

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 3034-1477 (Print)

DOI: 10.62546/3034-1477

ТОМ 2
№ 1/2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Clinical Case in Oncology

Volume 2 | Issue 1 | 2024

- РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIEP-ЛОСКУТОМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД ИЛИ НЕОБХОДИМАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ
- СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА
- УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИГАНТСКОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



www.oncocode.ru



ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

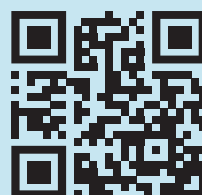
Основана в г. Ленинграде в 1955 году

Преимущества вступления в научное общество для специалистов-онкологов:

- Участие в профессиональных мероприятиях
- Обсуждение практических вопросов онкологии с руководителями ключевых специализированных медучреждений
- Возможность вносить коррективы в маршрутизацию онкопациентов Санкт-Петербурга
- Участие в формировании нормативных правовых актов здравоохранения в Санкт-Петербурге
- Получение научно-практического опыта
- Помощь в профессиональных вопросах
- Публикации в профессиональных журналах «Вопросы онкологии», «Клинический случай в онкологии», «Поддерживающая терапия в онкологии»

Контакты

Секретарь научного общества:
+7 911 909 55 25
oncoscience@mail.ru



oncoscience.ru

Научно-практический журнал

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

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

№ 1 (2)
2024

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

Азапов 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

Валков 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

Кашенко Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, «ММЦ ВТ», Санкт-Петербург, Россия

Клецев Максим Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия

Котт 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

Криворотко 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

Моисеенко Федор Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», г. 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

Семенова Анна Игоревна — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» 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

Телтаева Гульфия Мидхатовна — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Топузов Рустем Эльдарович — кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трифонов Владимир Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Урманчиева Аделя Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шукина 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**⁽²⁾
2024

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
- Fedor V. Moiseenko* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, St. Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia
- Sergey V. Molchanov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Ekaterina N. Nikolaeva* – Cand. of Sci. (Med.), Associated Professor, St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- 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
- Anna I. Semenova* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Tatiana Yu. Semiglazova* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Vitaly A. Skvortsov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Ilya V. Sleptsov* – Dr. of Sci. (Med.), clinic of high medical technologies. N. I. Pirogov St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
- Gulfiya M. Teletaeva* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Rustem E. Topuzov* – Cand. of Sci. (Med.), North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia
- Vladimir S. Trifanov* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
- Adiliya F. Urmancheeva* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia
- Maria A. Shchukina* – Doctor of Psychology, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIER-ЛОСКУТОМ
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД
ИЛИ НЕОБХОДИМАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ 7
Э. Э. Топузов, В. А. Скворцов, Л. А. Гор, Г. М. Колчанов

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ
ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. 15
А. В. Андросова, Р. В. Орлова, Н. П. Беляк, А. К. Иванова, С. И. Кутукова

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ
ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА 23
Р. В. Орлова, И. В. Авраменко

УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ
ГИГАНТСКОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. 31
Ю. А. Гуляев, М. С. Диникин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ
СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С КАРЦИНОИДНЫМ
СИНДРОМОМ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 37
Е. В. Маркарова, Л. М. Когония, Е. В. Бондаренко

ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 45
К. Е. Наталенко, А. А. Коркина

ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КОГДА
НАСТУПАЕТ ВРЕМЯ ЛОКАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ? 57
Н. В. Тюкавина, Э. Э. Топузов, М. И. Глузман

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

BREAST RECONSTRUCTION WITH A DIEP FLAP FOR BREAST CANCER:
A CURRENT TREND OR A NECESSARY COMPONENT7
E. E. Topuzov, V. A. Skvortsov, L. A. Gor, G. M. Kolchanov

REVIEW ARTICLE

METABOLIC SYNDROME IN NEUROENDOCRINE TUMORS
OF THE GASTROINTESTINAL TRACT 15
A. V. Androsova, R. V. Orlova, N. P. Belyak, A. K. Ivanova, S. I. Kutukova

CASE REPORTS

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEMATOLOGICAL
TOXICITY DURING THERAPY WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS 23
R. V. Orlova, I. V. Avramenko

SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF ASYMPTOMATIC GIANT
PHEOCHROMOCYTOMA. CLINICAL CASE..... 31
Yu. A. Gulyaev, M. S. Dinikin

EFFECTIVENESS OF BIOTHERAPY WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES
IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH CARCINOID SYNDROME
WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS 37
E V. Markarova, L M. Kogonia, E V. Bondarenko

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR: CLINICAL CASE
AND LITERATURE REVIEW 45
K. E. Natalenko, A. A. Korkina

OLIGOMETASTATIC BREAST CANCER. WHEN IS THE TIME FOR
LOCAL TREATMENTS?..... 57
N. V. Tyukavina, E. E. Topuzov, M. I. Gluzman

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 618.19-006.6-089

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-7-14>**РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIEP-ЛОСКУТОМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД ИЛИ НЕОБХОДИМАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ**^{1,2}Э.Э. Топузов, ^{1,3}В.А. Скворцов*, ¹Л.А. Гор, ¹Г.М. Колчанов¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, России**Аннотация**

Реконструкция молочной железы при раке молочной железы (РМЖ) нередко сопряжена с развитием осложнений, что может привести к потере имплантата или лоскута. Несмотря на бурное развитие реконструктивной хирургии при РМЖ, процент осложнений продолжает оставаться на высоком уровне (до 50%). Несомненно, осложнения при реконструкции имплантатами и лоскутами отличаются и имеют свою специфику. Иногда мы можем успешно справиться с ними или предотвратить их развитие, выбрав оптимальный вариант реконструкции для конкретной пациентки. Реконструкция молочной железы с помощью DIEP-лоскута у пациенток с факторами риска минимизирует процент осложнений, которые возникают при реконструкции имплантатами, тем самым приводя к хорошему эстетическому результату.

Цель: оценить эффективность и эстетическую приемлемость применения DIEP-лоскута у пациенток с осложнениями после реконструкции молочных желез имплантатами/экспандерами в анамнезе и высокими факторами риска осложнений.

Материалы и методы. В исследовании выполнено 20 реконструкций молочных желез с использованием DIEP-лоскута у пациенток с факторами риска, у которых ранее возникли осложнения и реконструкция имплантатами была неудачной.

Результаты исследования. Суммарный процент осложнений составил 35%. Доминантным осложнением была длительная серома в донорской зоне — 3 случая (15%), все больные имели ожирение I–II ст. Потеря лоскута отмечалась в 1 (5%) случае с отягощенным анамнезом (ожирение III ст., лучевая терапия). Частичный некроз выявлен у 1 (5%) обследуемой. Ранняя послеоперационная гематома наблюдалась у 1 (5%) пациентки, которой потребовалось экстренное хирургическое вмешательство, без потери и частичного некроза лоскута. Послеоперационная вентральная грыжа сформировалась у 1 (5%) женщины после операции на животе ранее. Также отмечено, что пациентки с ИМТ от 30,0 до 35 кг/м² и 35 кг/м² или выше подвергались значительно большему риску осложнений по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ (от 18,5 до 25 кг/м²), *p*-value 0,05. Лучевая терапия в анамнезе увеличивала риск осложнений. Разница статистически значимая, *p*-value 0,02. Не было отмечено влияния химиотерапии на количество возникших осложнений. Опросник Breast Q показал хороший эстетический результат — 72 балла.

Выводы. Применение DIEP-лоскута у пациенток с осложнениями после реконструкции молочных желез имплантатами/экспандерами в анамнезе и высокими факторами риска осложнений является эффективным и безопасным методом реконструкции молочной железы с хорошим косметическим результатом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, реконструкция DIEP-лоскутом

* Для корреспонденции: Скворцов Виталий Александрович, e-mail: viskvorcov@yandex.ru.

Для цитирования: Топузов Э.Э., Скворцов В.А., Гор Л.А., Колчанов Г.М. Реконструкция молочной железы DIEP-лоскутом при раке молочной железы: современный тренд или необходимая составляющая // Клинический случай в онкологии. 2024. Т. 2, № 1. С. 7–14, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-7-14>.

BREAST RECONSTRUCTION WITH A DIEP FLAP FOR BREAST CANCER: A CURRENT TREND OR A NECESSARY COMPONENT

^{1,2}Eldar E. Topuzov, ^{1,3}Vitaly A. Skvortsov*, ¹Lyudmila A. Gor, ¹Georgy M. Kolchanov

¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Annotation

Background. Breast reconstruction for breast cancer (BC) is often associated with the development of complications, which can even lead to unsuccessful consequences in the form of loss of an implant or flap. Despite the rapid development of reconstructive surgery for breast cancer, the percentage of complications continues to remain at a high level and can reach 50%. Undoubtedly, complications during reconstruction with implants and flaps are different and have their own specifics. Sometimes we can successfully manage or prevent these complications by choosing the best reconstruction option for that particular patient. Breast reconstruction using a DIEP flap in patients with risk factors minimizes the rate of complications that occur with implant reconstruction, thereby leading to a good aesthetic result.

Purpose of the study: to evaluate the effectiveness and aesthetic acceptability of the DIEP flap in patients with a history of complications after breast reconstruction with implants/expanders and high-risk factors for complications.

Materials and methods. The study performed 20 breast reconstructions using the DIEP flap in patients with risk factors who had previously experienced complications and had failed implant reconstruction.

Results. The total complication rate was 35%. The dominant complication was long-term seroma in the donor area — 3 cases (15%), all of them had obesity of 1.2 degrees. Loss of the flap occurred in 1 (5%) case with a complicated medical history (grade 3 obesity, radiation therapy). Partial necrosis was detected in 1 (5%) of the subjects. Early postoperative hematoma was detected in 1 (5%) case, which required emergency surgical intervention, without loss or partial necrosis of the flap. Postoperative ventral hernia formed in 1 (5%) woman after previous abdominal surgery. It was also noted that patients with a BMI of 30.0 to 35 kg/m² and 35 kg/m² or higher were at significantly greater risk of complications compared to patients with a normal BMI (from 18.5 to 25 kg/m²) p-value 0.05. A history of radiation therapy increased the risk of complications. The difference is statistically significant p-value 0.02. There was no effect of chemotherapy on the number of complications encountered. The Breast Q questionnaire showed a good aesthetic result of 72 points.

Conclusions. The use of the DIEP-flap in patients with a history of complications after breast reconstruction with implants/expanders and high-risk factors for complications is an effective and safe method of breast reconstruction with a good cosmetic result.

KEYWORDS: breast cancer, breast reconstruction, DIEP flap reconstruction

* For correspondence: Vitaly Skvortsov, e-mail: viskvorcov@yandex.ru.

For citation: Topuzov E.E., Skvortsov V.A., Gor L.A., Kolchanov G.M. Breast reconstruction with a DIEP flap for breast cancer: a current trend or a necessary component // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 7–14, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-7-14>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидерство среди злокачественных заболеваний у женщин во всем мире и остается одной из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем. По данным литературы ежегодно в мире регистрируется более 2,26 млн случаев РМЖ, что составляет 11,7% всех злокачественных новообразований у лиц обоего пола. В России в 2020 г. абсолютное число случаев РМЖ составило 65 468 (11,8% в структуре общей заболеваемости раком) [1]. Государственные программы по развитию оказания онкологической помощи населению России позволили усовершен-

ствовать скрининг и диагностику РМЖ, что привело к выявлению заболевания на ранних стадиях, что соответствует общемировой тенденции.

Современный тренд в развитии реконструктивной хирургии при РМЖ сподвигнул к образованию школ по обучению специалистов в данной области и открытию в последующем специализированных реконструктивных отделений. Сегодня невозможно представить современное онкологическое отделение, где выполняют операции на молочной железе при РМЖ без реконструктивного компонента. В западных странах практически каждая женщина просыпа-

ется после операции на молочной железе по поводу РМЖ уже с тем или иным реконструктивным компонентом. В редких случаях пациентка покидает клинику после мастэктомии без варианта реконструкции, а возросший процент и уровень органосохраняющих операций достиг максимального эстетического эффекта с развитием онкопластических методик. Несмотря на это, в 70% случаев выполнение радикальной мастэктомии (РМЭ) в связи с противопоказанием к сохранению молочной железы и неудовлетворительными результатами эстетических органосохраняющих операций продолжает оставаться часто выполняемой операцией [2].

Восстановление молочной железы при РМЖ может осуществляться одномоментно или в отсроченном варианте, этапность определяется хирургом совместно с пациенткой в зависимости от планируемого дальнейшего лечения, конститутивных особенностей и сопутствующей патологии. В арсенале хирурга существуют различные варианты реконструкции молочной железы, наиболее часто восстановление осуществляется с помощью имплантатов, собственными тканями — лоскутами передней брюшной стенки (TRAM, DIEP), либо комбинацией имплантатов с собственными тканями (широчайшей мышцы спины — TDL).

Реконструкция молочной железы — это сложный многоэтапный процесс, требующий слаженных действий со стороны хирурга и со стороны пациентки. Нередко реконструктивный этап сопряжен с развитием осложнений, которые даже могут приводить к фатальным последствиям в виде потери имплантата или лоскута. По данным разных источников при реконструкции имплантатами риск осложнений с потерей имплантатов может достигать 30–52% [3, 4]. Изначально прогнозируя эти возможные неудачи, мы можем этим пациенткам рекомендовать реконструкцию DIEP-лоскутом. В тех случаях, когда планируется лучевая терапия, у женщины высокий индекс массы тела (ИМТ) или же низкий пинч-тест, мы можем смело изначально рекомендовать DIEP-реконструкцию.

Осложнения, возникшие при восстановлении молочной железы лоскутами, отличаются своей спецификой, могут быть связаны как с донорской областью, откуда берется материал для восстановления, так и с реципиентной зоной, куда лоскут помещается, а любая неудача в этом процессе сопряжена с более

тяжелым периодом восстановления и снижением психоэмоционального фона пациентки [5]. В некоторых случаях мы можем с этими осложнениями успешно справиться и достичь окончательного стабильного эстетического результата, а иногда даже их предотвратить, выбрав оптимальный вариант реконструкции для конкретной пациентки.

Не обладая необходимыми навыками для выполнения операций по всем вариантам реконструкций молочной железы или при отсутствии условий для выполнения этих операций мы заведомо повышаем риск возможных осложнений в будущем. К примеру, женщине, которой показана реконструкция молочной железы с помощью микрохирургической техники и пересадки DIEP-лоскута, устанавливается имплантат, не оставляя выбора для пациентки и выполнения пластики в свободном варианте. Это не означает, что при реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом не будет осложнений, но, возможно, в данном случае их процент будет минимальным и будет достигнут удовлетворительный эстетический результат.

На определенном этапе своей хирургической практики мы столкнулись с такой проблемой, когда некоторой группе пациенток требовалась DIEP-реконструкция, так как другие варианты не приносили должного эстетического результата или возникали осложнения, которые можно было исправить исключительно с применением микрохирургии. Нам пришлось пройти различные этапы обучения и становления в выполнении микрохирургических операций, для того чтобы решить эти проблемы и выполнять данной группе пациенток реконструкцию молочной железы с помощью DIEP-лоскута.

Цель исследования: оценить эффективность и эстетическую приемлемость применения DIEP-лоскута у пациенток с осложнениями после реконструкции молочных желез имплантатами/экспандерами в анамнезе и высокими факторами риска осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» в отделении опухолей молочной железы № 2. С февраля 2022 по декабрь 2023 г. выполнено 20 отсроченных реконструкций молочных желез с использованием лоскута на перфоранте нижней глубокой эпигастральной артерии (DIEP-лоскут)

у пациенток, ранее прошедших радикальное лечение. Время наблюдения после прошедшего радикального лечения составило более 12 месяцев. Основные критерии отбора: осложнения после реконструкций имплантатами/экспандерами молочных желез, лучевая терапия в анамнезе, пинч-тест менее 1 см, избыток тканей передней брюшной стенки, наличие доминантных перфорантных сосудов бассейна нижней эпигастральной артерии. Абсолютным противопоказанием к проведению DIEP-реконструкции являлось отсутствие доминантного перфоранта из-за «рассыпного» типа кровоснабжения данной области. Для предоперационной разметки лоскута применялись компьютерная томография (КТ) в ангиорежиме органов грудной клетки и брюшной полости на аппарате Philips Ingenuity Elite и ультразвуковая доплерография при помощи слепого доплера Edan SD3. Для выполнения КТ в ангиорежиме использовались следующие параметры: напряжение в трубке 100–140 кВ, питч <1, матрица 1024×1024, контрастирование объемом 100 мл со скоростью введения 4–5 мл/с. Для выбора наиболее подходящего перфоранта при КТ-планировании учитывались следующие параметры: точка выхода сосуда в лоскут из прямой мышцы живота, ход сосуда в толще прямой мышцы живота, связь перфорантного сосуда с поверхностной эпигастральной артерией, толщина перфорантного сосуда (рис. 1, 2). После перенесения КТ-разметки на кожу



Рис. 1. Выход доминантного сосуда в лоскут из прямой мышцы живота

Fig 1. Exit of the dominant vessel into the flap from the rectus abdominis muscle

пациентки в лежачем положении, данная область еще раз размечалась слепым доплером. В качестве реципиентных сосудов во всех случаях использовались *a. et v. thoracica interna*, *a. et v. thoracodorsalis* использовалась одно-

кратно в качестве альтернативного источника кровоснабжения аутоотрансплантата. Во всех случаях реваскуляризация проводилась путем наложения микроанастомоза end to end («конец в конец»). Во всех случаях оставляли мониторинговый сегмент кожной порции с целью оценки качества кровоснабжения аутоотрансплантата.



Рис. 2. Сообщение глубокой сосудистой эпигастральной системы с поверхностной эпигастральной системой

Fig 2. Communication between the deep epigastric system and the superficial epigastric system

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя длительность операции составила 447 мин (7,45 ч). Средний возраст пациенток составил 48 лет (минимальный возраст — 36 лет, максимальный возраст — 56 лет). Медиана наблюдения составила 9,3 месяца. За период наблюдения рецидивов и прогрессирования заболевания не было выявлено. Все женщины распределились следующим образом: 7 пациенток после экспандерной дермотензии, у которых на фоне лучевой терапии развилась отрицательная дермотензия с продавливанием реберных дуг, 5 пациенток с протрузией имплантата и инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде в анамнезе, 3 больных анамнестически с протрузией экспандера в послеоперационном периоде, 5 пациенток после радикальной мастэктомии и лучевой терапии. Из 20 обследо-

дованных у 4 (20%) был сахарный диабет 2-го типа. Средний индекс массы тела составил 30,5 (стандартное отклонение $\pm 4,2$). У одной пациентки был длительный анамнез курения (более 10 лет). Также были включены женщины, у которых имелись оперативные вмешательства на передней брюшной стенке: 5 — кесарево сечение, 2 — лапароскопическая холецистэктомия, 1 — аппендэктомия, 1 — два сеанса липосакции. У 7 пациенток была проведена химиотерапия антрациклинами и таксанами в анамнезе. Распределение больных представлено в табл. 1.

Таблица 1
Характеристики обследованных пациенток

Patient characteristics	
Характеристика	Количество пациенток (n=20)
Возраст, лет	45,5 (стандартное отклонение $\pm 5,09$)
ИМТ, кг/м ² :	
дефицит массы тела (16–18,5)	—
норма (18,5–25)	1
избыточная масса тела (25–30)	9
ожирение I степени (30–35)	8
ожирение II степени (35–40)	1
ожирение III степени (40 и выше)	1
Время операции, мин	447 (стандартное отклонение $\pm 40,6$)
Курение	1
Сахарный диабет 2-го типа	4
Лучевая терапия в анамнезе	5
Химиотерапия в анамнезе	7

Суммарный процент осложнений составил 35%. Доминантным осложнением была длительная серома в донорской зоне — 3 случая (15%), все пациентки с серомами имели ожирение I–II степени. Серьезное осложнение, которое привело к полной потере лоскута, — недостаточный венозный отток — отмечено в 1 случае (5%) с отягощенным анамнезом (ожирение III степени, лучевая терапия). Частичный некроз лоскута менее 20% был выявлен у 1 (5%) обследуемой, впоследствии зажил вторичным натяжением. Ранняя послеоперационная гематома выявлена у 1 (5%) пациентки, которой потребовалось экстренное хирургическое вмешательство, без потери и частичного некроза лоскута. Послеоперационная вентральная грыжа сформировалась у 1 (5%) пациентки с оперативными вмешательствами на передней брюшной стенке в анамнезе (аппендэктомия,

лапароскопическая холецистэктомия и, как следствие, боковая грыжа, пупочная грыжа). Несмотря на укрепление проленовой сеткой «onlay» передней брюшной стенки, в раннем послеоперационном периоде у нее появились признаки вентральной грыжи, которая отсроченно потребовала хирургического вмешательства. Также отмечено, что пациентки с ИМТ от 30,0 до 35 кг/м² и 35 кг/м² или выше подвергались значительно большему риску осложнений по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ (от 18,5 до 25 кг/м²), p-value 0,05. Частота осложнений представлена в табл. 2.

