯ) всех степеней были анемия (52%), утомляемость (45%) и тошнота (42%). НЯ, связанные с приемом талазопариба, привели к отмене препарата у 3 (4%) пациентов. Талазопариб продемонстрировал многообещающую противоопухолевую активность у пациентов с распространенным раком молочной железы и мутацией гена BRCA [18].

Затем результаты 3-й фазы сравнения талазопариба со стандартными режимами химиотерапии для BRCA-мутированного метастатического рака молочной железы укрепили его позиции. 287 пациентам был назначен прием талазопариба, а 144 — стандартная терапия. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше в группе талазопариба, чем в группе стандартной терапии (8,6 против 5,6 мес; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,54; 95% доверительный интервал (95% ДИ) от 0,41 до 0,71; $p < 0,001$). Промежуточный медианный коэффициент риска смерти составил 0,76 (95% ДИ от 0,55 до 1,06; $p = 0,11$ (57% прогнозируемых собы-

тий). Частота объективного ответа была выше в группе талазопариба, чем в группе стандартной терапии (62,6% против 27,2%; отношение шансов 5,0; 95% ДИ от 2,9 до 8,8; $p < 0,001$). Гематологические нежелательные явления 3–4-й степени (в первую очередь анемия) наблюдались у 55% пациентов, получавших талазопариб, и у 38% пациентов, получавших стандартную терапию; негематологические нежелательные явления 3-й степени наблюдались у 32% и 38% пациентов соответственно (рис. 3) [19].

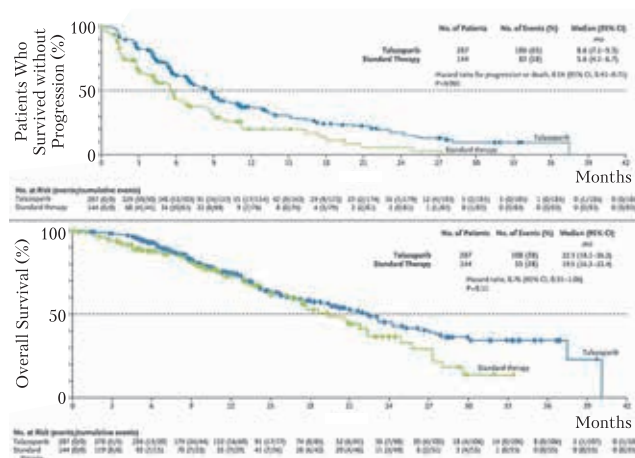


Рис. 3. Графики выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с наличием мутации в гене BRCA на фоне назначения талазопариба в сравнении со стандартной химиотерапией

Fig. 3. Progression-free survival and overall survival of patients with BRCA gene mutation on talazoparib versus standard chemotherapy

Что касается иммунотерапии для метастатического ТНПМЖ, то одной из широко применяемых в течение нескольких лет является комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселем. Этот режим появился в наших руках благодаря исследованию «IMpassion130».

В каждую группу этого достаточного масштабного исследования включен 451 пациент. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,2 мес в группе атезолизумаба и наб-паклитаксела по сравнению с 5,5 месяцами в группе плацебо с наб-паклитакселем (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,80; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,69 до 0,92; $p = 0,002$). Среди пациентов с PD-L1-положительными опухолями медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 и 5,0 мес соответственно (отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,49 до 0,78; $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости составила 21,3 мес

в группе атезолизумаба и наб-паклитаксела и 17,6 мес в группе плацебо в сочетании с наб-паклитакселом (отношение рисков смерти 0,84; 95% ДИ от 0,69 до 1,02; $p=0,08$). Среди пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана общей выживаемости составила 25,0 и 15,5 мес соответственно (отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,45 до 0,86). Таким образом, можно смело заключить, что режим атезолизумаба в сочетании с наб-паклитакселом обладает преимуществом во времени без прогрессирования среди пациентов с метастатическим трижды негативным раком молочной железы как с отрицательной экспрессией PD-L1, так и с положительной экспрессией PD-L1 [17, 20].

Описание клинического случая

Пациентка О., 45 лет из города Сургута обратилась в Центр противоопухолевой терапии Городского клинического онкологического диспансера за консультативной помощью. Со слов пациентки, впервые рак правой молочной железы был выявлен в 2005 г. Тогда пациентка обратилась в онкологический диспансер по месту жительства, где сначала была обследована. Установлен диагноз рак правой молочной железы pT2N1M0. К сожалению, в предоставленной медицинской документации гистологический тип опухоли не был указан, однако исходя из информации о проведенном лечении, можно заключить, что опухоль была гормонпозитивной. Лечение пациентки было комплексным в соответствии с актуальными на тот момент рекомендациями и состояло из неoadъювантной химиотерапии по схеме циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил (CMF) радикальной мастэктомии 21.02.2005 г., адъювантной химиотерапии по схеме CMF, дистанционной лучевой терапии на области операционного рубца и регионального оттока. После завершения комплексного лечения 01.04.2005 г. была выполнена овариэктомия и назначена гормонотерапия летрозолом до 2011 года.

Пациентка находилась под активным наблюдением после завершения гормонотерапии, пока в 2015 г. самостоятельно не обнаружила опухолевое образование в левой молочной железе. На этот раз пациентка обратилась за специализированной помощью в один из онкологических центров города Санкт-Петербург. Установлен диагноз: рак левой молочной железы cT2N2M0. Данные предоперационного морфологического статуса опухоли утеряны. Вновь было проведено комплексное лечение, начатое с неoadъювантной химиотера-

пии (НАПХТ) по схеме AC в количестве 4 циклов с последующим введением 12 циклов паклитаксела. Достигнутый эффект — частичный регресс. Далее последовало хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с экспандером. По результатам исследования операционного материала определен морфологический статус опухоли: инвазивный низкодифференцированный протоковый рак левой молочной железы, с метастазом в 1 из 5 подмышечных лимфоузлов, гормон-положительный (уровень эстрогеновых рецепторов 8 баллов, прогестероновых рецепторов 8 баллов), Her2 — отрицательный, индекс Ki-67 — 30%. Тогда же методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была выявлена мутация в гене BRCA 1. Далее была назначена дистанционная лучевая терапия до СОД 40 Гр и гормонотерапия эксеместаном.

Первый местный рецидив слева возник в октябре 2016 г. При дообследовании биопсия не выполнялась, лечение было хирургическим с последующей химиолучевой терапией: ДЛТ + цисплатин № 3.

Ровно через год в ноябре 2017 г. возник второй местный рецидив слева с отсутствием висцеральных метастазов (рис. 4). После иссечения опухолевого образования и его патоморфологического исследования стало известно об изменении гормонального статус-



Рис. 4. Местный рецидив № 2 (фото из личного архива автора)

Fig. 4. Local recurrence No. 2 (photo from the author's personal archive)

са опухоли. На этот раз опухоль оказалась трижды негативным раком молочной железы: низкодифференцированный инвазивный рак, Ki-67 — 80%, экспрессия рецептора HER 2, эстрогена и прогестерона не выявлена. После верификации опухоли была проведена ДЛТ до СОД 30 Гр и начата первая линия монокимотерапии (МХТ) капецитабином, которая продолжалась 6 мес.

До возникновения прогрессирования заболевания прошло всего полгода и в июле 2018 г., помимо третьего местного рецидива, при контрольном инструментальном обследовании были обнаружены новые очаги: один в паракостальной плевре в проекции лопаточной линии на уровне Th₅₋₆ и множественные очаги в средней и нижней долях правого легкого (рис. 5).

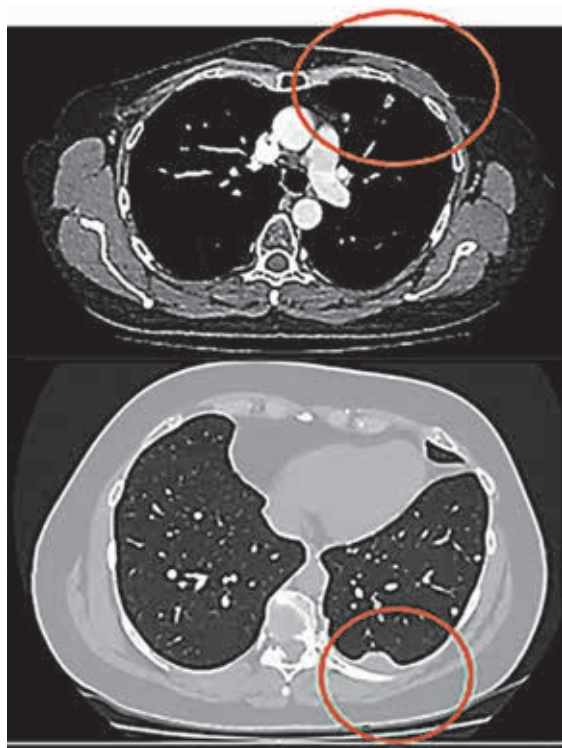


Рис. 5. Новые очаги в грудной полости
Fig. 5. New foci in the thoracic cavity

Лечащим врачом принято решение пересмотреть весь операционный материал с целью уточнения морфологического статуса опухоли. По результатам исследования операционного материала первичной опухоли молочной железы и последующих двух рецидивов установлено, что изначально опухоль была трижды негативной. Учитывая распространенность патологического процесса и рецепторный статус опухоли, с июля 2018 по сентябрь 2019 г. пациентка получила 8 циклов химиотерапии 2-й линии по схеме: доцетаксел + карбоплатин с эффектом частичный регресс (–50%) (рис. 6).

Эффект сохранялся еще 7 мес, при этом статус пациентки оставался неизменным — ECOG 0.

В марте 2019 г. местный рост опухоли возобновился — четвертый местный рецидив (рис. 7). Выбранный метод лечения — курс ДЛТ на область местного рецидива СОД 30 Гр.

Пациентка обратилась в Городской онкологический диспансер в апреле 2019 г., предъявляя

жалобы на очередной местный рецидив опухоли молочной железы в области операционного рубца, умеренные боли в левой части груди, умеренную слабость, периодические головокружения, снижение аппетита. С учетом сохраняющихся отдаленных метастаз в обоих легких лечение могло быть только системным. Наличие мутации в гене BRCA 1 наконец стало решающим в определении тактики лечения! С 2017 г. известно преимущество PARP-ингибиторов перед стандартной химиотерапией в лечении HER2-негативных опухолей молочной железы. Более того, наивысшая достоверность различия была достигнута как раз при терапии трижды негативного рака молочной железы [16].

На момент обращения пациентки в ГКОД в городе Санкт-Петербурге действовала программа расширенного доступа таблетированного препарата талазопариб. Больная полностью соответствовала условиям доступа и поэтому незамедлительно была включена в программу.

Лекарственная терапия 3-й линии талазопарибом в монорежиме начата в апреле 2019 г. и продолжалась 8 мес. Следует отметить, что проведение таргетной терапии сопровождалось гематологической токсичностью: анемия II–IV ст., нейтропения II ст, требующей по условиям протокола прерывания приема препарата и редукции доз.

Но учитывая неоднократную лучевую терапию в анамнезе, этиологию гематологической токсичности можно считать смешанной.

Очередное прогрессирование болезни случилось в декабре 2019 г. (рис. 8). Через 8 мес от начала таргетной терапии возник местный рецидив слева размером 46×40 мм и появились метастазы в регионарных и внутригрудных лимфатических узлах. Важно сказать, что 8 мес стабилизации более чем соответствовали ожидаемым срокам [16, 17].

Тем не менее пришло время сделать нелегкий выбор из достаточного количества возможных вариантов лекарственной терапии. Еще на момент первичного обращения пациентке было рекомендовано выполнить ИГХ-исследование для определения экспрессии PD-L-рецептора. Согласно проведенному исследованию, в опухоли экспрессия PD-L составила 10%. Очевидно, что при описанной распространенности опухолевого процесса показана системная терапия. При этом соматический статус пациентки на протяжении всего лечения ECOG 1, индолентное течение болезни, отсутствие сопутствующих патологий не ограничивали в принятии решения.

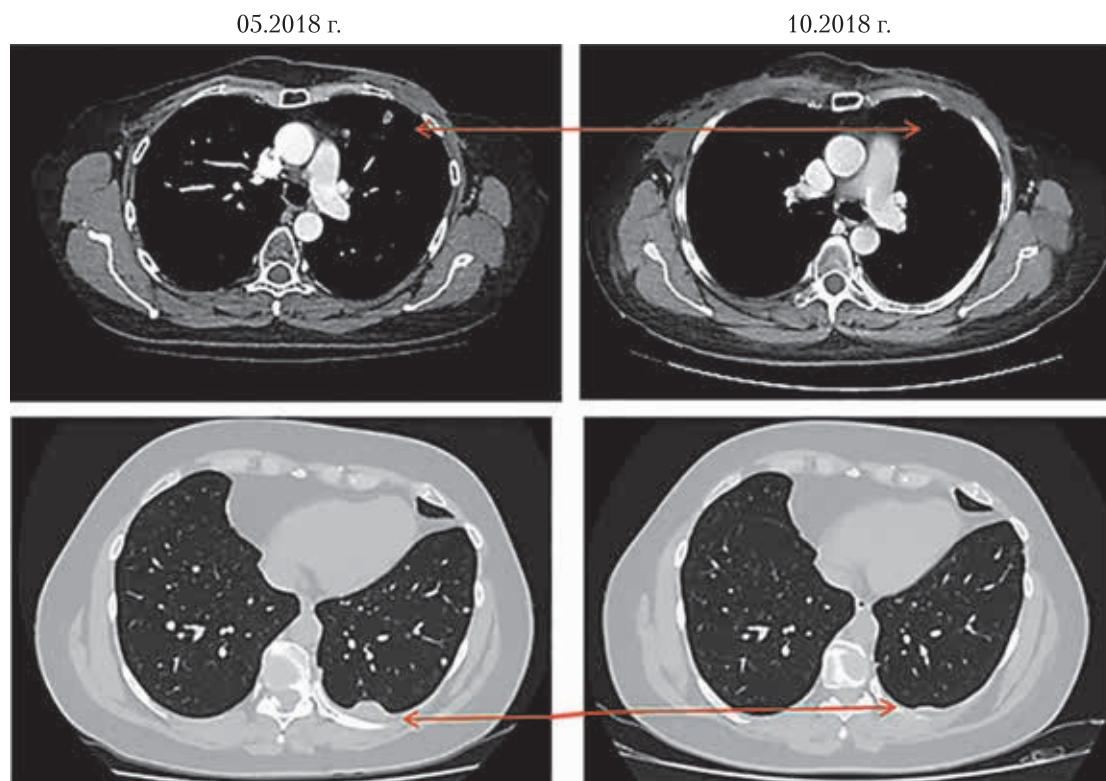


Рис. 6. Достигнутый эффект на фоне 2-й линии химиотерапии
Fig. 6. The achieved effect on the 2nd line of chemotherapy

Резистентность опухоли к стандартной терапии химиопрепаратами и таргетной терапии нового поколения требовала принципиально иного класса препаратов. Все это подтолкнуло к решению назначить 4-ю линию лекарствен-

нонь в ноябре 2020 г. После пациентка перенесла еще 4 линии системного лечения, однако уже ни на одной не удалось достигнуть объективного ответа, да и продолжительность каждой была не более 3 мес. Общая выживае-



Рис. 7. Местный рецидив № 3 (фото из личного архива автора)

Fig. 7. Local relapse No. 3 (photo from the author's personal archive)

ной терапии по схеме атезолизумаб + наб-паклитаксел. С декабря 2019 г. начато проведение назначенной комбинации с клинически положительным эффектом. Продолжительность этой линии составила 11 мес, что оказалось самым продолжительным безрецидивным периодом в анамнезе пациентки. Более того, благодаря выбранному дуплету удалось достигнуть частичного регресса опухолевых очагов. Но, к сожалению, прогрессирование случилось



Рис. 8. Местный рецидив № 4 (фото из личного архива автора)

Fig. 8. Local relapse No. 4 (photo from the author's personal archive)

мость составила 72 мес. Да, это потрясающий показатель, превосходящий статистические данные. Но никто не знает, каким он был бы, оказался пациентка на пути персонализированного лечения раньше.

Вывод

Клиническая практика показывает, как по-разному могут протекать опухоли, объединенные в один биологический тип «трижды негативный рак молочной железы». Их отличие

закljučается не только в чувствительности к лекарственным препаратам, но и в агрессивности течения. Клинический случай подчеркивает важность повторных биопсий и иммуногистохимических исследований при рецидивах РМЖ, обращает внимание на обязательное определение статуса мутации в генах

BRCA1 и BRCA2 так как это основательно влияет на возможности лекарственной терапии и ее эффект. Направленность онколога на персонализированное лечение в рамках сегодняшних возможностей может быть ключом к успеху в решении непростых клинических задач.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anders C., Carey L.A. Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer // *Oncology (Williston Park)*. 2008. Vol. 22, No. 11. P. 1233–1243.
2. Tong C.W., Wu M., Cho W.C., To K.K. Recent advances in the treatment of breast cancer // *Frontiers in Oncology*. 2018. Vol. 8. P. 227.
3. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21, No. 7. P. 1688–1698.
4. Харитонов А.А., Смирнова И.А., Киселева М.В. Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы // *Исследования и практика в медицине*. 2019. Т. 7, № 1. С. 55–65. [Kharitonova A.A., Smirnova I.A., Kiseleva M.V. Modern approaches to the treatment of triple negative cancer mammary gland. *Research and practice in medicine*. 2019, Vol. 7, No. 1, pp. 55–65 (In Russ.)].
5. Yin L., Duan J.-J., Bian X.-W., Yu S.-c. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress // *Breast Cancer Research*. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 1–13.
6. Lehmann B.D., Jovanović B., Chen X. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 6. e0157368.
7. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» / Ассоциация онкологов России/ Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»/ Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2021. 122 с. [Clinical recommendations “Breast cancer” / Association of Oncologists of Russia / All-Russian public organization “Russian Society of Clinical Oncology” / All-Russian public organization “Russian Society of Oncomammologists” / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 122 p. (In Russ.)].
8. Przybytkowski E., Davis T., Hosny A. et al. An immune-centric exploration of BRCA1 and BRCA2 germline mutation related breast and ovarian cancers // *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 1–16.
9. Ji G., Bao L., Yao Q. et al. Germline and tumor BRCA1/2 pathogenic variants in Chinese triple-negative breast carcinomas // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021. Vol. 147, No. 10. P. 2935–2944.
10. Faraoni I., Graziani G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors // *Cancers*. 2018. Vol. 10, No. 12. P. 487.
11. Stanowska O., Kuczkiewicz-Siemion O., Dębowska M., Olszewski W.P., Jagiełło-Gruszfeld A., Tysarowski A., Prochorec-Sobieszek M. PD-L1-Positive High-Grade Triple-Negative Breast Cancer Patients Respond Better to Standard Neoadjuvant Treatment-A Retrospective Study of PD-L1 Expression in Relation to Different Clinicopathological Parameters // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 19. P. 5524.
12. Mehanna J., Haddad F.G.H., Eid R., Lambertini M., Kourie H.R. Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape // *International Journal of Women's Health*. 2019. Vol. 11. P. 431–437.
13. Wang C., Zhu H., Zhou Y., Mao F., Lin Y., Pan B., Zhang X., Xu Q., Huang X., Sun Q. Prognostic Value of PD-L1 in Breast Cancer: A Meta-Analysis // *Breast Journal*. 2017. Vol. 23. P. 436–443.
14. Targeting Triple Negative Breast Cancer: Is P53 the Answer? / Turner N., Moretti E., Siclari O., Migliaccio I., Santarpia L., D'Incalci M., Piccolo S., Veronesi A., Zambelli A., Sal G.D. et al. // *Cancer Treatment Reviews*. 2013. Vol. 39. P. 541–550.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology «Breast Cancer» / Version 4.2023. March 23.
16. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 523–533.
17. Семиглазова Т.Ю., Лубенникова Е.В., Болотина Л.В., Орлова Р.В., Моисеенко Ф.В., Авраменко А.И., Артемьева Е.В., Бороздина С.А., Вахитова А.А., Волков Н.М., Ганьшина И.П., Джалилова Ш.А., Жукова Л.Г., Каспаров Б.С., Качмазов А.А., Клименко В.В., Корниецкая А.Л., Мещеряков А.А., Пайчадзе А.А., Полторацкий А.Н., Рябишина О.Е., Степанова М.Л., Имянитов Е.Н. Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных brca-ассоциированным метастатическим раком молочной железы // *Медицинский совет*. 2020. № 20. С. 143–149. [Semiglazova T.Yu., Lubennikova E.V., Bolotina L.V., Orlova R.V.,

- Moiseenko F.V., Avramenko A.I., Artemyeva E.V., Borozdina S.A., Vakhitova A.A., Volkov N.M., Ganshina I.P., Jalilova Sh.A., Zhukova L.G., Kasparov B.S., Kachmazov A.A., Klimenko V.V., Kornetskaya A.L., Meshcheryakov A.A., Paichadze A.A., Poltoratsky A.N., Ryabishina O.E., Stepanova M.L., Imenitov E.N. Domestic multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with brca-associated metastatic breast cancer. *Medical advice*. 2020, No. 20, pp. 143–149 (In Russ.)). doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-143-149.
18. Turner N.C., Telli M.L., Rugo H.S. et al. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO) // *Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 25, No. 9. P. 2717–2724.
19. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 523–533.
20. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. P. 2108–2121.

Сведения об авторах:

- Наталенко Софья Александровна** — 3.1.6, аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: 79818438953@yandex.ru; SPIN 8636–2022; ORCID 0000–0003–1363–4451;
- Вахитова Альмира Альбертовна** — 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: alberdovna@mail.ru; ORCID 0000–0003–1321–3657;
- Наталенко Кирилл Евгеньевич** — 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: natalenko.kirill@gmail.com;
- Орлова Рашида Вахидовна** — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458.

Information about the authors:

- Natalenko Sofia Aleksandrovna** — 3.1.6, postgraduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University»; 199106, St. Petersburg, V.O. 21-line, 8a; oncologist, Department of Antitumour Drug Therapy No. 10, St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, 56 Veteranov Ave, St. Petersburg; e-mail: 79818438953@yandex.ru. SPIN 8636–2022 ORCID 0000–0003–1363–4451;
- Vakhitova Almira Albertovna** — 3.1.6, oncologist, Antitumour Drug Therapy Department No. 12, St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, 56, Veteranov Avenue; e-mail: alberdovna@mail.ru. ORCID 0000–0003–1321–3657;
- Natalenko Kirill Evgenyevich** — 3.1.6, oncologist, Department of Antitumour Drug Therapy No. 11, St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, 56 Veteranov Avenue; e-mail: natalenko.kirill@gmail.com. SPIN 5074–2023; ORCID: 0009–0008–4582–4878;
- Orlova Rashida Vakhidovna** — 3.1.6, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head. Department of Oncology, St. Petersburg State University; Ch. clinical oncology specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 17.11.2023.



Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»



- Крупнейшее онкологическое учреждение Санкт-Петербурга в системе оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в рамках ОМС и бюджета
- Более 1200 высококвалифицированных специалистов, работающих на стыке науки и практики
- Все виды лечения пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями на уровне мировых стандартов
- Современное высокоточное лечебно-диагностическое оборудование в рамках нацпроекта «Здравоохранение» — «Борьба с онкологическими заболеваниями»
- Междисциплинарный подход к лечению
- Более 18 тысяч хирургических вмешательств в год, в том числе уникальные и редкие операции
- Высокоточная лучевая терапия
- Организация и проведение клинических исследований
- Активная научная и образовательная деятельность
- Телемедицина



Экспертные центры Городского клинического онкологического диспансера, в которых собраны междисциплинарные команды врачей:

- Центр противоопухолевой лекарственной терапии (4 отделения)
- Референс-центр по лечению нейроэндокринных опухолей
- Центр диагностики и лечения гепатоцеллюлярного рака
- Центр медицинской реабилитации с единственным в городе отделением стомированных пациентов
- Центр ранней профилактики рака шейки матки
- Центр анестезиологии и реанимации
- Центр психологической помощи онкобольным и их родственникам



Адрес:
Санкт-Петербург
пр. Ветеранов, д. 56
2-я Березовая аллея, д.3/5

Единый колл-центр:
+7 (812) 607-03-03

oncospb.ru

УДК 616.441-006.6-089

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-33-40>

ALK-МУТИРОВАННЫЙ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

^{1,2}Р.В. Орлова, ^{1,2}А.В. Андросова*, ^{1,2}Н.П. Беляк, ^{2,3}С.И. Кутукова

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

На данный момент в Российской Федерации стандартом лечения поздних стадий высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) при зафиксированном радиоiodрезистентном статусе опухоли является последовательное назначение мультикиназных ингибиторов: сорафениба, леватиниба. Протоколы терапии последующих линий не разработаны.

Целью данной статьи является обзор основных молекулярно-генетических особенностей ВДРЩЖ и представление клинического наблюдения пациента с метастатическим радиоiodрезистентным фолликулярным вариантом папиллярного рака щитовидной железы (РЩЖ), у которого зафиксировано прогрессирование после предшествующих линий терапии. Опухолевый биологический материал пациента был направлен на секвенирование нового поколения (NGS), которое позволяет определять все классы молекулярных изменений для большого количества генов. В связи с обнаружением ALK-мутации и отсутствием зарегистрированных стандартов последующего лечения пациенту были назначены ALK-ингибиторы. Данная попытка индивидуализации терапии оказалась успешной: на фоне терапии зарегистрирован частичный ответ и отмечено значительное клиническое улучшение общего состояния пациента. Терапия ALK-ингибиторами продолжается по настоящее время (по состоянию на октябрь 2023 г. длительность терапии составила 46 месяцев) и отличается благоприятным профилем токсичности. Таким образом, можно сделать вывод, что при исчерпанности основных стандартов лечения метастатического высокодифференцированного рака щитовидной железы имеет место индивидуальный подбор таргетной терапии в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухолевого процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический высокодифференцированный рак щитовидной железы, мультикиназные ингибиторы, ALK-мутация, NGS, гено-молекулярные исследования

*Для корреспонденции: Андросова Александра Валерьевна, e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru.

