

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 3034-1477 (Print)

DOI: 10.62546/3034-1477

ТОМ 2
№ 2/2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Clinical Case in Oncology

Volume 2 | Issue 2 | 2024

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ЛОБЭКТОМИЙ И СЕГМЕНТЭКТОМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IA СТАДИИ

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ НА ЛИНЕЙНОМ УСКОРИТЕЛЕ НАКСУОН ELITE: ПЕРВЫЙ ОПЫТ СПб ГБУЗ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ



www.oncocase.ru

SwiXX BioPharma

Modern Medicines for All

Инновационные методы лечения

Пациентоориентированный подход

Команда высокопрофессиональных специалистов

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

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

ООО «СВИКС ХЭЛСКЕА», МЕЖДУНАРОДНАЯ ГРУППА КОМПАНИЙ СВИКС БИОФАРМА
105 064, г. Москва, Земляной вал, д. 9
Тел.: +7 495 229 06 61
Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

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

№ 2⁽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
Жабина Альбина Сергеевна — кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Захаренко Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Зиновьев Григорий Владимирович — кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
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
Клещев Максим Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святытеля 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 «МОННИКИ 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
Маниас 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
Моисеев Федор Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия
Молчанов Сергей 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
Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Пищик Вадим Григорьевич — доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Полежаев Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
Протасова Анна Эдуардовна — доктор медицинских наук, 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
Трифанов Владимир Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Урманчева 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. **2**⁽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
- Albina S. Zhabina* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia
- Aleksandr A. Zakharenko* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Grigori V. Zinoviev* – Cand. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- 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 Sc. (Med.), Associate Professor, St. Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia
- Sergey V. Molchanov* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Ekaterina N. Nikolaeva* – Cand. of Sci. (Med.), Associated Professor, St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Alexey V. Novik* – Dr. of Sci. (Med.), NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia
- Vadim G. Pischik* – Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Dmitry A. Polezhaev* – Cand. of Sci. (Med.), St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
- Anna E. Protasova* – Dr. of Sci. (Med.), 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. Rahimi* – 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 NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
- Adiliya F. Urmancheeva* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia
- Maria A. Shchukina* – Doctor of Psychology, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ЛОБЭКТОМИЙ И СЕГМЕНТЭКТОМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IА СТАДИИ	7
<i>Д.Л. Фатеева, Е.И. Зинченко, А.И. Коваленко, А.С. Петров, В.Г. Пищик</i>	

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ НА ЛИНЕЙНОМ УСКОРИТЕЛЕ HALCYON ELITE: ПЕРВЫЙ ОПЫТ СПб ГБУЗ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»	23
<i>Е.Н. Николаева, Е.И. Филатова, А.А. Макулова, Р.В. Орлова</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ	29
<i>А.В. Пудина, Р.В. Орлова, Н.Ю. Антимоник</i>	

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ: СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ	39
<i>К.Н. Тесленко, Р.В. Орлова</i>	

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ПРОБЛЕМЫ И НЮАНСЫ	49
<i>Д.А. Корзнев, Г.Б. Алиев</i>	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ	63
<i>А.А. Благова, К.Е. Наталенко</i>	

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	70
<i>В.А. Загоруйко, Г.М. Телетаева, А.И. Семенова, Т.Ю. Семиглазова</i>	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

- A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC LOBECTOMIES AND SEGMENTECTOMIES IN PATIENTS WITH STAGE IA NON-SMALL CELL LUNG CANCER..... 7
D.L.Fateeva, E.I.Zinchenko, A.I.Kovalenko, A.S.Petrov, V.G.Pischik

LECTURES AND REVIEWS

- RADIATION THERAPY IN THE HYPOFRACTIONATION MODE ON THE HALCYON ELITE LINEAR ACCELERATOR: THE FIRST EXPERIENCE OF ST. PETERSBURG CITY CLINICAL ONCOLOGY DISPENSARY..... 23
E.N.Nikolaeva, E.I.Filatova, A.A.Makulova, R. V.Orlova

CASE REPORTS

- THE REPEATED TREATMENT OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF SKIN MELANOMA 29
A. V.Pudina, R. V.Orlova, N. Yu.Antimonik
- LIFE-THREATING COMPLICATIONS OF IMMUNOTHERAPY: STEVENS–JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS..... 39
K.N.Teslenko, R. V.Orlova
- SURGICAL TREATMENT OF BRAIN METASTASES: PROBLEMS AND NUANCES 49
D.A.Korzenev, G.B.Aliev
- A CASE REPORT OF LATE DETECTION OF PRIMARY MEDIASTINUM HERM CELL TUMOR 63
A.A.Blagova, K.E.Natalenko
- DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GERM CELL TUMORS BASED ON A CLINICAL CASE 70
V.A.Zagoruiko, G.M.Teletaeva, A.I.Semenova, T. Yu.Semiglazova

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.24-089.87-072.1

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-7-21>**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ЛОБЭКТОМИЙ И СЕГМЕНТЭКТОМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IA СТАДИИ***¹Д.Л. Фатеева, ^{1,2}Е.И. Зинченко, ^{2,3}А.И. Коваленко, ¹А.С. Петров, ^{1,2,3}В.Г. Пищик**¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Хирургическое лечение при I стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) обладает самым высоким лечебным потенциалом. Видеоторакоскопические (ВТС) резекции легких обеспечивают надежность и эффективность. Анатомическая резекция сегмента или доли с лимфатической диссекцией — метод выбора у пациентов с НМРЛ IA стадии. Выполнение сегментэктомий у пациентов с опухолью более 2 см активно обсуждается в современной литературе.

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с IA стадией НМРЛ, требующих выполнения ВТС анатомических резекций.

Материалы и методы. Проведено сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование историй болезни 132 пациентов после ВТС лобэктомий и сегментэктомий, выполненных с 2010 по 2020 г. в СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова одной хирургической командой.

Сравнению подвергались пациенты после ВТС лобэктомий и сегментэктомий при НМРЛ IA стадии. Дополнительно произведен анализ в 4 подгруппах пациентов: лобэктомии (n=45) и сегментэктомии (n=21) при размере опухоли до 2 см; лобэктомии (n=55) и сегментэктомии (n=11) при размере опухоли от 2 до 3 см.

Результаты. Группы сравнения сопоставимы по основным параметрам. Госпитальной летальности не было в обеих группах. Различий по послеоперационному койко-дню (6,0 и 6,2 сут, p=0,58), числу удаленных лимфатических узлов (9,2 и 9,9, p=0,52) и проценту осложнений (15,6% и 21,9%, p=0,75) при сравнении сегментэктомий и лобэктомий не было.

Отличия в группах выявлены по длине аппаратного шва: при лобэктомии — 218,5 мм, при сегментэктомии — 309,8 мм (p=0,0001). Данная закономерность сохранялась в подгрупповом анализе. У пациентов с опухолью от 2 до 3 см при удалении сегмента размер мини-доступа был меньше, чем при лобэктомии (3,3 и 4,0 см; p=0,0087), а продолжительность сброса воздуха была больше (6,8 и 2,9 сут; p=0,0332).

При анализе отдаленных результатов достоверных различий как в группах, так и в подгрупповом анализе выявлено не было; однако выявлена тенденция к увеличению общей пятилетней выживаемости после сегментэктомий в сравнении с лобэктомиями у пациентов с размерами новообразования ≤2 см, в то время как при размерах новообразования от 2 до 3 см, напротив, лучшие отдаленные результаты оказались у пациентов, прооперированных в объеме ВТС лобэктомии.

Выводы. Видеоторакоскопические лобэктомии и сегментэктомии являются безопасными и эффективными вмешательствами при IA стадии НМРЛ; ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с IA стадией НМРЛ после ВТС лобэктомий и сегментэктомий при размере новообразования ≤2 см статистически не различаются; при размере новообразования от 2 до 3 см продолжительность сброса воздуха после сегментэктомий оказалась значимо выше, чем после лобэктомий (p=0,033); при оценке отдаленных результатов достоверных различий между исследуемыми группами и подгруппами получено не было.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, видеоторакоскопия, анатомическая резекция легкого, лобэктомия, сегментэктомия

* Для корреспонденции: Пищик Вадим Григорьевич, e-mail: vadim.pischik@mail.ru.

Для цитирования: Фатеева Д.Л., Зинченко Е.И., Коваленко А.И., Петров А.С., Пищик В.Г. Сравнительный анализ результатов видеоторакоскопических лобэктоми и сегментэктоми у пациентов с немелкоклеточным раком легкого // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 7–21, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-7-21>.

© Фатеева Д.Л., Зинченко Е.И., Коваленко А.И., Петров А.С., Пищик В.Г., 2024 г.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC LOBECTOMIES AND SEGMENTECTOMIES IN PATIENTS WITH STAGE IA NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹Daria L. Fateeva, ^{1,2}Evgenii I. Zinchenko, ^{2,3}Aleksandr I. Kovalenko, ¹Andrey S. Petrov, ^{1,2,3}Vadim G. Pischik*

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

²Sokolov North-Western District Research and Clinical Center, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg City Clinical Oncology Center, St. Petersburg, Russia

Annotation

Surgical treatment for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) has the highest therapeutic potential. Thoracoscopic pulmonary resections provide reliability and radicality. Anatomical resection of segment or lobe with lymphatic dissection is the most effective and safe method to use in patients with stage IA NSCLC. Performing segmentectomies in patients with tumors larger than 2 cm is actively discussed in modern literature.

Objective. To improve the results of surgical treatment of patients with stage IA NSCLC requiring thoracoscopic anatomical resections.

Material and methods. One surgical team performed 132 thoracoscopic lobectomies and segmentectomies in one hospital between 2010 and 2020. This study was consecutive, non-randomized and retrospective.

Patients after thoracoscopic lobectomies and segmentectomies for stage IA NSCLC were compared. Additionally, an analysis was performed in 4 subgroups of patients: lobectomy (n=45) and segmentectomy (n=21) with a tumor size up to 2 cm; lobectomy (n=55) and segmentectomy (n=11) with a tumor size from 2 to 3 cm.