Таблица 2
Частота осложнений у обследуемых пациенток

Complications	
Показатель	Частота
Осложнения, всего	35%
Полная потеря лоскута	1 (5%)
Частичный некроз лоскута >20%	0
Частичный некроз лоскута <20%	1 (5%)
Гематома реципиентной области	1 (5%)
Гематома донорской области	0
Послеоперационная вентральная грыжа	1 (5%)
Серома в донорской области	3 (15%)
Серома в реципиентной области	0

Не отмечено статистически значимой разницы в количестве осложнений в разных возрастных группах (p-value 0,23). Зависимость осложнений от возраста представлена на диаграмме.

При оценке влияния лучевой терапии в анамнезе на количество осложнений было выявлено, что из 7 пациенток с послеоперационными осложнениями 5 женщин ранее проходили лучевую терапию. Различия статистически значимы, p-value 0,02.

Не было отмечено влияния химиотерапии в анамнезе на количество осложнений реконструкции.

Для достижения симметрии молочных желез всем пациенткам при необходимости выполнялась симметризирующая мастопексия контралатеральной молочной железы. Итого из 20 пациенток 8 была выполнена симметризирующая мастопексия (рис. 3).

Оценка косметических результатов проводилась с помощью опросника Breast Q Reconstruction Module Pre- and Postoperative Scales версия 2.0. При оценке модуля «Удовлетворенность молочной железой

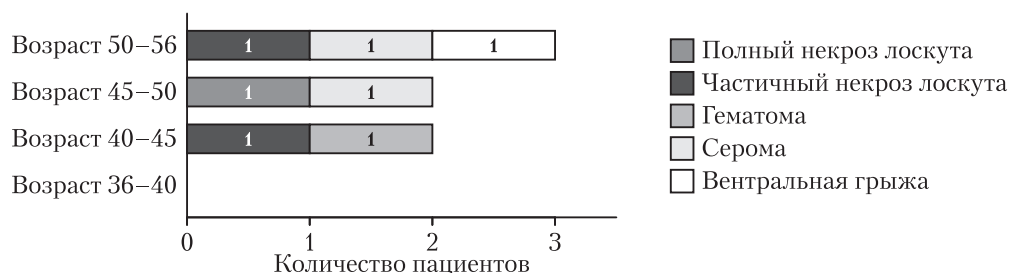


Диаграмма. Количество осложнений в различных возрастных группах
Diagram. Number of complications in different age groups



Рис. 3. Косметический результат после отсроченной реконструкции DIEP-лоскутом правой молочной железы и симметризирующей мастопексии слева

Fig. 3. Cosmetic result after reconstruction with a DIEP flap of the right breast and mastopexy on the left breast

до и после операции» средний балл составил 51 до лечения и 75 после, в модуле «Удовлетворенность результатом реконструкции» средний балл оставил 72.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ряда авторов частота послеоперационных осложнений при реконструкциях молочной железы имплантатами/экспандерами варьируется от 5,8% до 52%, а при реконструкции аутологичными тканями достигает 46,9% [3, 4]. При этом, если рассматривать конкретные осложнения, связанные с имплантатами (некроз краев раны, инфекционные осложнения, серомы, гематомы, капсулярные контрактуры, разрыв или ротация имплантата), то можно отметить, что большая часть данных осложнений приводит либо к потере имплантата, либо к повторным операциям. В то время как вмешательства

с использованием аутологичных тканей требуют реопераций либо при полной потере лоскута, либо при частичной потере лоскута >20%. При этом частота полной потери лоскута составляет от 1 до 5% [5]. В нашем исследовании случилась одна потеря лоскута, что составило 5%, при достаточно маленькой выборке (n=20), и потребовалась всего одна реоперация для достижения приемлемого косметического результата.

Среди демографических переменных возраст не является противопоказанием к реконструкции имплантатами/экспандерами или аутологичными лоскутами. Многоцентровой ретроспективный анализ по оценке результатов аутологичных реконструкций у 1809 пациенток и реконструкций имплантатами/экспандерами у 1170 пациенток привел к выводу, что осложнения в возрастных группах старше 65 лет были эквивалентны таковым в группе более молодых женщин [6, 7]. В нашем анализе было замечено, что тяжелее всего реконструкции молочной железы переносили пациентки с ИМТ более 30 кг/м². Данный вывод не является новым, так как ранее публиковались результаты анализа 15 937 пациенток, сообщающие, что ожирение II и III степени является важным предиктором осложнений при реконструкции молочной железы [8, 9].

При анализе частоты осложнений после проведенной химиотерапии в анамнезе не было выявлено существенного влияния на количество осложнений, что подтверждается результатами более ранних исследований [8, 9]. Однако лучевая терапия статистически доказано влияла на количество осложнений в послеоперационном периоде [10]. При оценке косметических результатов с помощью шкалы Breast-Q нами был получен достаточно высокий косметический результат (72 балла), что свидетельствует об эффективности применения DIEP-лоскута у определенной группы больных.

Выводы

Применение DIEP-лоскута у пациенток с осложнениями после реконструкции молочных желез имплантатами/экспандерами

в анамнезе и высокими факторами риска осложнений является эффективным и безопасным методом реконструкции молочной железы с хорошим косметическим результатом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старицкий В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021: ил. 252 с. [Kaprin A.D., Staritsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: Publishing house MNIOI im. P. A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center» of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p.: ill. (In Russ.)].
- Левчук А.Л., Ходырев С.А., Шабает Р.М. Современное состояние реконструктивно-восстановительной хирургии молочных желез // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова*. 2021. № 2. [Levchuk A.L., Khodyrev S.A., Shabaev R.M. Current state of reconstructive surgery of the mammary glands. *Bulletin of events of the Medical and Surgical Center named after N.I.Pirogov*, 2021, No. 2 (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-rekonstruktivno-vosstanovitelnoy-hirurgii-molochnyh-zhelez>.
- Cordeiro P.G., McCarthy C.M. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: Part I. A prospective analysis of early complications // *Plast. Reconstruct. Surg.* 2006. Vol. 118. P. 825–831.
- Wilkins E.G., Hamill J.B., Kim H.M., Kim J.Y., Greco R.J., Qi J., Pusic A.L. Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction: One-year Outcomes of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) Study // *Ann. Surg.* 2018. Vol. 67, No. 1. P. 164–170. doi: 10.1097/SLA.0000000000002033. PMID: 27906762; PMCID: PMC5904787.
- Fertsch S., Munder B., Andree C., Witzel C., Stambera P., Schulz T., Hagouan M., Gruter L., Aufmesser B., Staemmler K., Kornetka J., Aldeeri M., Seidenstucker K., Abu-Ghazaleh A., Wolter A. Risk Factor Analysis for Flap and Donor Site Related Complications in 1274 DIEP Flaps — Retrospective Single Center Study // *Chirurgia (Bucur)*. 2021. Mar-Apr; Vol. 116 (2 Suppl.). P. 5–15. PMID: 33963690.
- Song D., Slater K., Papsdorf M. et al. Autologous breast reconstruction in women older than 65 years versus women younger than 65 years // *Ann. Plast. Surg.* 2015. Vol. 76. P. 155–163.
- McCarthy C.M., Mehrara B.J., Riedel E. et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk // *Plast. Reconstruct Surg.* 2008. Vol. 121. P. 1886–1892.
- Fisher J.P., Nelson J.A., Kovach S.J. et al. Impact of obesity on outcomes in breast reconstruction: analysis of 15937 patients from the ACS-NSQIP datasets // *J. Am. Coll Surg.* 2013. Vol. 217. P. 658–664.
- Fischer J.P. et al. Comprehensive outcome and cost analysis of free tissue transfer for breast reconstruction: an experience with 1303 flaps // *Plastic and reconstructive surgery*. 2013. Vol. 131, No. 2. P. 195–203.
- Barry M., Kell M.R. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis // *Breast cancer research and treatment*. 2011. Vol. 127. P. 15–22.

Сведения об авторах:

Топузов Эльдар Эскендерович — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А.Оппеля, 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 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: eltop@inbox.ru;

Скворцов Виталий Александрович — кандидат медицинских наук, врач-онколог, пластический хирург, 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 опухолей молочной железы (хирургических методов лечения) № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: viskvorcov@yandex.ru;

Гор Людмила Андреевна — врач-онколог, пластический хирург отделения опухолей молочной железы (хирургических методов лечения) № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: oncologist.gor@gmail.com;

Колчанов Георгий Михайлович — врач-онколог, пластический хирург отделения № 8 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: ikolchanov@me.com.

Information about the authors:

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;

Skvortsov Vitaly Aleksandrovich — candidate of medical sciences, oncologist, plastic surgeon, associate professor of the department of oncology of the federal state budgetary educational institution of higher education «St. Petersburg State University» of the Government of the Russian Federation; 199106, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a; Head of the Department of Breast Tumors (Surgical Treatment Methods) No. 2 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56; e-mail: viskvorcov@yandex.ru;

Gor Lyudmila Andreevna — oncologist, plastic surgeon of the department of breast tumors (surgical treatment methods) No. 2 of the St. Petersburg state budgetary healthcare institution «City Clinical Oncology Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56; e-mail: oncologist.gor@gmail.com;

Kolchanov Georgy Mikhailovich — oncologist, plastic surgeon of department No. 8 of the St. Petersburg state budgetary healthcare institution «City Clinical Oncology Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56; e-mail: ikolchanov@me.com.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведения 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 declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study has no sponsorship.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 07.04.2024 г.

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ / REVIEW ARTICLE

УДК 616.381-006

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-15-21>**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**^{1,2}А.В. Андросова*, ^{1,2}Р.В. Орлова, ^{1,2}Н.П. Беляк, ¹А.К. Иванова, ^{2,3}С.И. Кутукова¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Висцеральное ожирение и метаболический синдром являются основными факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Данные, анализирующие наличие связи метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными новообразованиями, крайне ограничены (наибольший вклад в исследование данного вопроса внесли итальянские ученые). Особенного внимания заслуживает изучение взаимосвязи спорадических нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) и метаболического синдрома.

Целью данной статьи является анализ основных работ, которые посвящены оценке метаболического синдрома и связанных с ним факторов при НЭО ЖКТ. Решение задач по клинической оценке наличия метаболического синдрома при НЭО ЖКТ потенциально может иметь большое значение как в прогностических целях, так и для разработки профилактических мероприятий.

Помимо обзора основных исследований, посвященных изучению метаболического синдрома при НЭО ЖКТ, в данной статье приведены результаты собственного исследования авторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, индекс висцерального ожирения, индекс жировой дистрофии печени, метаболический синдром

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

Для цитирования: Андросова А.В., Орлова Р.В., Беляк Н.П., Иванова А.К., Кутуков С.И. Метаболический синдром при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 1. С. 15–21, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-15-21>.

© А.В. Андросова, Р.В. Орлова, Н.П. Беляк, А.К. Иванова, С.И. Кутукова, 2024 г.

**METABOLIC SYNDROME IN NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE
GASTROINTESTINAL TRACT**^{1,2}Aleksandra V. Androsova*, ^{1,2}Rashida V. Orlova, ^{1,2}Natalia P. Belyak, ¹Anastasia K. Ivanova,
^{2,3}Svetlana I. Kutukova¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia**Annotation**

Visceral obesity and metabolic syndrome are major risk factors for type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. Data analyzing the relationship between metabolic syndrome and gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms are extremely limited (Italian scientists made the greatest contribution to the study of this issue).

The study of the relationship between sporadic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (GEP NET) and metabolic syndrome deserves special attention.

The purpose of this article is to analyze the main works that are devoted to the assessment of metabolic syndrome and associated factors in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract.

Solving the problems of clinical assessment of the presence of metabolic syndrome in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract can potentially be important both for prognostic purposes and for the development of preventive measures.

In addition to reviewing the main studies devoted to the study of metabolic syndrome in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, in this article we present the results of our own research.

KEYWORDS: neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, visceral obesity index, fatty liver index, metabolic syndrome

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

For citation: Androsova A.V., Orlova R.V., Belyak N.P., Ivanova A.K., Kutukova S.I. Metabolic syndrome in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 15–21, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-15-21>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным исследованиям, прогрессирующее развитие ожирения и формирование метаболических осложнений являются результатом хронического воспаления жировой ткани и ее дисфункции как эндокринного и иммунологически активного органа. При ожирении, как при любом хроническом воспалительном процессе, на ранних этапах происходит инфильтрация жировой ткани макрофагами, которые преимущественно локализуются вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, способствуют гипертрофии адипоцитов, повышению синтеза цитокинами жировыми клетками и усилению воспалительного ответа. При воспалении в жировой ткани замедляется кровоток, увеличивается проницаемость капилляров, выявляется дисфункция эндотелия, сопровождающаяся вазодилатацией. Данные нарушения приводят к формированию гипоксии жировой ткани. В жировой ткани развивается фиброз, характеризующийся накоплением клеток соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса, компоненты которого продуцируются адипоцитами под влиянием активированных макрофагов и локализуются в виде аморфной зоны вокруг жировых клеток [1].

Ассоциация факторов окружающей среды, включая ожирение, главным образом висцеральное, и метаболический синдром, считается фактором риска развития различных видов рака. Однако количество данных об их возможной роли в качестве факторов риска в патогенезе нейроэндокринных неоплазий все еще ограничено. Связь между ожирением и раком ассоциирована с возможными эпигенетическими модуляторами [2, 3], и это может повлиять на новые терапевтические подходы.

Данные, анализирующие ассоциацию ожирения и метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями, крайне ограничены.

В немногих исследованиях рассматривалась предполагаемая связь между повышением уровня глюкозы крови с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Важно отметить, что большинство подобных исследований относятся к нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы.

Диабет является отличительной чертой некоторых нейроэндокринных опухолей, таких как глюкагономы, вазоактивные опухоли, опухолей секретирующие кишечные полипептиды (випомы), и соматостатиномы. Также стоит отметить, что диабет встречается при 70% нефункционирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [4].

В данной статье приведен обзор наиболее крупных исследований, которые посвящены изучению метаболического синдрома при НЭО ЖКТ.

ОБЗОР РАБОТ, ПОСВЯЩЕННЫХ ИЗУЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Группой португальских ученых в 2018 г. были опубликованы результаты собственного исследования, которое посвящено поиску взаимосвязи между высокодифференцированными НЭО ЖКТ и метаболическим синдромом [5]. В 75% случаев это были опухоли желудочно-кишечного тракта, у остальных пациентов опухоль была локализована в поджелудочной железе. По степени дифференцировки — G1 в 66,7% и в G2 27,1% случаев. По распространенности заболевания имелось следующее распределение: с локализованными формами заболевания — 31,3% пациентов, с регионар-

ным распространением — 16,7%, и отдаленное метастазирование регистрировалось у 43,8%. 45,8% пациентов имели карциноидный синдром. В данном исследовании пациенты с НЭО ЖКТ ($n=96$) были сопоставлены по возрасту, полу и району проживания с контрольной группой ($n=96$), полученными из общей популяции в исследовании «случай-контроль». Метаболический синдром был определен в соответствии с критериями Joint Interim Statement. У пациентов была выявлена связь нейроэндокринной опухоли с критериями метаболического синдрома, а также с окружностью талии, триглицеридами натощак и глюкозой плазмы крови натощак ($p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,011$ и $p<0,001$ соответственно). Вероятность корреляции факторов с изучаемым заболеванием была выше в случаях, когда количество отдельных компонентов метаболического синдрома было более четырех. Данные исследования свидетельствуют, что метаболический синдром и некоторые отдельные его компоненты, включая висцеральное ожирение, дислипидемию и повышение уровня глюкозы натощак, связаны с высокодифференцированными НЭО ЖКТ. Исследователи пришли к выводу, что полученные результаты дают новое понимание механизмов, приводящих к нейроэндокринным опухолям.

В марте 2021 г. L. Varrea и соавт. были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась возможная связь метаболического синдрома и возникновения НЭО ЖКТ [6]. Авторы работы исходили из того, что ожирение, главным образом висцеральное ожирение, и метаболический синдром являются основными факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Индекс жировой дистрофии печени (FLI) является неинвазивным инструментом для выявления лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Индекс висцерального ожирения (VAI) был предложен в качестве гендерно-специфического показателя жировой дисфункции. Оба индекса были предложены в качестве ранних предикторов метаболического синдрома. Целью данного исследования было изучение ассоциации FLI и VAI как ранних предикторов метаболического синдрома с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями. В исследование были включены 109 пациентов с гистологически подтвержденной G1/G2 НЭО ЖКТ (53 мужчин (48,6%), 56

женщин (51,4%); средний возраст пациентов $57,06\pm15,96$ года), а также 109 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Средний размер опухоли составил $24,58\pm22,71$ мм. Первичные нейроэндокринные опухоли располагались в поджелудочной железе ($n=54$, 49/5%), желудке ($n=17/15,6\%$), кишечнике ($n=30/27,6\%$), локализация была неизвестна у 8 (7,3%) пациентов. У большинства пациентов опухоль была нефункционирующей ($n=97/89,0\%$). Не у всех опухоль была спорадической, так, 22 пациента (20,2%) имели синдром MEN1. По степени дифференцировки: G1 было у 65 пациента (59,6%), G2 — у 44 пациентов (40,4%); среднее значение индекса Ki67 составило $3,88\pm4,08\%$. На момент постановки диагноза у 27 больных (24,8%) были метастазы (IV стадия), большинство из них локализовались в печени. На момент включения в исследование у большинства пациентов (51/46,8%) зафиксирована стабилизация заболевания, у 37 пациентов (33,9%) заболевание было радикально пролеченным, а у 21 (19,3%) наблюдалось прогрессирование заболевания согласно критериям RECIST1.1. Пациенты с НЭО ЖКТ имели более высокое значение VAI ($p<0,001$) и FLI ($p=0,049$). Значения VAI и FLI и наличие метаболического синдрома были выше у пациентов G2, чем у пациентов G1 ($p<0,001$). Кроме того, более высокие значения VAI и FLI и более выраженный метаболический синдром достоверно коррелировали с худшими клиническими проявлениями нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Также были представлены значения отсечения для FLI и метаболического синдрома для прогнозирования высокой градации нейроэндокринных опухолей и наличия метастазирования.

Достаточно интересным представляется еще одно исследование той же группы ученых из Италии, которое было опубликовано в июле 2021 года. В работе определяли различия в метаболическом синдроме и хронотипе между 109 с НЭО ЖКТ и 109 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и ИМТ, а также его корреляцию с агрессивностью опухоли [7]. Хронотип определяется как признак, определяющий циркадное предпочтение субъекта в поведенческих и биологических ритмах относительно внешнего цикла свет-темнота. Хотя индивидуальные различия в хронотипе были связаны с повышенным риском развития некоторых видов

рака, никаких исследований при НЭО ЖКТ не проводилось. Пациенты с НЭО ЖКТ имели более низкий показатель хронотипа ($p=0,035$) и более высокий процент вечернего хронотипа ($p=0,003$), чем представители контрольной группы. Пациенты с НЭО ЖКТ с утренним хронотипом имели более низкий ИМТ, окружность талии и более высокий процент метаболического синдрома. Интересно, что, учитывая клинко-патологические особенности, пациенты с наличием метастазов, степенью злокачественности G2 и прогрессирующим заболеванием характеризовались более низкой оценкой хронотипа. Оценка хронотипа была отрицательно связана с антропометрическими измерениями, метаболическим профилем, процентом метаболического синдрома и индексом Ki67. Таким образом, пациенты с НЭО ЖКТ имеют нездоровый метаболический профиль и чаще представляют вечерний хронотип. Эти результаты подтверждают важность включения оценки хронотипа в дополнительный инструмент для профилактики метаболических изменений и опухолевой агрессивности НЭО ЖКТ.

Еще одна работа итальянских коллег, которая посвящена обсуждаемой теме, опубликована в декабре 2021 г. В работе проведен пост Hoc анализ исследования CLARINET, где оценивалась прогностическая роль сахарного диабета в прогрессирующих нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта [8]. Сахарный диабет по результатам данного исследования не был негативным прогностическим фактором. Изучался потенциальный противоопухолевый эффект метформина. Однако при проведении исследования эффект наблюдался у пациентов, получавших плацебо.