Для цитирования: Орлова Р.В., Андросова А.В., Беляк Н.П., Кутукова С.И. ALK-мутированный высокодифференцированный рак щитовидной железы // Клинический случай в онкологии. 2023. Т. 1, № 1. С. 33–40. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-33-40>.

© Р.В. Орлова, А.В. Андросова, Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, 2023 г.

ALK-MUTATED THYROID CANCER

^{1,2}R. V. Orlova, ^{1,2}A. V. Androsova*, ^{1,2}N. P. Belyak, ^{2,3}S. I. Kutukova

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, St. Petersburg, Russia

³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ANNOTATION

At the moment, the standard of treatment in the Russian Federation for late stages of well-differentiated thyroid cancer (hereinafter referred to as WDTC) with a recorded radioiodine-resistant tumor status is the sequential administration of multikinase inhibitors: Sorafenib, Lenvatinib. Treatment protocols for subsequent lines have not been developed.

The purpose of this article is to review the main molecular genetic features of WDTC and present the clinical observation of a patient with metastatic radioiodine-resistant follicular variant of papillary thyroid cancer (hereinafter referred to as PTC), which has progressed after previous lines of therapy. The patient's tumor biological material was submitted for next-generation sequencing (NGS), which allows detection of all classes of molecular changes for a large number of genes. Due to the discovery of an ALK mutation and the lack of registered standards for subsequent treatment, ALK inhibitors were prescribed. This attempt to individualize therapy was successful: a partial response was registered during therapy

and a significant clinical improvement in the patient's general condition was noted. Therapy with ALK inhibitors continues to this day (46 months as of October 2023) and has a favorable toxicity profile. Thus, we can conclude that when the basic standards for the treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer have been exhausted, there is an individual selection of targeted therapy depending on the molecular genetic characteristics of the tumor process.

KEYWORDS: metastatic well-differentiated thyroid cancer, multikinase inhibitors, ALK mutation, NGS, genetic molecular studies

***For correspondence:** Androsova Aleksandra V., e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru.

For citation: Orlova R.V., Androsova A.V., Belyak N.P., Kutukova S.I. ALK-mutated thyroid cancer // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 33–40. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-33-40>.

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех злокачественных опухолей различных локализаций рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 0,4–3% [1]. Папиллярный и фолликулярный типы являются высококодифференцированными формами рака и составляют 95% всех случаев РЩЖ. Высокодифференцированные формы РЩЖ развиваются из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ). К другим редким формам РЩЖ относятся гюртлеклеточная карцинома и низкодифференцированная форма РЩЖ [2–4].

Возрастной пик заболеваемости РЩЖ приходится на 50–59 лет. У женщин это заболевание встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин [5]. Ежегодно диагностируются новые случаи РЩЖ с тенденцией к росту частоты выявления этой патологии по всему миру [6]: около 56,5 тысяч в США, 34 тысячи в Европе и примерно 9 тысяч в Японии. Прирост заболеваемости РЩЖ в России с 2002 по 2012 г. составил 19,5% (с 5,78 до 6,86 случая) на 100 тыс. населения. Смертность от РЩЖ, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 0,21–1,51 случая на 100 тыс. мужчин и 0,7–1,91 случая на 100 тыс. женщин [7].

Отдаленные метастазы обнаруживаются при первичной диагностике менее чем в 5% случаев высококодифференцированного рака щитовидной железы, но рецидив заболевания возникает у 10–15% пациентов. Стандартное лечение РЩЖ включает хирургическое вмешательство при регионарном рецидиве и радиоiodотерапию для отдаленных метастазов. Возможности стандартной лекарственной терапии для пациентов с диссеминированным раком щитовидной железы ограничены и представлены двумя линиями мультикиназных ингибиторов: сорафенибом и ленватинибом. Протоколы терапии последующих линий лечения не разработаны [8]. В связи с этим актуальным является изучение молекуляр-

ных механизмов канцерогенеза опухолей ЩЖ и разработка индивидуализированных схем лечения подобных форм опухолей.

ОСНОВНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время выделяют ряд основных факторов развития рака щитовидной железы: воздействие ионизирующего излучения, наличие в ткани щитовидной железы неопластических процессов (аденомы), наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, синдромы МЭН 2А и 2В и др.) [8].

РЩЖ характеризуется молекулярными изменениями, такими как мутации, которые могут активировать или инактивировать гены, перестройки, делеции и изменения числа копий генов, ответственных за регуляцию клеточного деления, дифференциацию и программную гибель клеток (апоптоз) [9].

В процессе канцерогенеза РЩЖ участвуют несколько основных сигнальных путей. Рецепторы реагируют на сигналы как извне, так и изнутри клетки, после чего сигналы обрабатываются через точно согласованные действия различных сигнальных путей, которые в конечном итоге регулируют работу ядерных белков. Контроль и регуляция экспрессии генов являются ключевыми моментами в функционировании сигнальной трансдукции. Клетка реагирует на поступающие сигналы, интегрирует их и с помощью активации или подавления активности определенных генов преобразует в требуемый клеточный ответ. Любые нарушения регуляции или дисбаланс сигнальных процессов имеют серьезные последствия для отдельной клетки и всего организма. Особенно важными клеточными процессами являются пролиферация, дифференцировка и апоптоз. Рост и прогрессирование РЩЖ тесно связаны с точечными соматическими мутациями в генах *BRAF*, *RAS* и *RET*.

Эти мутации способствуют активации сигнальных путей, таких как митоген-активированная протеинкиназа (МАРК) и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K). Изменение экспрессии генов запускает процесс развития РЩЖ, в результате чего происходит усиление клеточной пролиферации, неограниченный рост клеток, потеря их способности к дифференцировке, активация ангиогенеза и инвазивного роста. Сигнальный путь WNT включает в себя белки, которые подавляют рост опухоли и необходимы для эмбрионального развития, поддержания фенотипа клеток и их дифференцировки. Сигнальные пути рецептора тирозинкиназы (RTK), пути p53 и p73 также участвуют в сложном процессе взаимодействия клеток при развитии РЩЖ, регулируя ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку [10, 11]. Далее подробнее разберем наиболее значимые генетические изменения при ВДРЩЖ.

Ген *BRAF* кодирует белок-киназу, которая активирует пути МАРК-эффекторов [12]. Мутации в гене *BRAF* связаны с возникновением рака, поскольку активация этого пути под контролем факторов роста и гормонов обычно регулирует сохранение и размножение клеток. Нарушения в стимуляции этого пути могут приводить к избыточной пролиферации клеток и неправильной устойчивости к запрограммированной гибели клеток, известной как апоптоз.

Мутации в гене *BRAF* обнаруживаются у 30–67% пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ). Самая распространенная мутация в гене *BRAF* — это мутация *BRAFV600E* (p.Val600Glu), также известная как *V600E*, которая обнаруживается в 95% случаев и используется в качестве биомаркера риска при ПРЩЖ [13]. В материале с неопределенным цитологическим заключением обнаружение мутации *BRAF* составляет от 15 до 39% случаев. Таким образом, определение мутации *BRAF V600E* может существенно повысить точность предоперационной диагностики папиллярного рака щитовидной железы [14].

В случае папиллярного рака щитовидной железы, перестройки гена *RET* (*RET/PTC*) являются ранним событием в процессе канцерогенеза. У пациентов с ПРЩЖ такие перестройки обнаруживаются в 10–20% случаев. Перестройки *RET/PTC* (от англ. Papillary Thyroid Carcinoma) связаны как со спорадическими, так и с радиационно-индуцированными случаями ПРЩЖ [15]. Исследовано более 10 основных онкопротеинов *RET/PTC*, вклю-

чая *RET/PTC1*, *RET/PTC2*, *RET/PTC3*, *RET/PTC4*, *RET/PTC5*, *RET/PTC6*, *RET/PTC7*, *RET/PTC8*, *RET/PTC9*, *RET/ELKS*, *RET/PCM1*, *RET/RFP* и *RET/HOOK3*. Наиболее распространенными из них являются перестройки *RET/PTC1* (в 70% случаев) и *RET/PTC3* (до 30% случаев). Эти перестройки *RET/PTC* являются наиболее изученными молекулярными событиями при ПРЩЖ и имеют большое значение при оценке опухолей щитовидной железы с неопределенным цитологическим заключением [12].

Точечные мутации генов *RAS* обнаруживаются в фолликулярной аденоме щитовидной железы, фолликулярном раке щитовидной железы (40–53%), папиллярном раке щитовидной железы (0–20%), фолликулярном варианте ПРЩЖ (17–25%) [16–18]. Таким образом, мутации *RAS* ассоциируются с фолликулярными опухолями, которые могут переходить от преинвазивного поражения к истинной злокачественности, будь то ФРЩЖ, ПРЩЖ или фолликулярный вариант ПРЩЖ.

Ген *NTRK* относится к кодирующим рецепторам тирозинкиназы. Перестройки гена *NTRK* приводят к активации сигнального пути МАРК. Распространенность перестроек *NTRK* составляет примерно 1–5% при ПРЩЖ и с более высокой частотой встречается у пациентов с предшествующим облучением [19, 20].

При наследовании мутаций *PTEN* у пациентов с синдромом Каудена повышается риск развития ФРЩЖ [14].

Мутации гена *PIK3* являются активирующими, как правило, происходят в горячих точках экзона 9 и 20 и могут быть выявлены при ФРЩЖ [12].

Перестройки с участием гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*) и стрипатина (*STRN*) активируют *ALK*-киназу, индуцируя канцерогенез. Мутация *ALK* может представлять собой терапевтическую мишень для пациентов с РЩЖ [21, 22].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ ПРИ РАДИОЙОД-РЕФРАКТЕРНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Возможности лечения пациентов с радиоiod-рефрактерными распространенными формами РЩЖ ограничены. Ранее единственным вариантом системной терапии, принятой в большинстве стран, являлся доксорубин, который принимался ограниченно

из-за отсутствия случаев полного ответа и высокого уровня токсичности. По результатам клинического исследования III фазы DICISION, проведенного в 2013 г., сорафениб был зарегистрирован как первый препарат для лечения прогрессирующего радио-йодрефрактерного ВДРЩЖ [23]. Кроме сорафениба, с 2015 г. в России зарегистрирован для лечения метастатической формы радио-йодрефрактерного ВДРЩЖ лenvатиниб. В рамках крупного международного рандомизированного исследования III фазы SELECT лenvатиниб продемонстрировал беспрецедентное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП): впервые медиана ВБП для данных пациентов превысила 1,5 года и составила 18,6 месяца в группе исследования и 3,6 месяца в группе плацебо [24]. Таким образом, на данный момент в арсенале онкологов имеются только два препарата: сорафениб и лenvатиниб — для лечения радио-йодрезистентного метастатического ВДРЩЖ. Далее возможен индивидуальный подбор последующих линий терапии в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли.

Далее мы бы хотели представить редкое клиническое наблюдение — лечение пациента с метастатической формой радио-йод-рефрактерного ALK-мутированного ВДРЩЖ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент, мужчина, 1985 года рождения (на момент постановки диагноза пациенту 17 лет).

В 2002 г. у пациента выявлен рак щитовидной железы с метастазами в регионарных лимфатических узлах, легких. Хирургическое лечение проведено в январе 2002 г.: выполнена тиреоидэктомия с удалением яремных и загрудных лимфатических узлов. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала: карцинома папиллярного и фолликулярного строения. Пациенту выставлен диагноз: рак щитовидной железы с метастазами в регионарных лимфоузлах pT4N2M1 (легкие). С февраля 2002 г. проведены повторные курсы радио-йодтерапии (22 курса) до февраля 2014 г.

В августе 2014 г. выявлено прогрессирование заболевания — рост метастазов в легких (рис. 1) и повышение уровня тиреоглобулина крови в динамике. Опухоль признана радио-йодрезистентной.

Согласно клиническим рекомендациям 2014 г. для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического

папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы, при развитии радио-йодрезистентности, в качестве 1-й линии системной терапии зарегистрирован сорафениб в дозе 800 мг в сутки. С сентября 2014 г. пациенту был назначен сорафениб в дозе 800 мг, затем на фоне выраженных побочных эффектов (диарея 3-й степени, астения 2-й степени, ладонно-подошвенный синдром 2-й степени) доза препарата была снижена до 400 мг в сутки, далее до 200 мг в сутки.

По результатам контрольных обследований от октября 2017 г. выявлено прогрессирование опухоли — визуализированы метастазы в легкие, кости, мягкие ткани заушной области слева. В качестве 2-й линии терапии был выбран режим лenvатиниб в дозе 24 мг в сутки, который пациент получал с октября 2017 по январь 2019 г. В январе 2019 г. выявлено прогрессирование опухоли (рост метастазов в легких). Также пациент на протяжении двух лет для контроля костных метастазов получал клодроновую кислоту.

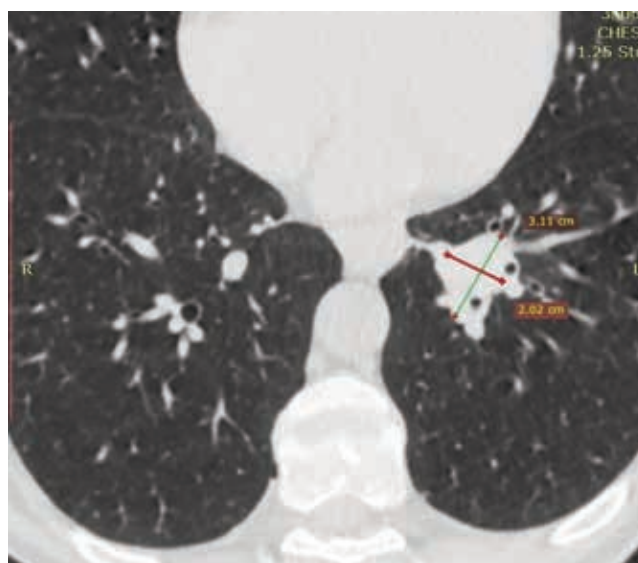


Рис. 1. СКТ органов грудной клетки от августа 2014 г., на которой зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса

Fig. 1. SCT of the chest organs from August 2014, which recorded the progression of the tumor process

В рекомендациях 2018 года отсутствуют зарегистрированные опции 3-й линии для лечения метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы. Пациенту была рекомендована попытка проведения системной химиотерапии по схеме доксорубицин в монорежиме. С 12.02.2019 г. проведен 1 цикл химиотерапии по схеме доксорубицин в монорежиме (доксорубицин 60 мг/м²

внутривенно капельно). После проведения 1 цикла химиотерапии у пациента появились жалобы на снижение остроты зрения левого глаза, нарастание болевого синдрома в костях, незаживающую лунку после удаления зуба (более 6 мес), тотальную алопецию. Принято решение выполнить внеплановое контрольное обследование. По результатам остеосцинтиграфии с технецием-99 от февраля 2019 г. установлено прогрессирование опухоли: появление новых и рост ранее установленных метастазов в костях, также определялись очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в нижней челюсти слева. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга от марта 2019 г. определялись множественные метастазы в головном мозге: количество более 30, максимальным размером до 0,9 см (рис. 2). По результатам спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, малого таза от марта 2019 г. (рис. 3) выявлены метастазы в паренхиме левой доли печени размерами до 39×34 мм и 39×34 мм; в поджелудочной железе до 16×15 мм; в обеих почках справа до 13×13 мм, слева до 22×19 мм. При обследовании хориоидеи выявлен метастаз в левый глаз, при рентгенографии нижней челюсти установлен антиостеокластически-ассоциированный остеонекроз нижней челюсти в области 37 и 38 зубов и ветви слева, острое течение. С учетом сложившейся ситуации пациенту было реко-

тиреоглобулина, Т4 свободного, Т3 свободного в конце мая; 5) назначение сунитиниба (50 мг ежедневно — режим 4/2); 6) паллиативное облучение головного мозга.

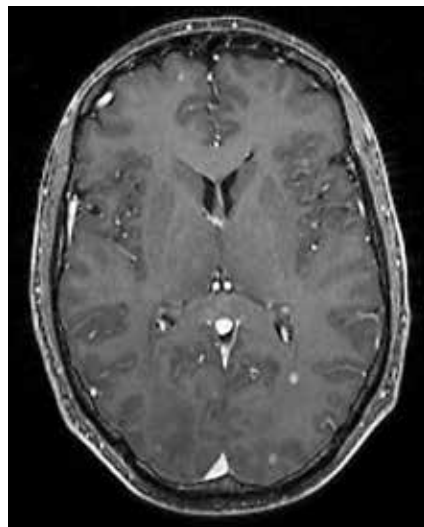


Рис. 2. МРТ головного мозга от марта 2019 г.: множественные метастазы в головном мозге (количество более 30, максимальным размером до 0,9 см)

Fig. 2. MRI of the brain from March 2019: multiple metastases in the brain (number more than 30, maximum size up to 0.9 cm)

После консультации челюстно-лицевого хирурга пациенту выполнено хирургическое лечение в объеме резекции нижней челюсти слева от 28 марта 2019 г.

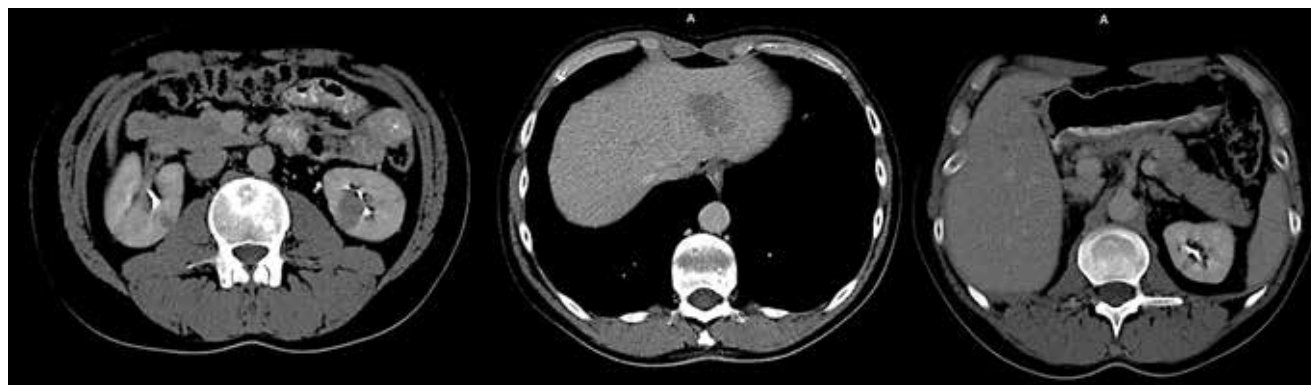


Рис. 3. СКТ органов брюшной полости, малого таза от марта 2019 г.: выявлены метастазы в левой доли печени размерами до 39×34 мм и 39×34 мм; в поджелудочной железе до 16×15 мм; в обеих почках справа до 13×13 мм, слева до 22×19 мм

Fig. 3. SCT scan of the abdominal cavity and pelvis from March 2019: metastases were detected in the left lobe of the liver measuring up to 39×34 mm and 39×34 mm; in the pancreas up to 16×15 mm; in both kidneys on the right up to 13×13 mm, on the left up to 22×19 mm

мендовано: 1) молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала на PD-L1; 2) ежемесячное введение деносумаба; 3) консультация челюстно-лицевого хирурга; 4) увеличение дозы левотироксина до 175 мкг в сутки с последующим контролем уровня ТТГ,

С 6 апреля 2019 г. по 24 апреля 2019 г. пациенту был проведен курс паллиативной лучевой терапии на головной мозг (СОД 30 Гр).

Оценка эффекта после 2 циклов терапии сунитинибом по результатам плановых контрольных обследований от июня 2019 года —

частичный регресс опухоли (–34%). Клинически отмечалось уменьшение размеров кожных метастазов, улучшение общего состояния пациента. На фоне лечения отмечались следующие нежелательные явления: ладонно-подошвенный синдром 1-й степени (купирован); аллергическая реакция (по типу крапивницы) на 4-й день 1-го курса (купирована).

Далее, с целью поиска будущих возможностей для терапии, опухолевый блок пациента был отправлен на тестирование в рамках программы Foundation one (секвенирование нового поколения (NGS)), однако качество блока не позволило провести секвенирование.

При плановом контрольном обследовании в декабре 2019 года у пациента отмечалось прогрессирование опухолевого процесса. 04.12.2019 г. был иссечен подкожный метастаз на голове, который был отправлен повторно на исследование в рамках программы Foundation one (рис. 4). По данным этого исследования в опухолевом материале была выявлена мутация ALK-EML 4-fusion (Variant 1).

Учитывая прогрессирование опухоли на фоне проводимого лечения, удовлетворительное общее состояние пациента, наличие в опухолевой ткани ALK мутации, отсутствие зарегистрированных опций для продолжения лечения, было рекомендовано в качестве очередной линии лечения выбрать кризотиниб в дозе по 250 мг 2 раза в день. На фоне данной терапии, проводившейся с декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г., у пациента был зафиксирован частичный ответ. Отдельно стоит отметить, что нежелательные явления на фоне данной терапии у пациента не отмечались.

В ноябре 2021 г. по результатам планового контрольного обследования у пациента было выявлено прогрессирование опухолевого процесса. С ноября 2021 г. по настоящее время в качестве очередной линии системного лечения пациент получает алектиниб в дозе 600 мг 2 раза в сутки.

При первой же оценке динамики на фоне лечения алектинибом у пациента по крите-

риям RECIST 1.1 (–34%) был зафиксирован частичный ответ. На фоне приема алектиниба нежелательных явлений у пациента также не отмечается. Пациент продолжает принимать алектиниб по настоящее время и находится под динамическим наблюдением. Общий период приема препаратов из группы ALK-ингибиторов составляет в настоящий момент 46 месяцев.



Рис. 4. Подкожный метастаз, который был иссечен и направлен на исследование в рамках программы FOUNDATION ONE

Fig. 4. Subcutaneous metastasis, which was excised and sent for research within the FOUNDATION ONE program

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российских и международных рекомендациях указаны только два таргетных препарата для лечения радиойодрезистентных распространенных форм ВДРЩЖ: сорафениб и ленватиниб. Последующие линии терапии не разработаны. Однако возможен индивидуальный подбор дальнейших опций лечения в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Несмотря на то, что применение молекулярно-генетических исследований в настоящий момент ограничено низкой доступностью и высокой стоимостью, их использование в клинической практике может позволить в определенных ситуациях достигнуть индивидуализации лечения пациентов с исчерпанными стандартными опциями терапии ВДРЩЖ, что подтверждает приведенное нами клиническое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ванушко В.Э. Рак щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии: научно-практический медицинский рецензируемый журнал*. 2023. № 4 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view> (дата обращения: 19.10.23). [Vanushko V.E. Thyroid cancer. *Problems of endocrinology: Scientific and practical medical peer-reviewed journal*. 2023, No. 4 [Electronic resource]. URL: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view> (access date: 10/19/23) (In Russ.)].
2. Kilfoy B.A., Zheng T., Holford T.R. et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002 // *Cancer Causes Control*. 2009. Vol. 20. P. 525–531. doi: 10.1007/s10552-008-9260-4. PMID: PMC2788231.

3. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007*. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2010.
4. Gilliland F.D., Hunt W.C., Morris D.M. et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991 // *Cancer*. 1997. Vol. 79. P. 564–573. PMID: 9028369.
5. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. *Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993–2013 гг.* / под общ. ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. С. 464–480. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. *Malignant neoplasms in Russia: review of statistical information for 1993–2013* / under general ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky. M.: MNIOI im. P. A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRRC» of the Ministry of Health of Russia, 2015, pp. 464–480 (In Russ.)].
6. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007*. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2010.
7. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году* / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с. [*The state of cancer care for the population of Russia in 2016* / ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P. A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2017. 236 p. (In Russ.)].
8. *Дифференцированный рак щитовидной железы*. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1/ Ссылка активна на 19.10.2023 [*Differentiated thyroid cancer*. Rubricator of clinical recommendations. 2020. Access mode. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1/ Accessed: 19.10.2023 [(In Russ.)].
9. Tirrò E., Martorana F., Romano C. et al. Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice // *Genes (Basel)*. 2019. Vol. 10, No. 9. P. 709. doi: 10.3390/genes10090709.
10. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2013. Vol. 13, No. 3. P. 184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
11. Vella V., Malaguarnera R. The emerging role of insulin receptor isoforms in thyroid cancer: clinical implications and new perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, No. 12. P. 3814. doi: 10.3390/ijms19123814.
12. Luzón-Toro B., Fernández R.M., Villalba-Benito L. et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis // *Genes (Basel)*. 2019. Vol. 10, No. 11. P. 913. doi: 10.3390/genes10110913.
13. Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A. et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // *Cell*. 2014. Vol. 159, No. 3. P. 676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
14. Hsiao S.J., Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis // *Endocr. Relat. Cancer*. 2014. Vol. 21, No. 5. P. T301–313. doi: 10.1530/ERC-14-0166.
15. Khan M.S., Qadri Q., Makhdooni M.J. et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations // *Pathol. Oncol. Res*. 2018. Vol. 26, No. 1. P. 507–513. doi: 10.1007/s12253-018-0540-3.
16. Kunstman J.W., Juhlin C.C., Goh G. et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via wholeexome sequencing // *Hum. Mol. Genet*. 2015. Vol. 24, No. 8. P. 2318–2329. doi: 10.1093/hmg/ddu749.
17. Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A. et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // *Cell*. 2014. Vol. 159, No. 3. P. 676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
18. Santarpia L., Myers J.N., Sherman S.I. et al. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma // *Cancer*. 2010. Vol. 116, No. 12. P. 2974–2983. doi: 10.1002/cncr.25061.
19. Bastos A.U., de Jesus A.C., Cerutti J.M. ETV6-NTRK3 and STRNALK kinase fusions are recurrent events in papillary thyroid cancer of adult population // *Eur. J. Endocrinol*. 2018. Vol. 178, No. 1. P. 83–91. doi: 10.1530/EJE-17-0499.
20. Cao Z., Gao Q., Fu M. et al. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives // *Oncol. Lett*. 2019. Vol. 17, No. 2. P. 2020–2030. doi: 10.3892/ol.2018.9856.
21. Kelly L.M., Barila G., Liu P. et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, No. 11. P. 4233–4238. doi: 10.1073/pnas.1321937111.
22. Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66, № 3. С. 33–46. [Kachko V.A., Platonova N.M., Vanushko V.E., Shifman B.M. The role of molecular diagnostics in thyroid tumors. *Problems of endocrinology*, 2020, Vol. 66, No. 3, pp. 33–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl12491>.

23. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. PMID: 24768112.
24. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. P. 621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470. PMID: 25671254.

Сведения об авторах:

Орлова Рашида Вахидовна — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458;

Андросова Александра Валерьевна — 3.1.6, аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru; ORCID 0000–0001–7111–1507;

Беляк Наталья Петровна — 3.1.6, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: drnpb@mail.ru; SPIN 2937–4858; Author ID 778562; ORCID 0000–0003–0402–6067;

Кутукова Светлана Игоревна — 3.1.7, 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии ФПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com; SPIN 6735–6556; Author ID 698363; ORCID 0000–0003–2221–4088.

Information about the authors:

Orlova Rashida Vakhidovna — DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology, St. Petersburg State University; chief specialist in clinical oncology, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458;

Androsova Aleksandra Valeryevna — post-graduate student, St. Petersburg State University; medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre; ORCID 0000–0001–7111–1507;

Belyak Natalia Petrovna — PhD Med, associate professor at Dept of Oncology, St. Petersburg State University; head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre; e-mail: drnpb@mail.ru; SPIN 2937–4858. Author ID 778562; ORCID 0000–0003–0402–6067;

Kutukova Svetlana Igorevna — DM Sci (habil.), professor at Dept of Maxillofacial Surgery, associate professor at Dept of Oncology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre; e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com; SPIN 6735–6556; Author ID 698363; ORCID 0000–0003–2221–4088.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 27.10.2023.

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-41-47>**ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРАМИ**^{1,2}Н.В. Жукова, ¹В.В. Овсяников*, ¹Н.Ю. Антимоник, ¹А.С. Морозова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия**АННОТАЦИЯ**

Показания к назначению иммунотерапии масштабируются ежегодно, алгоритмы терапии большинства типов солидных опухолей неуклонно видоизменяются в сторону все более обширного и более раннего применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Однако у всего есть своя цена, и вместе с ответами на лечение данный класс препаратов принес с собой целый пласт особенных аутоиммунных осложнений, ассоциированных с проведением иммунотерапии ИКТ,— иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). С учетом особенностей механизма действия спектр осложнений данной терапии ограничен лишь перечнем структур и тканей человеческого организма. Особое место занимают неврологические иоНЯ ввиду разнообразия, трудностей диагностики, требующей мультидисциплинарного подхода, и относительно небольшой встречаемости. Цель работы — описание особенностей течения и диагностики лейкоэнцефалопатии на фоне лечения меланомы кожи с использованием ингибиторов контрольных точек. Приведен клинический случай пациентки с меланомой ПС, у которой на фоне иммунотерапии развились ретроградная амнезия и судорожный синдром. На основании клинической картины и данных обследования установлен диагноз: «лейкоэнцефалопатия». На фоне применения ИКТ могут поражаться любые органы и системы в течение всего периода лечения. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития лейкоэнцефалопатии после начала данной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, лейкоэнцефалопатия*Для корреспонденции: Овсяников Владислав Васильевич, e-mail: ovsyanikovvv@bk.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Овсяников В.В., Антимоник Н.Ю., Морозова А.С. Лейкоэнцефалопатия как редкое осложнение терапии PD-1 ингибиторами // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 41–47. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-41-47>.

© Н.В. Жукова, В.В. Овсяников, Н.Ю. Антимоник, А.С. Морозова, 2023 г.

LEUKOENCEPHALOPATHY IS A RARE COMPLICATION OF PD-1 INHIBITOR THERAPY^{1,2}N. V. Zhukova, ¹V. V. Ovsyanikov*, ¹N. Yu. Antimonik, ¹A. S. Morozova¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia**ABSTRACT**

The indications for immunotherapy are expanding every year and the therapeutic algorithms for most types of solid tumors are steadily evolving towards the wider and earlier use of immune checkpoint inhibitors (ICI). However, everything has its price, and along with the treatment response, this class of drugs has brought a number of peculiar autoimmune complications associated with ICI and called immune-related adverse events (irAEs). Taking into account the peculiarities of the mechanism of action, the range of complications of this therapy is limited only by the list of structures and tissues of the human body. A special place is occupied by neurological adverse events due to their diversity, complexity of diagnosis requiring multidisciplinary approach, and relatively low prevalence.

The purpose of this work is to describe the peculiarities of the course and diagnosis of leukoencephalopathy on the background of skin melanoma treatment with the use of checkpoint inhibitors. A clinical case of a patient with melanoma IIC who developed retrograde amnesia and convulsive syndrome on the background of immunotherapy is presented. On the basis of clinical picture and examination data the diagnosis of «leukoencephalopathy» was established. Any organs and systems can be affected during the whole period of ICT treatment. Clinicians should keep in mind the possibility of leukoencephalopathy development after the start of this therapy.

KEYWORDS: immunotherapy, immune-mediated adverse events, leukoencephalopathy

***For correspondence:** Ovsyanikov Vladislav Vasilievich, e-mail: ovsyanikovvv@bk.ru

For citation: Zhukova N.V., Ovsyanikov V.V., Antimonik N.Yu., Morozova A.S. Leukoencephalopathy is a rare complication of PD-1 inhibitor therapy // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 41–47. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-41-47>.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) кардинальным образом изменило тактику в отношении терапии многих злокачественных новообразований. Препараты данной группы способны вызывать стойкие ответы на лечение, что позволило изменить прогноз для больных, в том числе с метастатическим заболеванием.

Основной механизм действия ИКТ заключается в подавлении иммуносупрессии, индуцируемой клетками опухоли. Данные препараты позволяют манипулировать иммунной системой путем активации цитотоксических Т-лимфоцитов с целью распознавания и атаки раковых клеток.

Однако вместе с особым механизмом развития ответа иммунотерапия нередко приводит к уникальным профилям токсичности, отличающимся от токсичности других методов лечения рака. Эти токсические эффекты заключаются в развитии аутоиммунного воспаления, что нередко требует специфического лечения, которое включает глюкокортикостероиды и другую иммуносупрессивную терапию [3].

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) чаще всего возникают спустя 3–6 месяцев от начала терапии, однако могут развиваться в любые сроки, в том числе и после завершения терапии.

Наиболее частыми иоНЯ являются аутоиммунные поражения кожи (до 30%), ЖКТ (до 40%), различные эндокринопатии (до 9%), пневмониты (до 10%) [1].

Неврологическая токсичность в целом является редким иммуноопосредованным нежелательным явлением (<5%), однако ее развитие практически всегда ассоциировано с полной отменой терапии [2]

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Анализ базы данных фармаконадзора США показал, что общая частота серьезных неврологических нарушений у пациентов с меланомой, получавших лечение ниволумабом с ипилиму-мабом или без него, составила 0,93%. Медиана

времени до начала заболевания составила 45 дней, а время до его разрешения — 32 дня. 32 из 43 наблюдавшихся неврологических явлений соответствовали 3 или 4 степени тяжести, а один случай энцефалита привел к летальному исходу [10]. В другом анализе оценивались различные формы неврологической токсичности и зависимости их развития от класса иммунотерапии [8]. Так, например, миастения гравис была связана с терапией анти-PD-1/анти-PD-L1. Неинфекционный энцефалит/миелит чаще встречался при терапии анти-PD-1/анти-PD-L1, чем при терапии анти-CTLA-4, а также при комбинированной иммунотерапии в сравнении с монотерапией. Синдром Гийена–Барре и неинфекционный менингит чаще встречались при терапии анти-CTLA-4 по сравнению с анти-PD-1/анти-PD-L1 и при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Миастения гравис начиналась раньше (медиана 29 дней), чем другие неврологические токсические эффекты (медиана 61–80 дней), и часто ассоциировалась с миокардитом и миозитом.

Проявления неврологических иоНЯ могут быть самыми разнообразными, возможно поражение любых отделов центральной и периферической нервной системы. Диагнозы могут включать аутоиммунный энцефалит, миастению гравис, синдром Гийена–Барре, периферическую нейропатию, синдром задней обратимой энцефалопатии, асептический менингит и острый поперечный миелит [11].

Дифференциальный диагноз для пациентов с неврологическими симптомами на фоне терапии ИКТ включает неврологические иоНЯ, инфекцию, метастазы в ЦНС или лептоменингеальное метастазирование, паранеопластические синдромы, дефицит витамина В₁₂ и диабетическую нейропатию. Поскольку возможны различные сроки начала заболевания и быстрое клиническое ухудшение, у пациентов с появлением новых неврологических симптомов следует оценить вероятность развития неврологических иоНЯ и обеспечить раннюю консультацию невроло-

га [4]. Для пациентов с неврологическими симптомами степени ≥ 2 следует приостановить терапию ИКТ и начать прием стероидов на время проведения диагностического обследования. Пациенты, которым требуется госпитализация в связи с неврологическими иррадиациями, должны вестись в тесном сотрудничестве с неврологом [3].

При стероид-рефрактерности или быстро прогрессирующих заболеваниях следует рассмотреть возможность применения дополнительных линий иммуносупрессии, хотя данные по этому вопросу ограничены, а существующие рекомендации основаны на сообщениях о конкретных случаях. Опубликованы сообщения об успешном применении плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина у пациентов с неврологическими иоНЯ. Натализумаб (Vetter Pharma-Fertigung, Германия), антитело к $\alpha 4$ -интегрину, одобренное для лечения рассеянного склероза, был использован для лечения пациента, у которого после лечения комбинированной иммунотерапией ипилимумаб (BRISTOL-MYERS SQUIBB, США) + ниволумаб (BRISTOL-MYERS SQUIBB, США) развился аутоиммунный энцефалит с анти-Hu-антителами [9].

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) и синдром иммунной реконституции — редкое, быстро прогрессирующее заболевание, возникающее вторично после поражения головного мозга вирусом Якоба–Крейтцфельдта (JC) у лиц с ослабленным иммунитетом, наблюдаемое у ВИЧ-инфицированных пациентов. Другая группа пациентов, подверженных развитию ПМЛ, — пациенты со злокачественными опухолями (чаще гематологическими) и рецидивирующим рассеянным склерозом, получившие моноклональные антитела. Так, сообщалось о случаях развития ПМЛ на фоне терапии ниволумабом и пембролизумабом (MSD, Ирландия). Типичные проявления данного заболевания — различные неврологические симптомы, включая изменения психического статуса, снижение когнитивных способностей, двигательную слабость и атаксию без вовлечения зрительных нервов и спинного мозга. При МРТ выявляется мультифокальное, асимметричное перивентрикулярное и субкортикальное поражение белого вещества, а также вовлечение подкорковых U-образных отростков. Чаще всего в процесс

вовлекаются теменно-затылочные доли, причем в большинстве случаев усиление или масс-эффект отсутствует [5, 12].

Интересно, что одним из наиболее эффективных не прямых методов лечения ПМЛ в настоящее время является применение PD-1 ингибиторов. Так, в марте 2019 г. Hoang и соавт. из Вашингтонского университета сообщили о первом пациенте с ПМЛ, успешно прошедшем лечение ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели в течение 5 доз) [7]. Затем в апрельском номере журнала *New England Journal of Medicine* за 2019 г. три независимые клиники описали успешное лечение 6 из 10 случаев ПМЛ применением ИКТ: пембролизумаба или ниволумаба. Молекулы данных препаратов достаточно малы для преодоления гематоэнцефалического барьера. Пациенты имели различные конкурирующие заболевания, включая неходжкинскую лимфому и ВИЧ-инфекцию [6].

С учетом полученных данных остается неясным, являются ИКТ «друзьями» или «врагами» в лечении ПМЛ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Л., 25 лет, в июне 2017 г. обратилась к врачу с жалобами на постоянное травмирование пигментного образования на коже правого плеча. При дообследовании диагностирована меланома. В том же месяце было выполнено широкое иссечение меланомы кожи. По результатам послеоперационного гистологического исследования: меланома с очагами некроза, уровень инвазии по Кларку V, толщина по Бреслоу 2 см. Иссечение в пределах здоровых тканей. По результатам дополнительных методов диагностики — без отдаленных метастазов. Заключительный диагноз: меланома кожи правого плеча pT4bN0M0, IIS ст. С учетом стадии заболевания в июле 2017 г. начата адьювантная иммунотерапия (АИТ) интерфероном альфа-2b в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в неделю. В сентябре 2017 г., спустя 2 мес после начала АИТ, у пациентки обнаружен продолженный рост образования, по поводу чего в октябре 2017 г. выполнено расширенное широкое иссечение опухоли кожи с реконструктивно-пластическим замещением дефекта, а также биопсия двух сигнальных подмышечных лимфатических узлов справа (рис. 1).

Заключение гистологического исследования: узловая беспигментная эпителиоидно-клеточная меланома кожи, толщина по Бреслоу 15 мм, уровень инвазии по Кларку V, митотическая



Рис. 1. Состояние после расширенного иссечения опухоли кожи (а) и реконструктивно-пластического замещения дефекта (б)
Fig. 1. Condition after extended excision of the tumor skin (a) and reconstructive plastic replacement of the defect (b)

активность 8 в мм²; края резекции без опухолевого роста; в лимфатическом узле — реактивная гиперплазия; в лимфатическом узле обнаружен метастаз меланомы. Позднее выполнена подмышечная лимфаденэктомия справа.

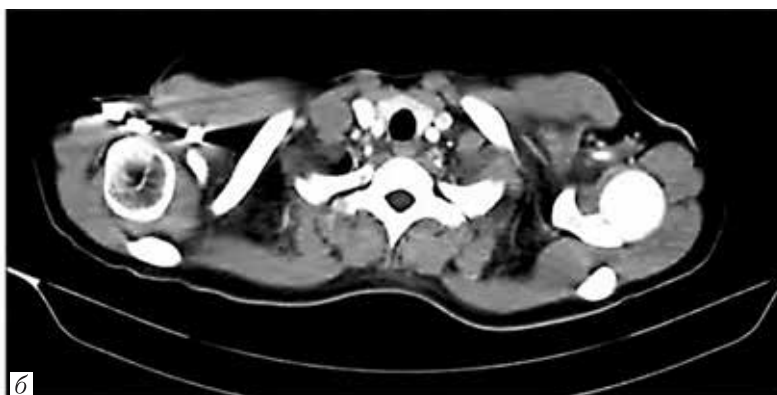
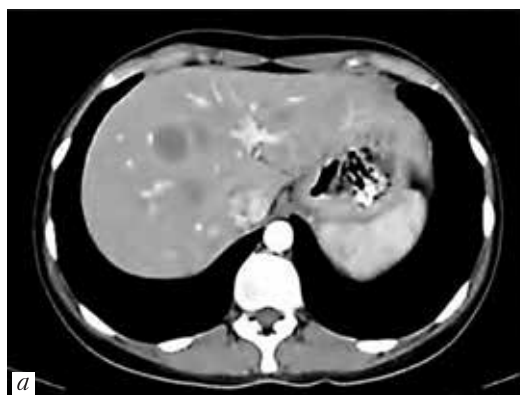


Рис. 2. Компьютерная томография: а — метастазы в печень; б — метастаз в надключичный лимфоузел
Fig. 2. Computed tomography scan: a — metastases in the liver; б — metastasis to the supraclavicular lymph node

Гистологическое заключение: надключичный лимфатический узел с картиной неспецифической гиперплазии и повышением активности макрофагов синусов; в подмышечной клетчатке 7 лимфатических узлов с картиной неспецифической реактивной гиперплазии, в двух из которых имеются группы клеток, подозрительные на метастазы беспигментной меланомы. Материал направлен на иммуногистохимическое исследование. Заключение ИГХ-исследования: гистологические и гистохимические маркеры в двух лимфатических узлах соответствуют беспигментной меланоме. При дообследовании — метастазы в печень, надключичный лимфоузел справа (рис. 2).

Таким образом, у пациентки второе прогрессирование в течение полугода от начала заболевания (метастатическая стадия), диагноз — меланома кожи правого плеча T4bN2M1c IV ст. В декабре 2017 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене *BRAF* — мутация не обнаружена. Уровень ЛДГ — в пределах верхней границы нормы. С февраля 2018 г. начата иммунотерапия 1-й линии check-point ингибитором пембролизумабом 200 мг (фиксированная доза) 1 раз в 3 недели. 1-й цикл иммунотерапии осложнился развитием гипертиреоза (ТТГ — 0,154 мкМЕ/мл; Т4 — 1,82 пмоль/л; Т3 — 4,1 нмоль/л). Начиная с марта 2018 г. пациентку стало беспокоить снижение памяти. Спустя 3 дня после второго введения пембролизумаба развился судорожный синдром, потребовавший вызова скорой помощи. По КТ головного мозга данных о метастазах и ОНМК не получено. По результатам ЭЭГ — безусловной эпилептической, пароксизмальной, очаговой активности в момент исследования не зарегистрировано.

При повторном КТ головного мозга с внутривенным контрастированием объемное патологическое образование в головном мозге не определяется. Выполнено МРТ с контрастом, заключение: неоднородное повышение интенсивности МР-сигнала, без признаков патологического накопления контрастного вещества. МР-признаки наиболее характерны для лейкоэнцефалопатии (рис. 3).

Пациентка проконсультирована нейрохирургом и неврологом: в нейрохирургическом пособии не нуждается; данных о демиелинизирующем заболевании нет. Консультация инфекциониста: лекарственная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия?

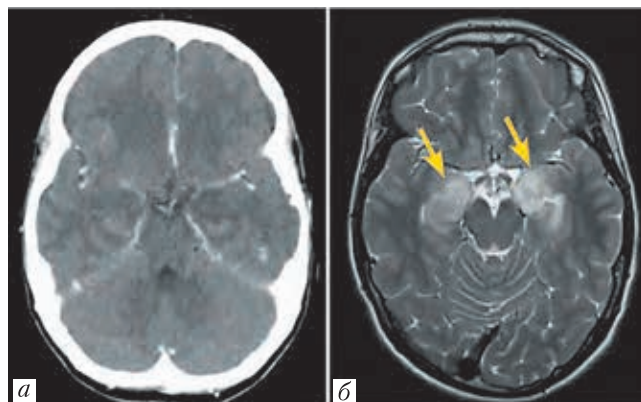


Рис. 3. КТ (а) и МРТ (б) головного мозга.

На МРТ имеются признаки, более характерные для лейкоэнцефалопатии

Fig. 3. CT (a) and MRI (b) scan of the brain. MRI shows features more characteristic of leukoencephalopathy

Рекомендована люмбальная пункция, ликворограмма, ПЦР ликвора на полиомавирус JC. Параллельно обследованию назначено лечение: метилпреднизолон 1 мг/кг с 15.03.2018 г., введение пембролизумаба отложено. В результате цитологического исследования ликвора клетки меланомы не обнаружены; ПЦР на ДНК JC-вируса в ликворе и мазке из носоглотки отрицательна. Следовательно, метастатическое поражение головного мозга, а также вирусная этиология лейкоэнцефалопатии

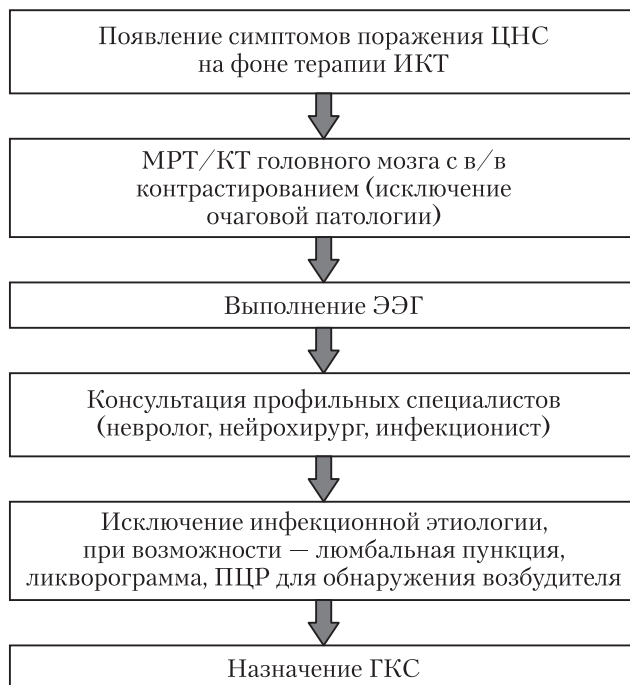


Рис. 4. Алгоритм диагностики лейкоэнцефалопатии

Fig. 4. Diagnostic algorithm of leukoencephalopathy

динамику, в том числе по данным МРТ головного мозга. По данным КТ брюшной полости и МРТ головного мозга от 06.2018 г., т. е. спустя 2 мес после предыдущего обследования,



Рис. 5. КТ брюшной и грудной полости, МРТ головного мозга от 06.2018 (слева направо)

Fig. 5. CT scan of abdomen and chest, MRI scan of the brain from 06.2018 (from left to right)

были исключены. Вероятно, развитие лейкоэнцефалопатии стало результатом аутоактивации иммунной системы (рис. 4).

На фоне изолированного приема глюкокортикостероидов — положительная динамика в виде восстановления памяти, купирования эпилептических припадков. Учитывая развитие лейкоэнцефалопатии с клинической симптоматикой (ретроградная амнезия), лечение пембролизумабом было прекращено. При контрольном обследовании от 04.2018 г. наблюдали стабилизацию заболевания (+11%) (рис. 5), положительную клиническую

выявлен рост ранее выявленного метастаза в печени и появление новых очагов (рис. 6).

Учитывая прогрессирование заболевания, молодой возраст пациентки, отсутствие мутации в гене BRAF, наличие метастазов в печени и лимфоузлах, отсутствие метастатического поражения головного мозга, принято решение о проведении иммунотерапии 2-й линии по схеме ипилимумаб в монорежиме. При обследовании после четырех введений ипилимумаба отмечено прогрессирование заболевания — рост и появление новых метастазов в печени и в кости (рис. 7).



Рис. 6. КТ брюшной и грудной полости от 06.2018

Fig. 6. CT scan of abdomen and chest dated 06.2018



Рис. 7. КТ брюшной (а) и грудной полости (б) от 09.2018

Fig. 7. CT scan of abdomen (a) and chest (b) dated 09.2018

Выводы

С момента постановки диагноза общая выживаемость составила 1,2 года. Общая выживаемость с момента постановки IV ст. — 1 год.

Осложнения заболевания: гипертиреоз, лейкоэнцефалопатия, потребовавшая прекращения лечения.

Ингибирование иммунных контрольных точек путем воздействия на CTLA, PD-1 и PD-L1 позволило значительно улучшить лечение пациентов, страдающих различными видами рака, в первую очередь метастатической меланомой. Поскольку применение иммунотерапии продолжает стремительно расти, вероятно, значительно увеличится и частота свя-

занных с ней неврологических явлений. После иммунотерапии описан широкий спектр побочных эффектов, затрагивающих нервную систему. Лейкоэнцефалопатия является крайне редким иммуноопосредованным нежелательным эффектом anti-PD1-терапии. Данное осложнение представляет собой быстро прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга. Главный этиологический фактор — активация полиомавируса человека 2 (JC), носителем которого является около 80% населения. Причины активации JC-вируса неизвестны, предполагается значимая роль поражения клеточной и гуморальной иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М. и др. Предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений // *Вопросы онкологии*. 2022. № 1. С. 29–33. [Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M. et al. Predictive markers for the development of immune-mediated undesirable areas. *Oncology issues*, 2022, No. 1, pp. 29–33 (In Russ.).]
2. Лядова М.А., Лядов В.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы // *Современная онкология*. 2021. № 2. С. 319–326. [Lyadova M.A., Lyadov V.V. Immune-mediated adverse events during therapy with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Modern Oncology*, 2021, No. 2, pp. 319–326 (In Russ.).]
3. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // *Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)*. 2022. Т. 12, № 3 s2. С. 203–241. [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershtein L.M. et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant tumors. Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO)*, 2022, Vol. 12, No. 3 p2, pp. 203–241 (In Russ.).]

4. Alsalem A.N., Scarffe L.A., Briemberg H.R. et al. Neurologic Complications of Cancer Immunotherapy // *Curr. Oncol.* 2023. Vol. 30, No. 6. P. 5876–5897.
5. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature // *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 73. P. 1–8.
6. Focosi D., Tuccori M., Maggi F. Checkpoint inhibitors and progressive multifocal leukoencephalopathy: friends of foes? // *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7, No. 8. P. 298.
7. Hoang E., Bartlett N.L., Goyal M.S. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab // *J. Neurovirol.* 2019. Vol. 25. P. 284–287.
8. Johnson D.B., Manouchehri A., Haugh A.M. et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study // *J. Immunother. Cancer.* 2019. Vol. 7. P. 134.
9. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity // *CA A Cancer J. Clin.* 2020. Vol. 70. P. 86–104.
10. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D. et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis // *Oncologist.* 2017. Vol. 22. P. 709–718.
11. Puzanov I., Diab A., Abdallah K. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group // *J. Immunother. Cancer.* 2017. Vol. 5. P. 95.
12. Schiess D., Raj K., Shah B. et al. Neurologic Complications of Immunotherapy // *Contemporary Diagnostic Radiology.* 2020. Vol. 43, No. 10. P. 1–7.

Сведения об авторах:

Жукова Наталья Владимировна — 31.08.57, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) № 13 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9;

Овсяников Владислав Васильевич — 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) №13 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

Антимоник Нина Юрьевна — 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

Морозова Анастасия Сергеевна — 31.08.57, врач-онколог поликлинического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5.