Results. The comparison groups are comparable in main clinical parameters. There was no mortality in both groups. There were no differences in the postoperative hospital day (6.0 and 6.2 days, p=0.58), the number of removed lymph nodes (9.2 and 9.9, p=0.52) and the percentage of complications (15.6% and 21.9%, p=0.75) when comparing segmentectomies and lobectomies.

Differences in the groups were revealed in the length of the machine stitch: in lobectomy – 218.5 mm, in segmentectomy – 309.8 mm (p=0.0001). This pattern was the same in the subgroup analysis. In patients with a tumor from 2 to 3 cm, when removing a segment, the size of the mini-access was smaller than during lobectomy (3.3 cm and 4.0 cm, p=0.0087), and the persistent air leak was longer (6.8 and 2.9 days, p=0.0332).

When analyzing long-term outcomes, no significant differences were found either in both group and subgroup analysis; however, there was a tendency towards an increase the overall five-year survival after segmentectomies compared with lobectomies in patients with tumor size ≤2 cm, while with tumor size from 2 to 3 cm, on the contrary, the best long-term results were found in patients operated on with thoracoscopic lobectomy.

Conclusion. Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy are safe and effective for stage IA NSCLC; the short-term outcomes of surgical treatment of patients with stage IA NSCLC after thoracoscopic lob- and segmentectomies with tumor size ≤2 cm are not significantly different; in patients with the tumor size from 2 to 3 cm, the persistent air leak after segmentectomies was significantly higher than after lobectomies (p=0.033); when evaluating long-term outcomes, no significant differences were found between the study groups and subgroups.

KEYWORDS: Non-small cell lung cancer, thoracoscopy, anatomic lung resection, lobectomy, segmentectomy

* For correspondence: Pischik Vadim Grigorievich, e-mail: vadim.pischik@mail.ru.

For citation: Fateeva D.L., Zinchenko E.I., Kovalenko A.I., Petrov A.S., Pischik V.G. A comparative analysis of the results of video-assisted thoracoscopic lobectomies and segmentectomies in patients with stage IA non-small cell lung cancer // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 7–21, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-7-21>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире

[1]. Около 1,76 млн человек умирает от рака легкого ежегодно (18,4% от общего числа смертей от рака) [1]. С 2012 г. показатели

смертности повысились (1,6 млн летальных исходов), что делает это заболевание наиболее частой причиной смерти от злокачественных новообразований как у мужчин, так и у женщин [2]. У женщин рак легкого является третьим по распространенности онкологическим заболеванием и второй по распространенности причиной смерти от рака. Среди мужчин рак легкого остается на первом месте среди всех онкологических заболеваний [1].

Радикальное хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–III стадии обладает самым высоким лечебным потенциалом и заключается в анатомической резекции легкого с выполнением лимфатической диссекции [3]. Оперативные вмешательства могут быть выполнены с использованием миниинвазивных доступов. Их преимущества в торакальной хирургии широко известны. Показано, что ВТС резекции обеспечивают радикальность и эффективность, схожие с таковыми при открытых операциях, при меньшей травматичности и снижении уровня послеоперационных осложнений [4]. У больных НМРЛ ВТС-лобэктомия сопровождалась более низкой послеоперационной летальностью и большей пятилетней выживаемостью в сравнении с лобэктомией из торакотомного доступа [5–7]. Согласно другим исследованиям, показатели отдаленной выживаемости при сравнении видеоторакоскопических и открытых операций вполне сопоставимы.

В последние годы отмечается тенденция не только к снижению травматичности доступа, но и к уменьшению объема удаляемой легочной паренхимы. Многие исследования посвящены сравнению анатомических резекций при лечении НМРЛ IA стадии. В современных исследованиях показано, что лобэктомия и сегментэктомия приводят к сопоставимым послеоперационным результатам и аналогичной пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [8]. Однако в работах ряда авторов после лобэктомий пятилетняя выживаемость оказалась достоверно выше, чем после сегментэктомий [9].

Согласно полученным на настоящий момент данным исследований, сформированы показания к выполнению сегментэктомии при НМРЛ IA стадии, которые отличаются в различных клинических рекомендациях и онкологических сообществах, но размер новообразования до 2 см является общепринятым на сегодняшний день показанием

к оперативному вмешательству в данном объеме [10–13].

При этом в зарубежной литературе обсуждается использование сегментэктомии с лимфатической диссекцией для лечения НМРЛ при размере новообразования от 2 до 3 см. В подобных исследованиях не было выявлено существенных различий по течению послеоперационного периода, а также по показателям отдаленной общей и безрецидивной выживаемости после удаления сегмента по сравнению с лобэктомией [14]. После сегментэктомии отмечалось меньше осложнений, а отдаленная выживаемость оставалась одинаковой в обеих группах [15]. Существуют альтернативные работы, в которых эффективность сегментэктомии подвергается сомнению [16]. В исследовании G. Stamatis [17] продемонстрировано, что общая пятилетняя выживаемость составила 86,52% в группе лобэктомий по сравнению с 78,21% в группе сегментэктомий. А в работе J. Cao [18] показано, что результаты хирургического лечения в объеме лобэктомии были значительно лучше, чем в объеме сегментэктомии.

В России существуют лишь единичные публикации по данной теме. При анализе результатов хирургического лечения пациентов с НМРЛ IA1–2 стадий достоверных различий между сегментэктомиями и лобэктомиями авторы не отмечают [19]. При этом исследований со сравнительным анализом сегментэктомий и лобэктомий при НМРЛ IA стадии и размере новообразования от 2 до 3 см нами не встречено.

В настоящем исследовании проанализированы современные данные о ближайших и отдаленных результатах ВТС лобэктомий и сегментэктомий у пациентов с НМРЛ IA стадии. На репрезентативном материале впервые в России изучены результаты хирургического лечения пациентов с IA стадией НМРЛ в зависимости от размера новообразования и объема резекции легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристики исследуемой группы пациентов

В сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование включены 132 пациента с клинической IA стадией НМРЛ после ВТС лобэктомий и сегментэктомий, выполненных с января 2010 по декабрь 2020 г. в Центре торакальной хирургии КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России одной хирургической бригадой. В исследуемой популяции

было 60 мужчин и 72 женщины в возрасте от 34 до 91 года (в среднем $63,4 \pm 1,2$ года). 23,5% пациентов были старше 70 лет (табл. 1).

выполнялось удаление верхушечного сегмента левого легкого. Распределение оперативных

Распределение пациентов по клинической стадии, n (%)

Таблица 1

Distribution of patients by clinical stage, n (%)

Table 1

Пол	Клиническая стадия			Итого
	IA1	IA2	IA3	
Мужчины	3 (5)	24 (40)	33 (55)	60 (100)
Женщины	2 (2,8)	37 (51,4)	33 (45,8)	72 (100)
Итого	5 (3,8)	61 (46,2)	66 (50)	132 (100)

Более $\frac{1}{3}$ больных имели индекс коморбидности Чарлсона (CCI) 5 баллов и более.

По КТ-структуре новообразования легкого пациенты распределяются согласно табл. 2.

вмешательств при сегментэктомиях достаточно разнородно и представлено на рис. 6.

Конверсий в открытый доступ не было. Выполнено две конверсии из сегментэктомии

Распределение пациентов по структуре новообразования по данным КТ органов грудной клетки, n (%)

Таблица 2

Distribution of patients by tumor structure, n (%)

Table 2

Пол	КТ-структура					Другое	Итого
	солидный тип	по типу GGO	25% солидного компонента	50% солидного компонента	75% солидного компонента		
Мужчины	44 (73,3)	4 (6,7)	2 (3,3)	3 (5)	2 (3,3)	5 (8,4)	60 (100)
Женщины	44 (61,1)	10 (13,9)	6 (8,3)	7 (9,7)	2 (2,7)	3 (4,3)	72 (100)
Итого	88 (66,7)	14 (10,6)	8 (6,1)	10 (7,6)	4 (2,9)	8 (6,1)	132 (100)

Как видно из таблицы, наиболее часто встречающаяся КТ-структура новообразования в общей группе — солидный тип. Примеры различных типов новообразований по КТ-изображениям отражены на рис. 1–3.

до лобэктомии — одна из-за высокого потенциала злокачественности опухоли по данным срочной гистологии, вторая — вследствие расположения опухоли на границе сегментов,



Рис. 1. Новообразование GGO с 25% солидного компонента

Fig. 1. GGO tumor with 25% of solid component

Среди выполненных ВТС вмешательств — все основные виды анатомических резекций легких (рис. 4, 5). Чаще всего в исследуемой группе выполнялась верхняя лобэктомия справа. Среди сегментэктомий чаще всего

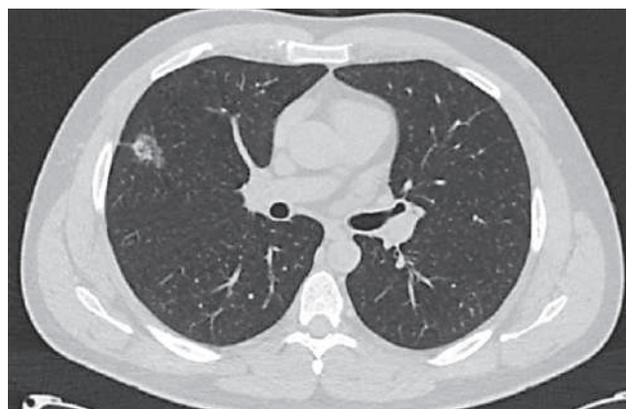


Рис. 2. Новообразование GGO с 50% солидного компонента

Fig. 2. GGO tumor with 50% of solid component

обнаруженного в ходе операции с помощью ICG-навигации.

Дизайн исследования

Все исследуемые пациенты (n=132) были разделены на две группы: ВТС лобэктомии (n=100) и сегментэктомии (n=32).



Рис. 3. Солидное новообразование
Fig. 3. Solid tumor



Рис. 4. Распределение видов выполненных видеоторакоскопических лобэктомий
Fig. 4. Distribution of types of performed thoracoscopic lobectomies

Для более детального анализа пациенты в группах были стратифицированы в зависимости от размера новообразования по данным КТ органов грудной клетки. Таким образом, были сформированы четыре подгруппы:

- 1) ВТС лобэктомии при размере новообразования ≤ 2 см (n=45);
- 2) ВТС лобэктомии при размере новообразования 2–3 см (n=55);
- 3) ВТС сегментэктомии при размере новообразования ≤ 2 см (n=21);
- 4) ВТС сегментэктомии при размере новообразования 2–3 см (n=11).