Исследование, направленное на изучение факторов риска НЭО ЖКТ, было опубликовано группой итальянских авторов в январе 2022 г. (проанализирован опыт трех реферальных центров) [9]. В работе проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», включающее 148 пациентов со спорадическими НЭО ЖКТ и 210 человек из контрольной группы того же возраста и пола. Исследователями были собраны данные о клинических особенностях, семейном анамнезе рака и других потенциальных факторах риска. Независимыми факторами риска НЭО ЖКТ были: семейный анамнез рака нейроэндокринного ЖКТ (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,31–3,55, $p=0,003$), сахарный диабет 2-го типа

(ОШ 2,5, 95% ДИ 1,39–4,51), $p=0,002$) и ожирение (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,18–2,99, $p=0,007$). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прием метформина являлся протективным фактором (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,08–0,93, $p=0,049$). Сахарный диабет 2-го типа также ассоциировался с более распространенным (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,05–5,46, $p=0,035$) и прогрессирующим течением заболевания (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,08–5,34, $p=0,03$). При стратификации случаев по первичной локализации независимыми факторами риска НЭО поджелудочной железы были сахарный диабет 2-го типа (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,28–5,15, $p=0,008$) и ожирение (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,11–3,52, $p=0,020$), в то время как для НЭО ЖКТ семейный анамнез нейроэндокринного рака (ОШ 2,46, 95% ДИ 1,38–4,38, $p=0,003$) и ожирения (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,08–3,33, $p=0,026$).

Мы также задались целью определить влияние метаболического синдрома на течение НЭО ЖКТ. Для определения прогностической роли факторов метаболического синдрома на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, нами было проведено проспективное исследование, в которое было включено 34 пациента с НЭО ЖКТ с наличием сахарного диабета 2-го типа, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2015 по 2021 г. В качестве группы контроля 30 пациентов без сахарного диабета. Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2021 г.

У большинства пациентов — 13 (38,24%) при первичном обращении была диагностирована IV стадия заболевания, у 11 (32,35%) — II стадия. Стадия I отмечалась в 5 (14,71%) случаях. Также у 5 (14,71%) пациентов была диагностирована III стадия заболевания. У большинства больных — 12 (35,29%) первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе, у 10 (29,41%) человек — в желудке, у 9 (26,47%) — в тонкой кишке. Опухоли, локализованные в толстой кишке, встречались в 1 (2,94%) случае. У 2 (5,88%) пациентов — без первичного очага.

При иммуногистохимическом исследовании у большинства больных — 20 (58,82%) — выявлена промежуточная степень злокачественности. Низкая степень злокачественности встречалась в 10 (29,41%) случаев. Наиболее редко — в 4 (11,76%) случаях — встречалась степень злокачественности G3.

В представленной когорте пациентов карциноидный синдром встречался лишь у 6 (17,65%) пациентов. Для 28 (82,35%) случаев карциноидный синдром характерен не был.

Проведенный сравнительный (критерий Манна–Уитни) анализ позволил установить, что обе группы пациентов были сопоставимы возрасту ($U=379$; $p=0,0777$). Также при сравнении данных по полу (критерий Манна–Уитни) группы были сопоставимы — $U=468$; $p=0,4886$. В обеих группах сопоставимо ($p=0,4886$) чаще встречались женщины. Группа пациентов с сахарным диабетом состояла из 61,76% женщин и 38,24% мужчин в возрасте от 44 до 86 лет, медиана возраста составила 68 лет (65,0–72,0). В контрольной группе было 70,0% женщин и 30,0% мужчин, в возрасте от 27 до 86 лет, медиана возраста составила 61,43 года (54,84–68,03).

Для оценки влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования

Нами получены следующие результаты: повышенный уровень глюкозы, уровень глюкозы в крови, ИМТ, наличие карциноидного синдрома, стадия не оказывают статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования как в группе с сахарным диабетом 2-го типа, так и в группе пациентов без сахарного диабета 2-го типа ($p>0,05$). В группе пациентов без сахарного диабета 2-го типа на выживаемость без прогрессирования не оказывают статистически значимого влияния избыточная масса тела или ожирение ($p>0,05$). В группе с сахарным диабетом наличие избыточной массы тела повышает риск прогрессирования в 4,63 раза (95% ДИ 1,54–13,87, $p<0,01$) по сравнению с нормальной массой.

Были рассмотрены разные комбинации факторов, подбор факторов в модель осуществлялся по критерию χ^2 с учетом взаимной корреляции факторов.



Рисунок. Распределение по локализациям в группах
Figure. Distribution by localization in groups

Таблица

Многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2-го типа

Table

Multifactorial analysis of the effect on overall survival in the group of patients with gastrointestinal NET with type 2 diabetes

Фактор	Значение	ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат (p)
Глюкоза		3,03 (1,60–5,74)	0,001
Локализация	желудок	С	0,043
	тонкая кишка	2,25 (0,25–20,15)	0,467
	прямая кишка	1,18 (0,07–19,27)	0,906
	поджелудочная железа	1,17 (0,14–9,70)	0,881
	без первично выявленного очага	608,7 (8,96–41 370,8)	0,003

Примечание: С — уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.
Note: C — the level of the attribute is taken as the basic level when estimating Cox regression.

до начала лечения пациентов с НЭО ЖКТ были исследованы следующие показатели: наличие/отсутствие сахарного диабета 2-го типа; уровень глюкозы крови до начала лечения; индекс массы тела пациента; наличие карциноидного синдрома.

В таблице представлен многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2-го типа.

Модель включает два фактора — уровень глюкозы и локализацию опухоли. При наличии сахарного диабета 2-го типа и одной и той

же локализации опухоли повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза (95% ДИ 1,6–5,7, $p < 0,01$). При наличии сахарного диабета 2-го типа и фиксированном уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риск смерти в 608,7 раза по сравнению с локализацией в желудке (95% ДИ 8,96 и 41 370,8, $p < 0,01$). Полученная модель статистически значима ($\chi^2 = 19,38$, $p = 0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в данном обзоре результаты, безусловно, требуют подтверждения в более масштабных клинических исследованиях. Такие работы помогут удовлетворить клинические потребности и обеспечат прорыв в понимании предполагаемых механизмов, приводящих к прогрессированию нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Наконец, результат клинической оценки метаболических показателей у пациентов с НЭО ЖКТ может иметь решающее значение для разработки целенаправленных профилак-

тических и лечебных мероприятий по поводу коррекции сопутствующих заболеваний.

Связь метаболического синдрома с возникновением НЭО ЖКТ, а также дальнейшее его течение представляется крайне перспективным предметом для изучения. Имеется большое количество «слепых» зон в данном вопросе. Требуется обязательного дальнейшего изучения прогностическая значимость недостаточно скомпенсированного сахарного диабета, ожирения (как наследственного, так и приобретенного).

Открытым вопросом остается выяснение влияния ИМТ у пациентов с НЭО ЖКТ при инициальной постановке диагноза и дальнейшего течением заболевания.

Дальнейшие исследования в данном направлении крайне перспективны, так как в случае подтверждения подобные результаты исследования могут оказать значительное влияние на стратегии профилактики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семинский И.Ж. Патофизиология метаболического синдрома: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2017. 52 с. [Serebrennikova S.N., Guzovskaya E.V., Seminsky I.Zh. Pathophysiology of metabolic syndrome: textbook. Irkutsk: Publishing house IGMU, 2017. 52 p. (In Russ.)].
2. Giudice A., Montella M., Boccellino M., Crispo A., D'Arena G., Bimonte S. et al. Epigenetic Changes Induced by Green Tea Catechins are Associated with Prostate Cancer // *Curr. Mol. Med.* 2017. Vol. 17, No. 6. P. 405–420. doi: 10.2174/1566524018666171219101937.
3. Colao A., de Nigris F., Modica R., Napoli C. Clinical Epigenetics of Neuroendocrine Tumors: The Road Ahead // *Front Endocrinol.* 2020. Vol. 11. P. 604341–604353. doi: 10.3389/fendo.2020.604341.
4. Vinik A.I., Gonzales M.R.C. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors // *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2011. Vol. 40, No. 1. P. 19–63. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.010.
5. Santos A.P., Santos A.C., Castro C. et al. Visceral obesity and metabolic syndrome are associated with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Cancers.* 2018. Vol. 10, No. 9. P. 293. doi: 10.3390/cancers10090293.
6. Barrea L., Muscogiuri G., Modica R. et al. Cardio-metabolic indices and metabolic syndrome as predictors of clinical severity of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Frontiers in Endocrinology.* 2021. Vol. 12. P. 649496. doi: 10.3389/fendo.2021.649496.
7. Barrea L., Muscogiuri G., Pugliese G. et al. Chronotype: what role in the context of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? // *Journal of Translational Medicine.* 2021. Vol. 19, No. 1. P. 324. doi: 10.1186/s12967-021-03010-1.
8. Pusceddu S., Vernieri C., Di Maio M. et al. Impact of diabetes and metformin use on enteropancreatic neuroendocrine tumors: Post hoc analysis of the CLARINET study // *Cancers.* 2021. Vol. 14, No. 1. P. 69. doi: 10.3390/cancers14010069.
9. Feola T., Puliani G., Sesti F. et al. Risk factors for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a three-centric case-control study // *Journal of Endocrinological Investigation.* 2022. Vol. 45, No. 4. P. 849–857. doi: 10.1007/s40618-021-01715-0.

Сведения об авторах:

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 противоопухо-

левой 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;

Орлова Рашида Вахидовна — 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;

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; 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; ORCID 0000–0003–0402–6067; SPIN 2937–4858; Author ID 778562;

Иванова Анастасия Константиновна — кандидат медицинских наук, 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: oncolog.ivanova@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0211–9809;

Кутукова Светлана Игоревна — 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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; ORCID 0000–0003–2221–4088; SPIN 6735–6556; Author ID 698363.

Information about the authors:

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

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

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

Ivanova Anastasia Konstantinovna — Cand. of Sci. (Med.), medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 11, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0211–9809;

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

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 declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 16.04.2024 г.

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.*



oncopractik.ru

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!

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 615.065:615.277.3

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-23-29>**СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА**^{1,2}Р.В. Орлова, ²И.В. Авраменко*¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа кардинально изменили подход в онкологии и стали новым стандартом лечения многих солидных опухолей, значительно увеличив продолжительность жизни больных. С появлением нового класса препаратов мы столкнулись с совершенно уникальным профилем токсичности. Спектр воздействия влияет на разнообразные проявления, которые затрагивают почти каждый орган и систему организма. Чаще всего поражаются кожа, железы внутренней секреции, желудочно-кишечный тракт, легкие, печень. Реже проявляются осложнения со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, мышечно-суставной, нервной и кроветворной систем. В данной статье рассмотрено одно из редких осложнений, которое возникает на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа — тромбоцитопения с геморрагическим синдромом. Основная цель статьи — повысить клиническую настороженность и подчеркнуть актуальность проблемы редких осложнений на фоне иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, редкие иммуноопосредованные нежелательные явления, тромбоцитопения на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

*Для корреспонденции: Авраменко Инна Владимировна, e-mail: inna_avramenko08@mail.ru.

Для цитирования: Орлова Р.В., Авраменко И.В. Сложности дифференциальной диагностики гематологической токсичности на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 1. С. 23–29, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-23-29>.

© Р.В. Орлова, И.В. Авраменко, 2024 г.

**DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEMATOLOGICAL TOXICITY
DURING THERAPY WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS**^{1,2}Rashida V. Orlova, ²Inna V. Avramenko*¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia**Annotation**

Checkpoint inhibitors have radically changed the approach to oncology and have become the new standard of treatment for many solid tumors, significantly increasing the life expectancy of patients. With the advent of a new class of drugs, we are faced with a completely recognized toxicity profile. The spectrum affects other manifestations that affect almost every organ and system of the body. Most often the skin, the secretion of the internal gland, the gastrointestinal tract, lungs, and liver are affected. Complications from the urinary, cardiovascular, muscular-articular, nervous and hematopoietic systems occur less frequently. This article will discuss one of the rare complications that occurs during therapy with checkpoint inhibitors — thrombocytopenia with hemorrhagic syndrome. The main purpose of the article is to increase clinical alertness and highlight the relevance of the problem of rare complications during immunotherapy.

KEYWORDS: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, rare immune-mediated adverse events, thrombocytopenia during therapy with checkpoint inhibitors

* For correspondence: Avramenko Inna Vladimirovna, e-mail: inna_avramenko08@mail.ru.

For citation: Orlova R.V., Avramenko I.V. Difficulties in differential diagnosis of hematological toxicity during therapy with immune checkpoint inhibitors // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 23–29, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-23-29>.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет настоящую революцию в лечении онкологических заболеваний произвело открытие нового класса препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

С каждым годом показания к назначению данной группы препаратов растут в геометрической прогрессии. Противоопухолевое действие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Однако ингибирование иммунных контрольных точек может приводить к нарушению регуляции иммунного ответа и изменению активности иммунокомпетентных клеток в организме, что проявляется развитием аутоиммуноподобных реакций. Такие реакции называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) [1–3, 12]. Любые органы и системы организма могут поражаться на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [4–10]. Спектр осложнений различается в зависимости от применения анти-CTLA-4-или анти-PD-1/PD-L1-моноклональных антител. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-/PD-L1, и значительно возрастает на фоне комбинированной терапии [11].

Наиболее частыми иоНЯ являются аутоиммунные поражения кожи (до 30%), ЖКТ (до 40%), различные эндокринопатии (до 9%), пневмониты (до 10%), печень, суставы [4–11].

Реже возникают осложнения со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, мышечно-суставной, нервной и кроветворной систем, органов зрения [1, 12].

Растущие показания к терапии ингибиторами контрольных точек и их широкое использование привели к описанию необычных (менее 1%), редких и очень редких иоНЯ, определяемых как те, которые возникают с частотой менее 0,1 и 0,01% соответственно [13–18]. Важно учитывать, что нередко они носят жизнеугрожающий характер [3].

В настоящее время клинические онкологи активно пользуются практическими рекоменда-

циями по профилактике и лечению иммуноопосредованных нежелательных явлений. К сожалению, в данных рекомендациях практически отсутствует информация о редких иоНЯ.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Данный вид токсичности на фоне терапии ИКТ — одно из наименее описанных нежелательных явлений иммунотерапии. Частота возникновения в большинстве исследований составляет менее 1% [20, 21].

Гематологические иоНЯ охватывают широкий спектр различных проявлений с большими трудностями в диагностике, часто обусловленными множественной причинностью, идиосинкразией и отсутствием специфических биомаркеров для точной диагностики. Таким образом, большинство ассоциаций заключаются как «вероятно» или «возможно», что крайне затрудняет установление определенной связи [22].

Гематологические иоНЯ, как правило, возникают на ранних этапах лечения, со средним началом в 40 дней (диапазон 3–405 дней), а уровень смертности колеблется от 12 до 34% [20, 23].

Проявления гематологических иоНЯ могут быть разнообразными: иммунная цитопения, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, нарушения свертываемости крови, саркоидозно-подобная реакция [22–24].

Наиболее часто встречается иммунная цитопения [22, 23].

Иммунная цитопения

Описаны различные типы цитопении, связанные с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, включая иммунную тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию, нейтропению и апластическую анемию, панцитопению [21].

Иммунная тромбоцитопения, безусловно, является наиболее частым гематологическим иоНЯ, за которым следуют гемолитическая и апластическая анемии [22]. Среднее время до развития иммунной тромбоцитопении составляет 70 дней (диапазон от 12 до 173 дней), при этом большинство случаев иоНЯ возникает в первые 12 недель после начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, а среднее количество тромбоцитов составляет $60 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $<50–104 \times 10^9/\text{л}$)

и относительное снижение на 70% от исходного уровня (диапазон от 38 до 99%) [21].

Иммунная тромбоцитопения может быть жизнеугрожающим иоНЯ в связи с возможным развитием кровотечения.

Тяжесть кровотечения можно оценить с помощью шкалы, предложенной Хеллафом и соавт. для оценки пациента с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [25].

Учитываются возраст, тип и локализация кровотечения по органам. Согласно шкале, пациенты с уровнем тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ и показателем кровоточивости ≤ 8 баллов нуждаются в назначении только стероидов. Если количество тромбоцитов составляет $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$, а показатель кровоточивости > 8 баллов, то назначают пероральные стероиды и внутривенный иммуноглобулин (внутривенно, 1–2 г/кг) [25].

Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении крайне затруднена, учитывая отсутствие специфических исследований, в отличие от других форм гематологической токсичности [24].

Клиническое наблюдение

Пациентка — женщина 1965 года рождения. В июне 2018 г. появилась слабость, сухой кашель, повышение температуры до 38°C , боли в костях. Самостоятельно выполнила компьютерную томографию органов грудной клетки (без контраста) — выявлено новообразование в корне правого легкого — $3,5 \times 4,0$ см. С целью получения гистологической верификации проведена ФБС, биопсия из устьев суженных бронхов. Гистологическое исследование — материал неинформативен. Для оценки распространенности процесса была дообследована. МРТ головного мозга — метастаз в правой височной доле (размеры очага $1,5 \times 1,0$ см). Остеосцинтиграфия — множественное поражение костей скелета.

С учетом отсутствия гистологической верификации опухолевого процесса проведены торакоскопия, биопсия. Материал повторной биопсии неинформативен. В дальнейшем больная уехала на обследование в Германию. В августе 2018 г. выполнено трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндобронхиального ультразвукового исследования. Гистологическое исследование: саркома из оболочек периферического нерва.

ПЭТ-КТ всего тела — объемное образование в нижней доле правого легкого $3,9 \times 4,3$ см. Частичный ателектаз правой нижней доли с обширным накоплением ФДГ. Множественные метастазы в печени, в позвоночнике и костях таза, левой бедренной кости.

В клинике Германии пациентке проведено 4 цикла 1-й линии ПХТ по схеме: доксорубин + оларатумаб + золедроновая кислота. В ноябре 2018 г. по данным контрольного обследования выявлено прогрессирование заболевания — рост очагов в легких, появление новых очагов в печени, лимфатических узлах средостения, головном мозге, костях. Усиление болевого синдрома в костях, нарастание слабости.

В дальнейшем пациентка вернулась в Россию. В декабре 2018 г. больная обратилась в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (ГКОД). Выполняется пересмотр гистологического материала из Германии (биопсия легкого) + иммуногистохимическое исследование: иммунофенотип и гистоструктура, скорее всего, соответствуют злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов. Нельзя полностью исключить метастаз десмопластической беспигментной меланомы. При сборе анамнеза выяснилось, что в 2012 г. пациентке было выполнено иссечение образования кожи спины в стационаре общего профиля. Гистологическое исследование 2012 г. — пигментное образование кожи спины. Данный материал также был пересмотрен в ГКОД: беспигментная меланома, узловатая форма, отмечается изъязвление опухоли. Инвазия по Кларку IV, толщина по Бреслоу 5 мм. Митотическая активность — 6 митозов/ мм^2 . Выраженная лимфоидная инфильтрация. Молекулярно-генетическое исследование — мутации в гене BRAF V600E не обнаружено.

Учитывая распространенность процесса, имеющуюся гистологическую и ИГХ верификацию, отсутствие BRAF мутации, рекомендовано было проведение 1-й линии лечения — иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг — 1 раз в 14 дней, продолжить симптоматическую терапию бисфосфонатами, локальный контроль над головным мозгом. В декабре 2018 г. на головной мозг проведена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате Gamma Knife. После проведения СТЛТ госпитализирована в отделение химиотерапии СПб ГБУЗ ГКОД.

При осмотре больная предъявляла жалобы на выраженную слабость, головокружение, сердцебиение, кашель, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры до 37°C ежедневно, боли в костях таза, поясничном отделе позвоночника. С целью коррекции болевого синдрома регулярно получала трамадола гидрохлорид 100 мг 2 раза в день, нимесулид 200 мг 2 раза в день. На фоне терапии обезболивание адекватное. Общее состояние —

ЕСОГ 2. Данные лабораторных обследований: гемоглобин 78 г/л (анемия 3 ст.), тромбоциты — 325×10^9 /л, АЛТ 83 ед./л (повышение АЛТ 1 ст.), повышение АСТ 2 ст. (110 ед./л), ЩФ 477 ед./л, ЛДГ — 497 ед./л, железо — 7,50 мкмоль/л, гипоальбуминемия (альбумин — 24,80 г/л), гипопроteinемия (общий белок — 47,15 г/л). Коагулограмма — норма.

Диагноз при поступлении.

Основной: беспигментная меланома кожи спины. Нерадикальное иссечение образования кожи спины 20.09.2012 — pT1bNхM0. Прогрессирование — июль 2018 г. Метастазы в легкие, печень, кости, головной мозг. ХТ 1-й линии (доксорубицин + оларатумаб). Рост метастазов в легких, печени, головном мозге, появление новых очагов в костях, лимфатических узлах средостения. 12.2018 г. — проведена стереотаксическая лучевая терапия Gamma Knife на очаги в головном мозге.

Осложнения основного заболевания: астения 2 т., кашель 1 ст., ДН 1 ст., правосторонний плеврит, гипоальбуминемия 1 ст., гипопroteinемия 1 ст., болевой синдром 2 ст., повышение уровня АЛТ 1 ст., АСТ 2 ст.