Information about the authors:

Zhukova Natalia Vladimirovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Head of Chemotherapy Department (Antineoplastic Drug Therapy) No. 13, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Ovsyanikov Vladislav Vasilyevich — Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 13, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Antimonik Nina Yuryevna — Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 11, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Morozova Anastasia Sergeevna — Oncologist, Outpatient department, City clinical oncology dispensary; 3/5 Second Beryozovaya Ave, St. Petersburg, 197022, Russia.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 03.11.2023.



ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО



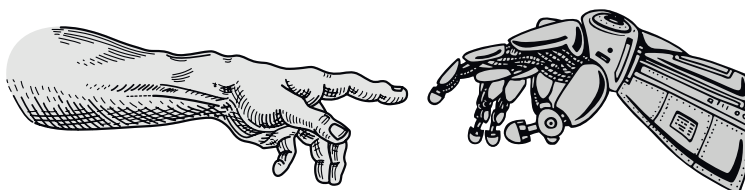
Городской клинический
онкологический диспансер

3 октября 2024 г.

СЪЕЗД ВРАЧЕЙ-ОНКОЛОГОВ РОО
«ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО»

4-5 октября 2024 г.

VII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



ОНКОЛОГИЯ БУДУЩЕГО

г. Санкт-Петербург, Пироговская набережная, д. 5/2
отель «Санкт-Петербург»

Подробная информация и регистрация на сайте **gkod.online**

*Программа конференции подана на аккредитацию в комиссию по НМО

УДК 616.24-002.5+615.23

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ: НЕСТАНДАРТНОЕ РЕШЕНИЕ — НЕСТАНДАРТНЫЙ ОТВЕТ

^{1,2}М.И.Глузман*, ³Н.В.Тюкавина, ³Д.С.Руденко, ^{1,2}Р.В.Орлова¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия³СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Рак яичников является серьезной проблемой современной онкологии в связи с частым выявлением заболевания на поздних стадиях, а также с крайне низкой эффективностью лечения на этапе развития резистентности к препаратам платины. Применение иммунотерапии в данном случае не является стандартной опцией, однако в литературе описывается несколько исследований ранних фаз, посвященных ее потенциальной эффективности. В приведенном клиническом примере представлен успешный опыт использования ингибиторов контрольных точек иммунитета у предлеченной пациентки с платино-резистентным метастатическим раком яичников, сопровождавшийся различными иммуноопосредованными нежелательными явлениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления

*Для корреспонденции: Глузман Марк Игоревич, e-mail: lok2008@list.ru.

Для цитирования: Глузман М.И., Тюкавина Н.В., Руденко Д.С., Орлова Р.В. Иммунотерапия рака яичников: нестандартное решение — нестандартный ответ // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 49–55. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>.

© Р.В.Орлова, М.И.Глузман, Н.В.Тюкавина, Д.С.Руденко, 2023 г.

OVARIAN CANCER IMMUNOTHERAPY: NON-STANDARD SOLUTION — NON-STANDARD RESPONSE

^{1,2}M.I.Gluzman*, ³N.V.Tyukavina, ³D.S.Rudenko, ^{1,2}R.V.Orlova¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia³City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Ovarian cancer is a serious problem in clinical oncology due to the frequent detection of the disease in late stages, as well as the extremely low effectiveness of treatment at the stage of development of resistance to platinum drugs. The use of immunotherapy in this setting is not a standard option, but several early phase trials of its potential effectiveness are described in the literature. This clinical case presents a successful experience with the use of immune checkpoint inhibitors in a pretreated patient with platinum-resistant metastatic ovarian cancer, which was accompanied by various immune-related adverse events.

KEYWORDS: ovarian cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse events

*For correspondence: Gluzman Mark Igorevich, e-mail: lok2008@list.ru.

For citation: Gluzman M.I., Tyukavina N.V., Rudenko D.S., Orlova R.V. Ovarian cancer immunotherapy: non-standard solution — non-standard response // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 49–55. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников является наиболее смертоносным злокачественным заболеванием из всех гинекологических видов рака [1–3].

Пациентам часто ставят диагноз на поздних стадиях из-за отсутствия специфичности начальных симптомов и методов скрининга. Что касается гистогенеза, то подавляющее

большинство новообразований яичников развиваются из эпителиальных тканей [4]. Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности (HGSOC) является наиболее распространенным эпителиальным подтипом (около 75%), она очень агрессивна и имеет предрасположенность к ранней резистентности к химиотерапии. HGSOC проявляется различными молекулярными аномалиями, особенно мутациями TP53, наблюдаемыми более чем в 95% опухолей [5].

Напротив, серозная карцинома яичников низкой степени злокачественности имеет низкую скорость пролиферации, и наиболее часто выявляемые мутации наблюдаются в генах *PTEN/PI3K*, *RAS* и *WNT* [6].

Наиболее распространенный подход к лечению основан на циторедуктивной хирургии, обычно в сочетании с химиотерапией [7]. Показания к адъювантной терапии зависят от стадии и степени злокачественности опухоли, однако лишь небольшая группа пациенток с хорошо дифференцированными опухолями, ограниченными тканью самих яичников, не нуждается в системном лечении [8]. Химиотерапия первой линии часто представляет собой комбинацию соединений платины (карбоплатин или цисплатин) и таксанов (паклитаксел) [9]. Неoadъювантная терапия применяется, когда оптимальная циторедукция невозможна [10].

После системной химиотерапии существуют варианты поддерживающего лечения. Антиангиогенный агент бевацизумаб, который влияет на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), широко применяется в сочетании с химиотерапией в 1-й и последующих линиях лечения [11]. В свою очередь, ингибиторы фермента поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP), такие как олапариб или нирапариб, эффективны у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации, особенно в группе с мутациями BRCA [4, 12, 13]. Более того, исследования подтвердили значительное улучшение выживаемости без прогрессирования при применении комбинации бевацизумаба и олапариба в группе пациентов с дефицитом гомологичной рекомбинации [14].

Подавляющее большинство пациенток с HGSOC отвечают на химиотерапию, но, к сожалению, у 80% наблюдается рецидив заболевания в течение первых 2 лет после завершения терапии, при этом частота ответа на последующую линию терапии низкая (15–20%), медиана выживаемости без прогресси-

рования (ВБП) составляет 3–4 месяца и общая выживаемость (ОВ) — 12 месяцев [15]. Иммунотерапия — это широко исследованная и инновационная стратегия, которая все более широко распространяется в качестве противоопухолевого лекарственного лечения [16, 17].

В 2012 г. Brahmer и соавт. изучали безопасность и активность антител против PD-L1 у 17 пациентов с распространенным раком яичников — у 6% (1/17) был частичный ответ, а у 18% (3/17) наблюдалась стабилизация заболевания длительностью ≥ 24 недели [18]. Впоследствии в нерандомизированном исследовании фазы IB, KEYNOTE-028 изучался пембролизумаб (10 мг/кг каждые 2 недели) у 26 пациенток с PD-L1 положительным метастатическим раком яичников. Общая частота ответа составила 11,5% (один случай с полным ответом, два с частичным ответом), и 7 пациентов (26,9%) достигли стабилизации заболевания. Медиана ВБП и ОВ составила 1,9 и 13,8 мес соответственно. Связанные с лечением нежелательные явления 3-й степени наблюдались только у одного (4%) пациента [19].

Учитывая положительные результаты и контролируемый профиль безопасности и токсичности, в исследование II фазы KEYNOTE-100 включили пациенток с распространенным раком яичников — когорта А (285 чел.) с предшествующими 1–3 линиями терапии; когорта В (91 чел.) с 4–6 предшествующими линиями лечения с обязательным условием ВБП > 3 мес. Пембролизумаб (200 мг) вводился внутривенно каждые 3 недели в течение 24 месяцев или до прогрессирования заболевания. Результаты показали умеренную активность: частота объективного ответа 7,4% (группа А) и 9% (группа В). Хотя медиана общей выживаемости не была достигнута в когорте А, она составила 17,6 мес в когорте В. Более высокая экспрессия PD-L1 коррелировала с более высоким ответом [20].

Несмотря на первоначальные многообещающие результаты, моноклональные антитела PD-L1 дают умеренный ответ при раке яичников. Zamarin и соавт. включили в исследование 100 пациенток с раком яичников, наличием измеримых метастатических очагов и 1–3 предшествующих линий лечения [21]. Изучалась эффективность ниволумаба (антагонист PD1/PD-L1) по сравнению с комбинацией ниволумаб + ипилиумаб (антагонист CTLA-4). Комбинация показала более высокий уровень ответа через 6 мес

(31,4 против 12,2%) и медиану ВВП (3,9 против 2,0 мес). Коэффициент риска смерти (0,79) благоприятствовал такой комбинации, но не был статистически значимым. Несмотря на то, что нежелательные явления, связанные с лечением ≥ 2 –3-й степени, были выше в группе комбинированной терапии, они не достигли статистической значимости (66,7 против 55,1%) [21].

Одна из основных задач — идентифицировать биомаркер, который может предсказать эффективность иммунотерапии и указать, какой пациент с наибольшей вероятностью ответит на лечение. В настоящее время экспрессия PD-L1 используется как наиболее прогнозируемый маркер [22]. Его измеряют как процент опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, или количество PD-L1-положительных опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов, разделенное на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток (CPS). Оценка положительного результата PD-L1 рекомендуется при немелкоклеточном раке легкого, метастатическом уротелиальном раке, раке желудка и раке шейки матки. Более высокая экспрессия PD-L1 (CPS > 10) также была предиктором лучшего ответа на терапию пембролизумабом при раке яичников [20]. Тем не менее пороговое значение, которое можно использовать при раке яичников, все еще находится на стадии изучения [22, 23].

При метастатическом раке эндометрия восприимчивость к терапии анти-PD1 определяется на основании признаков микросателлитной нестабильности [24]. Это состояние повышает частоту ошибок репликации ДНК, что приводит к образованию новых aberrантных белков на поверхности клеточной мембраны. Эти неоантигены хорошо распознаются и иммунной системой, что запускает процесс уничтожения чужеродных клеток. Статус микросателлитной нестабильности определяется при иммуногистохимическом окрашивании белков, участвующих в репарации неспаренных оснований (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6). Однако, в отличие от рака эндометрия, микросателлитная нестабильность при раке яичников встречается крайне редко (<2%) [25].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Г., 64 лет. Анамнез: в мае 2016 г. появились периодические боли в нижних отделах живота, отмечено повышение уровня онкомаркера СА 125 до 626 ед/мл. При дообследовании по данным МРТ органов

малого таза диагностировано образование правого яичника, минимальный асцит (рис. 1). Из сопутствующих заболеваний обращают на себя внимание ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., аутоиммунный тиреоидит вне обострения, язвенная болезнь желудка, ремиссия.

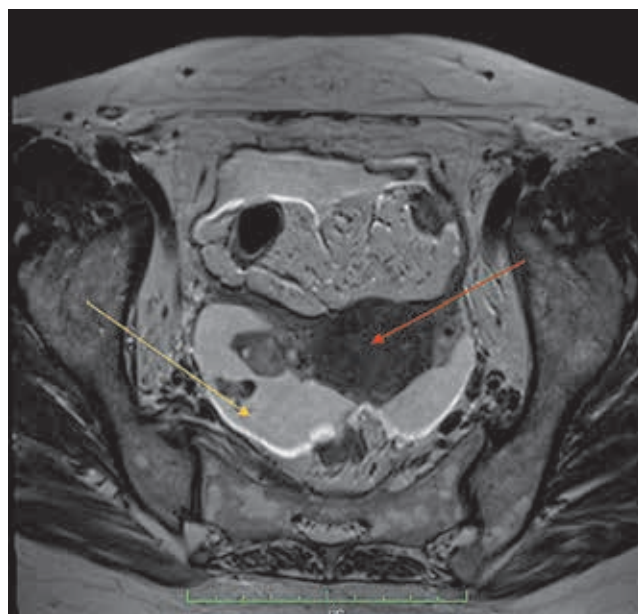


Рис. 1. МРТ малого таза от 06.2016.

Визуализируются опухоль правого яичника (красная стрелка) и асцит в малом тазу (желтая стрелка)

Fig. 1. MRI of the spring pelvis dated 06.2016.

A tumor of the right ovary (red arrow) and ascites in the pelvis (yellow arrow) are visualized

В июле 2016 г. выполнены пангистерэктомия, резекция сальника. Послеоперационное гистологическое заключение: серозная аденокарцинома с распространением на поверхность яичников и стенку левой маточной трубы с метастазами в большой сальник (pT3cN0/cM0). При молекулярно-генетическом анализе мутаций в гене *BRCA* не обнаружено. С августа по декабрь 2016 г. проведено 6 циклов 1-й линии лечения по схеме карбоплатин+паклитаксел. Уровень СА 125 снизился до 9,2 ед/мл.

В марте 2017 г. (безрецидивный период составил 3 мес) СА 125 повысился до 119,4 ед/мл, выявлен местный рецидив в малом тазу, появление асцита, множественных канцероматозных узлов вдоль капсулы печени. В связи с платинорефрактерным течением заболевания начата 2-я линия химиотерапии гемцитабином с добавлением бевацизумаба. При контрольном обследовании после 6 циклов выявлено

прогрессирование заболевания в виде роста СА 125 до 91 ед/мл, увеличения канцероматозных депозитов. С августа 2018 г. начата 3-я линия химиотерапии топотеканом с бевацизумабом. После завершения 6 циклов также диагностировано прогрессирование заболевания в виде роста СА 125 до 152 ед/мл, роста неорганичного узла в брюшной полости, нарастания асцита (рис. 2).



Рис. 2. КТ от 12.2017. Рост канцероматозного узла по капсуле печени (желтая стрелка)

Fig. 2. CT dated 12.2017. Growth of a carcinomatous node along the liver capsule (yellow arrow)

Таким образом, у пациентки имелись оба признака плохого прогноза: менее 6 месяцев выживаемости без прогрессирования после платиносодержащей химиотерапии; прогрессирование после двух последовательных неплатиновых режимов с минимальным развитием объективного ответа на лечение. В такой ситуации современные руководства рекомендуют проведение наилучшей поддерживающей терапии [26], однако при иммуногистохимическом исследовании выявлена позитивная реакция на PD-L1 в 6% иммунных клеток и 0% опухолевых, в связи с чем по решению врачебной комиссии была назначена 4-я линия системного лечения ниволумабом на фоне приема этопозида в качестве иммуносенсибилизатора. Начато лечение в январе 2019 года. После 12 введений ниволумаба у пациентки констатированы полный регресс опухолевого процесса по данным лучевых методов диагностики, снижение СА 125 до 10 ед/мл, но при этом было отмечено развитие гипопаратиреоза 1 ст., пневмонита 2 ст.

и обострение существующего аутоиммунного тиреоидита 1 ст., что потребовало назначения глюкокортикостероидов в дозе 1 мг/кг и гормонозаместительной терапии.

В связи с наличием клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных явлений, с отсутствием признаков опухоли, низким уровнем СА 125 (10 ед/мл) было решено воздержаться от дальнейшего проведения иммунотерапии. Тем не менее уже через 2 недели было зафиксировано появление выраженного болевого синдрома, увеличение живота в объеме, рост СА 125 до 260 ед/мл. Учитывая общий соматический статус пациентки (ECOG 2 б), предпочтительность в виде 3 различных схем химиотерапии, с целью профилактики развития токсичности был выбран режим еженедельного введения доксорубина 20 мг/м² (5-я линия лечения, начало лечения — январь 2020 г.). Несмотря на проводимое лечение, через 3 месяца отмечено нарастание асцита в динамике, явлений тонкокишечной непроходимости в виде тошноты, рвоты после приема пищи, наличие стойкого болевого синдрома, требующего применения наркотических анальгетиков, возрастание СА 125 до 1005 ед/мл.

Пациентка была обсуждена на онкологическом консилиуме: с учетом клинических и лабораторных данных о прогрессировании заболевания, истощенности стандартных схем химиотерапии, категорическом настаивании пациентки на продолжении противоопухолевой терапии, наличия наиболее выраженного эффекта на фоне иммунотерапии, отсутствия клинически значимых аутоиммунных реакций на момент осмотра, отсутствие поддерживающей терапии глюкокортикостероидами, решено провести попытку 6-й линии системного лечения пембролизумабом в комбинации с бевацизумабом (начало лечения — март 2020 г.). Уже после первого введения отмечено значительное улучшение общего состояния пациентки, повышение аппетита, исчезновение тошноты и рвоты, нормализация стула, полное купирование болевого синдрома, существенное уменьшение живота в объеме, уменьшение размеров транспортного метастаза в передней брюшной стенке. На фоне последующих введений наблюдались падение уровня СА 125 до 671 ед/мл, сохранение положительной клинической динамики. При проведении контрольного обследования выявлен двусторонний гидроторакс, появление выпота в полости перикарда, что расценено как проявление

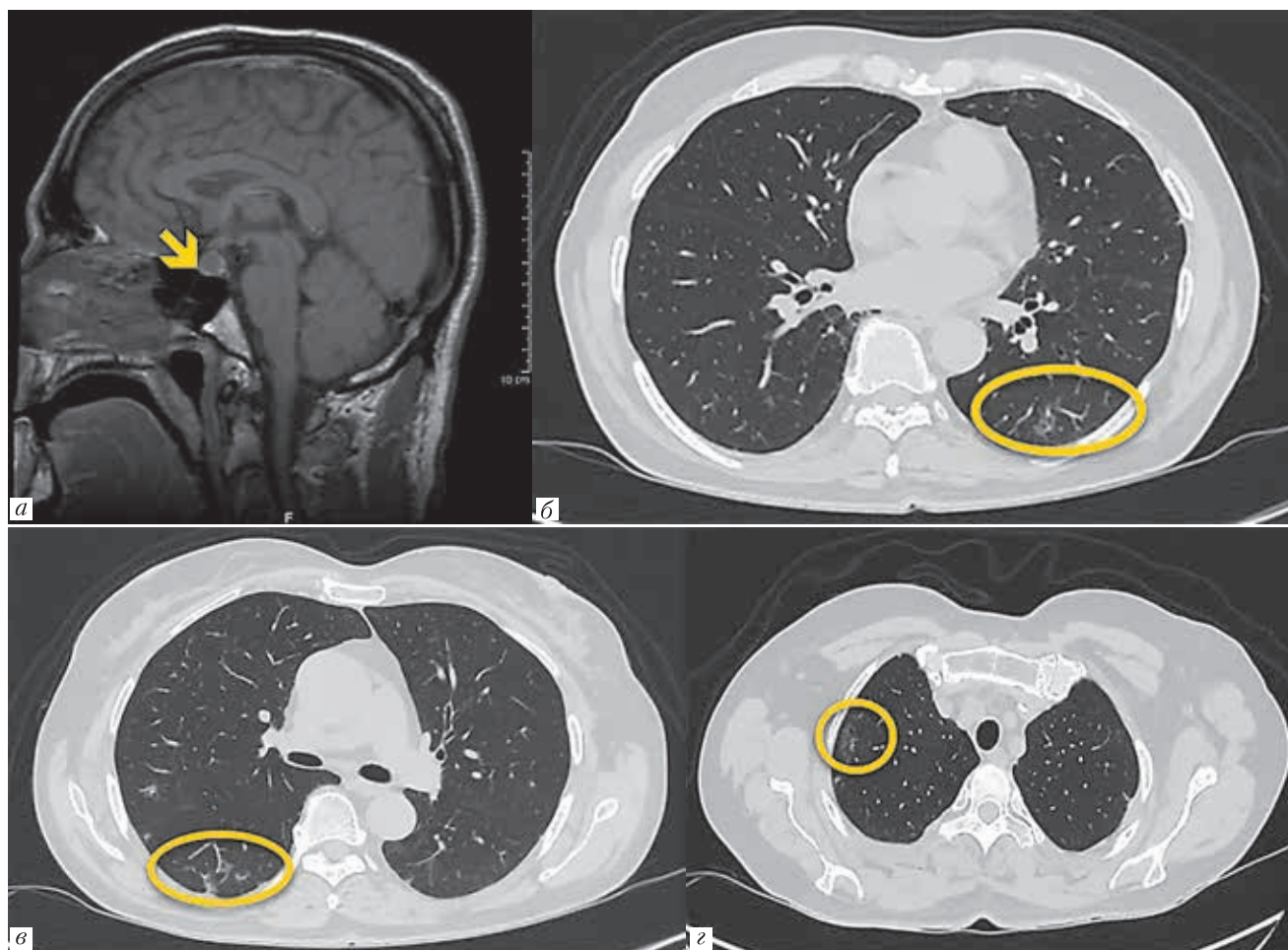


Рис. 3. Увеличенный в объеме гипофиз (желтая стрелка) как проявление гипофизита по данным МРТ головного мозга (а); б, в, г — интерстициальные изменения легочной паренхимы как проявление пульмонита по данным КТ органов грудной клетки

Fig. 3. Enlarged in the pituitary gland (yellow arrow) as a mild pituitary gland according to MRI of the brain (a); б, в, г — interstitial changes in the pulmonary parenchyma as mild pulmonitis according to CT scan of the chest

аутоиммунного полисерозита, в связи с чем к проводимой терапии добавлены глюкокортикостероиды. К сожалению, несмотря на проводимое лечение, через 3 недели наступил летальный исход, предположительно в результате развития острой сердечной недостаточности (май 2020 г.). От вскрытия родственники пациентки категорически отказались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрированы возможности иммунотерапии в лечении платинорефрактерного рака яичников, а также нестандартное течение заболевания в виде развития синдрома рикошета после отмены ниволумаба и быстрой регрессии опухоли после возобновления терапии анти-PD1 препаратом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bowtell D.D., Böhm S., Ahmed A.A. et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 668–679. doi: 10.1038/nrc4019.
2. Cannistra S.A. Cancer of the ovary // *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 2519–2529. doi: 10.1056/NEJMra041842.
3. 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. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15. P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
5. Ahmed A.A., Etemadmoghadam D., Temple J. et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary // *J. Pathol*. 2010. Vol. 221. P. 49–56. doi: 10.1002/path.2696.

6. Lheureux S., Gourley C., Vergote I. et al. Epithelial ovarian cancer // *Lancet*. 2019. Vol. 393. P. 1240–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
7. Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N. et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021. Vol. 19. P. 191–226. doi: 10.6004/jnccn.2021.0007.
8. Siminiak N., Czepczyński R., Zaborowski M.P., Iżycki D. Immunotherapy in Ovarian Cancer // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2022. Aug. 9; Vol. 70, No. 1. P. 19. doi: 10.1007/s00005-022-00655-8.
9. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S. et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. P. 1020–1026. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2.
10. Wright A.A., Bohlke K., Armstrong D.K. et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J. Gynecol. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 3460–3473.
11. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F. et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized Phase III AURELIA trial // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 3. P. 3836–3838. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1408.
12. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I. et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
13. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. P. 2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
14. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
15. Matulonis U.A. Ovarian cancer // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2018. Vol. 32, No. 6. P. XIII–XIV. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.006.
16. Levinson K., Dorigo O., Rubin K. et al. Immunotherapy in gynecologic cancers: what we know now and where we are headed // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2019. Vol. 39. e126–e140. doi: 10.1200/EDBK_237967.
17. Lynam S., Lugade A.A., Odunsi K. Immunotherapy for gynecologic cancer: current applications and future directions // *Clin. Obstetrics Gynecol.* 2020. Vol. 63. P. 48–63. doi: 10.1097/GRF.0000000000000513.
18. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q.M. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancers // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, No. 26. P. 2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
19. Awada A., Ahmad S., McKenzie N.D., Holloway R.W. Immunotherapy in the Treatment of Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Current Perspectives // *Onco Targets Ther.* 2022. Vol. 10, No. 15. P. 853–866. doi: 10.2147/OTT.S335936.
20. Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, No. 7. P. 1080–1087. doi: 10.1093/annonc/mdz135
21. Zamarin D., Burger R.A., Sill M.W. et al. Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: an NRG oncology study // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 16. P. 1814–1823. doi: 10.1200/JCO.19.02059.
22. Wang L. Prognostic effect of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in ovarian cancer: a systematic review, meta-analysis and bioinformatics study // *J. Ovarian. Res.* 2019. Vol. 12. P. 37. doi: 10.1186/s13048-019-0512-6.
23. Pawłowska A., Kwiatkowska A., Suszczyk D. et al. Clinical and prognostic value of antigen-presenting cells with PD-L1/PD-L2 expression in ovarian cancer patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 11563. doi: 10.3390/ijms222111563.
24. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial // *JAMA Oncol.* 2020. Vol. 6. P. 1766–1772. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515.
25. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A. et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types // *CO Precis Oncol.* 2017. Vol. 2017. PO.17.00073. doi: 10.1200/PO.17.00073.
26. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, Suppl. 6. vi24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

Сведения об авторах:

Глузман Марк Игоревич — 3.1.6, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; заве-

дующий химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) № 12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: lok2008@list.ru; ORCID 0000–0002–8965–8364; SPIN 4229–2201; AuthorID: 853558;

Тюкавина Нина Владимировна — 3.1.6, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: tyukavina@yandex.ru; SPIN-код 6490–4634; AuthorID 700523;

Руденко Дарья Сергеевна — 3.1.6, врач-онколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: darya_r@bk.ru;

Орлова Рашида Вахидовна — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458.

Information about the authors:

Gluzman Mark Igorevich — candidate of medical sciences, associate professor of the department of oncology, St. Petersburg State University; head of the chemotherapy department (antitumor drug therapy) No. 12, City Clinical Oncology Dispensary; e-mail: lok2008@list.ru; ORCID 0000–0002–8965–8364; SPIN 4229–2201; AuthorID 853558;

Tyukavina Nina Vladimirovna — head of the department of antitumor drug therapy, City Hospital No. 40; e-mail: tyukavina@yandex.ru; SPIN 6490–4634; AuthorID 700523;

Rudenko Daria Sergeevna — oncologist, City Hospital No. 40; e-mail: darya_r@bk.ru;

Orlova Rashida Vakhidovna — Doctor of Medical Sciences, Prof., Head. Department of Oncology, St. Petersburg State University; Ch. clinical oncology specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID 0000–0003–4447–9458; SPIN 3480–2098; Author ID 401170.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 08.11.2023.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: МОГУТ ЛИ ОНИ ЛОКАЛИЗОВАТЬСЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ?