Дизайн исследования может быть представлен следующим образом (рис. 7).

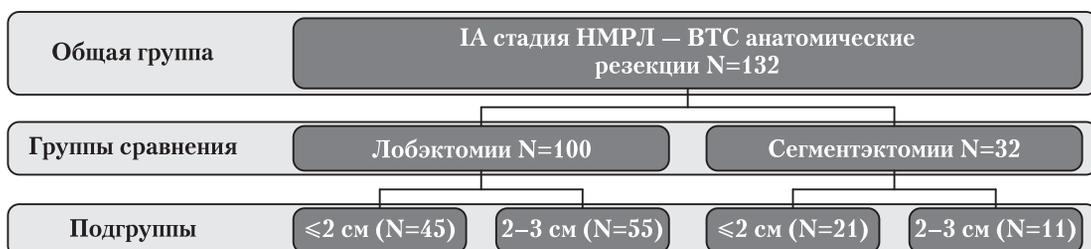


Рис. 7. Дизайн исследования
Fig. 7. Research study design

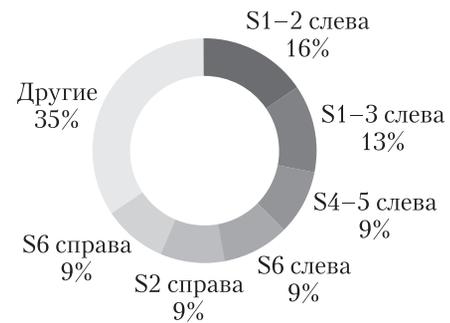


Рис. 5. Распределение видов выполненных видеоторакоскопических сегментэктомий
Fig. 5. Distribution of types of performed thoracoscopic segmentectomies

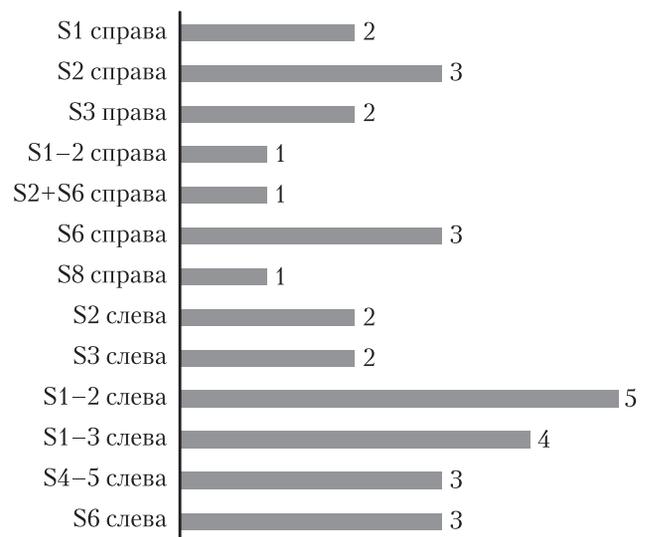


Рис. 6. Подробное распределение видов выполненных видеоторакоскопических сегментэктомий

Fig. 6. Detailed distribution of types of performed thoracoscopic segmentectomies

В ходе исследования:

- проведено сравнение результатов хирургического лечения пациентов с НМРЛ IA стадии в группе лоб- и сегментэктомий;
- проведено сравнение результатов хирургического лечения пациентов с НМРЛ IA стадии в подгруппах анатомических резекций легкого при размере опухоли до 2 и более 2 см (рис. 8).

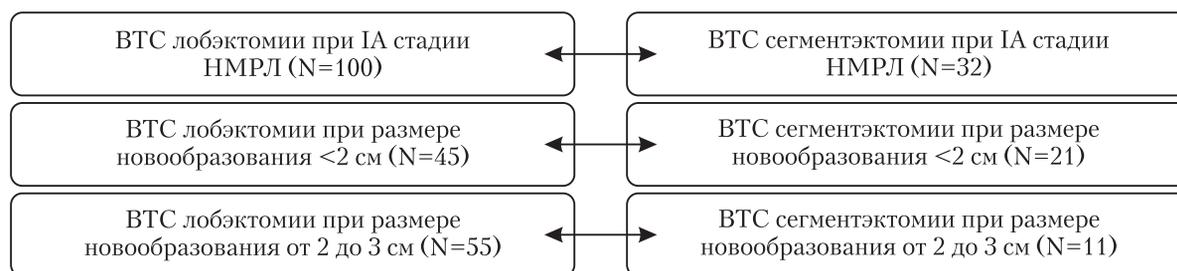


Рис. 8. Группы и подгруппы сравнения
Fig. 8. Comparison groups and subgroups

Способы сбора информации, методика оперативного вмешательства и послеоперационного ведения пациентов

Материалом исследования являлись данные истории болезни, а именно: приемных статусов, протоколов операций, анестезиологических карт, данные клинического обследования, результаты гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала, результаты лабораторных и инструментальных исследований, выписные эпикризы. Сведения об отдаленных результатах были собраны с помощью контрольных осмотров, телефонных звонков и электронных писем пациентам и их родственникам, а также анализа электронных баз данных других учреждений.

Все пациенты, поступившие для ВТС анатомических резекций легких с лимфодиссекцией, проходили регламентированное Министерством здравоохранения Российской Федерации стандартное предоперационное обследование.

Сопутствующие заболевания в группе обследуемых пациентов оценивались согласно шкале коморбидности Чарльсона (CCI, от англ. Charlson Comorbidity Index Score). Все оперативные вмешательства соответствовали требованиям выполнения ВТС анатомических резекций легких.

Вне зависимости от объема анатомической резекции мини-доступ как правило выполнялся в пятом межреберье с центром по средней подмышечной линии

подавляющее большинство оперативных вмешательств — 109 (82,7%) — было выполнено из двухпортового доступа (дополнительное отверстие порта, как правило, в седьмом-восьмом межреберье по задней подмышечной линии).

В ходе выполнения сегментэктомии в части случаев использовался препарат индоцианин зеленый (ICG) для визуального определения перфузионной границы между удаляемым

сегментом легкого и остальной частью паренхимы [20] (рис. 9).

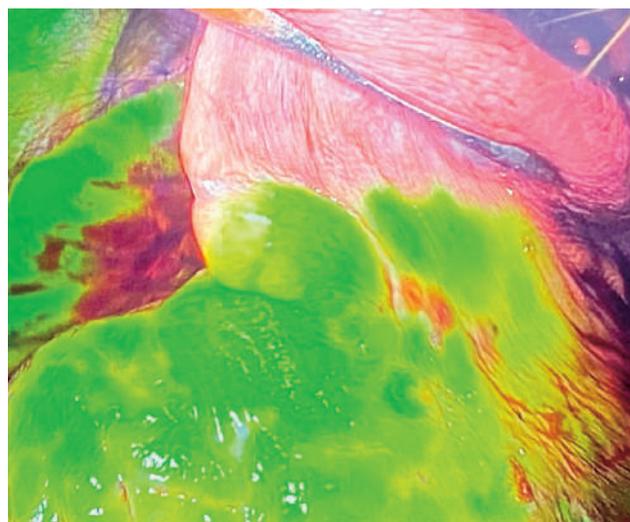


Рис. 9. Граница сегментов после введения ICG
Fig. 9. Intersegmental borderline after ICG intravenous administration

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы GraphPad Prism 8.0.2 и программы Microsoft Office Excel 2013. Количественные показатели обрабатывались при помощи t-теста Стьюдента и критерия Манна–Уитни, качественные показатели анализировались при помощи хи-квадрата Пирсона. Отдаленная выживаемость оценивалась методом Каплана–Мейера. При статистической обработке данных использовался метод «парного» сравнения для анализа в неравных по количеству группам. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ ближайших результатов ВТС анатомических резекций легких с лимфатической диссекцией

Конверсий в открытый доступ в исследованной группе не было. В ходе операций встречались интраоперационные осложнения: дефекты в области аппаратного шва, требующие ушивания; заклинивание сшивающе-

го аппарата на сосуде; повреждения сосудов, требующие прошивания; срыв клипсы с сегментарного сосуда, требующий повторного наложения; выраженный периваскулярный, перибронхиальный и фиброз, а также паранодальные изменения, кальцинаты; эмфизематозные изменения; выраженный спаечный процесс; отсутствие междолевой щели. Все вышеперечисленные проблемы увеличивали время операции или объем кровопотери, но не привели к послеоперационным осложнениям.

Средняя продолжительность операции составила 159 ± 54 мин (от 60 до 320 мин). Средний размер мини-доступа — $3,7 \pm 0,8$ см (от 2 до 6 см). Среднее значение кровопотери во время ВТС анатомической резекции легких составило 93 ± 10 мл (от 5 до 800 мл). Средняя продолжительность дренирования плевральной полости составила $5,55 \pm 0,42$ дня (от 1 до 24 дней). Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре после операции — $7,2 \pm 3,2$ койко-дней (от 3 до 20 дней).

Послеоперационной летальности не отмечено, повторных госпитализаций не было. Послеоперационные осложнения учитывались с использованием Оттавской классификации осложнений для торакальной хирургии.

В ходе лимфодиссекции в среднем удалялось 11 ± 5 лимфатических узлов.