Сопутствующая патология: вторичный ХОБЛ средней степени тяжести. Хронический ларинготрахеит, вне обострения.

Проведена гемотрансфузия, препараты железа (гемоглобин — 127 г/л). Коррекция гипоальбуминемии, гипопroteinемии. В связи с появлением новых очагов в костях, а также усилением болевого синдрома проведена смена ингибиторов костной резорбции — введен деносумаб 120 мг подкожно. На фоне симптоматической терапии отмечалось значительное улучшение общего состояния (ЕСОГ 1).

Начато проведение иммунотерапии ниволумабом 3 мг/кг — 1 раз в 14 дней. Больная получила в данном режиме 4 цикла. Непосредственных осложнений лечения не было. На фоне терапии пациентка отмечала улучшение общего состояния — купирование одышки, слабости, уменьшение болевого синдрома. Отменен прием трамадола гидрохлорида, продолжена терапия нимесулидом 200 мг 2 раза в день.

В феврале 2019 г. было проведено 5-е введение ниволумаба. Перед началом лечения гемоглобин 151 г/л, тромбоциты 213×10^9 /л, ЕСОГ 1. Биохимические показатели: альбумин — 26,80 г/л, общий белок — 52,15 г/л, АЛТ — 65 ед./л, АСТ — 87 ед./л, ЩФ 512 ед./л, ЛДГ — 530 Е/л. Коагулограмма: ПТВ 13,2 сек, ПТВ по Квику — 75,2%, МНО 1,12 у.е.

Планировалась выписка пациентки из стационара. При осмотре пациентка предъявила жалобы на появление сыпи на коже живота, прожилок крови при высмаркивании. При осмотре на коже живота отмечались множественные петехии и экхимозы, высыпные элементы не пальпировались (рис. 1).



Рис. 1. Геморрагическая пурпура (петехии и экхимозы)

Fig. 1. Hemorrhagic purpura (petechiae and ecchymoses)

Известно, что существует множество причин для возникновения геморрагического васкулита, что крайне осложняет диагностический поиск. Основные причины: острые бактериальные и вирусные инфекции, в том числе гепатиты В и С, прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики), пищевая аллергия, онкологические заболевания.

Выполнено обследование. Клинический анализ крови: тромбоцитопения 3 ст. (47×10^9 /л), анемия 1 ст. (100 г/л). Биохимический анализ крови: умеренное повышение АЛТ — 100 ед./л (65), АСТ — 134 ед./л (87), ЩФ — 744 ед./л (512), ЛДГ — 642 ед./л (530). Коагулограмма — норма.

С учетом выявленных изменений перед клиницистами встал вопрос: чем обусловлена тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, а также рост уровня АЛТ и АСТ? Прогрессирование заболевания? Вирусные инфекции (гепатиты В, С)? Аутоиммунный гепатит (АИГ)? Тромбоз? Иммунная тромбоцитопения?

С целью дифференциальной диагностики выполнена КТ ОГК, ОБП, ОМТ. Данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, а также тромбозе, не было выявлено (рис. 2, 3).



Ноябрь 2018 года



Февраль 2019 года

Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки**Fig. 2.** Spiral computed tomography of the chest organs

Ноябрь 2018 года



Февраль 2019 года

Рис. 3. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости**Fig. 3.** Spiral computed tomography of the abdominal organs

Учитывая незначительное повышение уровня печеночных ферментов, а также исключение вирусной инфекции (HBsAg, HCV-отрицательные тесты), развитие тромбоцитопении как следствие вирусного и аутоиммунного гепатита было исключено.

Таким образом, в результате дообследования были исключены все причины развития тромбоцитопении за исключением аутоактивации иммунной системы.

Вероятнее всего, применение анти-PD-1 ингибитора (ниволумаба) привело к развитию иммунного поражения гематологической системы и как следствие — к развитию вторичной иммунной тромбоцитопении с геморрагическим синдромом.

Учитывая развитие геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении 3 ст., проведена гемотрансфузия 2 доз тромбоконцентрата. Уровень тромбоцитов после переливания — $52 \times 10^9/\text{л}$. В связи с сохраняющийся тромбоцитопенией 3 ст. решено было начать терапию глюкокортикостероидами (ГКС) — метилпреднизолон 1 мг/кг с целью коррекции иоНЯ. Контроль клинического анализа крови через 2 дня —

тромбоциты $78 \times 10^9/\text{л}$. Продолжена терапия ГКС — метилпреднизолон 1 мг/кг. Повторных проявлений геморрагического синдрома не отмечалось. Контроль уровня тромбоцитов через 10 дней — $126 \times 10^9/\text{л}$, через 18 дней — $260 \times 10^9/\text{л}$. Биохимические показатели: альбумин — 21,30 г/л, общий белок — 53 г/л, АЛТ — 71,6 ед./л, АСТ — 90,7 ед./л, ЛДГ — 652 ед./л. Коагулограмма — норма.

В последующем проведено ступенчатое снижение дозы метилпреднизолона до полной отмены. Перерыв в лечении составил 1 месяц. Уровень тромбоцитов при этом был в пределах нормы. Продолжена терапия ниволумабом в прежней дозе. Нежелательных явлений не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа мы сталкиваемся с совершенно новым классом нежелательных явлений с различной частотой встречаемости.

В связи с тем, что доля пациентов, регулярно получающих иммунотерапию, растет в геометрической прогрессии, ранее упускаемые из виду редкие иммуноопосредованные нежелательные

явления становятся все более повторяющимися, поскольку возникают новые необычные проявления, которые потенциально связаны с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Особенностью редких иоНЯ является их молниеносное течение, что при запоздалой диагностике может приводить к декомпенсации пораженного органа и неблагоприятному исходу.

В случае возникновения нежелательного явления на фоне иммунотерапии необходимо

проводить дифференциальную диагностику между возможным прогрессированием заболевания, развитием иоНЯ, другими причинами, которые могли вызвать развитие НЯ.

Поиск предиктивных маркеров токсичности, тщательный мониторинг состояния жизненно важных систем организма позволит контролировать иоНЯ и продолжить иммунотерапию, эффективность которой у пациентов с солидными опухолями в настоящее время не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Иевлева А., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике // *Вопросы онкологии*. 2022. Т. 68, № 2. С. 188–199. [Degtyareva E.A., Protsenko S.A., Ievleva A., Imyanitov E.N. The incidence of immune-mediated adverse events during anti-PD-1/PD-L1 therapy in real clinical practice. *Oncology issues*, 2022, Vol. 68, No. 2, pp. 188–199 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199>.
2. Zhu S., Zhang T., Zheng L., Liu H., Song W., Liu D., Li Z., Pan C. Combination Strategies to Maximize the Benefits of Cancer Immunotherapy // *J. Hematol. Oncol.* 2021. Vol. 14. P. 156.
3. Dougan M., Luoma A.M., Dougan S.K., Wucherpfennig K.W. Understanding and Treating the Inflammatory Adverse Events of Cancer Immunotherapy // *Cell*. 2021. Vol. 184. P. 1575–1588.
4. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 2521–2532.
5. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L. et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 2018–2028.
6. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 1627–1639.
7. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 711–723.
8. D'Angelo S.P., Russell J., Lebbé C., Chmielowski B., Gambichler T., Grob J.-J., Kiecker F., Rabinowits G., Terheyden P., Zwiener I. et al. Efficacy and Safety of First-Line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. e180077.
9. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. P. 1919–1929.
10. Mazieres J., Rittmeyer A., Gadgeel S., Hida T., Gandara D.R., Cortinovis D.L., Barlesi F., Yu W., Matheny C., Ballinger M. et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials // *J. Thorac. Oncol.* 2021. Vol. 16. P. 140–150.
11. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М. и др. Предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений // *Вопросы онкологии*. 2022. No 1. С. 29–33. [Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M. et al. Predictive markers for the development of immunemediated undesirable areas. *Oncology issues*, 2022, No. 1, pp. 29–33 (In Russ.)].
12. Schoenfeld S.R., Aronow M.E., Leaf R.K. et al. Diagnosis and Management of Rare Immune-Related Adverse Events // *Oncologist*. 2020. Vol. 25, No. 1. P. 6–14. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0083.
13. Tecentriq®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Tecentriq®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2021.
14. Bavencio®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Bavencio®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2021.
15. Opdivo®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Opdivo®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.

16. Imfinzi®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Imfinzi®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.
17. Keytruda®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Keytruda®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.
18. Yervoy®. In The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Public Assessment Report (EPAR): Yervoy®, EMA Official: Amsterdam, The Netherlands, 2022.
19. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13, № 3s2. С. 210–249. [Protsenko S.A., Ballyuzek M.F., Vasilyev D.A., Zhukova N.V., Novik A.V., Nosov D.A. et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant tumors*, 2023, Vol. 13, No. 3s2, pp. 210–249 (In Russ.)].
20. Delanoy N., Michot J.-M., Comont T., Kramkimel N., Lazarovici J., Dupont R., Champiat S., Chahine C., Robert C., Herbaux C. et al. Haematological Immune-Related Adverse Events Induced by Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapy: A Descriptive Observational Study // *Lancet Haematol*. 2019. Vol. 6. P. e48–e57.
21. Shiuan E., Beckermann K.E., Ozgun A., Kelly C., McKean M., McQuade J., Thompson M.A., Puzanov I., Greer J.P., Rapisuwon S. et al. Thrombocytopenia in Patients with Melanoma Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy // *J. Immunother. Cancer*. 2017. Vol. 5. P. 8.
22. Omar N.E., El-Fass K.A., Abushouk A.I., Elbaghdady N., Barakat A.E.M., Noreldin A.E., Johar D., Yassin M., Hamad A., Elazzazy S. et al. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review // *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 1354.
23. Davis E.J., Salem J.-E., Young A., Green J.R., Ferrell P.B., Ancell K.K., Lebrun-Vignes B., Moslehi J.J., Johnson D.B. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors // *Oncologist*. 2019. Vol. 24. P. 584–588.
24. Albarrán-Artahona V., Laguna J.-C., Gorriá T., Torres-Jiménez J., Pascal M., Mezquita L. Immune-Related Uncommon Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Immunotherapy // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12. P. 2091. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092091>.
25. Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a Therapeutic Strategy for Adults with Severe Autoimmune Thrombocytopenic Purpura Based on a Bleeding Score Rather than Platelet Count // *Haematologica*. 2005. Vol. 90. P. 829–832.

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-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;

Авраменко Инна Владимировна — заведующий клинко-аналитическим отделом, 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: inna_avramenko08@mail.ru; ORCID 0000–0003–2003–7938.

Information about the authors:

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;

Avramenko Inna Vladimirovna — Head of Clinical and Analytical Department, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 12; ORCID 0000–0003–2003–7938.

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 declare no conflict of interest.

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



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 616.47-006.488

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-31-36>

УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИГАНТСКОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.А.Гуляев, М.С.Диникин*

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

Аннотация

Представлена краткая информация об этиологии, патогенезе, методах диагностики, клинических проявлениях и способах лечения феохромоцитом. В клиническом случае описаны сложности в дифференциальной диагностике забрюшинных новообразований, возможные ошибки при получении морфологической верификации феохромоцитомы, а также успешное хирургическое лечение пациента с гигантской феохромоцитомой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома, надпочечник, параганглиома, диагностика, хирургическое лечение

* Для корреспонденции: Гуляев Юрий Алексеевич, e-mail: gulyaev.yuriy@gmail.com.

Для цитирования: Гуляев Ю.А., Диникин М.С. Успешное хирургическое лечение бессимптомной гигантской феохромоцитомы. Клинический случай // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 1. С. 31–36, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-31-36>.

© Ю.А.Гуляев, М.С.Диникин, 2024 г.

SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF ASYMPTOMATIC GIANT PHEOCHROMOCYTOMA. CLINICAL CASE

Yuriy A. Gulyaev, Mikhail S. Dinikin*

St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

Annotation

The aim of the article is to provide the reader with some information about etiology, pathogenesis, diagnostic methods, clinical manifestations and treatment of pheochromocytoma. The clinical case describes difficulties in differential diagnosis of retroperitoneal neoplasms, possible errors in obtaining morphological verification of pheochromocytoma, and successful surgical treatment of a patient with a giant pheochromocytoma.

KEYWORDS: pheochromocytoma, adrenal gland, paraganglioma, diagnosis, surgical treatment

* For correspondence: Gulyaev Yuriy Alekseevich, e-mail: gulyaev.yuriy@gmail.com.

For citation: Gulyaev Yu.A., Dinikin M.S. Successful surgical treatment of asymptomatic giant pheochromocytoma. Clinical case // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 31–36, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-31-36>.

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитома (ФХЦ) относится к редким нейроэндокринным опухолям из мозгового слоя надпочечников, состоит из хромоаффинных клеток, продуцирует в больших количествах биологически активные катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин).

Параганглиома (ПГ) — это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. Так как мозговой слой надпочечника представляет собой крупный параганглий, феохромоцитома по сути является частным случаем пара-

ганглиомы [1]. Как правило, причинами возникновения ФХЦ/ПГ являются спорадические мутации, но в 30% случаев причиной могут быть и наследственные мутации: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2), болезнь фон Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, семейные параганглиомы и феохромоцитомы, триада Карни и синдром Карни–Стратакиса. Считается, что наследственные формы ФХЦ/ПГ имеют наибольший потенциал злокачественности, частое рецидивирование и более раннюю манифестацию заболевания [2]. В четвертой классификации эндокринных опухолей ВОЗ 2017 года

ФХЦ/ПГ больше не классифицируют как злокачественные и доброкачественные, а термин «злокачественная ФХЦ/ПГ» заменен на «метастатическая ФХЦ/ПГ» [3]. Злокачественность ФХЦ/ПГ определяют по наличию метастазов в нехромоаффинных тканях (лимфатические узлы, кости, печень и т.д.).

Как правило, клинические проявления феохромоцитомы связаны с гиперпродукцией катехоламинов, что может выражаться приступами высокой артериальной гипертензии; тахикардией до 140 уд/мин в покое; сильными головными болями. Данные проявления могут носить кризоподобный характер. В редких случаях проявления ФХЦ могут иметь индолентное течение, проявляться эпизодическими подъемами артериального давления. При физикальном обследовании небольшие размеры опухоли могут не пальпироваться, а начинают себя проявлять только при достижении большого размера, вызывая болевой синдром и нарушение функции соседних органов, которые она компримирует.

Методом выбора для диагностики ФХЦ является компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением (для образований более 0,5 см). При подозрении на метастатический процесс используют ПЭТ-КТ с 18f-DOPA [4].

В качестве лабораторной диагностики ФХЦ используют определение метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче. Определение в плазме свободных метанефрина и норметанефрина — наиболее чувствительный метод, его чувствительность составляет почти 99%, а специфичность 85–89% [5].

Из-за редкой встречаемости феохромоцитом гигантского размера хотелось бы представить наш опыт успешного хирургического лечения бессимптомной феохромоцитомы.

Клинический случай

Больная С., 68 лет с жалобами на появление одышки при физической нагрузке, отеки ног и увеличение в размере живота в январе 2020 г. обратилась в городскую стационар г. Санкт-Петербурга. При обследовании по данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 20.01.2020 г. выявлена гигантских размеров забрюшинная опухоль, занимающая практически всю брюшную полость, компримирующая и оттесняющая внутренние органы в правую сторону. Также визуализировались множественные полисегментарные очаговые образования в легких максимальным размером до 4 мм, более веро-

ятно, неспецифического характера, требующие наблюдения. Пациентка была направлена в Городской клинический онкологический диспансер г. Санкт-Петербурга (ГБУЗ ГКОД): по результатам гастро- и колоноскопии данных, свидетельствующих о наличии онкологической патологии, не получено. Онкомаркеры СА19-9, РЭА, АФП, ЛДГ, ХГЧ в пределах референсных значений. При физикальном осмотре обращал на себя внимание резко увеличенный в размере живот, при пальпации плотный безболезненный. Нарушения функций тазовых органов не было. Из жалоб пациентку беспокоило только увеличение живота, появление одышки при подъеме на второй этаж по лестнице. Жалоб на спонтанные подъемы артериального давления, учащенное сердцебиение не было. Со слов пациентки, впервые отметила увеличение живота в размере более года назад, но к врачам не обращалась, так как думала, что «просто потолстела» (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациентки
Fig. 1. Appearance of the patient

Учитывая подозрение на метастатический процесс, с клиническим диагнозом: новообразование неопределенного или неизвестного характера забрюшинного пространства, 19.03.2020 г. пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение ГБУЗ ГКОД для выполнения биопсии опухоли с целью морфологической верификации. Двукратно с интервалом в 2 недели пациентке была выполнена чрескожная трепан-биопсия забрюшинной опухоли под УЗИ-навигацией (результаты первой биопсии были неинформативны). Гистологическое заключение: тканевой детрит

без сохраненных клеточных элементов. Обе биопсии прошли без каких-либо осложнений. Далее пациентка почти на полгода выбыла из нашего наблюдения по причине неотложных семейных обстоятельств. При повторном обращении в ноябре 2020 г. были назначены повторные обследования. По результатам КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 10.10.2020 г. данные, свидетельствующие о метастатическом поражении легких, не были подтверждены, ранее описываемые изменения расценены как поствоспалительные.

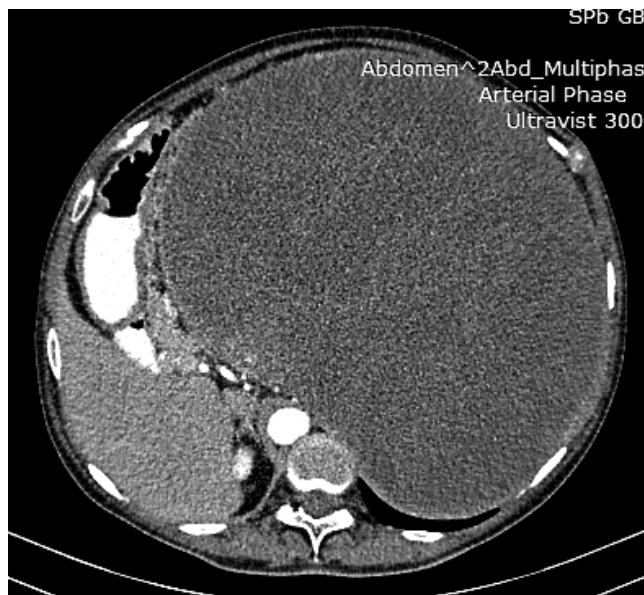


Рис. 2. КТ органов брюшной полости: в левой половине забрюшинного пространства от уровня диафрагмы определяется больших размеров (300×240 мм) объемное патологическое образование. Образование имеет капсулу равномерной толщины, гомогенную структуру, плотность 7–22 Н, не накапливает контрастный препарат

Fig. 2. CT scan of the abdominal organs: in the left half of the retroperitoneal space from the level of the diaphragm, a large size (300×240 mm) volumetric pathological formation is detected. The formation has a capsule of uniform thickness, homogeneous structure, density 7–22 N, does not accumulate contrast agent

Учитывая отсутствие какой-либо специфической симптоматики, кроме увеличения в размере живота, показатели онкомаркеров в пределах нормы, был выставлен клинический диагноз «Новообразование неопределенного или неизвестного характера забрюшинного пространства». На онкологическом консилиуме, принимая во внимание отсутствие метастатического процесса, отсутствие инвазии опухоли в магистральные сосуды

и внутренние органы, было принято решение о проведении хирургического лечения — удаления забрюшинной опухоли.

В клиническом и биохимическом анализах крови перед операцией отклонений от референсных значений не было. Пациентка была осмотрена анестезиологом, терапевтом, противопоказаний к оперативному лечению не выявлено.

11.11.2020 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления гигантской забрюшинной опухоли из срединного лапаротомного доступа (рис. 3).



Рис. 3. Срединная лапаротомия. Внешний вид опухоли

Fig. 3. Median laparotomy. Appearance of the tumor

Полноценную ревизию органов брюшной полости выполнить было невозможно вследствие размеров опухоли, которая занимала большую часть брюшной полости. При пальпации опухоль имела плотную упругую капсулу. Через 4 мм разрез в стенке опухоли с помощью аспиратора эвакуировано 10 л темной жидкости, содержащей бесструктурный детрит и лизированные ткани. После эвакуации кистозного компонента опухоль частично спалась, брюшная полость стала доступна для ревизии. Печень, поджелудочная железа, кишечник, селезенка компримированы и оттеснены в правую половину брюшной полости, данных, свидетельствующих об инвазивном процессе, нет. Тупым и острым путем произведена мобилизация опухоли. Опухоль интимно прилежала к верхнему полюсу левой почки. По задней поверхности опухоли визуализирована расширенная вена, исходящая из опухоли и впадающая в левую почечную вену (рис. 4).