М.С.Диникин*

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

АННОТАЦИЯ

Первичное поражение поджелудочной железы при неходжкинской лимфоме встречается очень редко. Симптомы опухоли неспецифичны, а результаты инструментальной диагностики хоть и имеют ряд особенностей, зачастую сходны с аденокарциномой поджелудочной железы. Учитывая принципиальные различия в подходах к лечению и прогнозе данных заболеваний, постановка точного диагноза возможна только при морфологическом исследовании образцов ткани опухоли. Трудность забора достаточного количества образцов ткани, особенно для иммуногистохимического анализа, необходимость повторных биопсий опухоли, в ряде случаев приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома, поджелудочная железа, аденокарцинома, биопсия, диагностика

*Для корреспонденции: Диникин Михаил Сергеевич, e-mail: dinikin20@mail.ru.

Для цитирования: Диникин М.С. Лимфопролиферативные заболевания: могут ли они локализоваться в поджелудочной железе? // Клинический случай в онкологии. 2023. Т. 1, № 1. С. 56–62. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-56-62>.

© М.С.Диникин, 2023 г.

LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE: COULD THEY BE LOCALIZED IN THE PANCREAS?

M.S.Dinikin*

City clinical oncology dispensary, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Primary involvement of the pancreas in non-Hodgkin's lymphoma is very rare. The symptoms of the tumor are non-specific, and the results of instrumental diagnostics are often similar to pancreatic adenocarcinoma. Considering the fundamental differences in approaches to treatment and prognosis of these diseases, making an accurate diagnosis is only possible through morphological examination of tumor tissue samples. The difficulty of collecting a sufficient number of tissue samples, especially for immunohistochemical analysis, and the need for repeated tumor biopsies, in some cases lead to unnecessary surgical interventions.

KEYWORDS: lymphoma, pancreas, adenocarcinoma, biopsy, diagnostics

*For correspondence: Dinikin Mikhail Sergeevich, e-mail: dinikin20@mail.ru.

For citation: Dinikin M.S. Lymphoproliferative disease: could they be localized in the pancreas? // Clinical case in oncology. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 56–62. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-56-62>.

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу системных заболеваний, обусловленных злокачественной моноклональной пролиферацией лимфоидных клеток с преимущественным поражением лимфоидной ткани. Различия гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки опухолевых клеток определяют разнообразие и особенности кли-

нического течения НХЛ. Как правило, НХЛ начинаются с появления одиночного опухолевого узла и распространяются путем лимфогенного и гематогенного метастазирования. Первичный опухолевый очаг может локализоваться в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Клинические проявления обусловлены расположением опухолевых очагов. Отмечается

отчетливая разница в частоте поражения разных органов и тканей: медиастинальных лимфоузлов — 15–25% (реже, чем при лимфогранулематозе), легких — 3–6%, селезенки — 30–40%, печени — 15–50%, костей — 5–15%, желудочно-кишечного тракта — 10–24%, костного мозга — 30–40% [1]. Опухоли весьма разнообразны по прогнозу: к благоприятным вариантам (5-летняя выживаемость выше 60%) относятся первичные НХЛ желудочно-кишечного тракта, кольца Пирогова–Вальдейера, орбиты, слюнных желез, легких; в противоположность этому высокой злокачественностью течения отличаются первичные лимфомы яичка и яичников, костей, молочной железы, ЦНС [2].

Неходжкинская лимфома поджелудочной железы подразделяется на первичную и вторичную. Вторичная НХЛ поджелудочной железы встречается чаще, чем первичная и около 1/3 пациентов с неходжкинской лимфомой с обширным поражением лимфатических узлов и экстранодальным поражением будут иметь вторичное поражение поджелудочной железы [3]. Первичная НХЛ поджелудочной железы начинается с образования опухоли в поджелудочной железе и может поражать как регионарные, так и отдаленные лимфатические узлы [4].

Первичная лимфома поджелудочной железы (ПЛПЖ) — редкий подтип первичной злокачественной опухоли поджелудочной железы (составляет <0,5% всех случаев рака поджелудочной железы), обычно диагностируется у мужчин в возрасте 35–75 лет [5]. Наиболее часто ПЛПЖ поражает головку поджелудочной железы (33,3%), за которой следуют тело и хвост (33,3%). Вторичная НХЛ поджелудочной железы обычно поражает всю поджелудочную железу (42,6%) [6, 7].

Клинические симптомы ПЛПЖ неспецифичны и включают боль в эпигастриальной области, потерю массы тела, желтуху, тошноту, рвоту, диарею (таблица) [8, 9]. ПЛПЖ редко протекают с В-симптомами, которые часто наблюдаются при других лимфомах и включают лихорадку, потливость и потерю массы тела.

Dawson и соавт. предложили пять критериев для диагностики ПЛПЖ: 1) отсутствие периферической лимфаденопатии; 2) отсутствие поражения медиастинальных лимфоузлов; 3) нормальные показатели лейкоцитов в анализе крови; 4) образование поджелудочной железы, с вовлечением лимфатических

узлов, ограниченных поджелудочной железой; 5) отсутствие поражения печени и селезенки [10].

На основании инструментальных методов исследований (УЗИ, КТ, МРТ) различают локализованную (округлой формы опухоль с четкими контурами) и диффузную (диффузная опухолевая инфильтрация без четких границ или замещение большей части ПЖ) форму ПЛПЖ [11]. При помощи всех доступных методик визуализации, как и при раке ПЖ, можно лишь предполагать наличие лимфомы. Однако, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения; назначение консервативного лечения требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования. В случае повышенного риска осложнений, связанных с биопсией, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую) и получить материал для цитологического анализа. Отрицательный результат биопсии при положительных данных лучевого исследования — повод для повторных процедур, пока не будет получен диагностически значимый материал [12].

Таблица
Семиотика первичной лимфомы поджелудочной железы

Table
Frequency of symptoms of primary pancreatic lymphoma

Симптом	Частота, %
Абдоминальная боль	73–83
Пальпируемая опухоль в бр. полости	58
Потеря массы тела	50
Желтуха	37–42
Тошнота	34
Рвота	18
Диарея	2–12
Панкреатит	12
Кишечная непроходимость	12
Слабость	9
Лихорадка, озноб, ночные поты	2–7
Желудочно-кишечное кровотечение	2
Стеноз желудка или ДПК	2

Таким образом, предоперационная визуализация и верификация опухоли является решающим фактором в определении правильной тактики лечения пациента.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 1948 г.р. (66 лет), в феврале 2014 г. появились жалобы на отрыжку и боли в эпигастрии с иррадиацией в спину. Соблюдал диету, продолжал работать. В апреле 2014 г. развилась механическая желтуха. В срочном порядке госпитализирован в хирургический стационар, обследован. По данным рентгено-

данным КТ брюшной полости выявлено образования головки поджелудочной железы 36×42 мм, прилежащее к верхней брыжеечной вене без признаков инвазии, чревный ствол, общая печеночная и верхняя брыжеечная артерии свободны от опухоли, регионарная лимфаденопатия (рис. 2, 3). Пациенту также проведена эндоскопическая ультрасонография пан-

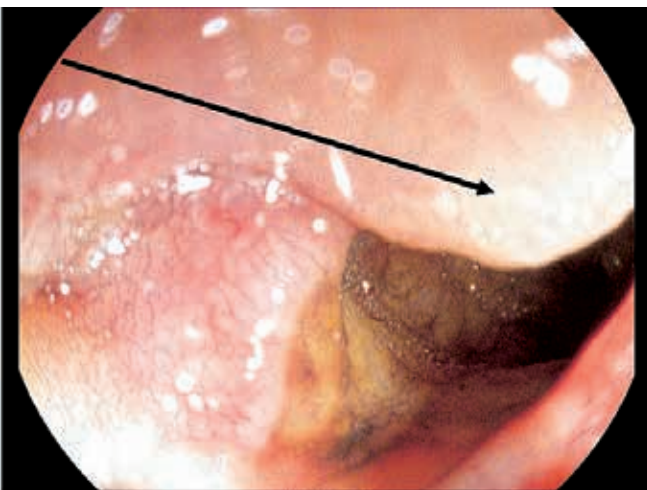
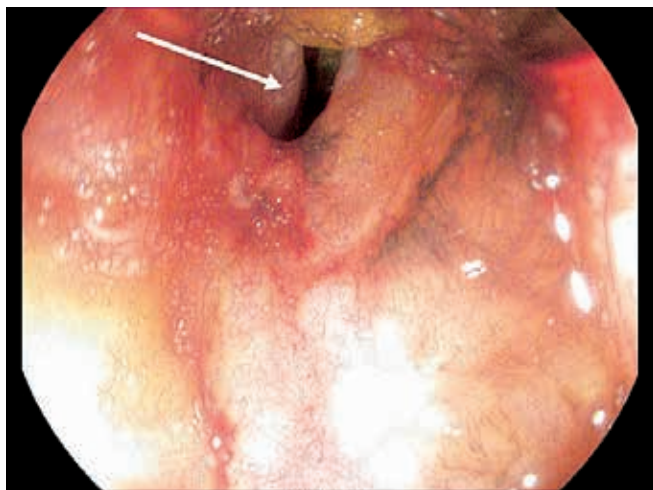


Рис. 1. Просвет двенадцатиперстной кишки деформирован, слизистая оболочка фиксированная, не расправляется инсуффляцией воздуха, вероятно за счет вовлечения в перипроцесс. Имеются признаки нарушения эвакуации, остатки съеденной пищи

Fig. 1. The duodenum is narrowed. There are signs of compression from outside, impaired evacuation and food remains

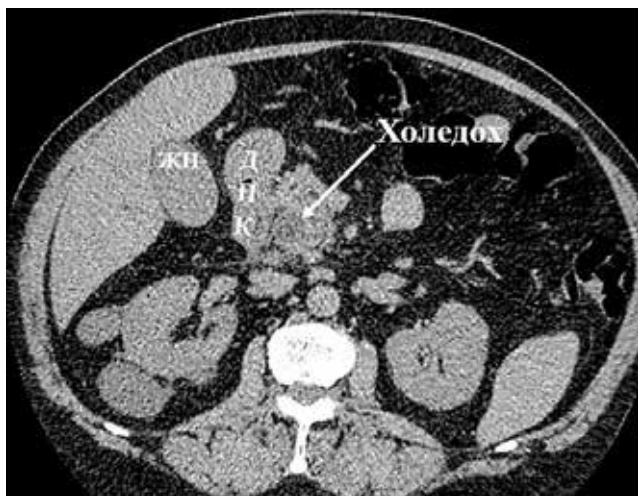


Рис. 2. Визуализируется увеличенный желчный пузырь, холедох расширен в интрапанкреатической части

Fig. 2. Gallbladder and common bile duct are dilated

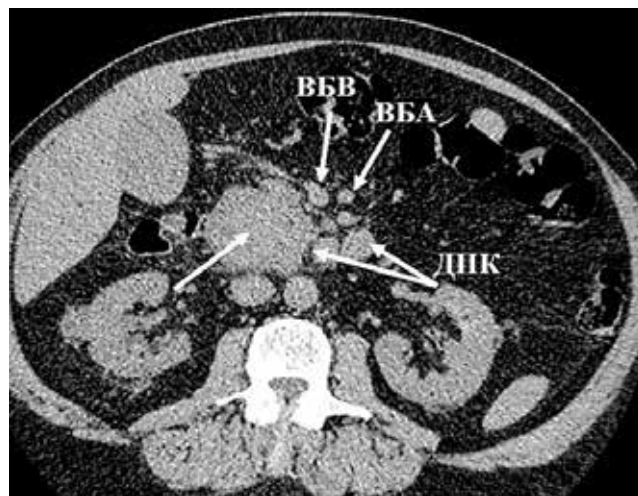


Рис. 3. Опухоль локализуется в крючковидном отростке поджелудочной железы. Верхняя брыжеечная вена и артерия интактны

Fig. 3. Tumor in the uncinate process of the pancreas without extension to SMA and SMV

графии грудной клетки инфильтративные и очаговые изменения в легких не выявлены. При ФГДС определялась эритематозная гастропатия, вторичные изменения в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки (ДПК), стеноз фатерова сосочка (рис. 1). По

креатодуоденальной зоны, на которой отмечены лимфаденопатия ворот печени, образование головки поджелудочной железы с вовлечение стенки ДПК до подслизистого слоя (рис. 4, 5).

С целью ликвидации желтухи 30.04.2014 г. пациенту выполнено хирургическое вмеша-

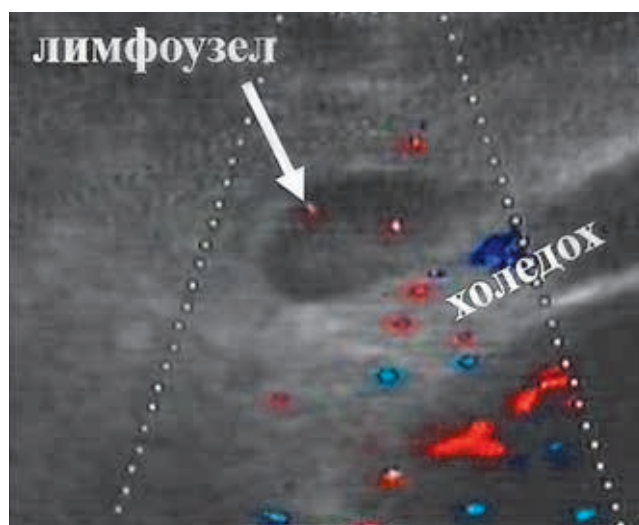


Рис. 4. Парапанкреатический лимфоузел 15×10 мм

Fig. 4. Pancreatic lymph node 15×10 mm

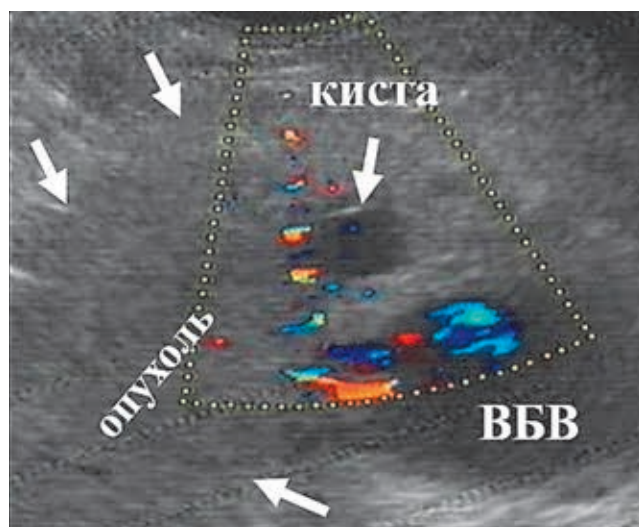


Рис. 5. Опухоль головки поджелудочной железы с мелкой кистой. Данных, свидетельствующих об инвазии верхней брыжеечной вены, нет.

ВБВ — верхняя брыжеечная вена

Fig. 5. Tumor in the head of the pancreas with cyst. There are no signs of SMV invasion

тельство в объеме лапаротомия, операция Монастырского (формирование холецистоэнтероанастомоза). Биопсия во время операции не выполнялась. Для дальнейшего лечения с диагнозом: «Опухоль головки поджелудочной железы» направлен в Городской клинический онкологический диспансер г. Санкт-Петербург (СПб ГБУЗ ГКОД). Госпитализирован в 9 х/о 28.05.2014 г., дополнительно выполнено: УЗИ брюшной полости: диффузно неоднородное образование головки поджелудочной железы диаметром около 4,0 см с кистозными включениями, данных, свидетельствующих о билиарной

гипертензии, нет, аэробилия. В желчном пузыре гиперэхогенные включения, в дне пузыря — анастомоз. Холедох не прослеживается. При ФГДС выявлен участок подслизистой инфильтрации залуковичного отдела ДПК, деформация и сужение вертикальной ветви ДПК, вероятно подрастание со сдавлением перипроцессом извне. Уровень онкомаркера СА 19-9 46,7 Е/мл. Учитывая наличие опухоли головки поджелудочной железы, механическую желтуху, субкомпенсированный стеноз ДПК, отсутствие признаков нерезектабельности опухоли, рекомендовано хирургическое лечение. Операция 16.06.14 г.: лапаротомия, разделение спаек, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, панкреатикоеюностомия, резекция брыжейки толстой кишки. Интраоперационно выявлено прорастание опухоли в брыжейку поперечного отдела толстой кишки в бессосудистой зоне, регионарная лимфаденопатия (лимфоузлы 12 и 13 группы плотноэластичной консистенции до 1,5 см), прорастание в ДПК.

Послеоперационный период осложнился панкреатической фистулой ISGPF «В» (Clavien-Dindo IIIa), нагноением послеоперационной раны. Выполнены чрескожные вмешательства, дренирующие зону несостоятельности панкреатикоеюноанастомоза. Панкреатический свищ закрылся, послеоперационная рана зажила частично через вторичные швы. Пациент выписан на 32-е сутки после операции.

Гистологическое заключение от 23.06.14 г. № 49005–052: анапластический рак головки поджелудочной железы с распространением на стенку ДПК до подслизистого слоя. В краях резекции без опухолевого роста. В 2 из 11 лимфоузлов метастазы анапластического рака. Фрагмент брыжейки толстой кишки с ростом анапластического рака. ИГХ исследования 1837/14 — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (CD20+, CD10-, пролиферативная активность (Ki-67) — 50%).

В дальнейшем пациент получил 5 циклов ПХТ (RCOP) с 09.2014–04.2015 г. В 2018 г. по данным ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ — полная ПЭТ-подтвержденная ремиссия. Общая и безрецидивная выживаемость составила 68 мес. Точная причина смерти не установлена.

Обсуждение

Важно дифференцировать первичную лимфому от аденокарциномы поджелудочной железы, поскольку ее лечение и прогноз значительно различаются. 5-летняя выживаемость

при аденокарциноме железы составляет 5%, в то время как выживаемость при ПЛПЖ 26–66% [13, 14]. Несомненно, правильно и своевременно поставленный морфологический диагноз определяет успех лечения. Но насколько часто постановка диагноза ПЛПЖ осуществляется уже по факту хирургического удаления опухоли поджелудочной железы, как, например, в приведенном выше клиническом наблюдении?

Практически все сообщения о хирургическом лечении первичных лимфом поджелудочной железы датируются до 2010 г., являются спорадическими и были сопряжены с отсутствием дооперационной морфологической диагностики опухоли [15]. Хирургическая резекция ПЛПЖ, как правило, сопряжена с техническими сложностями из-за большого размера опухоли и высокого риска послеоперационных осложнений, а химиотерапия является основным методом лечения [16].

В исследовании A. Ullah и соавт. [17] проанализированы демографические и клинические данные лечения 493 пациентов с ПЛПЖ в период с 2000 по 2018 г. с использованием базы данных (SEER) США. Хирургическая резекция опухоли выполнена 40 (8,1%) пациентам. Многофакторный анализ выявил негативные предикторы выживаемости: возраст >55 лет, распространенную стадию заболевания и отсутствие хирургического вмешательства. Хирургическое вмешательство в сочетании с химиотерапией были положительными факторами в прогнозе выживаемости.

В статье Нюо и соавт. [18], анализируются случаи лечения первичной и вторичной лимфомы ПЖ у 80 пациентов. Стоит обратить внимание, что у 23 (28,7%) пациентов также первоначально были выполнены резекционные хирургические вмешательства. Авторы обращают внимание, что вопрос о том, способствует ли операция увеличению выживаемости пациентов, всегда был спорным и обусловлен травматичностью операции, невозможность полного удаления лимфомы и множеством послеоперационных осложнений [19]. В некоторой литературе указывается, что для пациентов с первичной лимфомой поджелудочной железы, которая не может быть диагностирована до операции, возможно проведение операции для четкой диагностики и снижения опухолевой нагрузки. При растущем уровне безопасности операций на поджелудочной железе, некоторые пациен-

ты получают пользу от резекции. В данном исследовании корреляция между проведением операции и прогнозом у пациентов с ПЛПЖ была незначительной [18].

Таким образом, случаи хирургического удаления первичных лимфом поджелудочной железы были и, вероятнее всего, будут встречаться, что обусловлено сложностью предоперационной диагностики.

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ для диагностики опухолей поджелудочной железы используются следующие методы: УЗИ, КТ, МРТ, ЭГДС, ЭУС + ТИБ (эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной трепан-биопсией), ПЭТ (позитронная эмиссионная томография), ПЦБ (пункционная трепан-биопсия под УЗИ/КТ-контролем), ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография), ангиография, ЧЧХГ (чрескожная чреспеченочная холангиография) и ХС (холангиоскопия), лапароскопия. Отсутствие специфичных рентгенологических признаков ПЛПЖ обуславливает сложность в установке точного диагноза при опухолях поджелудочной железы. Однако существует ряд особенностей КТ семиотики, характерные для поражения лимфомой поджелудочной железы:

- опухоль головки ПЖ больших размеров (6 см и более), как правило, с четкими границами (особенно после контрастного усиления), без существенного расширения главного панкреатического протока и инвазии в сосуды;
- низкая плотность опухоли в сочетании с умеренным накоплением контрастного вещества;
- увеличенные лимфатические узлы ниже уровня почечных вен;
- инвазивный рост опухоли с распространением на забрюшинное пространство или органы верхнего этажа брюшной полости;
- отсутствие признаков распада (некроза) опухоли и кальцификации (для нелеченых лимфом).

Точный диагноз ПЛПЖ зависит от использования высокочувствительного, специфичного и минимально инвазивного метода взятия образцов тканей опухоли. Выполнение чрескожной биопсии под КТ- или УЗ-контролем сопряжено с риском осложнений и зависит от размеров опухоли, наличием безопасного доступа на пути трепан-иглы [20].

Сочетание КТ/МРТ с эндоскопическим ультразвуковым исследованием (ЭУС) и ТИБ

значительно улучшило диагностический подход к опухолям поджелудочной железы.

Некоторые ЭУС-признаки, такие как большой размер опухоли, гетерогенность структуры, отсутствие сосудистой инвазии, несмотря на размер опухоли, отсутствие расширения протока поджелудочной железы и наличие злокачественной перипанкреатической аденопатии, больше указывают на ПЛПЖ, чем на аденокарциному [21].

Несмотря на то, что ЭУС является оператор-зависимым методом, он более чувствителен, чем КТ или МРТ, для выявления подозрительных поражений поджелудочной железы или поражений размером менее 2 см [16, 22]. Чувствительность ЭУС+ТИБ составляет 95%, а специфичность 100% [23]. Это предпочтительный метод забора ткани опухоли поджелудочной железы, особенно когда результаты биопсии, полученные другими методами, отрицательны или неоднозначны в отношении злокачественного новообразования [24].

Лабораторные биохимические маркеры могут помочь заподозрить диагноз ПЛПЖ. Маркер СА 19–9 обычно повышен у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, но он редко повышается у пациентов с ПЛПЖ [25, 26]. Известно, что уровни ЛДГ

и β_2 -микроглобулина повышены при лимфо-пролиферативных заболеваниях, но они не обязательно могут быть повышены при ПЛПЖ [27]. Тем не менее более высокие уровни β_2 -микроглобулина и ЛДГ связаны с худшим прогнозом при ПЛПЖ [28].

Таким образом, при опухолях поджелудочной железы следует выполнять предоперационную биопсию, особенно в случаях локализации опухоли в головке железы или при сомнительных лабораторно-инструментальных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная лимфома поджелудочной железы встречается редко. Наибольшие сложности заключаются в дифференциальной диагностике с аденокарциномой поджелудочной железы. Клинические симптомы и лабораторно-инструментальные признаки при ПЛПЖ не являются строго патогномичными. При подозрении на ПЛПЖ диагноз может быть установлен только при морфологическом исследовании биоптата или операционного материала. Пункционная биопсия опухоли ПЖ является обязательным методом исследования при подозрении на ПЛПЖ. ЭУС-ТИБ метод выбора для морфологической верификации опухолей поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Armitage J. et al. *Lymphomas*. W.B. Saunders Company, 1988. 1st ed. P. 439–449.
2. Sutcliffe S., Gospodarowicz M. Localized extranodal lymphomas // *Haematological Oncology. Medical Reviews*. Cambridge, 1992. P. 189–222.
3. Behrns K.E., Sarr M.G., Strickler J.G. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? // *Pancreas*. 1994. Vol. 9, No. 5. P. 662–667.
4. Gress F., Gottlieb K., Sherman S. et al. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 459–464.
5. Nayer H., Weir E.G., Sheth S., Ali S.Z. Primary pancreatic lymphomas; a cytopathologic analysis of a rare malignancy // *Cancer*. 2004. Vol. 102, No. 5. P. 315–321.
6. Huo Y.J., Zhang M.C., Shi Q., Qin W., Shi Z.Y., Wang L., Cheng S., Xu P.P., Zhao W.L. Clinical characteristics and prognosis of primary and secondary diffuse large B-cell lymphoma of the pancreas // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2023. Vol. 44, No. 1. P. 55–61. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253–2727.2023.01.010.
7. Mishra M.V., Keith S.W., Shen X. et al. Primary pancreatic lymphoma: a population-based analysis using the SEER program // *Am.J.Clin. Oncol.* 2013. Vol. 36, No. 1. P. 38–43. doi: 10.1097/COC.0b013e3182354bbb.
8. Li Z., Zhang S., Vasdani N. et al. Clues for diagnosing primary pancreatic lymphoma // *Case Rep. Gastroenterol.* 2012. Vol. 6. P. 438–445.
9. Saif M.W. Primary pancreatic lymphomas // *JOP*. 2006. Vol. 7. P. 262–273.
10. Dawson I.M., Cornes J.S., Morson B.C. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis // *Br.J.Surg.* 1961. Vol. 49. P. 80–89.
11. Merkle E.M., Bender G.N., Brambs H.J. Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects // *AJR.Am.J. Roentgenol.* 2000. Vol. 174. P. 671–675.
12. Lamrani F.Z., Amri F., Koulali H. et al. Primary pancreatic lymphoma: Report of 4 cases with literature review // *Radiol. Case Rep.* 2023 Oct 21. Vol. 19, No. 1. P. 70–77. doi: 10.1016/j.radcr.2023.09.067.