В соответствии с критериями, заявленными в разделе «Материалы и методы», все исследуемые ВТС анатомические резекции легких

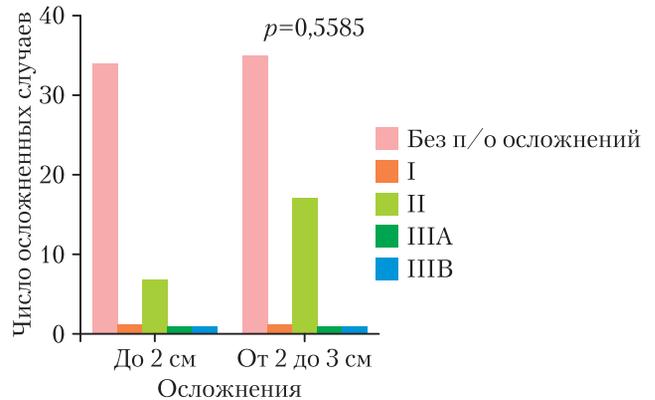


Рис. 10. Распределение послеоперационных (п/о) осложнений после видеоторакоскопических анатомических резекций легких по степени тяжести

Fig. 10. Distribution of postoperative complications after thoracoscopic anatomical lung resections

с лимфатической диссекцией разделены на две группы: лобэктомии ($n=100$) и сегментэктомии ($n=32$), а также на четыре подгруп-

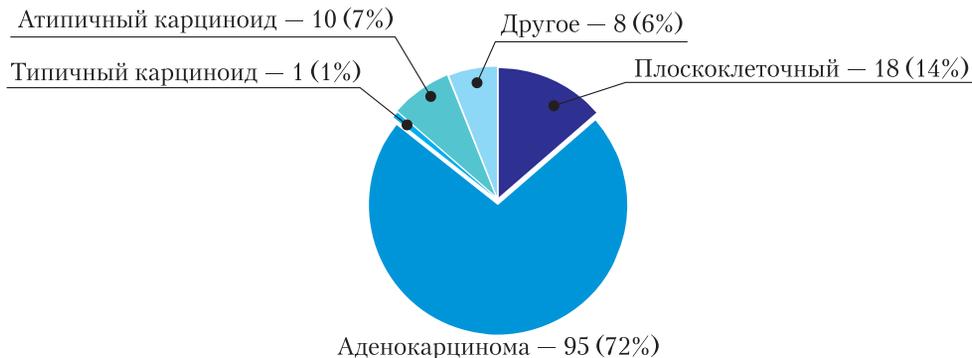


Рис. 11. Распределение пациентов исследуемой группы по морфологическим диагнозам

Fig. 11. Distribution of patients by morphological diagnoses

Двум пациентам выполнены повторные операции по поводу продленного сброса воздуха — ушивание дефекта легочной паренхимы. Остальные осложнения требовали консервативной терапии или увеличивали срок пребывания в стационаре (рис. 10).

Распределение морфологических диагнозов представлено на рис. 11. Диаграмма демонстрирует, что больше половины оперативных вмешательств выполнены по поводу аденокарциномы.

Послеоперационная оценка критерия T в исследуемой группе пациентов существенно не отличалась от клинического (рис. 12).

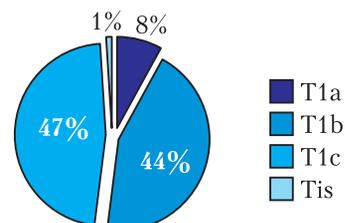


Рис. 12. Послеоперационная оценка критерия T

Fig. 12. Postoperative T stage

пы: лобэктомии при размере новообразования ≤ 2 см ($n=45$), лобэктомии при размере новообразования 2–3 см ($n=55$), сегментэктомии при размере новообразования ≤ 2 см

($n=21$), сегментэктомии при размере новообразования 2–3 см ($n=11$).

После этого для повышения статистической ценности полученных результатов применен метод попарного сравнения, где к 32 сегментэктомиям мы подобрали 32 пациентов, перенесших лобэктомию, максимально совпадающих с ними по основным клиническим параметрам. И, как наглядно представлено в табл. 3, сфор-

потере, размеру мини-доступа, а также течению послеоперационного периода. Это означает, что лобэктомию и сегментэктомию одинаково эффективны и безопасны как при выполнении оперативного вмешательства, так и при течении раннего послеоперационного периода.

В подгрупповом попарном сравнении удаления доли и сегмента при размере новообразования до 2 см статистически значимые раз-

Таблица 3
Сравнительная характеристика групп пациентов с IA стадией НМРЛ, после видеоторакоскопических лобэктоми и сегментэктомий

Table 3

Comparative group characteristics of patients with stage IA NSCLC after videothoracoscopic lobectomies and segmentectomies

Признак	Группа лобэктоми (n=32)	Группа сегментэктомий (n=32)	Значение p
Возраст, лет	63 (34–82)	61 (38–87)	0,611
Пол	10 мужчин, 22 женщины	11 мужчин, 21 женщина	0,885
Время от выявления до операции	5 месяцев (10 дней – 3 года)	7,5 месяцев (13 дней – 3 года 9 месяцев)	0,368
КТ-структура	1 – GGO 25 – солидный 1 – 25% солидного компонента 2 – 50% солидного компонента 1 – 75% солидного компонента	7 – GGO 16 – солидный 3 – 25% солидного компонента 2 – 50% солидного компонента 1 – 75% солидного компонента	0,108
Стаж курения, пачка/лет	15,5 (0–60)	17 (0–60)	0,796
Курение на момент операции	25 – нет, 7 – да	26 – нет, 6 – да	>0,999
Клиническая стадия	21 – IA2, 11 – IA3	5 – IA1, 16 – IA2, 11 – IA3	0,059
CCI	3 (0–7)	3 (0–8)	0,852
ОФВ1, %	82,3 (38–114)	85,9 (22–120,5)	0,762
Индекс Тиффно	77,3 (45–102)	76,8 (32,2–110,9)	0,501
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 (19–36,3)	27,2 (19,1–40)	0,315

мированные группы сравнения статистически не различаются по всем основным признакам.

Попарное сравнение групп ВТС лоб- и сегментэктомий выявило различие в длине аппаратного шва ($p=0,0001$) (табл. 4).

У пациентов, перенесших сегментэктомию, аппаратный шов был длиннее (в среднем 309,8 мм против 218,5 мм у пациентов, которым выполнялась лобэктомию), что связано с отсутствием междолевой щели, которая, как правило, есть при лобэктомии, и с необходимостью выделять сегмент по паренхиме легкого большим количеством ходов сшивающего аппарата. Других статистически значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было — операции сходны по продолжительности, полноценности лимфатической диссекции, крово-

личия также выделены только в значениях длины аппаратного шва ($p=0,0060$). Как и в групповом анализе, у пациентов после сегментэктомии шов был длиннее, чем после лобэктомии (в среднем 295,0 и 210,0 мм соответственно). Других статистически значимых различий в данном подгрупповом анализе также выявлено не было (табл. 5).

Результаты исследования в данной подгруппе показывают, что лоб- и сегментэктомия при размере новообразования до 2 см характеризуются сходной эффективностью и безопасностью как при выполнении оперативного вмешательства, так и при течении раннего послеоперационного периода.

Наконец, в подгрупповом попарном анализе лоб- и сегментэктомии при размере ново-

Таблица 4

Сравнение ближайших результатов в группах пациентов с IA стадией НМРЛ после видеоторакоскопических лобэктомий и сегментэктомий

Table 4

Comparison of short-term outcomes in groups of patients with stage IA NSCLC after thoracoscopic lobectomies and thoracoscopic segmentectomies

Показатель	Группа лобэктомий (n=32)	Группа сегментэктомий (n=32)	Значение <i>p</i>
Продолжительность операции, мин	152,8	147,0	0,6041
Число удаленных лимфатических узлов	9,9	9,2	0,5347
Кровопотеря, мл	76,3	70,9	0,1328
Размер мини-доступа, см	3,7	3,4	0,1675
Длина аппаратного шва, мм	218,5	309,8	>0,0001
День удаления плеврального дренажа, послеоперационные сутки	3,8	4,8	0,6449
Продолжительность сброса воздуха, дни	2,9	5,7	0,2152
Экссудация — общее количество отделяемого по дренажу, мл	598,0	505,6	0,2476
Послеоперационный койко-день, сутки	6,2	6,0	0,5893
Необходимость обезболивания наркотическими анальгетиками, число пациентов (%)	19 (59,4)	11 (34,4)	0,0787
Послеоперационные осложнения, число пациентов (%)	7 (21,88)	5 (15,63)	0,7500

Таблица 5

Сравнение ближайших результатов в подгруппах пациентов с IA стадией НМРЛ при размере опухоли менее 2 см после видеоторакоскопических лобэктомий и сегментэктомий

Table 5

Comparison of short-term outcomes in subgroups of patients with stage IA NSCLC and tumor size less than 2 cm after thoracoscopic lobectomies and thoracoscopic segmentectomies

Показатель	Подгруппа лобэктомий (n=21)	Подгруппа сегментэктомий (n=21)	Значение <i>p</i>
Продолжительность операции, мин	150,5	141,2	0,5669
Число удаленных лимфатических узлов	10,7	9,1	0,2790
Кровопотеря, мл	77,6	73,1	0,1618
Размер мини-доступа, см	3,5	3,5	0,8356
Длина аппаратного шва, мм	210,0	295,0	0,0060
День удаления плеврального дренажа, послеоперационные сутки	3,7	4,3	0,7301
Продолжительность сброса воздуха, дни	2,9	4,9	0,8079
Экссудация — общее количество отделяемого по дренажу, мл	540,0	439,5	0,1292
Послеоперационный койко-день, сутки	6,3	5,2	0,0811
Необходимость обезболивания наркотическими анальгетиками, число пациентов (%)	12 (57,14%)	7 (33,33%)	0,2146
Послеоперационные осложнения, число пациентов (%)	4 (19,05%)	2 (9,52%)	0,6628

образования от 2 до 3 см выявлено несколько больше статистически значимых различий. Размер мини-доступа при выполнении сегментэктомии составил в среднем 3,3 см, в то время как при выполнении лобэктомии — 4,0 см ($p=0,0087$). Это, по всей видимости, связано с необходимостью продления трансторакального доступа для извлечения доли с опухолью, размер которой превышает 2 см в данной подгруппе. Также достоверные различия выявлены по продолжительности сброса воз-

духа, который был дольше после выполнения сегментэктомии (в среднем — 6,8 дня после удаления сегмента и 2,9 дня после лобэктомии, $p=0,0332$). Это может быть связано со статистически значимым различием в длине аппаратного шва (338,2 мм при сегментэктомии и 234,5 мм при лобэктомии, $p=0,0025$).