Произведено пересечение и перевязка вены. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей.

Макропрепарат: опухоль более 30 см в диаметре, с ригидной капсулой, обильно васкуляризирована (рис. 5). На разрезе полость опухоли заполнена некротическими массами

коричневого цвета с жидкостью такого же цвета (рис. 6).

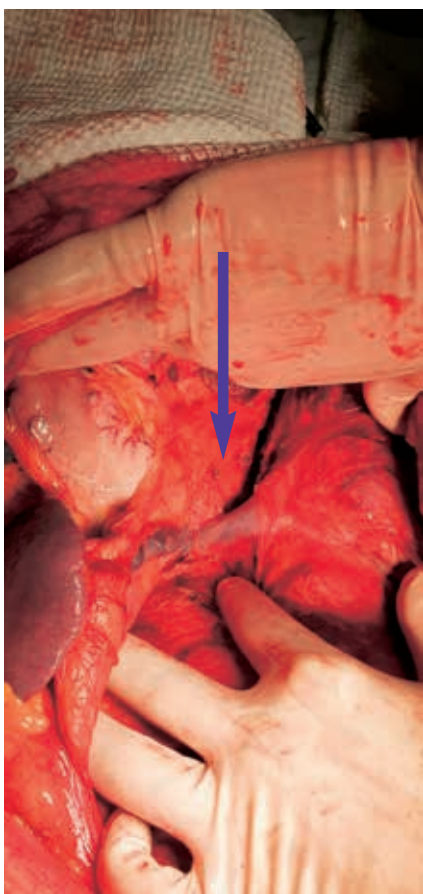


Рис. 4. Дренирующая опухоль вена (указана стрелкой)

Fig. 4. The blue arrow indicates the vein draining the tumor

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гистологическое исследование от 11.11.2020 г.: Злокачественная опухоль забрюшинного пространства в виде инкапсулированного узла 37 см в большем измерении с обширной зоной распада, геморрагическим пропитыванием и реактивной воспалительной инфильтрацией. Сохраненная ткань опухоли построена из крупных полиморфных клеток с эозинофильной цитоплазмой, низкой митотической активностью.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: в реакции с антителами к *Synaptophysin* определяется яркое диффузное позитивное окрашивание клеток опухоли; реакция с *Chromogranin A* сомнительная — при позитивной экспрессии в клетках опухоли, имеется выраженное фоновое окрашивание; в реакции с СК AE1/AE3 — слабая фокальная экспрессия. Клетки опухоли не экспрессируют СК7, СК20 и PAX-8. Заключение:



Рис. 5. Вид удаленной опухоли
Fig. 5. Type of tumor removed

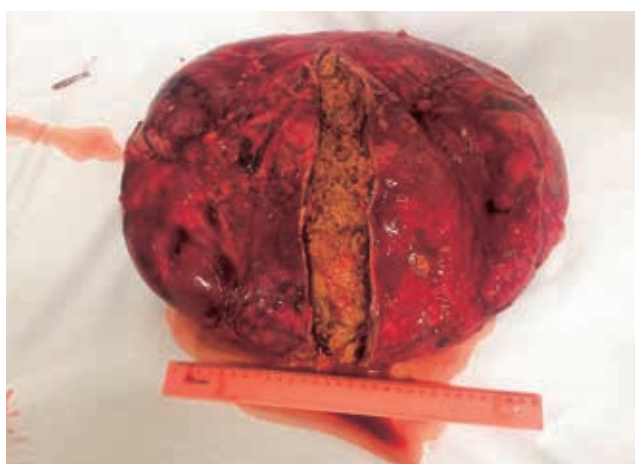


Рис. 6. Удаленная опухоль, заполненная некротическими тканями

Fig. 6. A removed tumor filled with necrotic tissue

иммуногистохимический профиль и морфологическая картина характерна для феохромоцитомы. ICD-O code 8700/3.

Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. На 10-е сутки пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии (рис. 7).

В дальнейшем пациентка была направлена под динамическое наблюдение онколога по месту жительства. В ГБУЗ ГКОД пациентка проходила осмотр спустя 17 месяцев после выписки из стационара. По результатам контрольных исследований КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 05.04.2022 г. данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, нет. Жалоб на состояние здоровья пациентка не предъявляет, чувствует себя хорошо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На наш взгляд, данный клинический пример интересен тем, что, несмотря на большой размер забрюшинной опухоли, причиной



Рис. 7. Вид пациентки после операции
Fig. 7. View of the patient after surgery

обращения к врачам было только увеличение живота в размере. Интраоперационно установлено, что опухоль исходила, вероятнее всего, из левого надпочечника, что было подтверждено данными ИГХ-исследования (феохромоцитома). Как правило, течение такой патологии сопровождается специфической симптоматикой, обусловленной гиперпродукцией катехоламинов [6]. При увеличении в размерах опухоли нарастает тяжесть гипертонических кризов, может появиться симптоматика со стороны соседних органов, которые прорастает или компримирует опухоль. Необходимо отметить, что выполнение биопсии при подозрении на ФХЦ/ПГ в большинстве случаев не показано по причине малой информативности и, самое главное — развития возможных осложнений (диссеминация опухоли, гипертонический криз) [7]. Также перед выполнением хирургического

лечения требуется специальная медикаментозная подготовка пациента α -адреноблокаторами не менее чем за 10–14 дней до операции, так как хирургическое удаление опухоли может сопровождаться резким выбросом в кровь большого количества катехоламинов, что без должной подготовки может привести к очень грозному осложнению — интраоперационной неконтролируемой гипертензии [8, 9]. В рассматриваемом случае течение заболевания было абсолютно бессимптомным, что позволило нам избежать возможных осложнений как на дооперационном этапе, так и во время операции.

Выводы

Феохромоцитомы — это редкие, как правило, гормонально активные, нейроэндокринные опухоли, секретирующие избыточное количество адреналина, норадреналина и дофамина. Есть мнение, что при значительных размерах опухоли, при появлении внутри нее массивных зон некроза снижается количество гормонально активной ткани, и специфические симптомы могут становиться менее выраженными или вовсе отсутствовать. Отсутствие характерных клинических симптомов усложняет постановку точного диагноза на дооперационном этапе, а выполнение биопсии не только может быть неинформативно, но и опасно. По этой причине забрюшинные опухоли гигантских размеров могут оставаться загадкой вплоть до окончательного гистологического заключения послеоперационного материала. Хирургическое лечение метастатических феохромоцитом является методом выбора, позволяющим достичь полного излечения пациента, но проводится оно должно в специализированном онкологическом учреждении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бельцевич Д.Г. Феохромоцитома // *Нейроэндокринные опухоли: Общие принципы диагностики и лечения*. М.: Кодекс, 2015. С. 413–434. [Beltsevich D.G. Pheochromocytoma. *Neuroendocrine tumors: General principles of diagnosis and treatment*. Moscow: Publishing house Codex, 2015. pp. 413–434 (In Russ.).]
2. Румянцев П.О., Языкова Д.Р., Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Ясюченя В.С., Серженко С.С., Шеремета М.С., Дедов И.И. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитома, параганглиома) в онкоэндокринологии // *Эндокринная хирургия*. 2018. Т. 12, № 1. С. 19–39. [Rumyantsev P.O., Yazykova D.R., Slashchuk K.Yu., Degtyarev M.V., Yasyuchenya V.S., Serzhenko S.S., Sheremeta M.S., Dedov I.I. Personalized diagnosis of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology. *Endocrine surgery*, 2018, Vol. 12, No. 1, pp. 19–39 (In Russ.). doi: 10.14341/serg9731.
3. Lenders J., Eisenhofer G., Mannelli M. et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 1915–1942.
4. Luster M., Karges W., Zeich K. et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (18F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009. Vol. 37, No. 3. P. 484–493. doi: 10.1007/s00259-009-1294-7.

5. Troshina E.A., Bel'tsevich D.G., Iukina M.I. Laboratory diagnostics of pheochromocytoma // *Problems of Endocrinology*. 2010. Vol. 56, No. 4. P. 39–43. <https://doi.org/10.14341/probl201056439-43>.
6. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Юкина М.Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. 2015. Т. 9, № 3. С. 15–33. [Melnichenko G.A., Troshina E.A., Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Yukina M.Yu. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of pheochromocytoma/paraganglioma. *Endocrine surgery*, 2015, Vol. 9, No. 3. pp. 15–33 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg2015315-33.
7. Zhang L., Åkerström T., Mollazadegan K., Beuschlein F., Pacak K., Skogseid B., Crona J. Risk of complications after core needle biopsy in pheochromocytoma/paraganglioma // *Endocr. Relat. Cancer*. 2023. Jun 2; Vol. 30, No. 7. e220354. doi: 10.1530/ERC-22-0354. PMID: 37185155; PMCID: PMC10304911.
8. Ma X., Chen Z., Xia P., Zhang C., Yan K., Fan Y., Wang Y., Ti Y., Bu P. Giant Paraganglioma Complicated With Catecholamine Crisis and Catecholamine Cardiomyopathy: A Case Report and Review of the Literature // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 3. Vol. 12. P. 790080. doi: 10.3389/fendo.2021.790080. PMID: 35185782; PMCID: PMC8851602.
9. Meijs A.C., Snel M., Corssmit E.P.M. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas // *Hormones (Athens)*. 2021 Jun; Vol. 20, No. 2. P. 395–403. doi: 10.1007/s42000-021-00274-6. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33575936; PMCID: PMC8110488.

Сведения об авторах:

Гуляев Юрий Алексеевич — хирург, онколог отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения (хирургических методов лечения) № 4 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

Диникин Михаил Сергеевич — хирург, онколог отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения (хирургических методов лечения) № 4 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56.

Information about the authors:

Gulyaev Yuriy Alekseevich — a surgeon, an oncologist of the department of abdominal oncology and radiosurgical methods of diagnostics and treatment (surgical methods of treatment) No. 4, City Oncology Center. 56, Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia;

Dinikin Mikhail Sergeevich — a surgeon, an oncologist of the department of abdominal oncology and radiosurgical methods of diagnostics and treatment (surgical methods of treatment) No. 4, City Oncology Center. 56, Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia.

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

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Source of funding: not specified.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Согласие пациента. Пациентка дала письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 25.03.2024 г.

УДК 616.341-006.4+616-006.66]07-08

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-37-43>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С КАРЦИНОИДНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Е.В.Маркарова, ¹Л.М.Когония*, ^{1,2}Е.В.Бондаренко

¹ФУВ ГБУЗ МО «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия

²Центр биобанкирования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) сегодня диагностируются достаточно часто, и важно знать, что при этих заболеваниях зачастую развивается карциноидный синдром, обусловленный продукцией их клетками серотонина. Клинические проявления карциноидного синдрома (приливы, эритема кожных покровов области лица, шеи, грудной клетки, развитие диареи и т.д.) существенно снижают качество жизни больных. Персонализированная медицина предполагает постоянный поиск новых средств и путей оптимизации диагностики заболеваний и лечения каждого пациента.

Предметом рассмотрения в данной статье является конкретный клинический случай карциноидного синдрома при НЭО поджелудочной железы. Цель работы — проанализировать эффективность применения биотерапии аналогами соматостатина в лечении карциноидного синдрома при НЭО поджелудочной железы на примере из клинической практики. В ходе обсуждения проблем лечения пациентки с карциноидным синдромом при НЭО поджелудочной железы используются результаты лабораторных исследований, данные различных методов диагностики и лечения. Для подтверждения эффективности применения биотерапии аналогами соматостатина представлены иллюстрации (фотографии пациентки в динамике).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные опухоли, нейроэндокринные опухоли, диагностика, иммуногистохимия, рецепторы к соматостатину, карциноидный синдром, биотерапия, аналоги соматостатина, ECOG, качество жизни

* Для корреспонденции: Когония Лали Михайловна, lali51@yandex.ru.

Для цитирования: Маркарова Е.В., Когония Л.М., Бондаренко Е.В. Эффективность применения биотерапии аналогами соматостатина в лечении пациентки с карциноидным синдромом при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // Клинический случай в онкологии. 2024. Т. 2, № 1. С. 37–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-37-43>.

© Е.В.Маркарова, Л.М.Когония, Е.В.Бондаренко, 2024 г.

EFFECTIVENESS OF BIOTHERAPY WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH CARCINOID SYNDROME WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS

¹Ekaterina V. Markarova, ¹Lali M. Kogonia*, ^{1,2}Ekaterina V. Bondarenko

¹Moscow Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky (MONIKI), Moscow, Russia

²Head of the Biobanking Center of the State Research Center of the Russian Federation of the National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Annotation

Neuroendocrine tumors are nowadays diagnosed quite often and it is important to know that they often lead to carcinoid syndrome due to the production of serotonin by the cells. Clinical manifestations of carcinoid syndrome (flushes, erythema of the skin of the face, neck, chest, development of diarrhea, etc.) significantly reduce the quality of life of patients. Personalized medicine implies a constant search for new means and ways to optimize the diagnosis of diseases and treatment of each patient. The subject of this article is a specific clinical case of carcinoid syndrome in pancreatic NET. The aim of the work is to analyze the effectiveness of biototherapy with somatostatin analogues in the treatment of carcinoid syndrome in pancreatic NET on the example from clinical practice. When discussing the problems of treatment of a patient with carcinoid syndrome in pancreatic NET the results of laboratory tests, data of various methods

of diagnostics and treatment are used. To confirm the effectiveness of biotherapy with somatostatin analogs, visual material (photos of the patient in dynamics) is offered.

KEYWORDS: malignant tumors, neuroendocrine tumors, immunohistochemistry, somatostatin, carcinoid syndrome, ECOG, quality of life

* For correspondence: Kogonia Lali Mikhailovna, lali51@yandex.ru.

For citation: Kogonia L.M., Markarova E.V., Bondarenko E.V. Effectiveness of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with carcinoid syndrome with neuroendocrine tumors of the pancreas // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 37–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-37-43>.

ВВЕДЕНИЕ

При нейроэндокринных опухолях (НЭО) необходимо учитывать возможность развития карциноидного синдрома, обусловленного продукцией их клетками серотонина. Пациенты с наличием карциноидного синдрома требуют крайне внимательного подхода, дообследования и адекватной терапии [1–6].

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления карциноидного синдрома — приливы — наблюдаются у 90% пациентов и обычно представляют собой «сухие» приливы, которые проявляются внезапной эритемой кожных покровов области лица, шеи, грудной клетки. Типичный прилив при классическом карциноидном синдроме начинается внезапно и представляет собой розовое или красное окрашивание кожи лица и верхней части туловища, длящееся несколько минут. Приступ может возникать несколько раз в день, сопровождаться слезотечением и может провоцироваться приемом алкоголя или пищи, которая содержит тирамин (шоколад, орехи, бананы). В отличие от менопаузальных приливов, приступы при карциноидном синдроме «сухие» и не сопровождаются потоотделением [7]. Поскольку приливы встречаются не только в рамках карциноидного синдрома, важно проводить адекватную дифференциальную диагностику с другими состояниями, сопровождающимися приливами: медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой, сахарным диабетом, менопаузой, эпилепсией, паническими атаками, мастоцитозом, полицитемией, кардиологическими причинами, приемом некоторых лекарственных средств (ниацин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа) [2].

Известно несколько типов приливов:

- первый тип — эритематозный, он обычно ограничен лицом и шеей и длится 1–2 минуты;
- второй тип — более продолжительный, при этом на лице больного сохраняется посто-

янный цианотический оттенок, а нос во время приступа становится пурпурно-красного цвета;

- третий тип — длится часами и днями, может сопровождаться образованием глубоких морщин на лбу, остающихся и после прекращения приступа, сосуды конъюнктивы постоянно расширены, больные жалуются на слезотечение, возможны артериальная гипотензия и диарея;

- четвертый тип — характеризуется образованием ярко-красных пятен неправильной формы, часто расположенных вокруг основания шеи и на руках [7].

Наличие разных типов приливов имеет клиническое значение. Приливы первого и второго типов обычно ассоциированы с НЭО средней кишки и реже встречаются при НЭО бронхов и поджелудочной железы [7].

В 5% случаев встречается атипичный синдром, характеризующийся багровым окрашиванием кожи, длящимся несколько часов, после которого остаются телеангиоэктазии и гипертрофия кожи лица и верхней части шеи, возможен акроцианоз верхних конечностей. Иногда возможны головная боль, слезотечение, гипотензия, отек кожи и бронхоспазм. Обычно такие симптомы наблюдаются при карциноидах передней кишки, и считается, что они обусловлены воздействием серотонина, гистамина и других биогенных аминов [7]. Также возможно развитие диареи, которая возникает почти у 80% пациентов с карциноидным синдромом: она может быть ночной, может возникать в течение дня, может быть тяжелой и изнуряющей (до 30 эпизодов водянистого стула в день). Диарея при карциноидном синдроме первоначально имеет периодический характер, связанный с нарушением секреции и моторики желудочно-кишечного тракта. Впоследствии из-за лимфангиоэктазии кишечника и избыточного роста бактерий она может стать постоянной. Отличительной особенностью секреторной

диареи является то, что она не исчезает и не уменьшается при голодании. Диарея часто сопровождается схваткообразными болями в животе, причиной которых может быть воздействие различных гуморальных факторов, в том числе серотонина, тахикининов, гистамина, калликрейна и простагландинов, стимулирующих перистальтику и секрецию кишечника [7].

Карциноидная болезнь сердца с преимущественным поражением клапанного аппарата правых отделов сердца выявляется примерно у 60% пациентов с карциноидным синдромом, имеет признаки сердечной недостаточности в результате поражения эндокарда и клапанов сердца. При карциноидной болезни сердца формируется хроническое легочное сердце. Декомпенсация сердечной недостаточности при карциноидной болезни сердца — главная причина смерти больных с карциноидным синдромом [4, 8]. Обычно карциноидная болезнь сердца развивается через 1,5 года после установления диагноза «нейроэндокринная опухоль», при этом характерны повреждение трехстворчатого и легочного клапанов (стеноз или недостаточность), фиброз и утолщение эндокарда, расширение правых отделов сердца, формирование легочной гипертензии [4, 8]. Экспериментально было показано, что серотонин стимулирует синтез коллагена интерстициальными клетками клапанов, что приводит к их утолщению и формированию фиброэластоза эндокарда [4, 8].

Уровень сывороточного серотонина напрямую коррелирует с тяжестью карциноидной болезни сердца. Важно помнить, что всем пациентам с НЭО, у которых течение болезни сопровождается карциноидным синдромом, показано выполнение эхокардиографии, а единственное эффективное лечение (не включая этиологическое) — это хирургическое [4, 8].

Клиническое наблюдение

Клинический опыт применения аналогов соматостатина пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) накоплен во многих медицинских учреждениях Москвы, в том числе и в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского [9, 10]. В настоящей работе представлены собственный опыт применения и влияние на качество жизни биотерапии препаратом ланреотид у пациентки с НЭО поджелудочной железы.

Из анамнеза известно, что пациентка С. 1956 г.р. (67 лет) находится под наблюдением онколога КДЦ ГБУЗ МОНИКИ с марта

2019 г., куда была направлена районным врачом по поводу прогрессирующего ухудшения общего состояния: периодические боли в верхних отделах живота, потеря аппетита, похудание на 30 кг за 4 месяца. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 11.04.2019 было выявлено жидкостное образование головки поджелудочной железы размерами до 2,5 см в диаметре. Обследование было дополнено магнитно-резонансной томографией органов брюшной полости, выполненной 17.04.2019, при которой выявлено многокамерное кистозное образование крючковидного отростка поджелудочной железы размерами 2,5×2,0×2,3 см.

Для определения дальнейшей тактики лечения больной 25.04.2023 выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости. Выявлены хронический калькулезный холецистит, вирусного гепатита, панкреатическая гипертензия. Обнаруженное ранее при МРТ ОБП кистозное образование при данном обследовании не визуализировано. Пациентка была обсуждена на междисциплинарном консилиуме, рекомендовано оперативное лечение. 29.04.2019 в том же учреждении пациентке выполнена лапаротомия, изолированная резекция головки по Фрею с продольным панкреатоеюноанастомозом на петле по Ру. Послеоперационный период протекал удовлетворительно.

По данным гистоморфологического исследования от 14.05.2019: хронический калькулезный панкреатит; обнаружены протокоподобные комплексы, подозрительные в отношении высокодифференцированной аденокарциномы. При иммуногистохимическом исследовании от 24.05.2019 выявлена неравномерная экспрессия цитокератина 7 и p53 в подозрительном участке ткани поджелудочной железы. В одном из фрагментов имеются комплексы, крайне подозрительные в отношении высокодифференцированной аденокарциномы.