13. Alzerwi N.A. Primary pancreatic lymphoma masquerading as carcinoma // *Case Rep. Oncol. Med.* 2020. Vol. 2020. P. 5160545.
14. Dunphy L., Abbas S.H., Al Shoek I., Al-Salti W. Primary pancreatic lymphoma: a rare clinical entity // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13. P. 0.
15. Koniaris L.G., Lillemoe K.D., Yeo C.J. et al. Is there a role for surgical resection in the treatment of early-stage pancreatic lymphoma? // *J.Am.Coll Surg.* 2000. Vol. 190. P. 319–330.
16. Muller M.F., Meyenberger C., Bertschinger P. et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging // *Radiology.* 1994. Vol. 190. P. 745–751.
17. Ullah A., Lee K.T., Malham K. et al. Pancreatic Diffuse Large B-cell Lymphoma in the US Population // *Cureus.* 2023 Jun 2. Vol. 15, No. 6. e39862. doi: 10.7759/cureus.39862.
18. Huo Y.J., Zhang M.C., Shi Q. et al. Clinical characteristics and prognosis of primary and secondary diffuse large B-cell lymphoma of the pancreas // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023. Jan 14. Vol. 44, No. 1. P. 55–61. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.010.
19. Dunphy L., Abbas S.H., Al Shoek I. et al. Primary Pancreatic lymphoma: a rare clinical entity[J] // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13, No. 1. e231292. doi: 10.1136/bcr-2019-231292.
20. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак поджелудочной железы» 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355>.
21. Zhu N-X., Wang X-Y., Tong T. et al. Primary pancreatic lymphoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022. Vol. 21, No. 1. P. 99–102. doi: 10.1016/j.hbpd.2021.05.001.
22. Bronstein Y.L., Loyer E.M., Kaur H. et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT // *AJR Am.J.Roentgenol.* 2004. Vol. 182. P. 619–623.
23. Eloubeidi M.A., Jhala D., Chhieng D.C. et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma // *Cancer.* 2003. Vol. 99. P. 285–292.
24. Anand D., Lall C., Bhosale P. et al. Current update on primary pancreatic lymphoma // *Abdom. Radiol. (NY).* 2016. Vol. 41, No. 2. P. 347–355. doi: 10.1007/s00261-015-0620-8.
25. Berger A.C., Garcia Jr.M., Hoffman J.P. et al. Postresection CA 19–9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704 // *JCO.* 2008. Vol. 26, No. 36. P. 918–5922. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6288.
26. Lin H. Primary pancreatic lymphoma: report of six cases // *WJG.* 2006. Vol. 12, No. 31. P. 5064. doi: 10.3748/wjg.v12.i31.5064.
27. Du X., Zhao Y., Zhang T., Liao Q., Dai M., Liu Z. et al. Primary pancreatic lymphoma: a clinical quandary of diagnosis and treatment // *Pancreas.* 2011. Vol. 40, No. 1. P. 30–36. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181e6e3e5.
28. Yu L., Chen Y., Xing L. Primary pancreatic lymphoma: two case reports and a literature review // *OTT.* 201. Vol. 10. P. 1687–1694. doi: 10.2147/OTT.S121521.

Сведения об авторе:

Диникин Михаил Сергеевич — онколог-хирург отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 4 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: dinikin20@mail.ru.

Information about the author:

Dinikin Mikhail Sergeyevich — surgeon-oncologist abdominal oncology department No. 4, City clinical oncology dispensary; 198255, Saint Petersburg, Veteranov Ave, 56, Russia; e-mail: dinikin20@mail.ru.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 15.11.2023.

УДК 616.24-002.5+615.23

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-63-73>**ТИПИЧНЫЕ МЕТАСТАЗЫ, НЕТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ И МОРФОЛОГИЯ**^{1,2}Н.П.Беляк*, ^{1,2}А.В.Андросова¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия**АННОТАЦИЯ**

Дифференцировка опухолей является центральным аспектом гистопатологической классификации солидных злокачественных новообразований и тесно связана с биологическим поведением опухоли (известно, что низкодифференцированная/дифференцированная опухоль более агрессивна, чем дифференцированная). Механизмы, с помощью которых нарушаются процессы дифференцировки опухолевых клеток, плохо изучены, но патоморфологи и молекулярные биологи ввели концепцию дедифференцировки для объяснения фенотипических изменений, происходящих в солидных опухолях. В настоящей публикации обсуждается случай выявления дедифференцированного рака, где даже с помощью молекулярного тестирования опухолевого образца до конца не получилось однозначно определить первоисточник процесса, что повлекло за собой трудности выбора лечебной тактики. Основной вопрос, который был поставлен в клиническом случае: должно ли лечение основываться на молекулярных маркерах, выявленных в опухоли, или его следует проводить согласно рекомендациям по лечению опухолей невыявленной первичной локализации с помощью эмпирически выбранной химиотерапии?

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дедифференцированный гепатоцеллюлярный рак, коэкспрессия рецепторов к соматостатину, опухоль невыявленной первичной локализации

*Для корреспонденции: Беляк Наталья Петровна: e-mail: drnpb@mail.ru.

Для цитирования: Беляк Н.П., Андросова А.В. Типичные метастазы, нетипичное течение и морфология // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 63–73. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-63-73>.

© Н.П.Беляк, А.В.Андросова, 2023 г.

TYPICAL METASTASES, ATYPICAL COURSE OF THE DISEASE AND MORPHOLOGY^{1,2}N.P.Belyak*, ^{1,2}A.V.Androsova¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia**ABSTRACT**

The process of tumor differentiation is a central aspect of the histopathological classification of solid malignancies and is closely related to the biological behavior of the tumor (poorly differentiated tumors/dedifferentiated tumors are known to be more aggressive than more differentiated tumors). The mechanisms by which tumor cell differentiation is disrupted are poorly understood, but pathologists and molecular tumor biologists have introduced the concept of dedifferentiation to explain the phenotypic changes that occur in solid tumors. In this review, we discuss a case of detection of dedifferentiated cancer, where even with the help of molecular testing of a tumor sample, we were not completely able to unambiguously determine the original source of the process, which entailed difficulties in choosing treatment tactics. And the main question that we asked ourselves during the treatment process: should treatment be based on molecular markers identified in the tumor, or should treatment be carried out according to the recommendations for the treatment of tumors of an undetected primary location with empirically selected chemotherapy?

KEYWORDS: dedifferentiated hepatocellular cancer, co-expression of somatostatin receptors, tumor of unknown primary location

*For correspondence: Belyak Natalia P., e-mail: drnpb@mail.ru.

For citation: Belyak N.P., Androsova A.V. Typical metastases, atypical course of the disease and morphology // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 63–73. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-63-73>.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференцировка опухолей является центральным аспектом гистопатологической классификации солидных злокачественных новообразований и тесно связана с биологическим поведением опухоли (известно, что низкодифференцированная/дифференцированная опухоль более агрессивна, чем дифференцированная). Механизмы, с помощью которых нарушаются процессы дифференцировки опухолевых клеток, плохо изучены, но патоморфологи и молекулярные биологи ввели концепцию дедифференцировки для объяснения фенотипических изменений, происходящих в солидных опухолях. Дедифференцированные опухоли — это редкая клиническая ситуация в онкологии, но всегда трудная для практикующего специалиста, так как теряется набор морфологических признаков, позволяющих отличить клетки по органопринадлежности, что крайне затрудняет осуществлять персонализацию лекарственной терапии на основе имеющихся клинко-морфологических данных.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка И., 50 лет, впервые в марте 2019 г. предъявила жалобы на умеренную

циональную лабильность, осиплость голоса, дискомфорт в левом бедре.

С конца марта 2019 г. — нарастание проявлений диспепсии (тошнота, рвота, жидкий частый стул). 03.2019 г. экстренная госпитализация в дежурный стационар города в связи с неукротимой рвотой. В ходе госпитализации комплексно дообследована.

Первичное обследование

При УЗИ органов брюшной полости от 03.2019 г. выявлены множественные гипоехогенные образования в печени до 25 мм.

Фиброколоноскопия от 01.04.19 г.: катаральный левосторонний колит.

ФГДС от 01.04.19 г.: варикозное расширение вен пищевода 1 степени.

МРТ ОМТ от 03.04.2019: в шейке левой бедренной кости образование 2,1×4,2 мм неправильной формы.

КТ ОГК, ОБП от 09.04.2019 г.: печень увеличена, в сегментах гиподенсивные очаги с неровными контурами 44×41 мм. Значительное увеличение селезенки до 64×164×146 мм, у нижнего края гиподенсное включение 26×25 мм. В воротах печени ЛУ 13 мм, селезеночный узел 11 мм. В теле позвонка LII очаг остеосклероза 5 мм.

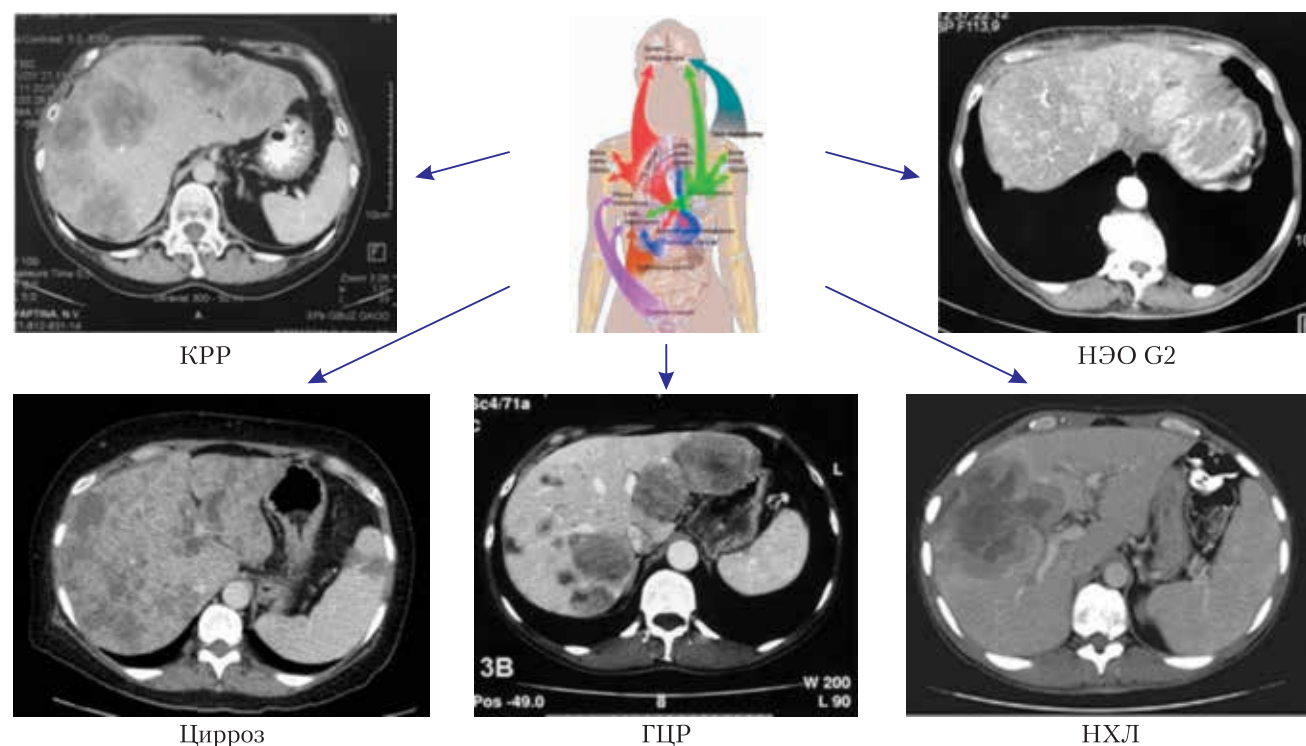


Рис. 1. Дифференциальный диагноз метастатического/первичного поражения печени

Fig. 1. Differential diagnosis of metastatic/primary liver disease

общую слабость, тошноту, боль в правом подреберье, нерегулярный стул, чередование жидкого стула и запора, чувство тревоги, эмо-

Учитывая выявленные метастазы в печень из неясного первичного очага, проводилась дифференциальная диагностика между коло-

ректальным раком, гепатоцеллюлярным раком, раком желчных протоков, раком желудка, раком молочной железы, нейроэндокринной опухолью и т.д.

Проведено изучение онкомаркеров в крови: СА 19.9 — 10,55 ед./мл, АФП — 3,44 МЕ/мл, хромогранин А — 57,17 нг/мл, серотонин — 34,1 нг/мл, HBsAg, HCVотр. В биохимическом анализе крови: СРБ — 24,70 мг/л, АСТ — 48,8 ед./л, щелочная фосфатаза — 309 ед./л, ГГТП — 306 ед./л, остальные показатели в пределах нормальных значений.

23.04.2019 г. выполнено ПЭТ-КТ всего тела с ¹⁸F-ФДГ: метаболически активные билобарные образования печени SUVmax=13. Метаболически активное образование в шейке левой бедренной кости с деструкцией SUVmax=7.

В мае выполнена трепан-биопсия образования печени.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) от 21.05.2019 г. показало экспрессию СК-Rap, фокально позитивную реакцию на СК7, СК19, слабо — синаптофизин, рецепторы к соматостатину 5-го типа в 70% клеток, экспрессия III класса β-тубулина была выявлена в 10% опухолевых клеток, слабая экспрессия α₁-антитрипсин, bcl10. Негативная реакция на хромогранин А, NSE, рецепторы к соматостатину 5-го типа.

докринной дифференцировкой без органоспецифических признаков. В первую очередь можно предположить дедифференцирован-

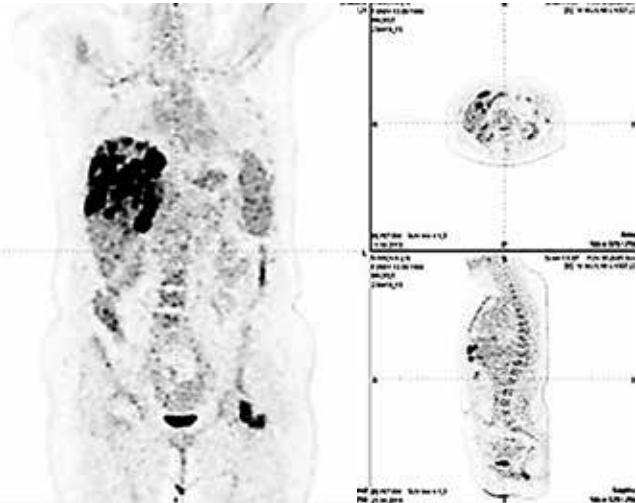


Рис. 2. Результат ПЭТ-КТ всего тела с ¹⁸F-ФДГ
Fig. 2. Result of whole body PET-CT with ¹⁸F-FDG

ный гепатоцеллюлярный рак с ко-экспрессией рецепторов к соматостатину 5-го типа.

При последующем обследовании клинических данных, свидетельствующих о гепатоцеллюлярном раке, не получено: отсутствует крупный очаг в печени, нет данных об инфекционных гепатитах (HBV/HCV отр), циррозе, в анамнезе нет указаний на злоупотребле-

ИГХ № 26948 от 21.05.19 г.

+

СК-Rap, фокально на СК7, СК19, слабо — синаптофизин, рецепторы к ST-5 — 70% клеток
III-класс β-тубулина — 10% клеток
альфа1-антитрипсин, слабо — bcl10

—

Хромогранин А, NSE
рецепторы к ST-2
CD56
Gata3, cdx2, CK20, CD34, p63, TTF1,
эстрогеновые рецепторы,
прогестероновые рецепторы,
Rax8,
гепатоцитарный антиген, s100,
melan A
PD-L1
HER2/neu (1+)

Индекс Ki-67 — 25%

Заключение: иммунофенотип и гистоструктура соответствует дедифференцированной аденокарциноме с нейроэндокринной дифференцировкой без органоспецифических признаков. В первую очередь можно предположить дедифференцированный гепатоцеллюлярный рак с ко-экспрессией рецепторов к соматостатину 5 типа

Лабораторные исследования

• СА 19.9 — 10.55 Ед./мл
• АФП — 3.44 МЕ/мл
• Хромогранин А — 57,17 нг/мл
• Серотонин — 34.1 нг/мл
• HBsAg, HCV отр

This is a small, cropped PET-CT scan image showing a single axial slice of the upper abdomen. It highlights a dark, metabolically active lesion in the liver, consistent with the findings in Figure 2.

Клинико-биохимическое исследование

Показатель	Результат	Единица измерения	Нормальный диапазон
Общий белок	63.49	г/л	(63.00 - 83.00)
Холестерин	82	ммоль/л	(3.8 - 6.5)
Среднечастотный белок (СРБ)	34.70	мг/л	(0.00 - 1.00)
Глюкоза	4.73	ммоль/л	(3.90 - 5.00)
Витамин В12	19.70	пг/мл	(1.00 - 21.00)
АЛТ	17.3	Ед/л	(0.0 - 34.0)
АСТ	48.8	Ед/л	(0.0 - 37.0)
Щелочная фосфатаза	309	Ед/л	(30 - 120)
Гамма-глутамил-трансфераза	306.00	Ед/л	(10.00 - 58.00)
Лактатдегидрогеназа	327.9	Ед/л	(108.0 - 258.0)
Креатинин	3.38	ммоль/л	(0.25 - 2.45)

Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования опухоли и лабораторных анализов крови
Fig. 3. Results of immunohistochemical examination of the tumor and laboratory blood tests

тостатину второго типа, CD56, Gata3, cdx2, CK20, CD34, p63, TTF1, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, Rax8, гепатоцитарный антиген, s100, melan A, PD-L1, HER2/neu (1+). Индекс Ki-67 — 25%. На основании иммуногистохимического исследования было сформулировано заключение о дедифференцированной аденокарциноме с нейроэн-

доем, наследственные метаболические патологии. У пациентки нормальный уровень АФП крови, печеночные трансаминазы, не изменены показатели коагулограммы.

Таким образом, пациентке выставлен диагноз: метастазы аденокарциномы с нейроэндокринной дифференцировкой в печень, кости из невыявленного первичного очага.

Согласно рекомендациям, для лечения аденокарцином без выявленной первичной локализации был выбран режим системной химиотерапии на основе препарата платины «паклитаксел + карбоплатин». Лечение дополнено введением октреотид-депо (клинически нельзя исключить карциноидный синдром: диарея, эмоциональная лабильность, в 70% опухолевых клеток присутствовали рецепторы к соматостатину 5-го типа), введением золедроновой кислоты.

При контрольном обследовании после 2 циклов лечения по ПЭТ-КТ: сохраняются очаги в печени с $SUV_{max}=12$, отмечено появление очага в стенке гортани, появился выраженный асцит.

С целью уточнения диагноза 10.07.19 г. выполнена повторная прицельная биопсия печени под контролем УЗИ.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена позитивная реакция на СК-Рап, виментин, СК7, пролиферативная активность по индексу Ki-67 — 10%, остальные маркеры отрицательные. Диагноз не изменился: аденокарцинома без признаков органоспецифичности.

Проведен повторный мультидисциплинарный консилиум: по данным ИГХ наиболее вероятно имеет место дедифференцированный гепатоцеллюлярный рак с ко-экспрессией рецепторов к соматостатину 5-го типа (нейроэндокринная дифференцировка).

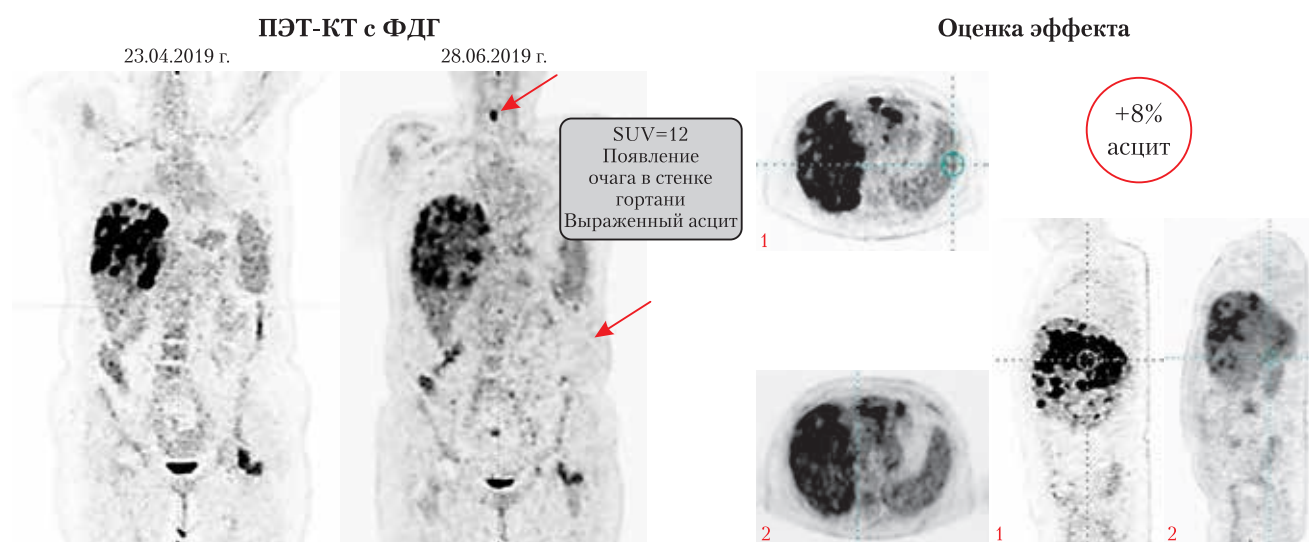


Рис. 4. Результат повторной ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ в динамике
Fig. 4. The result of repeated PET-CT of the whole body with ^{18}F -FDG in dynamics

При повторном обследовании: жалобы на общую выраженную слабость, вздутия живота, значительное его увеличение, нерегулярный стул (преобладание диареи), затрудненное самостоятельное передвижение в связи со слабостью в ногах и болями в поясничном отделе позвоночника, повышенную эмоциональную лабильность, осиплость голоса, гиперемии лица по утрам, одышку в покое, усиливающуюся в горизонтальном положении. Общее состояние ECOG 2–3. Проведено дренирование брюшной полости, эвакуация асцита (18 литров). Цитологическое исследование асцитической жидкости от 03.07.19 г.: единичные клетки аденокарциномы с дистрофическими изменениями. Выполнена ЭГС: образований в области гортани, глотки, грушевидных синусов не выявлено. Сохраняется парез голосовой связки слева, варикозное расширение вен пищевода 1 степени.

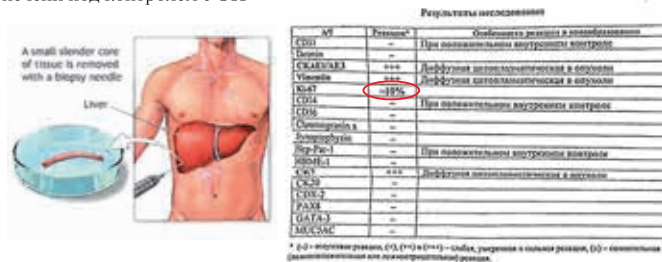
Учитывая морфологический характер опухоли, (не исключая популяцию нейроэндокринных клеток), изменение индекса Ki-67 — с 25% до 10% и наличие показаний к ингибиторам протеинтирозинкиназ в рекомендациях по лечению обоих нозологий (ГЦК и НЭО G2), прогрессирование заболевания на фоне ПХТ 1-й линии в режиме ТС, рекомендована 2-я линия терапии: Ленватиниб на фоне продолжения введения аналогов соматостатина (согласно ИГХ данным: экспрессия рецепторов к соматостатину 5-го типа в 70% клеток, клинические проявления карциноидного синдрома).

На фоне таргетной терапии при ПЭТ-КТ от 09.2019 г.: множественные очаги в печени $SUV_{max}=8,8–13$, отмечено появление метаболитических зон некроза в очагах, очаг в стенке гортани отсутствует. Терапия ленватинибом продолжена.

В ходе госпитализации

08.07.19 г. ЭГС: образований в области гортани, глотки, грушевидных синусов не выявлено. Охраняется парез голосовой связки слева. Выявлено варикозное расширение вен пищевода

10.07.19 г. повторная прицельная трепан-биопсия опухолевого очага печени под контролем УЗИ



Врачебный консилум
клинически и по данным ИГХ наиболее вероятно имеет место дифференцированный геноцеллюлярный рак с ко-экспрессией рецепторов к соматостатину 5 типа (нейроэндокринная дифференцировка).
Учитывая смешанный характер опухоли, изменение индекса Ki-67 — с 25% до 10% наличие позитивки к ингибиторам протеинитрозиназы в рекомендациях по лечению обоих нозологий, прогрессирование на фоне ПХТ 1 линии
Рекомендована 2 линия терапии: Левентиниб

2-я линия?