Других статистически значимых различий в подгрупповом анализе при размерах новообразования 2–3 см выявлено не было (табл. 6).

Таблица 6
Сравнение ближайших результатов в подгруппах пациентов с IA стадией НМРЛ при размере опухоли менее 2–3 см после видеоторакоскопических лобэктомий и сегментэктомий

Table 6
Comparison of short-term outcomes in subgroups of patients with stage IA NSCLC and tumor size 2–3 cm after thoracoscopic lobectomies and thoracoscopic segmentectomies

Показатель	Подгруппа лобэктомий (n=11)	Подгруппа сегментэктомий (n=11)	Значение p
Продолжительность операции, минуты	157,3	158,2	0,9865
Число удаленных лимфатических узлов	8,4	9,2	0,6589
Кровопотеря, мл	73,6	66,5	0,5402
Размер мини-доступа, см	4,0	3,3	0,0087
Длина аппаратного шва, мм	234,5	338,2	0,0025
День удаления плеврального дренажа, послеоперационные сутки	3,9	5,8	0,2256
Продолжительность сброса воздуха, дни	2,9	6,8	0,0332
Экссудация — общее количество отделяемого по дренажу, мл	733,3	631,8	0,6119
Послеоперационный койко-день, сутки	5,9	7,6	0,0817
Необходимость обезболивания наркотическими анальгетиками, число пациентов	7 (63,64%)	4 (36,36%)	0,3949
Послеоперационные осложнения, число пациентов	3 (27,27%)	3 (27,27%)	>0,9999

Данные наблюдения, в свою очередь, показывают, что несмотря на достоверно больший размер мини-доступа при выполнении лобэктомии по сравнению с сегментэктомией, необходимость обезболивания наркотическими анальгетиками и другие послеоперационные параметры в анализируемых подгруппах не имели значимых различий. А увеличение продолжительности сброса воздуха после сегментэктомий по сравнению с лобэктомиями статистически не повлияло на продолжительность дренирования плевральной полости и нахождения в стационаре. Описанное выше также показывает, что ближайшие результаты как лобэктомии, так и сегментэктомии, сопоставимы и при размере опухоли от 2 до 3 см.

Анализ отдаленных результатов ВТС анатомических резекций легких с лимфатической диссекцией

В ходе исследования мы проанализировали общую пятилетнюю выживаемость, безрецидивную пятилетнюю выживаемость и опухоль-специфическую выживаемость в исследуемых группах и подгруппах.

Общая пятилетняя выживаемость во всей группе исследования составила 83,1%, кривая выживаемости приведена на рис. 13. В первый год общая выживаемость составила 97,7%, через 3 года — 90%.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в общей группе исследования составила 92,5% (рис. 14).

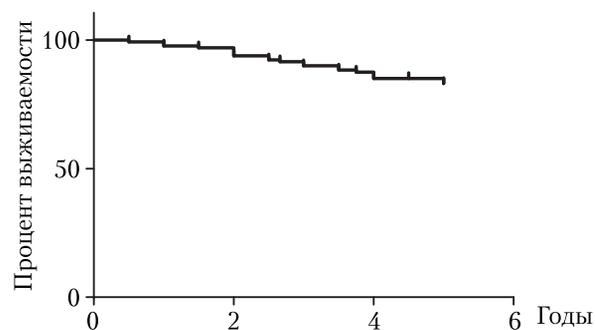


Рис. 13. Общая пятилетняя выживаемость в общей группе пациентов

Fig. 13. Overall five-year survival in the overall patient group

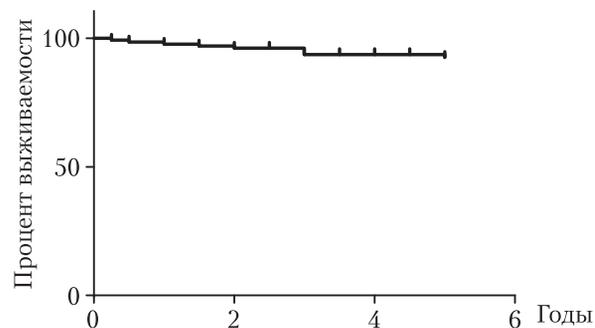


Рис. 14. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в общей группе пациентов

Fig. 14. Five-years disease-free survival in the overall patient group

Опухоль-специфическая пятилетняя выживаемость в общей группе составила 95% (рис. 15).

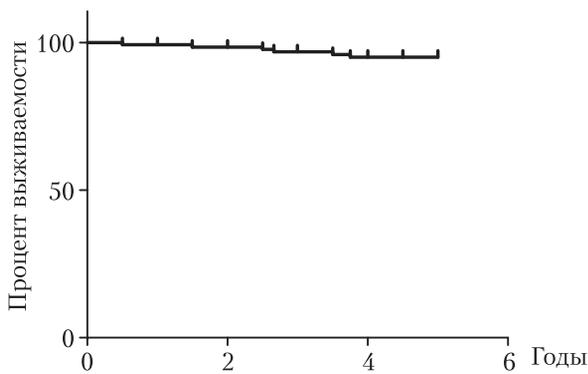


Рис. 15. Опухоль-специфическая пятилетняя выживаемость в общей группе пациентов

Fig. 15. Cancer-specific five-year survival in the overall patient group

При попарном сравнении общая пятилетняя выживаемость в группе лобэктомии (Л) составила 87,5%, а в группе сегментэктомии (С) – 86,9%, статистически значимых различий отмечено не было. Кривые выживаемости приведены на рис. 16.

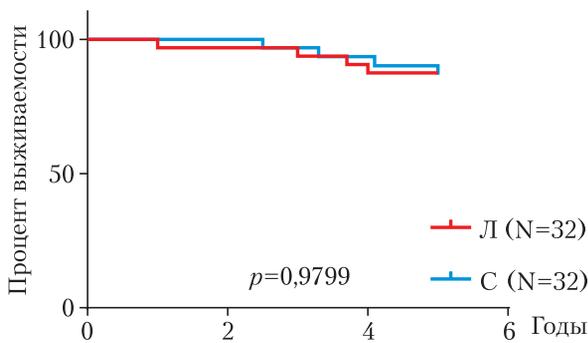


Рис. 16. Общая пятилетняя выживаемость в группе попарного сравнения

Fig. 16. Overall five-year survival in the paired comparison group

Безрецидивная пятилетняя выживаемость, в свою очередь, составила 100% после лобэктомии и 93,75% после сегментэктомии (рис. 17). При этом различия в выживаемости статистической значимости не имели.

Опухоль-специфическая выживаемость составила 100% после удаления доли и 96,9% после удаления сегмента, что также не имеет статистического значения (рис. 18).

При подгрупповом анализе, среди анатомических резекций при размере новообразования до 2 см общая пятилетняя выживаемость в подгруппе лобэктомии (Л) составила 85,7%, а в подгруппе сегментэктомии (С) – 89,5%, без статистически значимых различий между методами. Кривые выживаемости представлены на рис. 19.

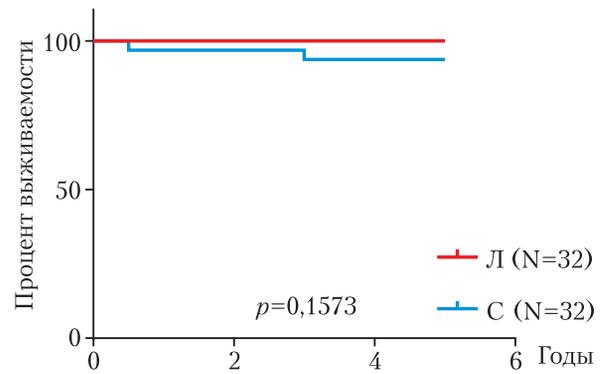


Рис. 17. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в группе попарного сравнения

Fig. 17. Five-years disease-free survival in the paired comparison group

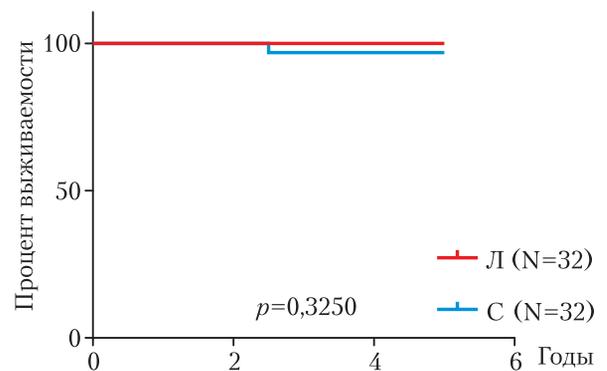


Рис. 18. Опухоль-специфическая пятилетняя выживаемость в группе попарного сравнения

Fig. 18. Cancer-specific five-year survival in the paired comparison group

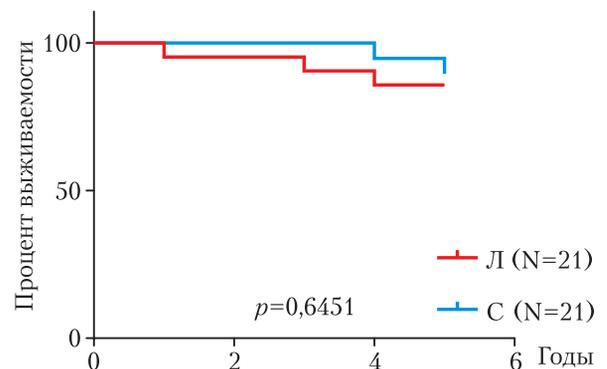


Рис. 19. Общая пятилетняя выживаемость в подгруппе с размерами новообразования до 2 см

Fig. 19. Overall five-year survival in the subgroup with tumor size up to 2 cm

Безрецидивная и опухоль-специфическая пятилетняя выживаемость составила 100% как после выполнения лобэктомии, так и после проведенной сегментэктомии.

Таким образом, при оценке отдаленных результатов в подгруппе анатомических резекций у пациентов с размерами новообразования

до 2 см выявлена тенденция к увеличению общей пятилетней выживаемости после сегментэктомий в сравнении с лобэктомиями, однако данные различия были статистически незначимы.