Поскольку в 2019 г. для нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы использовалась классификация ВОЗ 2017 г. с критериями 8-й редакции TNM классификации AJCC / UICC (2016), диагноз пациентки определен как высокодифференцированная нейроэндокринная аденокарцинома головки поджелудочной железы, pTisN0M0, стадия 0.

В последующие 6 месяцев больная была под активным наблюдением районного онколога. В ноябре 2019 г. (через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения) пациентка

отметила выраженное ухудшение общего состояния: беспокоили немотивированная слабость, неустойчивый стул (диарея до 4 раз в сутки), гиперемия кожных покровов лица; функциональный статус ECOG 1. При лабораторном исследовании плазмы крови пациентки выявлено незначительное увеличение показателей уровня серотонина — 250 нг/мл (референсные значения: 50–220 нг/мл), а уровень хромогранина А оставался в пределах нормы — 4,0 ммоль/л (референсное значение до 4,5 ммоль/л).

Пациентка обратилась в Московский областной онкологический диспансер г. Балашихи, где был рекомендован пересмотр гистологического материала, который провели в Центре молекулярной диагностики (CMD) 04.12.2019. Окончательное заключение: выявлена нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы G1. **Диагноз был пересмотрен.** При контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости от 12.12.2019 признаков прогрессирования онкологического заболевания не выявлено.

Пациентка была обсуждена на междисциплинарном консилиуме Московского областного онкологического диспансера г. Балашихи, по результатам которого рекомендована биотерапия октреотидом пролонгированного действия в дозе: 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Терапия начата с декабря 2019 г. С начала 2020 г. пациентка нерегулярно являлась на контрольные осмотры в связи с возникновением пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (пациентка опасалась инфицирования). Тем не менее, со слов пациентки, районным онкологом удаленно проводился постоянный мониторинг самочувствия больной и опрос на предмет наличия нежелательных явлений на фоне проводимой биотерапии.

В марте 2020 г. пациентке по месту жительства было проведено контрольное КТ-исследование органов брюшной полости (представлен только протокол с описанием исследования), в ходе которого 19.03.2020 выявлено дополнительное образование крючковидного отростка поджелудочной железы, расцененное как местный рецидив нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. По данным контрольного исследования лабораторных показателей уровни серотонина и хромогранина А были в пределах нормы.

Пациентка повторно обсуждена на междисциплинарном консилиуме Московского областного онкологического диспансера

г. Балашихи 28.03.2020, рекомендовано продолжать проводимую биотерапию октреотидом и добавить таргетную терапию препаратом эверолимус в дозе 10 мг/сут внутрь ежедневно.

С апреля 2020 г. пациентка начала принимать таргетную терапию эверолимусом в дозе 10 мг внутрь. На первой же неделе приема препарата отметила выраженное ухудшение общего состояния: беспокоили снижение аппетита, тошнота, рвота, полинейропатия II степени. На фоне вышеуказанных нежелательных явлений пациентка была вынуждена делать длительные перерывы в терапии, лечилась нерегулярно. Контрольные рентгенологические исследования не проводились в связи с эпидемической обстановкой. Учитывая сохраняющиеся проявления токсичности, в МООД г. Балашихи в октябре 2020 г. была рекомендована редукция дозы эверолимуса до 5 мг, что привело к незначительному снижению выраженности нежелательных явлений.

20.09.2021 выполнена контрольная компьютерная томография органов брюшной полости: состояние после резекции головки поджелудочной железы без признаков рецидива основного заболевания; хронический кальцинирующий панкреатит; грыжа белой линии живота. Данных, свидетельствующих о метастатических процессах, при настоящем исследовании не получено. Визуализированное ранее дополнительное образование крючковидного отростка поджелудочной железы при исследовании не определялось, что было расценено как полный регресс на фоне проводимой терапии.

В дальнейшем, в октябре 2021 г. в связи с сохранением нежелательных явлений на фоне проводимой терапии эверолимусом, а также с подъемом уровня креатинина до 130 мкмоль/л, таргетная терапия этим препаратом была прекращена по рекомендации районного нефролога, а биотерапия октреотидом пролонгированного действия продолжена. После отмены эверолимуса пациентка отмечала улучшение самочувствия. Однако через 11 месяцев (сентябрь 2022) после прекращения таргетной терапии пациентка вновь отметила ухудшение общего состояния и качества жизни: вновь появилась гиперемия кожных покровов лица (рис. 1), выраженная слабость, тревожность, бессонница, диарея до 5 эпизодов в сутки. Функциональный статус ухудшился до ECOG 2.

20.09.2022 выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, в ходе

которой прогрессирования онкологического заболевания не выявлено. Однако исследование уровня маркеров карциноидного синдрома от 13.09.2022 показало повышение уровня серотонина до 985,23 нг/мл и хромогранина А до 41 ммоль/л.



Рис. 1. Гиперемия кожных покровов лица

Fig. 1. Hyperemia of the facial skin

Учитывая ухудшение общего состояния, пациентка самостоятельно приняла решение отказаться от любых методов лечения, в том числе и терапии октреотидом, посещения онкологического диспансера. В последующие 6 месяцев отмечалось прогрессирующее ухудшение самочувствия и усиление вышеуказанных жалоб. С согласия пациентки 10.03.2023 была выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, в ходе которой рецидива онкологического заболевания не выявлено. Однако, по данным лабораторных методов исследования от марта 2023 г., отмечалось значительное повышение уровня серотонина до 1453 нг/мл и хромогранина А до 102,07 ммоль/л.

В связи с прогрессирующим ухудшением самочувствия в апреле 2023 г. пациентка, нуждающаяся в постоянном патронаже, в сопровождении родственников обратилась в КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, где, учитывая анамнез заболевания, гистологическую форму опухоли — высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль Grade 1, функциональный статус ECOG 2, рост уровня биомаркеров крови, пациентке назначена биотерапия препаратом ланреотид 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней, которая была начата с апреля 2023 г.

Через 1 месяц от начала терапии ланреотидом пациентка отметила выраженное улучшение общего состояния: исчезла диарея, слабость и гиперемия лица ее не беспокоили (рис. 2).

Пациентка стала активной, полностью обслуживает себя, самостоятельно совершает длительные прогулки. Функциональный статус ECOG улучшился до 0.



Рис. 2. Отсутствие гиперемии кожи лица на фоне проводимой терапии ланреотидом

Fig. 2. Absence of facial skin hyperemia during Lanreotide therapy

Через 4 месяца от начала биотерапии ланреотидом пациентке проведено контрольное рентгенологическое исследование. МСКТ органов брюшной полости от 23.08.2023: КТ-признаки послеоперационных и диффузных изменений поджелудочной железы; калькулезный панкреатит; жировой гепатоз. Маркеры карциноидного синдрома снизились (17.08.2023): уровень хромогранина А — 60 ммоль/л, серотонина — 358,50 нг/мл.

Очередное контрольное исследование — КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза — выполнено 04.03.2024: данных о наличии неопластического процесса не получено. Маркеры карциноидного синдрома достигли референсных значений: уровень серотонина — 174,98 нг/мл; хромогранина А — 98 мкг/л (от 19.02.2024).

Таким образом, в результате проводимой гормональной терапии имеет место значительное повышение качества жизни пациентки в виде выраженного улучшения самочувствия и общего состояния: больная не предъявляет жалоб, не нуждается в патронаже, полностью обслуживает себя, общается с внуками. Функциональный статус ECOG-0, отсутствуют проявления клинических проявлений карциноидного синдрома.

К настоящему времени период наблюдения за пациенткой на фоне проводимой биотерапии

терапии препаратом ланреотид составляет 39 месяцев.

В ходе проведения биотерапии аналогами соматостатина и динамического наблюдения за пациенткой в течение последних 11 мес проводится постоянный мониторинг самочувствия больной и опрос на предмет наличия нежелательных явлений. Никаких осложнений, нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не отмечено. Биотерапия ланреотидом продолжается по настоящее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить ряд существенных моментов. Несмотря на сложности на разных этапах наблюдения и лечения больной (нерегулярность приема препарата, отказ

от лечения в связи с неудовлетворительной переносимостью эверолимуса), после назначения адекватной данному заболеванию терапии мы наблюдаем значительное улучшение качества жизни, общего состояния с изменением статуса по шкале ECOG с 2 баллов до 0, сохранение достигнутого объективного ответа онкологического заболевания, нормализацию показателей биомаркеров крови и отсутствие проявлений карциноидного синдрома.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать вывод об эффективности применения биотерапии аналогами соматостатина в лечении пациентки с карциноидным синдромом при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // *Практическая онкология*. 2005. Т. 6, № 4. С. 202–205. [Imyanitov E.N. Epidemiologia et biologia de tumoribus neuroendocrinis. *Oncologia practica*, 2005, Vol. 6, No. 4, pp. 202–205 (In Russ.).]
2. Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // *J. Histochem. Cytochem.* 1969. Vol. 17. P. 303–313.
3. Kim M. et al. Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. P. 3991.
4. Lei Y., Feng H., Qiang H., Shang Z., Chang Q., Qian J., Zhang Y., Zhong R., Fan X., Chu T. Clinical characteristics and prognostic factors of surgically resected combined small cell lung cancer: a retrospective study // *Lung Cancer*. 2020. Vol. 146. P. 244–251.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8).
6. Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., Лапшина А.М., Бритвин Т.А., Камердус И.В. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-секретирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга // *Альманах клинической медицины*. 2017. Т. 45, № 4. С. 289–301. [Gurevich L.E., Voronkova I.A., Marova E.I., Lapshina A.M., Britvin T.A., Kamerdus I.V. Orci et morphologicae notae ACTH-absconditorum tumores variorum locorum cum syndrome Cushing ectopic. *Fusce aliquet arcu nisl*, 2017, Vol. 45, No. 4, pp. 289–301 (In Russ.).]
7. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Издательский дом «Кодекс», 2015. 455 с. [Gorbunova V.A. Neuroendocrinarum tumores. Principia generalia diagnosis et curationis. Moscow: Instructio domus «Kodeks», 2015. 455 p. (In Russ.).]
8. Murray N., Salgia R., Fossella F.V. Targeted molecules in small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 2004. Vol. 31 (Suppl. 1). P. 106–111.
9. Когония Л.М., Маркарова Е.В., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В. Влияние химиотерапии на качество жизни пациентки с НЭО слепой кишки // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2023, № 1. С. 33–35. [Kogonia L.M., Markarova E.V., Gurevich L.E., Bondarenko E.V. The effect of chemotherapy on the quality of life of a patient with NET of the cecum. *Palliative Medicine and Rehabilitation*, 2023, No. 1, pp. 33–35 (In Russ.).]
10. Маркарова Е.В., Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Калинин Д.В. Успешное применение биотерапии аналогами соматостатина при лечении пациентки с множественной эндокринной неоплазией 1-типа // *Медицинский совет*. 2023. Т. 17, № 11. С. 166–171. [Markarova E.V., Kogonia L.M., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Kalinin D.V. Successful use of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Medical Council*, 2023, Vol. 17, No. 11, pp. 166–171 (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Маркарова Екатерина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и торакальный хирургии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129090, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

Когония Лали Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129090, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

Бондаренко Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, руководитель Центра биобанкирования Государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; старший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129090, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Information about the authors:

Markarova Ekaterina Vasilievna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the State Educational Institution of Higher Education, GBUZ MO, Moscow Research Clinical Institute. M. F. Vladimirsky (MONIKI);

Kogonia Lali Mikhailovna — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Federal Higher Educational Institution, GBUZ MO, Moscow Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky (MONIKI);

Bondarenko Ekaterina Vladimirovna — Ph.D. Head of the Biobanking Center of the State Research Center of the Russian Federation of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, senior researcher at the Department of Morphological Diagnostics of the Oncology Department of the Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky (MONIKI).

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 declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 30.03.2024 г.



ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО



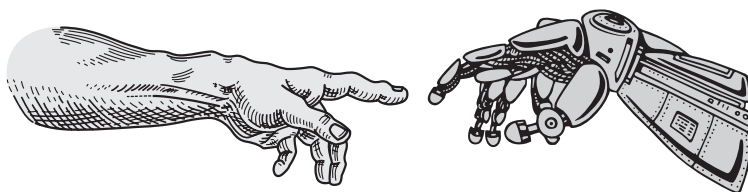
Городской клинический
онкологический диспансер

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**

Прием тезисов до 01.08.2024

Отправить свой тезис и/или постерный доклад Вы можете на электронный адрес
clinicaloncologycase@mail.ru с пометкой «Для конференции».



Правила приема
тезисов и постерных
докладов gkod.online

УДК 616.381-006.04-079:57.083.3

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

ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

Аннотация

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, саркома, онкология

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

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

© К.Е.Наталенко, А.А.Коркина, 2024 г.

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

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

Annotation

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

KEYWORDS: desmoplastic small round cell tumour, sarcoma, oncology

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

Морфологические особенности десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли

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

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

Молекулярные характеристики десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли

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

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

Table 1

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

Антитело	Тип окрашивания	Частота экспрессии, %
Десмин	Цитоплазматический, чаще окооядерный, точечный	90
Эпителиальный мембранный антиген	Цитоплазматический и мембранный	90
WT1 к С-терминальному домену	Ядерный	До 90
Панцитокератин	Цитоплазматический	До 90
CAM5.2	Цитоплазматический	80–90
AE1/AE3	Цитоплазматический	70–80
Нейронспецифическая енолаза	Цитоплазматический	75
Хромогранин	Цитоплазматический	<5
Синаптофизин	Цитоплазматический	15
CD56	Цитоплазматический и мембранный	До 80
S100	Ядерный и цитоплазматический	<10
Гладкомышечный актин	Цитоплазматический	18
Мышечно-специфический актин	Цитоплазматический	15
CD99	Цитоплазматический и мембранный	До 50
INI1	Ядерный	До 100

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

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

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

Клиническая картина и диагностика

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

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

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

Стадирование

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

Таблица 2

Система стадирования десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей

Table 2

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

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

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

Таблица 3

Система стратификации десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей MSKCC

Table 3

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

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

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

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

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКИХ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ. ХИМИОТЕРАПИЯ

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

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

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

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

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

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

Лучевая терапия

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

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

ВНУТРИБРЮШНАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (НИРЕС)

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

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

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

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

Новые мишени системной терапии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинический случай

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

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

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

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

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

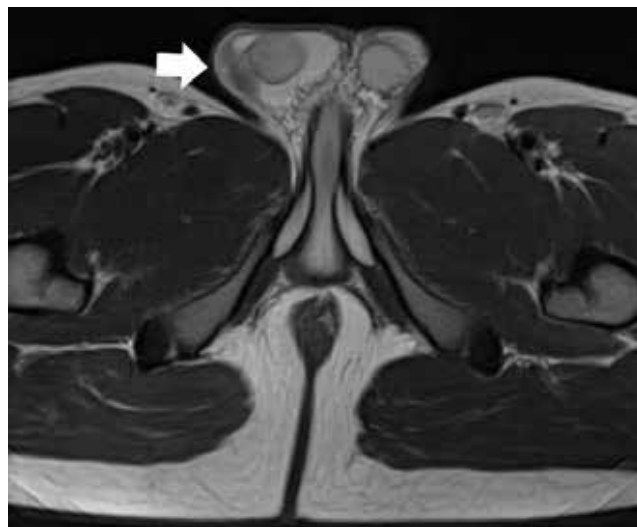


Рис. 1. МРТ-сканы от 24.07.2021
Fig. 1. MRI scans dated 07/24/2021

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

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



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

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

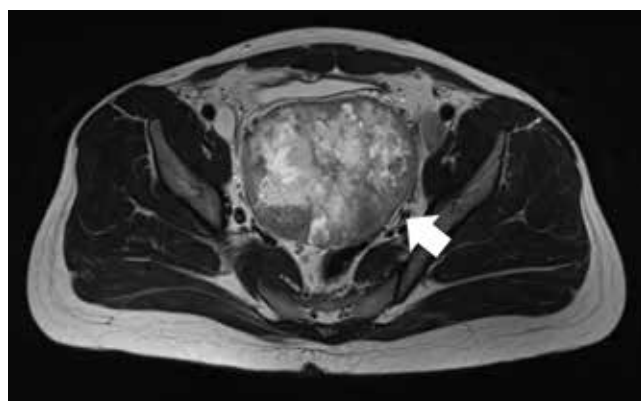


Рис. 3. МРТ-сканы от 12.09.2022
Fig. 3. MRI scans dated 09/12/2022

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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



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

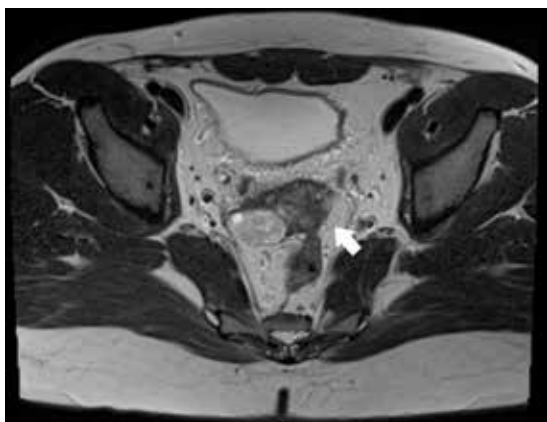
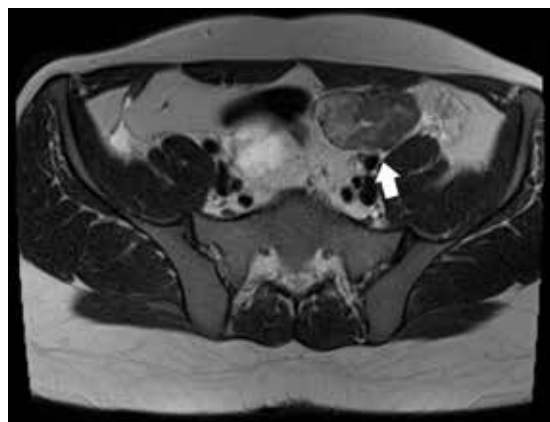


Рис. 5. МРТ-сканы от 17.06.2023
Fig. 5. MRI scans dated 06/17/2023



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

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

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

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

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

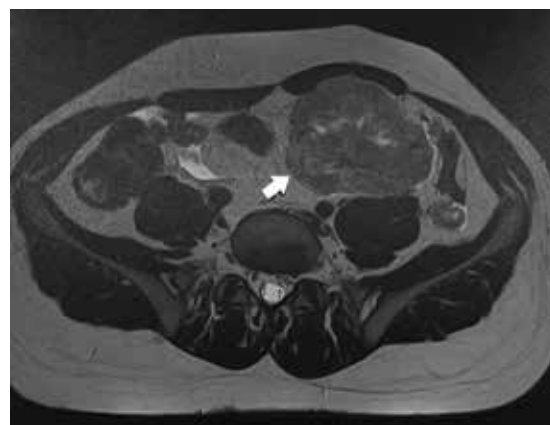
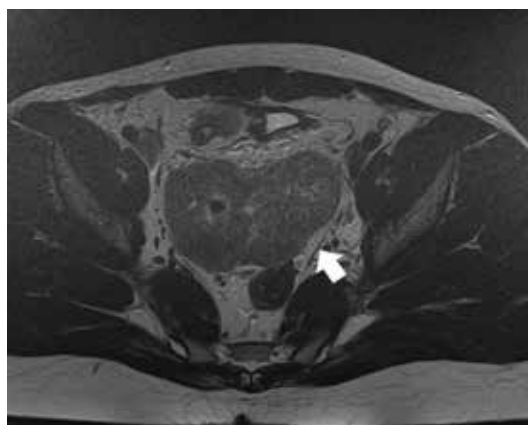


Рис. 6. МРТ-сканы от 26.09.2023
Fig. 6. MRI scans dated 09/26/2023

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



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

Учитывая потенциально высокую эффективность мультикиназных ингибиторов, высоко-

довано проведение третьей линии системной терапии пазопанибом.