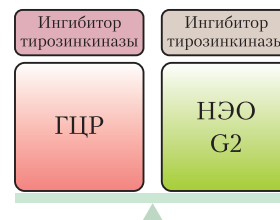


Рис. 5. Результаты повторного иммуногистохимического исследования опухоли
Fig. 5. Results of repeated immunohistochemical examination of the tumor

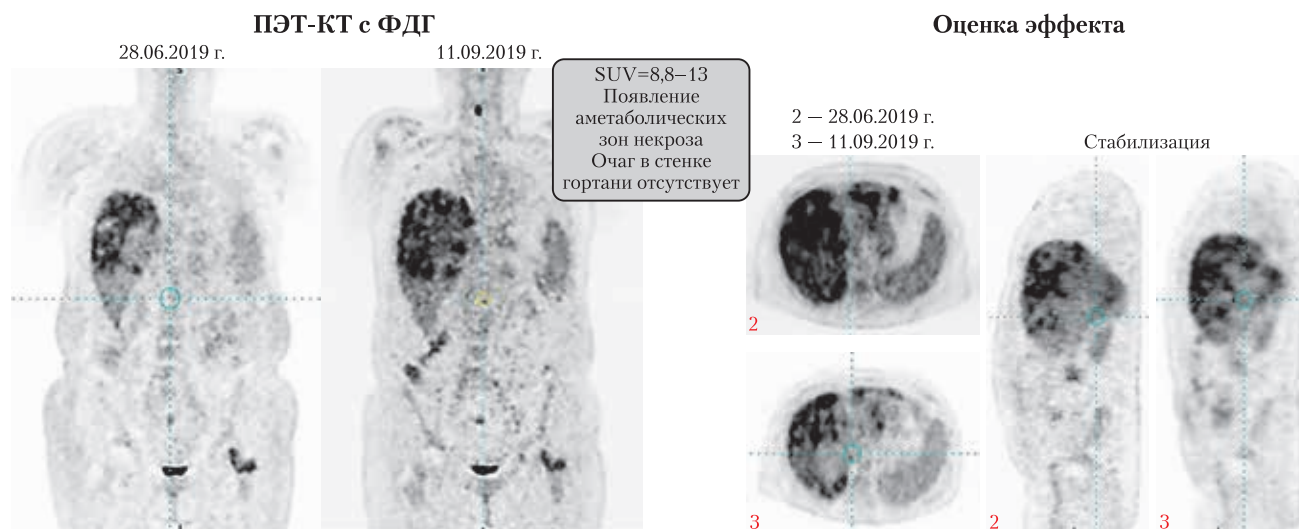


Рис. 6. Результат повторной ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ в динамике
Fig. 6. The result of repeated PET-CT of the whole body with ^{18}F -FDG in dynamics

Конечно, перед клиническим онкологом всегда встает вопрос: «А что я назначу дальше? На что мне ориентироваться в выборе следующей линии терапии?». Этот вопрос встал и перед нами, когда мы при следующей оценке динамики заболевания в ноябре 2019 г. выявили прогрессирование заболевания с развитием неконтролируемого асцита. Но, к сожалению, прогрессивное ухудшение функционального статуса пациента позволило нам назначить лишь симптоматическую терапию. Общая продолжительность жизни пациентки составила 7 месяцев.

Таким образом, резюмируя представленный клинический случай, можно с уверенностью сказать, что трудности морфологической диагностики заболевания всегда сопряжены с трудностями лечения, и нетипичная морфология опухоли зачастую является более трудным случаем в онкологии, чем нетипичная локализация метастатических очагов.

Согласно данным литературы СУР-синдром (опухоль без выявленного первичного очага) — это редкая клиническая ситуация, которая составляет 3–5% в структуре онкологической заболеваемости. Как правило, гистологически представлена высоко- и умеренно дифференцированной аденокарциномой — в 60% случаев, низкодифференцированным раком — 29%, недифференцированной опухолью — 5%, нейроэндокринной опухолью — в 1% случаев. 80% пациентов с опухолью без выявленной первичной локализации имеют плохой прогноз, медиана общей выживаемости таких пациентов составляет всего 6 месяцев. При аутопсии наиболее часто первичную опухоль находят: в легких (27–30%), поджелудочной железе (20–24%), почке/надпочечниках (8%), печени/желчных протоках (8%), кишке/генитальном тракте (7%), желудке (6%).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой глобальную проблему

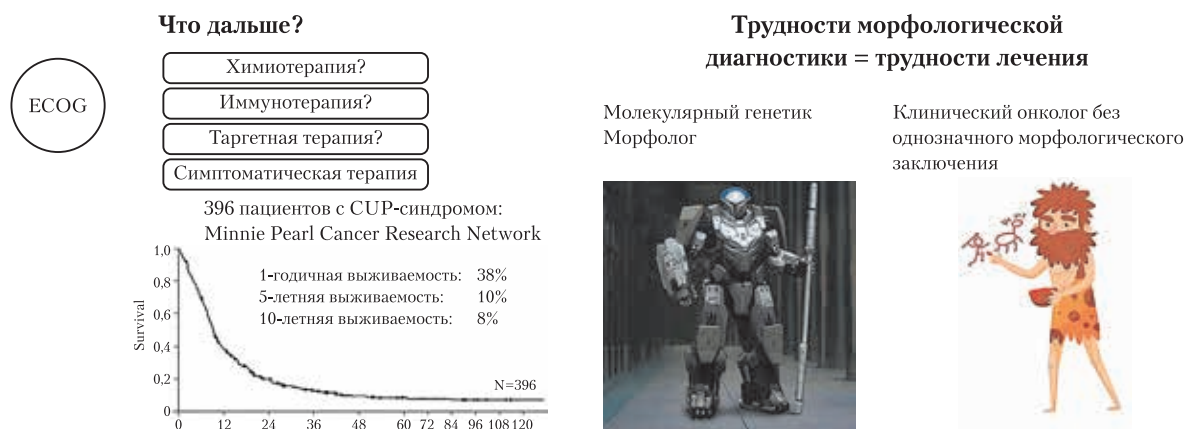


Рис. 7. Трудности выбора терапии в поздних линиях лечения и ожидаемая продолжительность жизни пациентов

Fig. 7. Difficulties in choosing therapy in late lines of treatment and life expectancy of patients

здравоохранения, поскольку является шестым по распространенности раком в мире и третьей по значимости причиной смертности от рака. Заболеваемость ГЦК демонстрирует широкие географические различия: в западных странах годовая заболеваемость составляет ≈ 3 на 100 тыс., а в некоторых частях Африки и Азии она возрастает до 15 на 100 тыс. [19].

Эта вариация точно отражает географическое распространение вирусного гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV), наиболее важных причин хронических заболеваний печени и ГЦК [20]. Для этого агрессивного заболевания было предложено несколько схем классификации; Наиболее распространенной системой была система Барселонской клиники рака печени (BCLC), которая характеризуется интеграцией факторов, связанных с заболеванием, а также факторов, связанных с пациентом (классификация Чайлд-Пью и оценка состояния работоспособности) в одной унифицированной системе. Схема классификации BCLC была принята во всем мире и оказала значительное влияние на многие национальные и международные рекомендации [21].

У многих пациентов с ГЦК имеется распространенное заболевание (BCLC C), которое не подходит для локально-регионарных методов лечения (таких как резекция, трансплантация, радиочастотная абляция или трансартериальная терапия) из-за тяжелого нарушения функции печени, внепеченочного распространения или плохого функционального статуса, связанного с циррозом печени. Такие пациенты могут быть кандидатами на паллиативную системную терапию.

Пероральное применение мультитирозинкиназных ингибиторов, является одним

из вариантов лечения ГЦК, продемонстрировавшим значительное преимущество в выживаемости по сравнению с поддерживающей терапией в контексте двух рандомизированных контролируемых исследований [22, 23]. В последние годы происходит постоянный и интенсивный поиск прогностических и прогностических факторов ответа и эффективности различных системных методов лечения ГЦК (включая мультикиназные ингибиторы), и был идентифицирован ряд молекулярных мишеней, открывающих новые возможности для потенциальных терапевтических возможностей. Такие молекулярные мишени включают изменения пути киназы MAP [24], изменения пути фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [25], а также изменения, связанные с рецептором соматостатина (SSTR).

В данной работе целесообразно привести обзор различных исследований, касающихся оценки экспрессии рецепторов соматостатина (SSTR) как потенциально нового прогностического и предиктивного биомаркера ГЦК, так как в рассматриваемом клиническом случае мы как раз столкнулись с ситуацией морфологической диагностики дедифференцированного гепатоцеллюлярного рака с ко-экспрессией рецепторов к соматостатину 5-го типа.

Рецепторы соматостатина могут быть идентифицированы в 41% случаев ГЦК. Эти рецепторы показали высокое сродство как к природному соматостатину, так и к октреотиду [1]. В цирротической печени и ГЦК экспрессируются все пять рецепторов соматостатина (SSTR) как на уровне белка, так и на уровне мРНК, но в нормальной печени все они (SSTR) отрицательны [2]. Более того, похоже, что все случаи ГЦК не демонстрируют сходные паттерны экспрессии SSTR. Уровень экспрес-

сии рецептора соматостатина 5-го типа (SSTR5) достигал 75%, а 2-го типа (SSTR2) — всего 41%, тогда как 4-й тип (SSTR4) отсутствовал. Не было корреляции между экспрессией рецепторов соматостатина (SSTR) и стадией опухоли или фоновым заболеванием печени [3]. В исследовании из Китая 2007 г. сообщалось о более высоких показателях экспрессии всех рецепторов соматостатина как при ГЦК, так и при циррозе печени, в том числе была выявлена высокая экспрессия рецептора 4-го типа (SSTR4). Уровни экспрессии рецепторов были заметно выше при ГЦК, чем при циррозе печени. Более того, наблюдалась сильная корреляция выявления всех типов рецепторов с уровнями АФП в сыворотке крови [4]. В исследовании 2013 г. была показана очень высокая экспрессия рецепторов соматостатина 1-го и 5-го типа, оцененная с помощью ИГХ соответственно в 76% и 51% образцов биопсии от 41 пациента с диагнозом ГЦК [5]. Напротив, другое исследование из Германии 2017 г. выявило очень низкие общие показатели (8–15%), слабую экспрессию рецепторов соматостатина в тканях пациентов с циррозом печени или ГЦК. Однако следует подчеркнуть, что все пациенты в этом исследовании, кроме двух, страдали заболеваниями, этиологически связанными с алкоголем [6].

Таким образом, доступная литература указывает на вариабельную экспрессию подтипов рецепторов соматостатина (SSTR) при ГЦК. Это может быть связано с отсутствием стандартизации методологии измерения уровня экспрессии SSTR, дифференциальной экспрессией SSTR на разных стадиях ГЦК или различиями в молекулярной биологии разных этиологических и патологических подтипов ГЦК. Тем не менее рецепторы соматостатинов экспрессируются клинически значимой частью ГЦК и, следовательно, могут быть потенциальными терапевтическими мишенями. Ряд доклинических и клинических исследований оценили потенциальную прогностическую ценность профилей экспрессии рецепторов соматостатинов при ГЦК. Например, в исследовании Li и соавт. (2012) были оценены образцы от 76 пациентов с операбельным ГЦК. Было обнаружено, что снижение регуляции транскрипции SSTR приводит к потере механизма подавления опухоли, поэтому уровень экспрессии SSTR может определять более агрессивное течение заболевания и, следовательно, быть полезным прогностическим параметром при ГЦК [7].

В исследованиях также оценивалось прогностическое влияние экспрессии SSTR у пациентов с ГЦК, получавших аналоги соматостатина. В исследовании Liu и соавт. оценена экспрессия мРНК SSTR2 и SSTR5 у 99 пациентов с ранней стадией ГЦК, связанной с вирусом гепатита В (HBV), которых лечили октреотидом длительного действия после операции, у 47 пациентов была выявлена «высокая экспрессия» рецепторов, а у 52 пациентов — «низкая экспрессия». Частота рецидивов опухоли была значительно ниже в группе с высокой экспрессией по сравнению с группой с низкой экспрессией (64 против 83%; $p=0,033$). Кроме того, медиана безрецидивной выживаемости составила 6,6 года (95% ДИ 5,2–8,0) в группе с высокой экспрессией и 3,4 года (95% ДИ 2,5–4,3) в группе с низкой экспрессией. Однако консенсус относительно ценности экспрессии SSTR как прогностического биомаркера при ГЦК не был достигнут и требует дальнейшей оценки в проспективных исследованиях [8].

За последние два десятилетия был проведен ряд различных ретроспективных и проспективных исследований для оценки эффектов аналогов соматостатина, особенно октреотида, при распространенном ГЦК. Однако результаты в большинстве групп пациентов были разочаровывающими.

Например, Barbare и соавт. сообщили об исследовании III фазы, проведенном во Франции, по оценке эффективности октреотида длительного действия по сравнению с плацебо у 272 пациентов с ГЦК, которые не подходили для радикального лечения или у которых случился рецидив после потенциально излечивающего лечения. На момент окончательного анализа медиана ОВ составляла 6,53 месяца (95% ДИ 4,8–8,3) для октреотида против 7,03 мес (95% ДИ 5,43–8,53) для плацебо ($p=0,34$). В группе октреотида не было достигнуто объективных ответов, но у 33% пациентов была достигнута стабилизация заболевания в среднем на 5,5 месяцев (95% ДИ 1,1–9,9), хотя существенной разницы в ВБП по сравнению с плацебо не было. Таким образом, был сделан вывод, что, несмотря на благоприятный профиль безопасности, октреотид имел ограниченную эффективность у пациентов с распространенным ГЦК и не приводил к улучшению выживаемости. Однако в этом исследовании не было данных об экспрессии рецепторов соматостатинов при анализе выживаемости [9].

В Италии было проведено многоцентровое исследование II фазы по оценке комбинации сорафениба и октреотида при поздней стадии ГЦК (исследование So.LAR). В исследование были включены 50 пациентов с распространенным ГЦК и оценкой А или В по шкале Чайлд-Пью, которым назначали сорафениб по 800 мг/день в течение 28 дней с последующей неделей отдыха и октреотид длительного действия в дозе 40 мг каждые 28 дней. Из 50 пациентов 16 (34%) ранее не лечились, тогда как все остальные ранее получали местное и/или системное лечение. Было отмечено пять частичных ответов (10%), у 33 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания (66%) и у 12 пациентов прогрессирование заболевания (24%). Среднее время до прогрессирования составило 7,0 месяцев (95% ДИ 3,0–10,9 месяцев), а медиана ОВ составила 12 месяцев (95% ДИ 6,3–17,4 месяцев). Лечение хорошо переносилось; диарея (6%) и гипертония (4%) были наиболее частыми проявлениями токсичности 3-й степени [10].

Использование аналогов соматостатина при поздней стадии ГЦК оценивалось в метаанализе, проведенном Ji и соавт.: было проанализировано 11 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 802 пациента, и девять исследований были включены в метаанализ. Контрольной группой для исследований, включенных в анализ, была поддерживающая терапия в семи исследованиях и плацебо в четырех исследованиях. Объединенный анализ четырех исследований, проведенных в западных странах, не выявил существенных различий в показателях общей выживаемости через 6, 12 или 24 месяца между группой с применением октреотида и контрольной группой (6 месяцев, относительный риск (ОР) 1,27, 95% ДИ 0,96–1,67, $p=0,09$; 12 месяцев, ОР 1,69, 95% ДИ 0,74–3,87, $p=0,22$; 24 месяца, ОР 0,60, 95% ДИ 0,33–1,10, $p=0,10$). Хотя объединенный анализ пяти исследований, проведенных в Китае, показал значительное увеличение 6-месячной и 12-месячной выживаемости у пациентов, получавших октреотид, по сравнению с контрольной группой (6-месячная, ОР 1,78, 95% ДИ 1,25–2,52, $p=0,001$; 12 месяцев, ОР 4,59, 95% ДИ 1,99–10,59, $p=0,0003$). 24-месячная выживаемость также была выше в группе октреотида, но разница была незначительной (ОР 7,32, 95% ДИ 0,92–58,14, $p=0,06$) (Ji et al., 2011) [11]. Это говорит о том, что октреотид может про-

длить выживаемость у пациентов с распространенным ГЦК, хотя эффект, по-видимому, ограничивается незападными популяциями. Прогностическая роль экспрессии рецепторов соматостатина (SSTR) не исследовалась в этом метаанализе, поскольку о ней сообщалось только в одном исследовании (Dimitroulopoulos et al., 2007).

В нерандомизированном исследовании Jia и соавт. оценивалось, влияет ли комбинированная терапия после транскатетерной артериальной химиоэмболизации (TACE) нефракционированным гепарином (1250–2500 ЕД) и октреотидом на развитие внепеченочных заболеваний. Всего было включено 147 пациентов с диагнозом ГЦК, подходящих для TACE, которые прошли 2–4 процедуры TACE и находились под наблюдением в течение 1 года. Из них 84 получали комбинированное лечение гепарином и октреотидом, а 63 пациента получали только гепарин (контрольная группа). Они обнаружили значительное снижение частоты метастазирования опухоли у пациентов, получавших комбинированное лечение после TACE, без каких-либо значительных токсических или побочных эффектов; однако нерандомизированный характер этого исследования ограничивает выводы, которые можно сделать. И снова экспрессия рецепторов соматостатина (SSTR) не оценивалась [12].

В недавнем рандомизированном исследовании, проведенном в Китае, 71 пациенту с преимущественно вирусным ГЦК, BCLC стадий В и С был назначен либо транскатетерная артериальная химиоэмболизация TACE ($n=35$), либо TACE плюс целекоксиб плюс октреотид ($n=36$) и наблюдение в течение 3 лет. Медиана общей выживаемости в группе TACE+C+L, составляла 15,0 месяцев, была в два раза выше, чем в группе TACE (7,5 месяцев), а улучшение выживаемости было значительным как для стадии В, так и для стадии С BCLC. Столь же значимым было улучшение качества жизни в пользу октреотида. Постэмболизационный синдром также был значительно реже в группе октреотида [13].

Результаты комбинации октреотида и сорафениба были представлены в проспективном исследовании II фазы распространенного вирус-ассоциированного ГЦК (в основном ВГС), класса А или В по Чайлд–Пью; у 10% пациентов был достигнут частичный ответ, а у 66% наблюдалась стабилизация заболевания со средней выживаемостью 12 месяцев. Комбинация хорошо переносилась [14]. Еще

предстоит установить, дают ли аналоги соматостатина какие-либо преимущества в качестве дополнения к сорафенибу.

Исследование НЕСТОР, рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование с участием 120 пациентов, не выявило улучшения выживаемости при применении октреотида по сравнению с плацебо, при этом медиана выживаемости составила 4,7 и 5,3 месяца соответственно. Качество жизни также не пострадало. Однако у 52% участников группы лечения был алкогольный цирроз печени, а через 6 месяцев выживаемость составила только 40% [15].

Столь же отрицательными были результаты другого многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, но снова у 50% рандомизированных пациентов был алкогольный цирроз печени [16]. Недавно опубликованное исследование эверолимуса и пасиреотида с участием 26 пациентов (88% пациентов со стадией BCLC и >60% алкогольной этиологии цирроза) также дало отрицательные результаты со средней выживаемостью 6,7 месяцев. Тем не менее у 10 из 22 пациентов лучшим ответом была стабилизация заболевания [16].

Известны результаты другого исследования пациентов с ГЦК (все с вирусом гепатита В или С), получавших пасиреотид. 90% больных ранее получали терапию, 75% имели BCLC С стадию и 55% имели метастатическое заболевание. Стабилизация заболевания была достигнута у 9 пациентов (45%), а медиана выживаемости составила 9 месяцев [17].

Уровни октреотида в сыворотке также могут быть критическим параметром ответа на ГЦК. Как упоминалось ранее, октреотид

уменьшал пролиферацию только при концентрациях 10^{-8} моль/л, тогда как более низкие концентрации увеличивали пролиферацию, что делало уровень препарата в сыворотке важным параметром, по крайней мере, в клинических исследованиях [18].

Критическая оценка опубликованных исследований позволяет предположить потенциальные объяснения расхождений полученных результатов. Во-первых, улучшение выживаемости очевидно только у пациентов, которые живут достаточно долго, чтобы период лечения превышал 6 месяцев. Соматостатин не является «волшебным средством», и потенциальные молекулярные пути его действия требуют некоторого времени для получения объективных результатов. Во-вторых, имеет значение этиология заболевания. Практически во всех отрицательных западных исследованиях было выявлено большое количество алкогольных циррозов печени (от 25 до 60%), что отражает этиологический фон их популяции. Напротив, китайские исследования почти исключительно выявляли вирусный цирроз печени в соответствии с этиологией заболеваний печени в их популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что имеющихся данных о применении аналогов соматостатина для контроля заболевания при распространенном ГЦК недостаточно, чтобы сделать убедительные выводы, основанные на фактических данных, и дальнейшее изучение этого вопроса представляется ценным. Роль аналогов соматостатина в подгруппах ГЦК с высокой экспрессией рецепторов соматостатина (SSTR) требует изучения в проспективных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reubi J.C., Zimmermann A., Jonas S., Waser B., Neuhaus P., Läderach U., Wiedenmann B. Regulatory peptide receptors in human hepatocellular carcinomas // *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 766–774.
2. Reynaert H., Rombouts K., Vandermonde A., Urbain D., Kumar U., Bioulac-Sage P., Pinzani M., Rosenbaum J., Geerts A. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and in hepatocellular carcinoma // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 1180–1189.
3. Blaker M., Schmitz M., Gocht A., Burghardt S., Schulz M., Bröring D.C., Pace A., Greten H., de Weerth A. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in hepatocellular carcinomas // *J. Hepatol*. 2004. Vol. 41. P. 112–118.
4. Xie Y.M., Yan L.N., Wei B., Guo M.M., Tang C.W. Correlation of somatostatin receptor expression in human hepatocellular carcinoma tissue to serum alpha-fetoprotein concentration // *Ai Zheng*. 2007. Vol. 26. P. 688–692 (in Chinese).
5. Koc E.U., Ozgur T., Yerci O., Gurel S. Somatostatin receptor 1 (SSTR1) and somatostatin receptor 5 (SSTR5) expression in hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. 2013. Vol. 60. P. 1693–1697.
6. Kaemmerer D., Schindler R., Mußbach F., Dahmen U., Altendorf-Hofmann A., Dirsch O., Sängler J., Schulz S., Lupp A. Somatostatin and CXCR4 chemokine receptor expression in hepatocellular and cholangiocellular carcinomas: tumor capillaries as promising targets // *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17. P. 896.

7. Li S., Liu Y., Shen Z. Characterization of somatostatin receptor 2 and 5 expression in operable hepatocellular carcinomas // *Hepatogastroenterology*. 2012. Vol. 59. P. 2054–2058.
8. Liu Y., Jiang L., Mu Y. Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 are associated with better survival in operable hepatitis B-related hepatocellular carcinoma following octreotide long-acting release treatment // *Oncology Letters*. 2013. Vol. 6. P. 821–828.
9. Barbare J.C., Bouche O., Bonnetain F., Dahan L., Lombard-Bohas C., Faroux R., Raoul J.L., Cattani S., Lemoine A., Blanc J.F. et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study // *European Journal of Cancer*. 2009. Vol. 45. P. 1788–1797.
10. Prete S.D., Montella L., Caraglia M., Maiorino L., Cennamo G., Montesarchio V., Piai G., Febbraro A., Tarantino L., Capasso E. et al. Sorafenib plus octreotide is an effective and safe treatment in advanced hepatocellular carcinoma: multicenter phase II So.LAR. study // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2010. Vol. 66. P. 837–844.
11. Ji X.Q., Ruan X.J., Chen H., Chen G., Li S.Y., Yu B. Somatostatin analogues in advanced hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Medical Science Monitor*. 2011. Vol. 17. RA169–RA176.
12. Jia W., Feng K., Fan P., Fan G., Yang S., Zhang T., Wei Q., Qian L. Post-TACE combination therapy of heparin and octreotide results in decreased tumor metastasis in extrahepatic tumorigenesis // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2012. Vol. 62. P. 35–40.
13. Tong H., Wei B., Chen S., Xie Y.M., Zhang M.G., Zhang L.H., Huang Z.H., Tang C.W. Adjuvant celecoxib and lanreotide following transarterial chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized pilot study // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 48303–48312.
14. Prete S.D., Montella L., Caraglia M., Maiorino L., Cennamo G., Montesarchio V., Piai G., Febbraro A., Tarantino L., Capasso E., Palmieri G., Guarrasi R., Bianco M., Mamone R., Savastano C., Pisano A., Vincenzi B., Sabia A., D'Agostino A., Faiola V., Addeo R. Sorafenib plus octreotide is an effective and safe treatment in advanced hepatocellular carcinoma: multicenter phase II So.LAR study // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010. Vol. 66. P. 837–844.
15. Becker G., Allgaier H.P., Olschewski M., Zahringer A., Blum H.E.; HECTOR Study Group. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study // *Hepatology*. 2007. Vol. 45. P. 9–15.
16. Sanoff H.K., Kim R., Ivanova A., Alistar A., McRee A.J., O'Neil B.H. Everolimus and pasireotide for advanced and metastatic hepatocellular carcinoma // *Invest New Drugs*. 2015. Vol. 33. P. 505–509.
17. Feun L.G., Wangpaichitr M., Li Y.Y., Kwon D., Richman S.P., Hosein P.J., Savaraj N. Phase II trial of SOM230 (pasireotide LAR) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma // *J. Hepatocell Carcinoma*. 2018. Vol. 5. P. 9–15.
18. Tsagarakis N.J., Drygiannakis I., Batistakis A.G., Kolios G., Kouroumalis E.A. Octreotide induces caspase activation and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells // *World J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 17. P. 313–321.
19. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., Schwartz M., Chen P.J., Kudo M., Johnson P., Wagner S., Orsini L.S., Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study // *Liver Int*. 2015. Sep; Vol. 35, No. 9. P. 2155–2166. doi: 10.1111/liv.12818. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25752327; PMCID: PMC4691343.
20. Kim B.K., Han K.H., Ahn S.H. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection // *Oncology*. 2011. Vol. 81, Suppl. 1. P. 41–49.
21. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M. et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2018. Vol. 68. P. 723–750.
22. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med*. 2008. Jul. 24; Vol. 359(4). P. 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514.
23. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Oncol*. 2009. Jan; Vol. 10, No. 1. P. 25–34. doi: 10.1016/S1470–2045(08)70285–7. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.
24. Vilchez V., Turcios L., Marti F., Gedaly R. Targeting Wnt/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma treatment // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, No. 2. P. 823–832.
25. Chen X., Calvisi D.F. Hydrodynamic transfection for generation of novel mouse models for liver cancer research // *Am. J. Pathol*. 2014. Apr; Vol. 184, No. 4. P. 912–923. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.002. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480331; PMCID: PMC3969989.