Наконец, в подгруппе анатомических резекций при размере новообразования от 2 до 3 см общая пятилетняя выживаемость после выполнения лобэктомии (Л) и сегментэктомии (С) составила соответственно 91% и 81,8%. Статистически значимых различий между подгруппами сравнения также не получено (рис. 20).

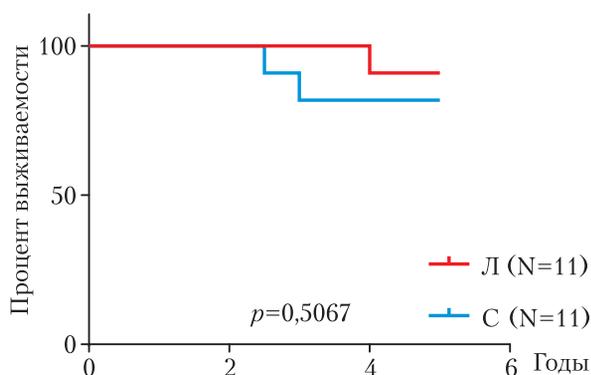


Рис. 20. Общая пятилетняя выживаемость в подгруппе с размерами новообразования от 2 до 3 см

Fig. 20. Overall five-year survival in the subgroup with tumor size from 2 to 3 cm

Безрецидивная пятилетняя выживаемость составила 100% и 81,8% после удаления доли и сегмента соответственно. Статистической значимости не выявлено, кривые выживаемости представлены на рис. 21.

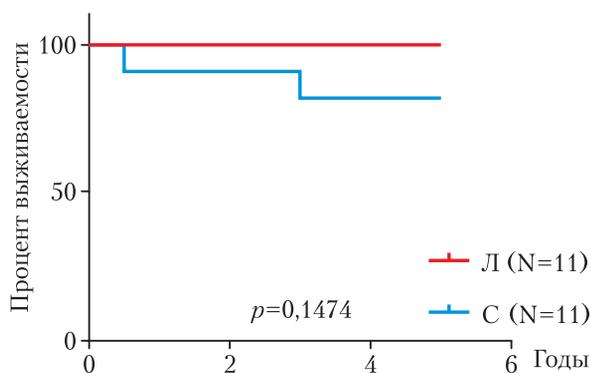


Рис. 21. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в подгруппе с размерами новообразования от 2 до 3 см

Fig. 21. Five-year disease-free survival in the subgroup with tumor size from 2 to 3 cm

Опухоль-специфическая выживаемость составила 100% при лобэктомии и 91% после сегментэктомии, что статистически незначи-

мо. Кривые выживаемости продемонстрированы на рис. 22.

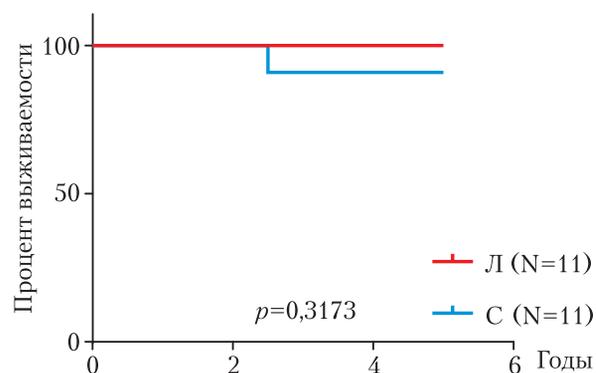


Рис. 22. Опухоль-специфическая пятилетняя выживаемость в подгруппе с размерами новообразования от 2 до 3 см

Fig. 22. Cancer-specific five-year survival in the subgroup with tumor size from 2 to 3 cm

При оценке отдаленных результатов в подгруппе анатомических резекций при размере новообразования от 2 до 3 см выявлена тенденция к лучшим отдаленным результатам у пациентов, прооперированных в объеме лобэктомии, однако данные различия были статистически незначимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании проанализированы ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с IA стадией НМРЛ. Для анализа результатов были сформированы группы и подгруппы сравнения, сопоставимые по основным клиническим характеристикам.

Несмотря на большое количество научных работ, доказывающих эффективность и безопасность ВТС сегментэктомий при НМРЛ, существует также немалое количество исследований, которые ставят под сомнение выполнение данного объема оперативного вмешательства [9], особенно при размере новообразования от 2 до 3 см [16].

В ходе проведенного исследования нами отмечены сопоставимые ближайшие результаты после выполнения лобэктомии и сегментэктомии пациентам с IA стадией НМРЛ при размере новообразования до 2 см, что соотносится с данными литературы [8].

После выполнения сегментэктомии при размере новообразования от 2 до 3 см, в отличие от лобэктомии, по нашим данным продолжительность сброса воздуха оказалась несколько выше, что также отмечают и другие авторы [17]. В современной литературе самым распространенным осложнением

после удаления сегмента также считается продленный сброс воздуха, который либо встречался чаще, чем после лобэктомии [16], либо не отличался по продолжительности от такового после удаления доли [15].

При анализе отдаленных результатов хирургического лечения больных НМРЛ IA стадии в зависимости от размера новообразования нами не было выявлено статистически значимой разницы как при размере новообразования до 2 см, так и при его размере от 2 до 3 см, что соответствует и результатам исследований многих современных авторов. Согласно результатам ряда исследователей, при размере новообразования до 2 см частота рецидивов и общая выживаемость не различались в группе лоб- и сегментэктомий [8]. В исследованиях других авторов при IA стадии НМРЛ также не было выявлено различий в отдаленных результатах между группой лобэктомии и сегментэктомии [14].

Полученные нами ближайшие и отдаленные результаты соотносятся с данными литературы и несомненно подтверждают эффективность выполнения сегментэктомии при размере новообразования до 2 см, а также показывают, что при размере новообразования от 2 до 3 см выполнение такого объема хирургического лечения также можно рассматривать для пациентов как с хирургической, так и с онкологической точек зрения.

Таким образом, ВТС лобэктомии и сегментэктомии при IA стадии НМРЛ могут счи-

таться безопасными и эффективными вмешательствами для выполнения в специализированных центрах с минимальным количеством осложнений и с сохранением онкологических принципов радикальности. Чтобы окончательно установить показания к выполнению сегментэктомии, требуется проведение дополнительных исследований с большей выборкой пациентов для получения статистически более значимых результатов.

Выводы

Видеоторакоскопические лобэктомии и сегментэктомии являются безопасными и эффективными вмешательствами при IA стадии НМРЛ. Ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с IA стадией НМРЛ после ВТС лобэктомий и ВТС сегментэктомий при размере новообразования до 2 см статистически не различаются. При размере новообразования от 2 до 3 см продолжительность сброса воздуха после сегментэктомий оказалась достоверно выше, чем после лобэктомий ($p=0,033$). При оценке отдаленных результатов достоверных различий между исследуемыми группами получено не было; однако выявлена тенденция к увеличению общей пятилетней выживаемости после сегментэктомий в сравнении с лобэктомиями у пациентов с размерами новообразования ≤ 2 см, в то время как при размерах новообразования от 2 до 3 см, напротив, лучшие отдаленные результаты оказались у пациентов, прооперированных в объеме ВТС лобэктомии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chhikara B. S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis // *Chemical Biology Letters*. 2023. Vol. 10, No. 1. P. 451.
2. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung Cancer Statistics // *Advances in experimental medicine and biology*. 2016. Vol. 893. P. 1–19. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1.
3. Петров А.С., Земцова И.Ю., Зинченко Е.И. и др. Рак легкого: учеб. пособие. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2022. 74 с., ил. [Petrov A.S., Zemtsova I.Yu., Zinchenko E.I. et al. Lung cancer: textbook allowance. St. Petersburg: St. Petersburg State University Publishing House, 2022. 74 p., ill. (In Russ.)].
4. Зинченко Е.И., Пищик В.Г., Атюков М.А., Коваленко А.И. Торакоскопические анатомические резекции — современный и эффективный метод лечения заболеваний легких // *Клиническая больница*. 2013. № 1. С. 71–72. [Zinchenko E.I., Pishchik V.G., Atyukov M.A., Kovalenko A.I. Thoracoscopic anatomical resections are a modern and effective method of treating lung diseases. *Clinical Hospital*, 2013, No. 1, pp. 71–72 (In Russ.)].
5. Hernandez-Vaquero D., Vigil-Escalera C., Pérez-Méndez I. et al. Survival After Thoracoscopic Surgery or Open Lobectomy: Systematic Review and Meta-Analysis // *The Annals of thoracic surgery*. 2021. Vol. 111, No. 1. P. 302–313. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.144>.
6. Hireche K., Lounes Y., Bacri C. et al. VATS versus Open Lobectomy following Induction Therapy for Stage III NSCLC: A Propensity Score-Matched Analysis // *Cancers*. 2023. Vol. 15, No. 2. P. 414. <https://doi.org/10.3390/cancers15020414>.
7. Avery K.N.L., Blazeby J.M., Chalmers K.A. et al. Impact on Health-Related Quality of Life of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer // *Annals of surgical oncology*. 2020. Vol. 27, No. 4. P. 1259–1271. <https://doi.org/10.1245%2Fs10434-019-08090-4>.