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

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

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

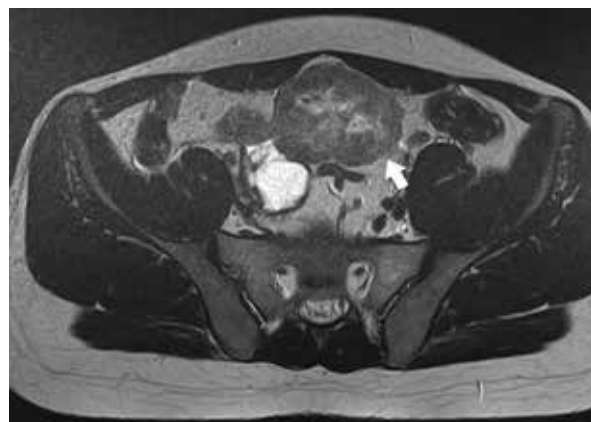
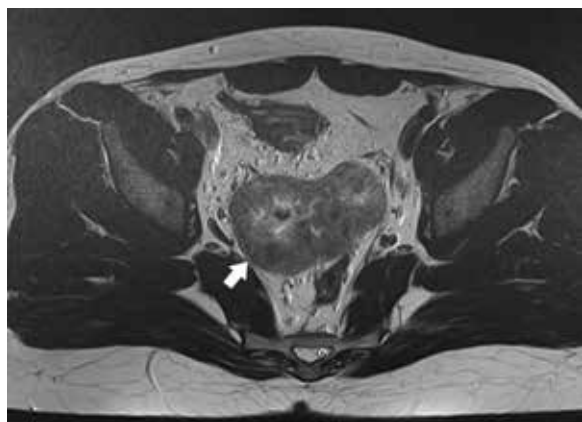


Рис. 8. МРТ-сканы от 18.12.2023
Fig. 8. MRI scans dated 12/18/2023

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

Вывод

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль — редкая и агрессивная опухоль, для

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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

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

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

Сведения об авторах:

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

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

Information about the authors:

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

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

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

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

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

УДК 616-006.611-69

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-57-66>

ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КОГДА НАСТУПАЕТ ВРЕМЯ ЛОКАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ?

¹Н.В. Тюкавина*, ^{3,4}Э.Э. Топузов, ^{2,3}М.И. Глузман¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия⁴ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Метастатический рак молочной железы считается неизлечимым заболеванием. В его лечении применяются системные подходы, такие как химиотерапия, гормональная, таргетная и иммунотерапия в зависимости от биологического подтипа опухоли. Для определения степени распространенности опухолевого процесса всегда требуется применение визуализирующих методов исследования с целью выделения группы пациентов с олигометастатической болезнью. Часть исследований говорит о более благоприятном прогнозе у этих больных. Применение локальных методов лечения, таких как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, потенциально может улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни данных пациентов. При этом оптимизация подходов системной терапии должна быть приоритетной задачей с целью получения максимального противоопухолевого ответа.

К сожалению, заранее невозможно определить, какой пациент получит наибольшую пользу от локального лечения, но тем не менее описывается большое количество случаев с длительными периодами отсутствия прогрессирования заболевания. Необходимы дополнительные проспективные исследования, чтобы оценить, какие пациенты могут извлечь максимальную пользу от добавления локальных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: олигометастатический рак, рак молочной железы, хирургическое лечение, лучевая терапия, HER2/неу-экспрессия, BRCA1-мутация

* Для корреспонденции: Тюкавина Нина Владимировна, e-mail: tyukavina@yandex.ru.

Для цитирования: Тюкавина Н.В., Топузов Э.Э., Глузман М.И. Олигометастатический рак молочной железы. Когда наступает время локальных методов лечения? // Клинический случай в онкологии. 2024. Т. 2, № 1. С. 57–66, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-57-66>.

© Н.В. Тюкавина, Э.Э. Топузов, М.И. Глузман, 2024 г.

OLIGOMETASTATIC BREAST CANCER. WHEN IS THE TIME FOR LOCAL TREATMENTS?

¹Nina V. Tyukavina*, ^{3,4}Eldar E. Topuzov, ^{2,3}Mark I. Gluzman¹City Hospital N 40, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia³City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia⁴North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Annotation

Metastatic breast cancer is considered an incurable disease, the treatment of which is based on systemic approaches such as chemotherapy, hormonal, targeted and immunotherapy, depending on the biological subtype of the tumor. To determine the extent of the tumor process, imaging research methods are always required to identify a group of patients with oligometastatic disease. Some studies indicate a more favorable prognosis in these patients. The use of local treatment methods, such as surgical or radiotherapy, can potentially improve the prognosis and increase the life expectancy of these patients. At the same time, optimization of systemic therapy approaches should be a priority to obtain the maximum antitumor response.

Unfortunately, it is impossible to determine in advance which patient will benefit the most from local treatment, but nevertheless many cases with long periods of absence of disease progression are described. Additional prospective studies are needed to assess which patients can benefit the most from the addition of local treatments.

KEYWORDS: oligometastatic cancer, breast cancer, surgical treatment, radiotherapy, HER2/neu expression, BRCA1 mutation

* **For correspondence:** Tyukavina Nina Vladimirovna, e-mail: tyukavina@yandex.ru.

For citation: Tyukavina N.V., Topuzov E.E., Gluzman M.I. Oligometastatic breast cancer. When is the time for local treatments? // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 57–66, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-1-57-66>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается значительное увеличение показателей выживаемости при метастатическом раке молочной железы (РМЖ). Это обусловлено пониманием молекулярно-биологических особенностей опухоли, достижениями в лекарственной терапии, а также совершенствованием методов диагностики, позволяющим диагностировать злокачественные новообразования с минимальным опухолевым поражением. Ожидается, что в ближайшие годы в связи с расширением использования новых более чувствительных методов, таких как жидкостная биопсия, у гораздо большего числа пациентов будет диагностировано микрометастатическое и/или олигометастатическое заболевание.

Стандартного определения олигометастатического заболевания не существует. Общепринятым считается не более 5 очагов метастазирования. Это определение не включает количество пораженных органов. Другой вариант олигометастатического заболевания, когда потенциально радикальный подход может быть использован ко всем очагам метастазирования [1].

Олигометастатический процесс составляет примерно 1–10% всех РМЖ [2]. На сегодняшний день нет данных о проспективных клинических исследованиях, в которые включены пациенты с олигометастатической болезнью и которым подразумевалось проведение локальных методов лечения. Также нет ни одного исследования данной подгруппы, где оптимизировалась не только системная терапия в зависимости от подтипа РМЖ, но и выбор оптимального объема хирургического лечения и/или лучевой терапии в оптимальное время. К сожалению, неизвестно, можем ли мы вылечить этих пациентов, но существующие данные демонстрируют лучшие показатели выживаемости при применении не только системной, но и локальной терапии.

Ретроспективные исследования, оценивающие роль локальных методов лечения пациентов с РМЖ, показали противоречивые результаты. Часть исследований имеют опре-

деленную селекцию пациенток. Во многих из этих исследований недостаточно сведений о количестве пациентов с олигометастатическим заболеванием. Наконец, многие из последних достижений в системном лечении рака, которые увеличивают выживаемость, не применялись в этих исследованиях, поэтому данные не могут быть экстраполированы на настоящее время [3].

В метаанализе, включавшем 10 исследований (девять ретроспективных и одно исследование случай-контроль), была проанализирована 3-летняя выживаемость 28 693 больных раком молочной железы IV стадии, получавших либо только системную терапию, либо системную терапию плюс первичное хирургическое вмешательство [4]. Пациентки, перенесшие операцию по поводу первичной опухоли, в 52,8% случаев продемонстрировали лучшую 3-летнюю выживаемость (ОР 2,32, 95% ДИ 2,08–2,6, $p < 0,01$). Двадцать два процента пациентов, получавших только системное лечение, были живы, по сравнению с 40%, которым также проводилось хирургическое лечение. Не было обнаружено различий в выживаемости между пациентками, получавшими мастэктомию и органосохраняющую операцию. Пациенты с олигометастатическим заболеванием, по-видимому, больше выигрывают от хирургического вмешательства [5]. Одно из основных ограничений этого анализа связано с недостаточной информацией о HER2-экспрессии, а также о проведении соответствующей таргетной терапии.

В нескольких проспективных рандомизированных исследованиях, изучавших роль хирургического лечения у пациентов с РМЖ, получены противоречивые результаты. В турецком исследовании III фазы Soran и соавт. рандомизировались пациенты, которым проводилось хирургическое лечение с последующей системной терапией, по сравнению с только системной терапией [6]. Через 10 лет наблюдения 19% (95% ДИ 13–28%) пациентов были живы в когорте хирургического лечения по сравнению с 5% (95% ДИ 2–12%) в когорте, получавшей толь-

ко системное лечение [7]. Это преимущество было более значительным в группе пациентов с люминальными подтипами, включая HER+ опухоли, а также у пациентов с одиночными метастазами в кости. Следует отметить, что подгруппы не были хорошо сбалансированы (больше ER-положительных, более молодые пациенты и небольшое количество метастазов в группе хирургического лечения).

В другом исследовании Badwe и соавт. рандомизированные пациенты с метастазами *de novo*, которые ответили на терапию антрациклинами в первой линии, получили локальное лечение, по сравнению с группой без него [8]. Различий по общей выживаемости (ОВ) между группами пациентов не наблюдалось (медиана ОВ составила 19,2 месяца [95% ДИ 15,98–22,46] против 20,5 месяцев [16,96–23,98]; ОР 1,04, 95% ДИ 0,81–1,34; $p=0,79$). Локальное лечение улучшало выживаемость без рецидива, но приводило к ухудшению отдаленной выживаемости без прогрессирования. У пациентов с олигометастатическим заболеванием также не было выявлено никакой пользы от локальных методов лечения. Однако нет данных о воздействии на очаги метастазирования.

В исследовании BOMET MF14–01 рандомизированы больные раком молочной железы *de novo* IV стадии с метастазами в кости, получавшие только системное лечение (240 пациентов) или локальное лечение (265 пациентов). Все пациенты во второй группе также получали системное лечение и были разделены на две подгруппы: до или после локального лечения. В группе локального лечения 68% пациентов получали лучевую терапию после операции. Результаты показали преимущество в группе пациентов, получавших локальные методы лечения, с 5-летним показателем ОВ 72% против 33% в группе только системного лечения (ОР 0,40, 95% ДИ 0,30–0,54, $p<0,0001$). Однако ни один пациент не получал двойную анти-HER2-блокаду при HER2-положительных опухолях или ингибиторы CDK 4/6 при гормонположительных HER2-негативных опухолях. Кроме того, группы не были хорошо сбалансированы по возрасту или размеру опухоли. Фактически больше пациентов с опухолями T3 и более молодых пациентов получали системную терапию перед операцией [9].

Системные стратегии, такие как химиотерапия, гормональная терапия, иммунотерапия и/или таргетная терапия, являются основой лечения пациентов с РМЖ. Несмотря на значимое увеличение показателей ОВ

в последние годы, большинство пациентов умирают от рака. Медиана ОВ у пациенток с метастатическим раком молочной железы колеблется от 18 до 60 месяцев, но подтип опухоли, ответ на терапию и опухолевая нагрузка являются важными факторами, которые могут влиять на прогноз [10, 11]. Более того, все больше и больше пациенток остаются без прогрессирования заболевания в течение многих лет.

Известно, что пациенты с олигометастатическим заболеванием имеют лучший прогноз и, вероятно, получают больше пользы от радикального лечения метастазов [12]. Как указывалось выше, отсутствие четкого определения затрудняет унификацию критериев для анализа имеющихся данных. Пациент с олигометастатическим заболеванием должен быть тщательно обследован, чтобы оценить возможность радикального подхода.

Роль радикального подхода к лечению всех метастазов у пациентов с олигометастатическим заболеванием широко не изучалась. Может быть рассмотрено хирургическое вмешательство по поводу метастазов или специальные методы лучевой терапии, такие как стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT), лучевая терапия внешним пучком (EBRT) или радиочастотная абляция (RFA).

Недавнее проспективное исследование фазы IIR/III NRG-BR002 рандомизировало пациенток с олигометастатическим заболеванием молочной железы (≤ 4 метастазов диаметром ≤ 5 см) и отсутствием прогрессирования заболевания в течение последних 12 месяцев от начала системного заболевания в две группы; одна из них получала стандартное лечение, а лучевая терапия проводилась только с паллиативной целью (группа 1), в другой группе проводилась радикальная программа лучевой терапии с помощью SBRT или радиохирургии (группа 2). Включались все подтипы рака молочной железы, но у подавляющего большинства пациенток были ER+/HER2-опухоли (79%). Это исследование не показало преимущества во времени без прогрессирования (ВБП) (23 месяца в группе 1 против 19,5 месяцев в группе 2) [13]. Несмотря на эти результаты, отсутствие достаточных проспективных данных в этой области делает необходимым индивидуальный оптимальный подход к каждому пациенту.

Метастатическое поражение костей является наиболее распространенной областью метастазирования РМЖ. Локальные методы

лечения обычно показаны в случае компрессии спинного мозга, патологического перелома или болевого синдрома.

Местное лечение с «лечебной» целью может быть предложено отдельным пациентам с олигометастатическим заболеванием и небольшим количеством метастазов. Ретроспективные данные показали лучший контроль симптомов у этих пациентов и некоторые преимущества в выживаемости [14]. Однако чтобы принять оптимальное решение, необходимо учитывать, что эти опухоли обычно имеют лучший прогноз и хороший ответ на системную терапию. В этом случае хирургическое вмешательство на костях может ухудшить состояние пациента, поэтому лучевая терапия олигометастатического заболевания может быть лучшим вариантом выбора для этих пациентов [15].

Что касается пациентов с метастазами в кости, ретроспективные данные показали преимущество гипофракционированной стереотаксической лучевой терапии (HSRT) у пациентов с олигометастазами только в кости (5-летняя и 10-летняя частота ОС 83% против 75%) по сравнению с пациентами без костных метастазов (5-летняя и 10-летняя общая выживаемость 83% против 75%). Одногодичная ОВ составила 31% и 17% соответственно ($p=0,002$) [16]. При изолированных метастазах в грудину возможно хирургическое вмешательство или лучевая терапия [17, 18].

В исследовании 2-й фазы оценивалась эффективность лечения с помощью SBRT и фракционированной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) при всех метастазах у 54 пациентов с 92 метастатическими поражениями (большинство из них — метастазы в кости). Результаты этого исследования показали, что 1- и 2-годичная выживаемость без прогрессирования составила 75% и 53% соответственно [19].

Необходимы более точные диагностические тесты для выявления олигометастатической болезни. С точки зрения визуализации ПЭТ-КТ является более информативным методом визуализации. Однако его использование в области раннего выявления рака молочной железы обычно ограничено пациентами с сомнительными метастазами. В настоящее время неизвестно, является ли рутинное использование ПЭТ-КТ допустимым для выявления большего числа пациентов с олигометастатическим заболеванием.

Клиническое наблюдение

Пациентка — женщина 1981 года рождения (на момент постановки диагноза возраст 35 лет).

В июле 2016 г. самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе. При ультразвуковом исследовании диагностирован фиброаденоматоз. Маммография — без патологии. При пересмотре исследований в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова выявлено образование до 3 см в левой молочной железе. По данным ОФЭТ-КТ 28.11.2016: мультицентричный рак левой молочной железы (образование 35×19 мм в верхневнутреннем квадранте, верхненаружном квадранте 18×15 мм), 2–3 лимфатических узла в левой аксиллярной области до 16×12 мм. Данных, свидетельствующих об отдаленном метастазировании, не получено. Остеосцинтиграфия: патологического накопления РФП не выявлено. Выполнены биопсия образования и тонкоигольная биопсия сигнального лимфатического узла.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование: инвазивный неспецифицированный рак молочной железы G2, ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2/neu 3+, Ki 67 — 30%. Молекулярно-генетическое исследование: выявлена мутация в гене *BRCA 1*. Цитологическое исследование: в лимфатическом узле опухолевые клетки. Диагноз: Рак левой молочной железы cT2N1M0, нелюминальный HER2+подтип, BRCA1-ассоциированный.

Согласно клиническим рекомендациям 2015 г. проведено 2 цикла неoadъювантной химиотерапии по схеме FAC с 08.12.2016. При контрольной ПЭТ-КТ от 29.12.2016 выявлен очаг остеолитической деструкции в правой половине тела грудины 11×15 мм. В левой молочной железе два образования размером 5 и 4,3 мм (рис. 1). При ретроспективном анализе исследования перед началом терапии также определяется участок литической деструкции в теле грудины 10×9 мм. С учетом частичного регресса контрольных очагов в молочной железе химиотерапия по схеме FAC продолжена до 4 циклов с 19.01.2017 по 15.02.2017 с добавлением ингибиторов костной резорбции. С учетом иммунофенотипа опухоли решением консилиума было рекомендовано проведение второго блока терапии по схеме паклитаксел, трастузумаб. Проведение двойной таргетной терапии на тот период было недоступно. Проведено 17 еженедельных введений с 14.03.2017 по 18.07.2017. По данным ПЭТ КТ от 29.07.2017 полный метаболический

регресс опухоли молочной железы, аксиллярных лимфатических узлов, метастаза в грудной



Рис. 1. СКТ ОГК от 29.12.2016. Визуализируется метастаз в грудине

Fig. 1. Chest CT 12/29/2016, which visualizes metastasis in the sternum

женным лечебным патоморфозом, в сосудах раковые эмболы. В 3 лимфатических узлах из 7 метастазы рака, pT1cN1. Ki 67 40%.

С учетом наличия BRCA1-мутации, опухолевого поражения лимфатических узлов рекомендовано проведение химиотерапии по схеме карбоплатин, трастузумаб, продолжение терапии ингибиторами костной резорбции. Проведено 6 циклов с 23.08.2017 по 09.01.2018. От проведения профилактической овариэктомии пациентка отказалась.

При контрольной ПЭТ-КТ от 02.2018 без очаговых изменений. Проведен междисциплинарный консилиум. С учетом полного клинического регресса метастаза в грудной рекомендовано выполнение лучевой терапии (рис. 3). Проведен курс конформной лучевой терапии на область грудной стенки слева и зон регионарного лимфооттока (над- и подключичные лимфатические узлы, подмышеч-

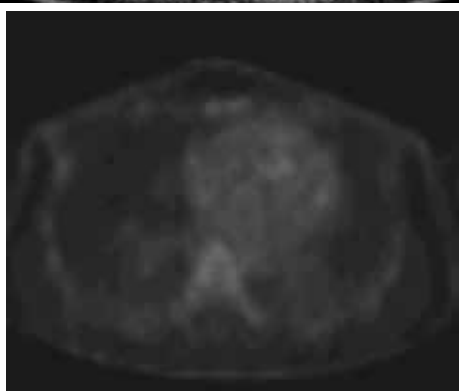


Рис. 2. Полный регресс метастатического очага в груди на фоне проводимой «неоадьювантной» терапии по данным ПЭТ-КТ

Fig. 2. Complete regression of a metastatic lesion in the chest against the background of «neoadjuvant» therapy according to PET-CT

не (рис. 2). С учетом «потенциально курабельной» опухоли следующим этапом в августе 2017 г. выполнены левосторонняя мастэктомия с лимфаденэктомией, профилактическая мастэктомия справа. Гистологическое исследование: опухоль 1,8 см инвазивный рак с выра-

женными, парастернальными слева) РОД 2 Гр, СОД 50 Гр и на область очага вторичного поражения грудины РОД 2,5 Гр до СОД 62 Гр (экв. 68 Гр) с использованием симультанного интегрированного буста (SIB) в режиме IMRT с использованием системы синхрони-

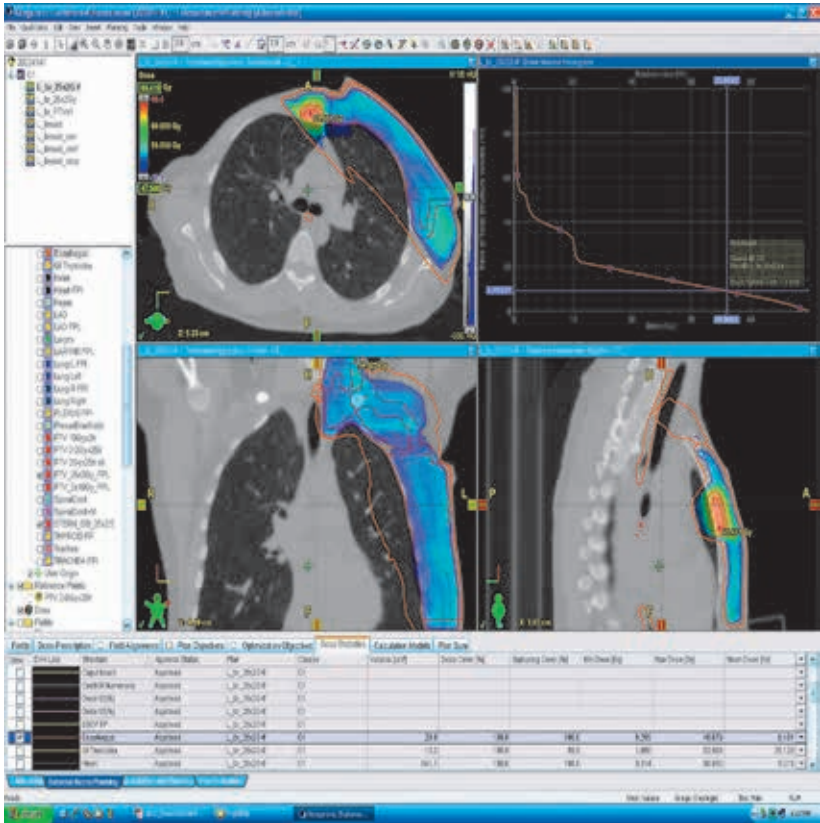


Рис. 3. Планирование зон лучевой терапии
Fig. 3. Planning of radiation therapy zones

зации с дыханием RPM (respiratory gating system) на аппарате Varian Clinac 2100 с 14.02.2018 по 20.03.2018.