Сведения об авторах:

Беляк Наталья Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: drnpb@mail.ru; SPIN 2937–4858; Author ID 778562; ORCID 0000–0003–0402–6067;

Андросова Александра Валерьевна — аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru; ORCID 0000–0001–7111–1507.

Information about the authors:

Belyak Natalia Petrovna — PhD Med, associate professor at Dept of Oncology, St. Petersburg State University; head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre; e-mail: drnpb@mail.ru; SPIN 2937–4858. Author ID 778562. ORCID 0000–0003–0402–6067;

Androsova Aleksandra Valerievna — post-graduate student, St. Petersburg State University; medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10, City Clinical Oncology Centre; ORCID 0000–0001–7111–1507.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 05.11.2023.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ДЕСМОИДНОЙ ОПУХОЛИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

¹Р.Э. Топузов*, ¹В.К. Балашов, ¹А.Н. Круглов, ¹О.Н. Кислицына, ¹А.Ж. Кукебаева, ^{1,2}Э.Э. Топузов

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Десмоидная опухоль (ДО) — редкая моноклональная соединительнотканная опухоль, возникающая из глубоких мягких тканей, характеризующаяся инвазивным ростом и склонностью к местным рецидивам и неспособная к метастазированию [1]. Целью представления данного клинического случая является оценка значимости своевременной диагностики, выбор индивидуально правильного метода лечения, тактики дальнейшего наблюдения, терапии. Для достижения поставленной цели был изучен ряд источников литературы, представлен клинический случай хирургического лечения десмоидной опухоли передней брюшной стенки в нашем медицинском учреждении (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург). Трудность случая заключалась в значительных размерах опухоли индолентного характера, нечувствительной к системной терапии, у молодого человека, в связи с чем решение о хирургической тактике лечения также было неоднозначно. В каждом клиническом случае стоит индивидуально подходить к тактике лечения. При выборе наблюдательной тактики следует выполнять строгий амбулаторный мониторинг и регулярное дообследование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: десмоидные опухоли, хирургическое лечение десмоидных опухолей, тонкокишечный свищ, сетчатый эндопротез, динамическое наблюдение, резекция, мышечный лоскут, лечение отрицательным давлением

*Для корреспонденции: Топузов Рустем Эльдарович, e-mail: Rustem.Topuzov@szgmu.ru.

Для цитирования: Топузов Р.Э., Балашов В.К., Круглов А.Н., Кислицына О.Н., Кукебаева А.Ж., Топузов Э.Э. Хирургическое лечение местно-распространенной десмоидной опухоли передней брюшной стенки // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 74–79. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-74-79>.

© Р.Э. Топузов, В.К. Балашов, А.Н. Круглов, О.Н. Кислицына, А.Ж. Кукебаева, 2023 г.

SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED DESMOID TUMOR OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

¹R.E. Topuzov*, ¹V.K. Balashov, ¹A.N. Kruglov, ¹O.N. Kislitsyna, ¹A.Zh. Kukebaeva, ^{1,2}E.E. Topuzov

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

ANNOTATION

Desmoid tumor (DO) is a rare monoclonal connective tissue tumor arising from deep soft tissues, characterized by invasive growth and a tendency to local relapses and incapable of metastasis [1].

The purpose of presenting this clinical case is to assess the significance of timely diagnosis, the choice of an individually correct treatment method, tactics of further observation, therapy.

To achieve this goal, a number of literature sources were studied, a clinical case of surgical treatment of a desmoid tumor of the anterior abdominal wall was presented in our medical institution (Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg).

The difficulty of the case was the significant size of the indolent tumor, insensitive to systemic therapy, in a young man, and therefore the decision on surgical treatment tactics was also ambiguous. In each clinical case, it is worth taking an individual approach to treatment tactics. When choosing observational tactics, strict outpatient monitoring and regular follow-up should be performed.

KEYWORDS: desmoid tumors, surgical treatment of desmoid tumors, small intestinal fistula, mesh endoprosthesis, dynamic observation, resection, muscle flap, negative pressure treatment

*For correspondence: Topuzov Rustem Eldarovich, e-mail: Rustem.Topuzov@szgmu.ru.

For citation: Topuzov R.E., Balashov V.K., Kruglov A.N., Kislitsyna O.N., Kukebaeva A.Zh., Topuzov E.E. Surgical treatment of locally advanced desmoid tumor of the anterior abdominal wall // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 74–79. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-74-79>.

ВВЕДЕНИЕ

Десмоидные опухоли — одни из наиболее редких соединительнотканых опухолей. Встречаются исключительно редко: 5–6 случаев на 1 млн популяции [2]. Традиционно лечение десмоидной опухоли хирургическое и заключается в широком иссечении опухоли в пределах здоровых тканей, с отступом не менее 1 см [3]. Также в качестве вспомогательных методов лечения применяются лучевая терапия [4, 5], химиотерапия [6, 7], гормонотерапия [8, 9], а также таргетная терапия [10, 11]. Десмоидные опухоли делятся по локализации на благоприятные (брюшная стенка, брюшная полость, молочная железа, нижние конечности) и неблагоприятные (грудь, голова и шея, верхняя конечность) [12]. Так, при неблагоприятной локализации возможна тактика активного наблюдения, которая предусматривает хирургическое лечение только при прогрессии заболевания [12, 13]. Напротив, к большим резектабельным благоприятно расположенным опухолям с риском прорастания в близлежащие структуры такая тактика мало применима, и в этом случае в первую очередь должна рассматриваться возможность хирургического лечения (как правило, после неoadъювантной лучевой терапии).

Клинический случай

Пациент Ч., 22 года, обратился в клинику госпитальной хирургии им. В.А.Оппеля СЗГМУ им. И.И.Мечникова в сентябре 2019 г. в плановом порядке. Ранее наблюдался и лечился в другом учреждении. На момент обращения жалобы на наличие пальпируемого плотного образования в мышцах правой подвздошной области, отек правого яичка.

Из анамнеза: опухоль выявлена в феврале 2017 г. Диагноз подтвержден гистологически, в том числе с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ). Дистанционная лучевая терапия 02–03.2017 г., 05–06.2017 г. Частичный регресс. Наблюдение. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 04.03.2019 г. был отмечен рост опухоли. Начата химиотера-

пия (метотрексан + винорельбин). Через 3 месяца после начала химиотерапии проведено контрольное обследование, МРТ от 13.06.2019 г. без динамики по сравнению с 04.03.2019 г. Для дальнейшего лечения обратился в клинику госпитальной хирургии им. В.А.Оппеля. МРТ от 11.09.2019 г.: в мышцах правой подвздошной области наблюдается опухоль 160×94×48 мм с инвазией в паховый канал и слепую кишку. Интимно прилежит к подвздошным сосудам. Отек правого яичка. 08.09.2019 г. проведены лапароскопически-ассистированная полнослойная резекция мышц правой подвздошной области, удаление паховой связки, en-block-резекция илеоцекального угла, правосторонняя орхэктомия, пластика сетчатым эндопротезом (рис. 1). В ходе операции была выполнена оригинальная реконструкция паховой связки лоскутом из прямой мышцы живота и ее влагалища, ротируемым относительно лобкового бугра и подшитым к оси подвздошной кости (рис. 2). Таким образом, данный лоскут восполнял удаленный

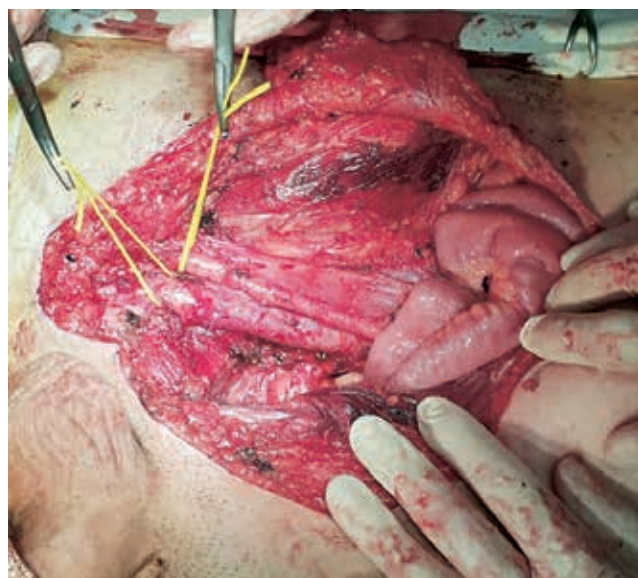


Рис. 1. Интраоперационная картина

Fig. 1. Intraoperative picture

подвздошно-лонный тракт, защищая наружные подвздошные сосуды и служа опорой как для сетчатого эндопротеза, так и для кожи при реконструкции (рис. 3).

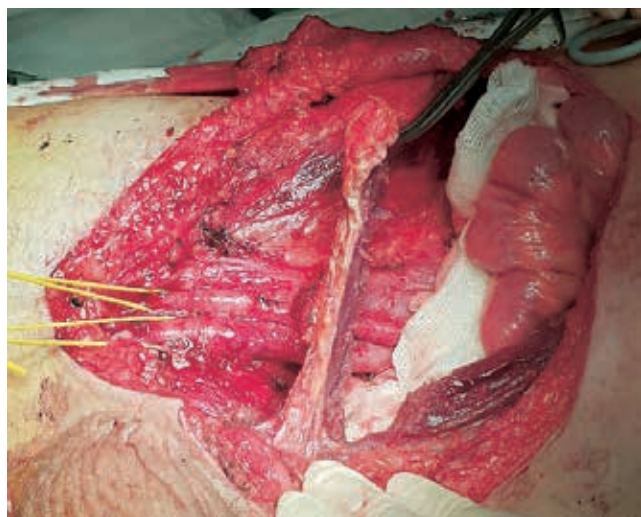


Рис. 2. Реконструкция паховой связки
Fig. 2. Reconstruction of the inguinal ligament

Гистологическое заключение: макроскопически: Конгломерат опухоли с кишкой и яичком, 15×9×6 см. Кишка 9×4×4 см, яичко 13×5×4 см. Опухолевое образование пестрого цвета, преимущественно буровато-желтого, с кровоиз-



Рис. 3. Установка сетчатого эндопротеза
Fig. 3. Installation of a mesh endoprosthesis

лияниями, плотноватой консистенции. На разрезе ткань белого цвета, волокнистой структуры, без четких границ, врастает в кишку. Опухоль прорастает мышечный слой, жировую клетчатку и врастает в семенной канатик. Сероза яичка блестящая, с инъекцией сосудов (рис. 4); микроскопически: десмоидная фиброма брюшной полости с инвазией мышечной и жировой ткани брюшной стенки, илеоцекального угла без прорастания стенки кишки. В кишке выраженный отек, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, атрофия слизистой оболочки. Опухоль подрастает к яичку с прорастанием в семенной канатик. Яичко типичного строения с выраженным отеком, участками фиброзной ткани и полнокровием сосудов.

Иммуногистохимическое исследование: позитивная реакция в опухоли на CD34, ядерная реакция на бета-катенин, негативная реакция на SMA, десмин, CD117 (позитивная реакция в тучных клетках), Ki-67 — 1%. Эстрогеновые рецепторы — позитивная реакция в 50% клеток, прогестероновые рецепторы — негативная реакция.

Течение послеоперационного периода осложнилось на 7-е сутки частичным некрозом кожного лоскута, покрывающего сетчатый эндопротез. Выполнены некрэктомия, санация раны, в дальнейшем проведено несколько сеансов терапии раны отрицательным давлением (NPWT). После очищения раны была выполнена кожная пластика. На 13-е сутки после пластического закрытия раны открылся тонкокишечный свищ, из-под лоскута стало поступать тонкокишечное отделяемое. Предпринята попытка лапароскопической резекции тонкой кишки со свищем. При лапароскопии выявлено массивное при-

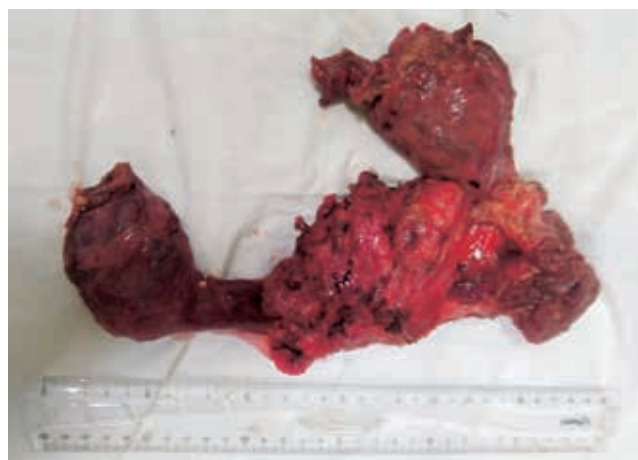


Рис. 4. Препарат — удаленная опухоль
Fig. 4. Specimen — removed tumor

житный (РОМ) эндопротезу, что, по-видимому, и привело к формированию свища. Оперативное пособие было ограничено разобщением и зашиванием свища, формированием обходного илеотрансверзоанастомоза.

На 20-е сутки вновь открылся тонкокишечный свищ в рану. Выполнена эксплантация сетчатого эндопротеза, резекция припаянного к нему участка тонкой кишки со свищами.

С учетом большого размера дефекта брюшной стенки и его вторичного инфицирования принято решение отказаться от одномоментной аллоимплантации, вести получившуюся лапаростомию с использованием абдоминальной системы терапии ран отрицательным дав-

лением (NPWT). На фоне терапии дефект выполнялся рубцовой тканью, закрылся (рис. 5).



Рис. 5. Послеоперационный рубец передней брюшной стенки

Fig. 5. Postoperative scar of the anterior abdominal wall

Пациент консультирован химиотерапевтом. С учетом высокого уровня экспрессии рецепторов эстрогена в ткани опухоли назначена гормональная терапия тамоксифеном. Через полгода запланировано обследование для принятия решения о необходимости вторичной пластики дефекта брюшной стенки (герниопластики). МРТ от 07.02.2020 г.: данных, свидетельствующих о рецидиве опухоли, нет.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сложность представленного клинического случая заключается в первую очередь в обширном местном распространении опухоли:

- значительные размеры опухоли (160 мм в наибольшем измерении);
- прорастание в слепую кишку, паховую связку, семенной канатик;

— прилегание к наружным подвздошным сосудам.

Все это можно рассматривать как следствие предыдущей лечебной тактики. После ранее проведенной лучевой терапии в 2017 г., на фоне частичного регресса, когда размер опухоли составлял порядка 120 мм в наибольшем измерении, без прорастания в семенной канатик, предложена наблюдательная тактика, в то время как операция была бы предпочтительнее и, вероятно, не потребовала бы правосторонней орхэктомии. Предложенная наблюдательная тактика не включала активного наблюдения: после МРТ в июле 2017 г. следующее исследование было выполнено только в марте 2019 г. За это время размер опухоли в наибольшем измерении увеличился со 120 до 160 мм, появилась инвазия в семенной канатик.

Выводы

При резектабельных опухолях больших размеров с благоприятным расположением следует склоняться в сторону хирургического лечения (как правило, после неоадьювантной лучевой терапии). При широком иссечении десмоидных опухолей с en-block-резекцией вовлеченных в процесс органов возможно достижение негативного края резекции, даже при их больших размерах и инвазии в несколько соседних анатомических структур.

При выборе наблюдательной тактики после частичного регресса на фоне лечения следует выполнять оценку динамики в адекватных интервалах, не упуская пациента из-под наблюдения. При обширных резекциях брюшной стенки композитные ИРОМ сетчатые эндопротезы, несмотря на заявляемые производителем антиспаечные свойства, не удовлетворяют всем требованиям, приводя к сайкам и кишечным свищам. По-видимому, адекватным пластическим материалом в таких случаях могут быть биологические эндопротезы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013. 468 p.
2. Penel N., Coindre J.M., Bonvalot S. et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France // *Europ. J. Cancer*. 2016. Vol. 58. P. 90–96. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.008.
3. Spear M.A., Jennings L.C., Mankin H.J. et al. Individualizing management of aggressive fibromatosis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 40 (3) 6. P. 37–45. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00845-6.
4. Ballo M.T., Zagars G.K., Pollack A., Pisters P.W., Pollack R.A. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy // *J. clin. Oncol.* 1999. Vol. 17 (1). P. 158–167. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.158.
5. Guadagnolo B.A., Zagars G.K., Ballo M.T. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 71 (2). P. 441–447. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.013.

6. Azzarelli A., Gronchi A., Bertulli R. et al. Lowdose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis // *Cancer*. 2001. Vol. 92 (5). P. 1259–1264. doi: 10.1002/1097-0142(20010901)92:5<1259:aid-cncr1446>3.0.co;2-y.
7. Palassini E., Frezza A M., Mariani L. et al. Long-term efficacy of methotrexate plus vinblastine/ vinorelbine in large series of patients affected by desmoid-type fibromatosis // *Cancer. J.* 2017. Vol. 23 (2). P. 86–91. doi: 10.1097/PPO.0000000000000254.
8. Hansmann A., Adolph C., Vogel T., Unger A., Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors // *Cancer*. 2004. Vol. 100 (3). P. 612–620. doi: 10.1002/cncr.11937.
9. Libertini M., Mitra I., Van der Graaf et al. Aggressive fibromatosis response to tamoxifen: lack of correlation between MRI and symptomatic response // *Clin. Sarcoma. Res.* 2018. Vol. 8. P. 13. doi: 10.1186/s13569-018-0100-3.
10. Chugh R., Wathen J.K., Patel S.R. et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial // *Clin. Cancer. Res.* 2010. Vol. 16 (19). P. 4884–4891. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1177.
11. Kasper B., Gruenwald V., Reichardt P. et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumors — final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG) // *Europ. J. Cancer*. 2017. Vol. 76. P. 60–67. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.001.
12. Penel N., Le Cesne A., Bonvalot S. et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: a nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group // *Europ. J. Cancer*. 2017. Vol. 83. P. 125–131. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.017.
13. Salas S., Dufresne A., Bui B. et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation // *J. clin. Oncol.* 2011. Vol. 29 (26). P. 3553–3558. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5489.

Сведения об авторах:

Топузов Рустем Эльдарович — кандидат медицинских наук, хирург, онколог, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: Rustem.Topuzov@szgmu.ru;

Балашов Вячеслав Кириллович — кандидат медицинских наук, хирург, онколог, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Круглов Алексей Николаевич — хирург, онколог, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Кислицына Ольга Николаевна — хирург, онколог, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Кукебаева Асель Жумашевна — хирург, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Топузов Эльдар Эскендерович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В. А. Опшеля, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: eltop@inbox.ru.

Information about the authors:

Topuzov Rustem Eldarovich — candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41;

Balashov Vyacheslav Kirillovich — candidate of medical sciences, surgeon, oncologist, associate professor, federal state budgetary educational institution of higher education «North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41;

Kruglov Alexey Nikolaevich — surgeon, oncologist, federal state budgetary educational institution of higher education «North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41;

Kislitsyna Olga Nikolaevna — surgeon, oncologist, federal state budgetary educational institution of higher education «North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41;

Kukebaeva Asel Zhumashevna — surgeon, federal state budgetary educational institution of higher education «North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41;

Topuzov Eldar Eskenderovich — MD, PhD, DSc, Prof, Head of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Oppel, federal state budgetary educational institution of higher education «North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41; Physician-in-Chief City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia, e-mail: eltop@inbox.ru.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 29.11.2023.

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

e-mail: clinicaloncologycase@gmail.ru

тел: +7 (921) 741-45-54

+7 (911) 986-63-60

+7 (921) 332-57-90

Распространяется бесплатно.

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Выходит 4 раза в год.

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

Корректор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов



БАЛАНС В ДОСТИЖЕНИИ ОСНОВНЫХ ЦЕЛЕЙ 2-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ СМТ –

ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД РОСТОМ ОПУХОЛИ И СОХРАНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹⁻⁵

Отмечены долгосрочные клинические
преимущества при лечении
препаратом Йонделис® ≥ 6 циклов
во 2 линии терапии СМТ^{6,10,11}

Наблюдались низкая частота отмены из-за
развития НЯ (5%)⁷⁻⁸, хорошее функциональное
состояние пациентов и слабо выраженная
симптоматика в течение длительного времени^{1,9}

СМТ – саркома мягких тканей, НЯ – нежелательные явления

1. George D. Demetri, et al. J Clin Oncol 2016 Mar 10;34(8):786-93/Джордж Д. Деметри с соавт., Ж Клини Онкол 2016 Март 10;34(8):786-93. 2. Martín-Broto J, et al. Future Oncol. 2017;13(16): 11-28/Мартин-Брото Дж с соавт., Будущее Онкол 2017;13(16): 11-28. 3. Blay J Future Oncol. 2018;14(10):3-13/Блэй Дж Будущее Онкол 2018;14(10):3-13. 4. Casali PG, et al. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(4):51-67/Казали ПГ с соавт., Анн Онкол 2018 Окт 1;29(4):51-67. 5. Shreyaskumar Patel et al. Cancer. 2019 Aug 1;125(15):2610-2620/Шрейякумар Пател с соавт., Рак 2019 Авг 1;125(15):2610-2620. 6. Le Cesne A, et al. J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 10563/Ле Сесн с соавт., Ж Клини Онкол 2013;31 (приложение):аннотация 10563. 7. Le Cesne A, et al. Invest New Drugs. 2012;30:1193-202/Ле Сесн А с соавт., Инвест Новых Лекарств. 2012;30:1193-202. 8. Buonadonna A, et al. Anticancer Drugs. 2017 Nov; 28 (10): 1157-65/Буонадонна А с соавт., Противоопухолевые препараты 2017 Ноя; 28 (10): 1157-65. 9. Blay J. Future Oncol. 2021 17(21s), 11-16/Блэй Дж. Будущее Онкол 2021 17(21с), 11-16. 10. Blay J et al. BMC Cancer. 2013; 13: 64/Блэй Дж с соавт., БМЖ Рак 2013;13:64. 11. Le Cesne A, et al. Cancer & Chemotherapy Rev. 2020;15 (1):45-54/Ле Сесн А с соавт., Рак и Химиотерапия Обз. 2020;15(1):45-54.

Краткая информация по препарату Йонделис® (Трабектедин)*

Регистрационный номер: ЛСР-008960/08. Торговое название препарата: ЙОНДЕЛИС®

Международное непатентованное название: трабектедин (trabectedin). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав. Каждый флакон содержит: активное вещество: трабектедин 1 мг. Вспомогательные вещества: сахароза, калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0,1 N, калия гидроксид 0,1 M (для коррекции pH). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство. **Код АТХ:** L01XC01. **Показания к применению:** Распространенные саркомы мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклинам и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у больных липосаркомой и лейомиосаркомой. Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. При раке яичников Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; активная серьезная или неконтролируемая инфекция; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня креатин-фосфокиназы, при угнетении функции костного мозга. **Способ применения и дозы.** Для терапии распространенных сарком мягких тканей рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг/м² площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели. Для терапии рецидивирующего рака яичников Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубина в дозе 30 мг/м² в виде 60-минутной внутривенной инфузии. Всем пациентам следует проводить премедикацию перед каждой инфузией препарата Йонделис®. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Йонделис® можно вводить только при определенных лабораторных и клинических показателях, допустимые уровни которых, кратность контроля, а также критерии снижения дозы указаны в полной инструкции по медицинскому применению. При необходимости дозу препарата для следующей инфузии снижают до 1,2 мг/м² в монотерапии и до 0,9 мг/м² в комбинированной терапии. Обратное повышение дозы не рекомендуется. При повторном появлении токсических реакций и сохранении благоприятного клинического эффекта, доза может быть снижена до 1 мг/м² при монотерапии, или до 0,75 мг/м² в комбинированной терапии. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. **Побочное действие:** Нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с применением препарата Йонделис®, очень часто (≥1/10): нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, снижение аппетита, бессонница, головная боль, диспноэ, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, запор, диарея, стоматит, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, КФК; повышение концентрации билирубина, креатинина; ладонно-подошвенный синдром**, ауралгия, боль в спине, слабость, лихорадка, отек, воспаление слизистой**, снижение концентрации альбумина. Часто (от ≥1/100 до <1/10): сепсис, фебрильная нейтропения, гиперчувствительность, дегидратация, гипокалиемия, головокружение, дисгевзия, периферическая сенсорная нейропатия, синкопа**, ощущение сердцебиения**, дисфункция левого желудочка, гипотензия, приливы, легочная эмболия**, диспепсия, повышение активности гамма-глутаминтрансферазы, сыпь, алопеция, гиперпигментация кожи**, миалгия, реакции в месте инъекции, снижение массы тела. Нечасто (от ≥1/1000 до <1/100): септический шок, синдром лизиса капилляров, отек легких, рабдомиолиз, кровоизлияние, некроз мягких тканей. Редко (от ≥1/10000 до <1/1000): печеночная недостаточность. **Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста:** Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты. Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после окончания лечения. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:** Бакстер Онкологидж ГмбХ (Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия). **Вторичная упаковка и выпускающий контроль:** АО «ОРТАТ», Россия 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: info@rpharm.ru

*Подробная информация представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата Йонделис® **Побочные реакции только для рака яичников

ПРОМО-170823002 Продажи лекарственного препарата Йонделис® осуществляются по лицензии от «Фарма Мар, С.А.». Йонделис® является зарегистрированным товарным знаком, принадлежащим компании «Фарма Мар, С.А.»

Данный материал подготовлен исключительно для специалистов здравоохранения и предназначен для размещения в специализированных печатных изданиях, а также для использования на специализированных мероприятиях, проводимых для медицинских работников

Данный материал не является инструкцией и не заменяет ее. Перед применением следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Йонделис®

По вопросам, связанным с появлением нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Йонделис®, просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: safety@rpharm.ru