8. Saji H., Okada M., Tsuboi M. et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial // *Lancet (London, England)*. 2022. Vol. 399, No. 10335. P. 1607–1617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02333-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02333-3).
9. Baig M.Z., Razi S.S., Weber J.F. et al. Lobectomy is superior to segmentectomy for peripheral high grade non-small cell lung cancer ≤ 2 cm // *Journal of thoracic disease*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 5925–5933. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1530>.
10. Brunelli A., Charloux A., Bolliger C.T. et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy) // *The European respiratory journal*. 2009. Vol. 34, No. 1. P. 17–41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184308>.
11. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли*. 2021. Т. 11, 3S2–1. P. 36–54. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant tumors*, 2021, Vol. 11, 3S2–1, pp. 36–54 (In Russ.)].
12. Expert Consensus Panel, Kidane B., Bott M. et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2023. Vol. 166, No. 3. P. 637–654. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.04.039>.
13. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2023. Vol. 21, No. 4. P. 340–350. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0020>.
14. Hattori A., Matsunaga T., Fukui M. et al. Oncologic outcomes of segmentectomy for stage IA radiological solid-predominant lung cancer >2 cm in maximum tumour size // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2022. Vol. 35, No. 6. P. ivac246. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivac246>.
15. Kamigaichi A., Tsutani Y., Kagimoto A. et al. Comparing Segmentectomy and Lobectomy for Clinical Stage IA Solid-dominant Lung Cancer Measuring 2.1 to 3 cm // *Clinical lung cancer*. 2020. Vol. 21, No. 6. P. e528–e538. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.04.015>.
16. Winckelmans T., Decaluwé H., De Leyn P., Van Raemdonck D. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2020. Vol. 57, No. 6. P. 1051–1060. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz339>.
17. Stamatis G., Leschber G., Schwarz B. et al. Survival outcomes in a prospective randomized multicenter Phase III trial comparing patients undergoing anatomical segmentectomy versus standard lobectomy for non-small cell lung cancer up to 2 cm // *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2022. Vol. 172. P. 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.08.013>.
18. Cao J., Yuan P., Wang Y. et al. Survival Rates After Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection for Non-Small Cell Lung Cancer // *The Annals of thoracic surgery*. 2018. Vol. 105, No. 5. P. 1483–1491. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.032>.
19. Амиралиев А.М., Пикин О.В., Рябов А.Б. и др. Сегментэктомия при первичных злокачественных опухолях легких // *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2019. № 10. С. 5–12. [Amiraliyev A.M., Pikin O.V., Ryabov A.B. et al. Segmentectomy for primary malignant tumors of the lungs. *Surgery. Journal named after N.I.Pirogov*, 2019, No. 10, pp. 5–12 (In Russ.)].
20. Пищик В.Г., Коваленко А.И., Молькова А.В. и др. Флюоресцентная торакокопия с индоцианином зеленым при выполнении сегментэктомий: показания и преимущества // *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2024. № 2–2. С. 13–23. [Pishchik V.G., Kovalenko A.I., Molkova A.V. et al. Fluorescent thoracoscopy with indocyanine green when performing segmentectomies: indications and advantages. *Surgery. Journal named after N.I.Pirogov*, 2024, No. 2–2, pp. 13–23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202402213>.

Сведения об авторах:

Фатеева Дарья Леонидовна — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; SPIN-код 8673–3278; e-mail: daria.l.fateeva@mail.ru;

Зинченко Евгений Игоревич — 14.01.17, кандидат медицинских наук, доцент кафедры Госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач — торакальный хирург Центра торакальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный окружной научно-клинический центр

им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России»; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; ORCID 0000-0002-3966-0407; SPIN-код 2184-4170; e-mail: evgeniy-zinchenko@yandex.ru;

Коваленко Александр Игоревич – 14.01.17; врач – торакальный хирург Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; врач – торакальный хирург Центра торакальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России»; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; e-mail: kovalenko.th@gmail.com;

Петров Андрей Сергеевич – 14.01.17; кандидат медицинских наук; доцент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач – торакальный хирург Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID 0000-0001-8422-1342; SPIN-код 8090-2550; e-mail: petrovan15@mail.ru;

Пищик Вадим Григорьевич – 14.01.17; доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; главный хирург Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; руководитель Центра торакальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России»; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; главный внештатный специалист – торакальный хирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; ORCID 0000-0002-9602-0908; SPIN-код 3644-6521; e-mail: vadim.pischik@mail.ru.

Information about the authors:

Fateeva Daria Leonidovna – student, Saint Petersburg State University; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9;

Zinchenko Evgenii Igorevich – PhD Med, associate professor, Saint Petersburg State University; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9; thoracic surgeon, Sokolov North-Western District Research and Clinical Center; 194291, St. Petersburg, 4, Culture Ave;

Kovalenko Aleksandr Igorevich – thoracic surgeon, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56;

Petrov Andrey Sergeevich – PhD Med, associate professor, Saint Petersburg State University; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9; thoracic surgeon, Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 2; 194354, St. Petersburg, Uchebnyy Alley, 5;

Pischik Vadim Grigorievich – MD, DSci, Prof., Saint Petersburg State University; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9; head surgeon, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center, Veteranov Ave, 56; 198255, St. Petersburg, Head of the Thoracic surgery center; Sokolov North-Western District Research and Clinical Center; 194291, St. Petersburg, Culture Ave, 4; Chief thoracic surgeon, Health Committee of St. Petersburg.

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: 10.07.2024 г.

Ассоциация онкологов реальной клинической практики



ОНКО ПРАКТИК

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

- 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.

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.*

Создана, чтобы помогать вам!

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 615.849.5

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-23-28>**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ НА ЛИНЕЙНОМ УСКОРИТЕЛЕ HALCYON ELITE: ПЕРВЫЙ ОПЫТ СПб ГБУЗ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»**¹Е.Н. Николаева*, ¹Е.И. Филатова, ¹А.А. Макулова, ^{1,2}Р.В. Орлова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования — метод, при котором подводятся высокие дозы ионизирующего излучения (более 3 Гр за фракцию) за небольшое количество фракций (от 2 до 5). Лечение и процесс подготовки к нему осуществляются с использованием специальных фиксирующих устройств, методик дозиметрического планирования высокой конформности, с контролем лечебного положения с помощью рентгеновской визуализации, что позволяет обеспечить требуемую точность облучения. Преимуществами являются более короткий в сравнении со стандартным фракционированием курс лечения, высокая биологически эффективная доза, снижение влияния репопуляции опухоли, большая эффективность в условиях гипоксии, удовлетворительные результаты при облучении радиорезистентных опухолей. В статье представлены клинические случаи применения режимов гипофракционирования на линейном ускорителе Halcyon elite.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая терапия, гипофракционирование, метастазы

* Для корреспонденции: Николаева Екатерина Николаевна, e-mail: nikolekat@gmail.com.

Для цитирования: Николаева Е.Н., Филатова Е.И., Макулова А.А., Орлова Р.В. Лучевая терапия в режиме гипофракционирования на линейном ускорителе Halcyon elite: первый опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 23–28, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-23-28>.

© Николаева Е.Н., Филатова Е.И., Макулова А.А., Орлова Р.В., 2024 г.

RADIATION THERAPY IN THE HYPOFRACTIONATION MODE ON THE HALCYON ELITE LINEAR ACCELERATOR: THE FIRST EXPERIENCE OF ST. PETERSBURG CITY CLINICAL ONCOLOGY DISPENSARY¹Ekaterina N. Nikolaeva*, ¹Elena I. Filatova, ¹Aliya A. Makulova, ^{1,2}Rashida V. Orlova¹City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia**Annotation**

Stereotactic radiation therapy in the hypofractionation mode is a method in which high doses of ionizing radiation (more than 3 Gy per fraction) are delivered in a small number of fractions (from 2 to 5). Treatment and the process of preparation for it are carried out using special fixing devices, dosimetric planning techniques of high conformity, with control of the treatment position using x-ray imaging, which makes it possible to ensure the required irradiation accuracy. The advantages are a shorter course of treatment compared to standard fractionation, a high biologically effective dose, a reduced effect of tumor repopulation, greater efficiency under hypoxic conditions, and satisfactory results when irradiating radioresistant tumors. The article presents clinical cases of the use of hypofractionation modes on the Halcyon elite linear accelerator.

KEYWORDS: radiation therapy, hypofractionation, metastases, case repo

* For correspondence: Nikolaeva Ekaterina Nikolaevna, e-mail: nikolekat@gmail.com.

For citation: Nikolaeva E.N., Filatova E.I., Makulova A.A., Orlova R.V. Radiation therapy in the hypofractionation mode on the Halcyon elite linear accelerator: the first experience of St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 23–28, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-23-28>.

ВВЕДЕНИЕ

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования — метод, при котором подводятся высокие дозы ионизирующего излучения (более 3 Гр за фракцию) за небольшое количество фракций (от 2 до 5). Лечение и процесс подготовки к нему осуществляется с использованием специальных фиксирующих устройств, методик дозиметрического планирования высокой конформности (IMRT — модулированная по интенсивности лучевая терапия, VMAT — объемно-модулированная терапия арками), с контролем лечебного положения с помощью рентгеновской визуализации, что позволяет обеспечить требуемую точность облучения. Преимуществами являются более короткий в сравнении со стандартным фракционированием курс лечения, высокая биологически эффективная доза, меньшее количество фракций, что повышает эффективность лечения за счет снижения влияния репопуляции опухоли, высокая эффективность в условиях гипоксии, удовлетворительные результаты при облучении радиорезистентных опухолей [1].

С января 2023 г. в Городском клиническом онкологическом диспансере начата работа на новом линейном ускорителе Halcyon elite. Новый линейный ускоритель оборудован двухслойным многолистовым коллиматором для быстрой модуляции пучка, обеспечивает быструю и качественную объемную визуализацию, позволяет быстро проводить сеансы облучения с ежедневной визуализацией, что позволило применять курсы гиподифракционированного облучения.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМОВ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Многочисленные крупные исследования установили, что гиподифракционированная лучевая терапия не уступает традиционному фракционированию. В проведенном с января 2018 по январь 2019 г. среди радиационных онкологов в рамках инициативы ESTRO-GIRO исследовании [2] было показано, что гиподифракционирование является предпочтительным при раке молочной железы после органосохраняющего хирургического вмешательства (82,2% против 46,7%; $p < 0,001$), а также при раке предстательной железы низкого и промежуточного риска (57,5% и 54,5% соответственно, против 41,2% при высоком риске; $p < 0,001$). Что касается паллиативного лечения, то большинство опрошенных специалистов предпочли гиподифракционирование.

В Российских клинических рекомендациях гиподифракционирование рассматривается при лечении рака легкого, предстательной железы, олигометастазов, в частности в головной мозг и кости.

У пациентов с метастазами в кости лучевая терапия, в частности в режимах гиподифракционирования, используется для облегчения болевого синдрома, снижения риска переломов и улучшения качества жизни.