После завершения лечения с учетом терапии по «условно радикальной» программе решением консилиума было рекомендовано наблюдение, продолжение терапии ингибиторами костной резорбции 1 раз в 3 месяца.

стрирован полный регресс очага в лимфатическом узле (рис. 5).

С учетом полного регресса очага и ранее проведенного облучения данной зоны применение дистанционной лучевой терапии не рассматривалось. Лечение прекращено в связи с персистирующей кожной токсичностью 3 ст., рецидивирующей гематологиче-

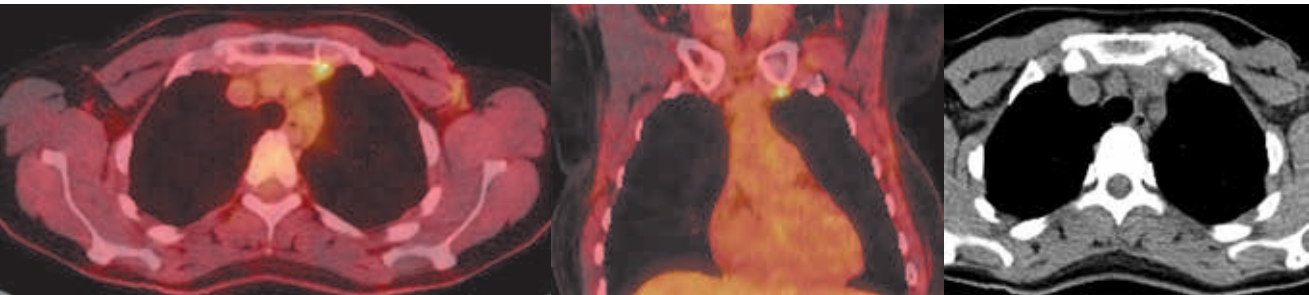


Рис. 4. Данные ПЭТ-КТ от 09.2018 г. Выявлен новый гиперметаболический очаг в ретростеральном лимфатическом узле слева
Fig. 4. PET-CT 09.2018, a new hypermetabolic focus in the left retrosternal lymph node was detected

Через 6 месяцев после завершения лучевой терапии по данным ПЭТ-КТ от 19.09.2018 выявлен новый метаболический очаг в ретростеральном лимфатическом узле слева (рис. 4). Консилиум принял решение о проведении терапии по схеме лапатиниб, капецитабин. С 16.10.2018 по 27.09.2019 проведено 14 циклов терапии. После 3-го цикла зарегистри-

ской токсичностью 3 ст. Пациентке рекомендовано наблюдение.

При контрольном ПЭТ-КТ от 20.01.2024 данных, свидетельствующих о прогрессировании, нет, отдаленных метастазов не определяется. Таким образом, продолжительность жизни пациентки с изначально метастатическим раком молочной железы, с факторами

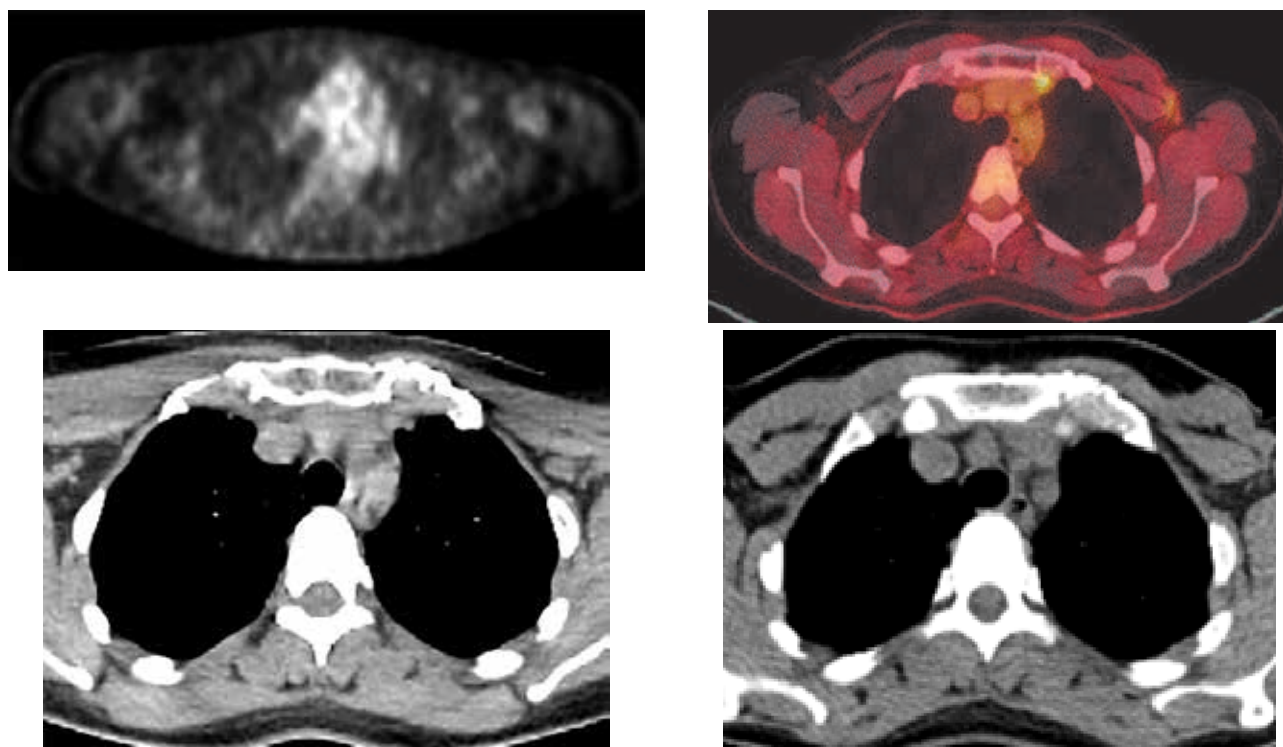


Рис. 5. Полный регресс очага в ретроостеральном лимфатическом узле на фоне терапии лапатиниб + капецитабин по данным ПЭТ-КТ

Fig. 5. Complete regression of the lesion in the retrosternal lymph node during lapatinib+capecitabine therapy according to PET-CT

неблагоприятного прогноза в виде HER2-экспрессии и наличия BRCA1-мутации составила более 92 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя РМЖ остается неизлечимым заболеванием, пациенты с олигометастатическим поражением могут получать условно радикальное лечение, что позволяет достичь длительного периода без признаков заболевания. Последние достижения в системной терапии при HER2-положительном РМЖ, включая применение двойной анти HER2-блокады, конъюгатов привело к значительному увеличению показателей ОВ. Современные методы визуализации, применяемые для ранней диагностики метастатического заболевания, являются важными компонентом в ведении пациенток с олигометастатическим раком молочной железы.

Несмотря на то, что стандартных подходов для локальных методов лечения этой группы

пациентов не существует, оптимально рассматривать данную опцию при эффективности 1-й линии терапии, с применением «неoadъювантной» системной терапии с последующим хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, за которыми следует «адъювантное» системное лечение. Для гарантии получения наилучшего результата терапии необходимо обсуждение каждого случая на мультидисциплинарном консилиуме.

Отсутствие хорошо спланированных клинических исследований у пациентов с олигометастатическим заболеванием затрудняет определение оптимальной тактики их ведения. В связи с этим необходимо проведение таких исследований для данной группы пациентов.

Несмотря на то, что гарантий излечения нет, у части пациентов мы, вероятно, можем достичь длительного периода без прогрессирования или отсутствия признаков заболевания на протяжении всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pérez-García J., Cortez P., Gion M., Cortés J. Can we cure oligometastatic disease? A practical point of view // *Curr. Opin. Oncol.* 2020. Vol. 32. P. 568–574. doi: 10.1097/CCO.0000000000000684.
2. Pagani O., Senkus E., Wood W., Colleoni M., Cufer T., Kyriakides S., Costa A., Winer E.P., Cardoso F. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. P. 456–463. doi: 10.1093/jnci/djq029.

3. Khan S.A. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: Consistent benefit, or consistent bias? // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14. P. 3285–3287. doi: 10.1245/s10434-007-9547-9.
4. Harris E., Barry M., Kell M.R. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. P. 2828–2834. doi: 10.1245/s10434-013-2998-2.
5. Di Lascio S., Pagani O. Oligometastatic breast cancer: A shift from palliative to potentially curative treatment? // *Breast Care.* 2014. Vol. 9. P. 7–14. doi: 10.1159/000358750.
6. Soran A., Ozmen V., Ozbas S., Karanlik H., Muslumanoglu M., Igci A., Canturk Z., Utkan Z., Ozaslan C., Evrensel T. et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01 // *Ann. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 25. P. 3141–3149. doi: 10.1245/s10434-018-6494-6.
7. Soran A., Ozmen V., Ozbas S., Karanlik H., Muslumanoglu M., Igci A., Canturk N.Z., Utkan Z., Evrensel T., Sezgin E. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial // *J.Am.Coll. Surg.* 2021. Vol. 233. P. 742–751.e5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.686.
8. Badwe R., Hawaldar R., Nair N., Kaushik R., Parmar V., Siddique S., Budrukkar A., Mittra I., Gupta S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open-label randomised controlled trial // *Lancet. Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 1380–1388. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00135-7.
9. Soran A., Dogan L., Isik A., Ozbas S., Trabulus D.C., Demirci U., Karanlik H., Soyder A., Dag A., Bilici A. et al. The Effect of Primary Surgery in Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer with Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study // *Ann. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 28. P. 5048–5057. doi: 10.1245/s10434-021-09621-8.
10. Koleva-Kolarova R.G., Oktorova M.P., Robijn A.L., Greuter M.J.W., Reyners A.K.L., Buskens E., de Bock G.H. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat. Rev.* 2017. Vol. 55. P. 16–25. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.001.
11. Gobbini E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M., Jacot W., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort // *Eur. J. Cancer.* 2018. Vol. 96. P. 17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
12. Dorn P.L., Meriwether A., LeMieux M., Weichselbaum R.R., Chmura S.J., Hasan Y. Patterns of Distant Failure and Progression in Breast Cancer: Implications for the Treatment of Oligometastatic Disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. P. S643. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1901.
13. Chmura S.J., Winter K.A., Woodward W.A., Borges V.F., Salama J.K., Al-Hallaq H.A., Matuszak M., Milano M.T., Jaskowiak N.T., Bandos H. et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557) // *J. Clin. Oncol.* 2022. Vol. 40. P. 1007. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007.
14. Dürr H.R., Müller P.E., Lenz T., Baur A., Jansson V., Refior H.J. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002. Vol. 396. P. 191–196.
15. Palma D.A., Olson R., Harrow S., Gaede S., Louie A.V., Haasbeek C., Mulroy L., Lock M., Rodrigues G.B., Yaremko B.P. et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. P. 2830–2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818.
16. Milano M.T., Katz A.W., Zhang H., Huggins C.F., Aujla K.S., Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade // *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2019. Vol. 131. P. 45–51. doi: 10.1016/j.radonc.2018.11.022.
17. Lequaglie C., Massone P.B., Giudice G., Conti B. Gold standard for sternectomies and plastic reconstructions after resections for primary or secondary sternal neoplasms // *Ann. Surg. Oncol.* 2002. Vol. 9. P. 472–479. doi: 10.1245/aso.2002.9.5.472.
18. Noble J., Sirohi B., Ashley S., Ladas G., Smith I. Sternal/para-sternal resection for parasternal local recurrence in breast cancer // *Breast.* 2010. Vol. 19. P. 350–354. doi: 10.1016/j.breast.2010.02.005.
19. Trovo M., Furlan C., Polesel J., Fiorica F., Arcangeli S., Giaj-Levra N., Alongi F., Del Conte A., Militello L., Muraro E., et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial // *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2018. Vol. 126. P. 177–180. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.032.

Сведения об авторах:

Тюкавина Нина Владимировна — 3.1.6, заведующая онкологическим 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 6490–4634; AuthorID 700523;

Топузов Эльдар Эскендерович — 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; ORCID 0000–0002–1700–1128; SPIN 1065–4191; Scopus Author ID 6701351647;

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; заведующий 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.

Information about the authors:

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;

Topuzov Eldar Eskenderovich — Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of Hospital Surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg; Head doctor, City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia; ORCID 0000–0002–1700–1128; SPIN 1065–4191; Scopus Author ID 6701351647;

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.

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 declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 19.02.2024

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Е. Н. Николаева — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, главный специалист по лучевой терапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

До недавнего времени метастатический рак молочной железы ассоциировался с неблагоприятным прогнозом и подлежал в основном системному лечению. Появление современных технологий локальной терапии, в частности развитие методик лучевой терапии в режимах IMRT, IGRT, гипофракционирования и стереотаксического облучения, позволяющих воздействовать на отдаленные метастазы, открывает новую эру в лечении рака молочной железы с единичными метастазами.

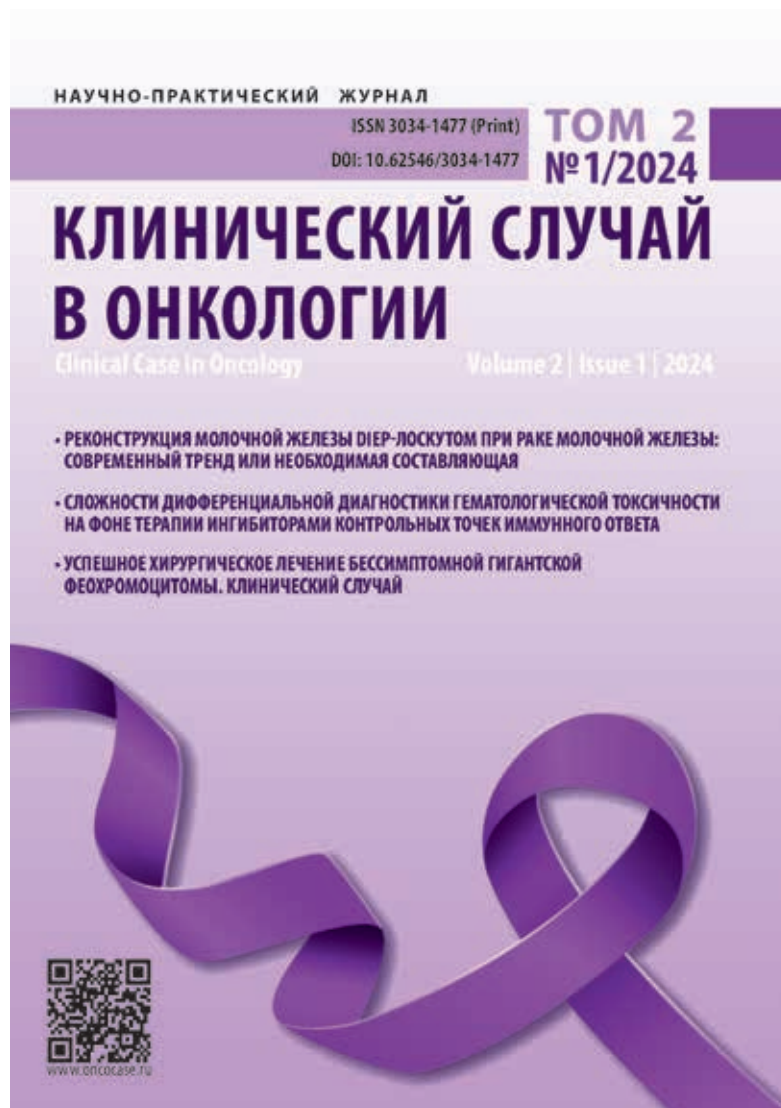
Положительные результаты применения лучевой терапии при олигометастатическом раке описаны при раке предстательной железы, легкого, молочной железы. Рекомендации NCCN уже предполагают локальное лечение олигометастазов немелкоклеточного рака легкого с применением методик стереотаксического облучения, рака предстательной железы. При этом обсуждается лучевое воздействие как только на метастазы, так и на первичную опухоль (что, по данным многих исследователей, улучшает прогноз). Крайне интересным

является наличие абскопального эффекта, представляющего собой спонтанную опухолевую регрессию множественных очагов после лучевого воздействия на один из них¹, перспективна комбинация лучевой терапии с иммунотерапией.

Тема статьи крайне актуальна для больных раком молочной железы, необходимо продолжение исследований в этой области. По собственному опыту могу сказать, что прогноз у пациенток с олигометастатическим раком в случае отказа от лучевой терапии первичного очага и метастазов существенно ухудшается. Однако необходим очень внимательный отбор пациентов, поскольку токсичность лучевой терапии в ряде случаев может ухудшать качество жизни и препятствовать системному лечению. Необходимы дальнейшие исследования и создание рабочей группы по включению данной группы пациентов в клинические рекомендации.

¹ DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-5-14 Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Тимофеев И.В., Усычкин С.В. Лучевая терапия при олигометастатическом раке. Злокачественные опухоли. 2020. Т. 3, № 10, С. 5–14.

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-Brito J, et al. Future Oncol. 2017;13(16): 11-28/Мартин-Брито 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(21s), 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: сахара (сахароза), калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0,1 N, калия гидроксид 0,1 M (для коррекции pH). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство. **Код АТХ:** L01CX01. **Показания к применению:** Распространенные саркомы мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклам 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 доксорубицина 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; падоно-подошвенный синдром**, артралгия, боль в спине, слабость, лихорадка, отек, воспаление слизистых**, снижение концентрации альбумина. Часто (от ≥1/100 до <1/10): сепсис, фебрильная нейтропения, гиперчувствительность, дегидратация, гипокальциемия, 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 Онкологид ГмбХ (Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия). **Вторичная упаковка и выпускающий контроль:** АО «ОРТАТ», Россия 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитонов

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



HER2-
low^{1*}

HER2+^{1*}

Препарату ЭНХЕРТУ FDA присвоило статус терапии прорыва у пациентов с HER2-положительным мРМЖ и HER2-слабоположительным мРМЖ³⁻⁴

- В группе ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан) было показано **значимое увеличение эффективности второй линии терапии** по сравнению с группой трастузумаба эмтанзина (T-DM1) у пациенток с **HER2-положительным мРМЖ**, ранее получивших не менее 1 режима анти-HER2 терапии¹:

мВБП^{}**

×4

раза выше

28,8 мес. vs 6,8 мес.

ЧОО

78,5%

vs 35%

мОВ

36%

**снижение
риска смерти**

- ЭНХЕРТУ продемонстрировал **более высокую эффективность** по сравнению с химиотерапией у пациентов с **HER2-слабоположительным мРМЖ** независимо от статуса экспрессии гормональных рецепторов²:

мВБП^{}**

×2

раза выше

9,9 мес. vs 5,1 мес.

ЧОО

52,3%

vs 16,3%

мОВ

23,4 мес.

vs 16,8 мес.

* Для пациентов с HER2-слабоположительным мРМЖ, ранее получивших как минимум 1 линию ХТ по поводу мРМЖ и 1 линию гормональной терапии (для ГР+ мРМЖ). Для пациентов с HER2-положительным мРМЖ, ранее получивших не менее 1 режима анти-HER2 терапии. HER2-low — HER2-слабоположительный, ИГХ 1+, 2+/ISH-.

** ВБП по оценке BICR.

мРМЖ — метастатический рак молочной железы; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа; ГР+ — гормон-рецептор-положительный; ХТ — химиотерапия; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа; мОВ — медиана выживаемости без прогрессирования; FDA (Food and Drug Administration), Федеральное управление США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств.

1. Hurvitz S et al, The Lancet, 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5; 2. Modi S et al, N Engl J Med, 2022 Jul 7;387(1):9-20, doi: 10.1056/NEJMoa2203890, Epub 2022 Jun 5, PMID: 35665782; 3. Электронный ресурс <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-grants-regular-approval-Ham-trastuzumab-deruxtecán-nxki-breast-cancer>, дата доступа: 25.05.2023; 4. Электронный ресурс <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-grants-regular-approval-fam-trastuzumab-deruxtecán-nxki-breast-cancer>, дата доступа: 25.05.2023.



Общая характеристика лекарственного препарата ЭНХЕРТУ (международное непатентованное название: трастузумаб дерукстекан)



Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной общей характеристикой лекарственного препарата ЭНХЕРТУ.

Дата одобрения: 06.05.24. Дата истечения: 06.05.26. Номер одобрения: ENH-RU-21039.

ООО «АстраЗенека Фармасытикалс»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1., 30 эт.
Телефон: +7 (495) 799-56-99
Сайт: www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

На правах рекламы