Осложнениями метастазов в кости являются риск или наличие патологического перелома, крупный мягкотканый опухолевый компонент, компрессия спинного мозга или «конского хвоста», невропатическая боль. Частота осложнений при метастазах в кости составляет около 35%. Проспективных исследований по изучению роли лучевой терапии при осложненных костных метастазах достаточно мало, наилучший режим дозирования/фракционирования еще не установлен. Ряд исследований показал, что облучение в режимах гиподифракционирования приводит к более быстрому уменьшению болевого синдрома и лучшему контролю боли, чем традиционное облучение. Частота локального контроля при гиподифракционировании превышает 80%, а уровень токсичности 3 или 4 степени очень низок [3].

Клинический пример № 1

Пациентка 56 лет с диагнозом: рак правой молочной железы cT4cN1M1 (HER, OSS, PUL). Состояние в процессе 3-й линии лекарственной терапии капецитабин + лапатиниб с 22.11.2023 по настоящее время. По данным контрольного обследования: стабилизация очагов в легких и печени, умеренный рост новообразования молочной железы, изъязвление кожи (04.24). Осложнения основного заболевания: Болевой синдром 1 ст. Язва кожи субмаммарной области справа.

Диагноз сопутствующий: ИБС Гипертоническая болезнь 2 ст. Сахарный диабет 2-го типа. Инсулинотерапия. Субкомпенсация. Диабетическая нефропатия в стадии транзиторной протеинурии. ВБВНК. ХВН 1 ст.

Гистологическое исследование от 20.11.2019: Протоковая инвазивная карцинома G2. Иммуногистохимическое исследование от 29.11.2020: ER (100%/86.) PR (100%/86.). Her2neu (3+). Ki67 25%.

На момент планирования лучевой терапии — болевой синдром 5–6 баллов по цифровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В правой молочной железе пальпаторно —

новообразование до 4 см, с переходом на кожу в области субмаммарной складки, изъязвление кожи в данной области, контактная кровоточивость, выраженная болезненность при пальпации.

С 07.05 по 15.05.2024 проведен курс гипофракционированного облучения (IMRT) в РОД 6 Гр, СОД 30 Гр на область язвенного поражения кожи и опухолевого узла правой молочной железы с применением тканеэквивалентного болюса (рис. 1–3). Лечение перенесла удовлетворительно. Отмечается уменьшение болевого синдрома (ВАШ 3 балла).

точивость), в молочной железе образование до 4 см, спаянное с язвенным дефектом кожи. Эпидермит 1 ст. (умеренная гиперемия кожи в поле облучения). Пациентка продолжает плановую химиотерапию. В динамике через месяц — уменьшение новообразования и болевого синдрома (ВАШ 2–3).

Клинический пример № 2

Пациентка 60 лет с диагнозом: Периферический рак нижней доли правого легкого pT2bN1cM0 (IIb). Пневмонэктомия справа от 2019 г. Лечение в КИ: 3 цикла адъювантной ПХТ по схеме ТС с последующей

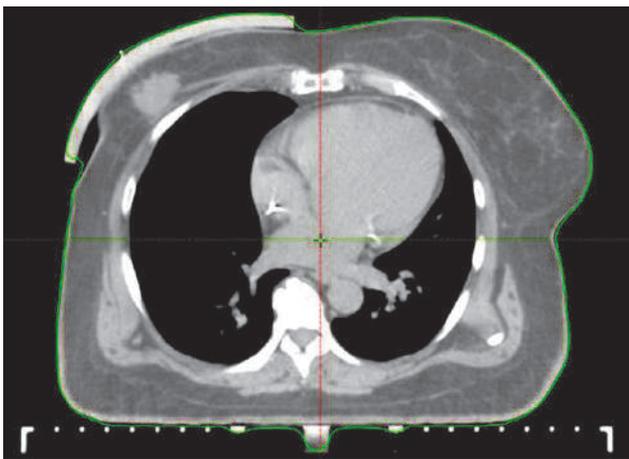
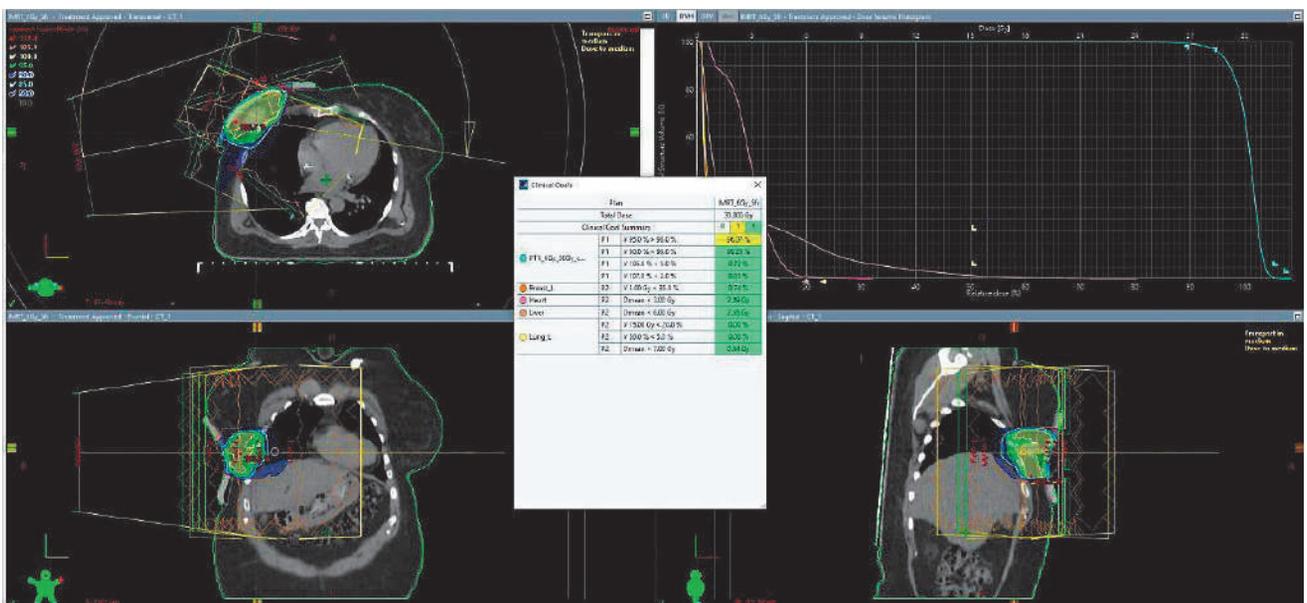


Рис. 1. Новообразование молочной железы, топометрия с тканеэквивалентным болюсом
Fig. 1. Breast neoplasm, topometry with tissue-equivalent bolus



Рис. 2. Укладка пациентки в лечебное положение. Болюс
Fig. 2. Place the patient in the treatment position. Bolus



Осложнения основного заболевания: болевой синдром — 2 ст. ВАШ 9 баллов.

Диагноз сопутствующий: ХОБЛ. ИБС. ГБ 1 ст. АГ 1 ст. Ожирение I ст.

При контрольном обследовании после завершения комплексного лечения данных, свидетельствующих о прогрессировании, не было. Около 1,5 лет назад появились ноющие боли в области седалищной кости, резкое усиление болей с марта 2024 г.

ной кости с последующим обсуждением противоопухолевой лекарственной терапии.

21.05.2024 выполнено ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (рис. 4) — признаки диффузных смешанных изменений в правой седалищной кости с гиперфиксацией РФП (SUV 9.81), с инфильтратом в правой квадратной мышце бедра. Единичный наружный подвздошный лимфоузел справа с повышенной активностью. Единичные метаболически неактив-

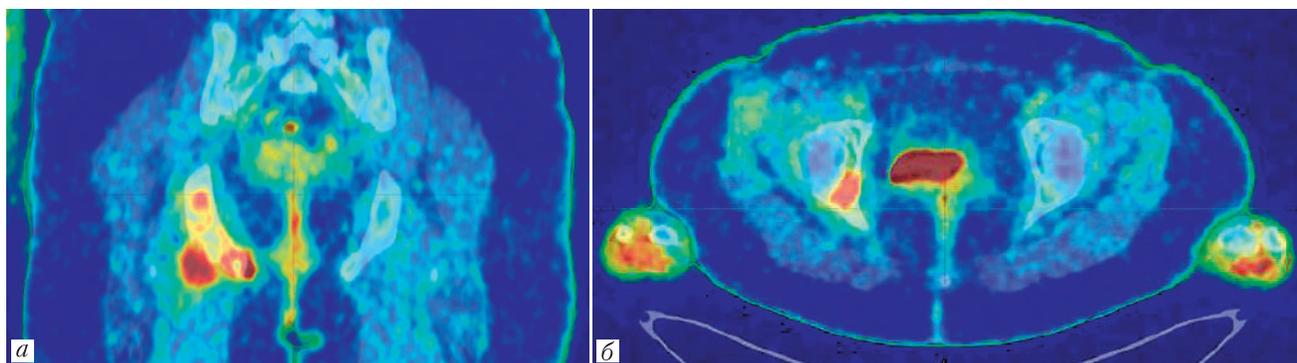


Рис. 4. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ — визуализация очага в седалищной кости (а, б)
Fig. 4. PET/CT with 18F-FDG — visualization of the lesion in the ischium (a, b)

По данным МРТ малого таза от 02.03.2024: объемное образование правой седалищной кости с инвазией малой приводящей мышцы и квадратной мышцы справа 6×5×5 см с распространением на субхондральные отделы вертлужной впадины 24×16×25 мм. Проведены повторные попытки гистологической верификации — полученный материал неинформативен.

Консилиум 04.06.2024. Учитывая наличие клиничко-рентгенологических признаков прогрессирования рака легкого с олигометаста-

зные склеротические очаги в теле Th_{XI} и в теле грудины.

На момент планирования лучевой терапии отмечался болевой синдром 8–9 по ВАШ (на фоне применения трамадола 100 мг/сут).

Проведен курс конформной лучевой терапии в режиме гипофракционирования (03.06–07.06.2024) на линейном ускорителе Halcyon Elite с применением методики IMRT с ежедневной визуализацией укладки, РОД 7 Гр, СОД 35 Гр 5 фракций (рис. 5).

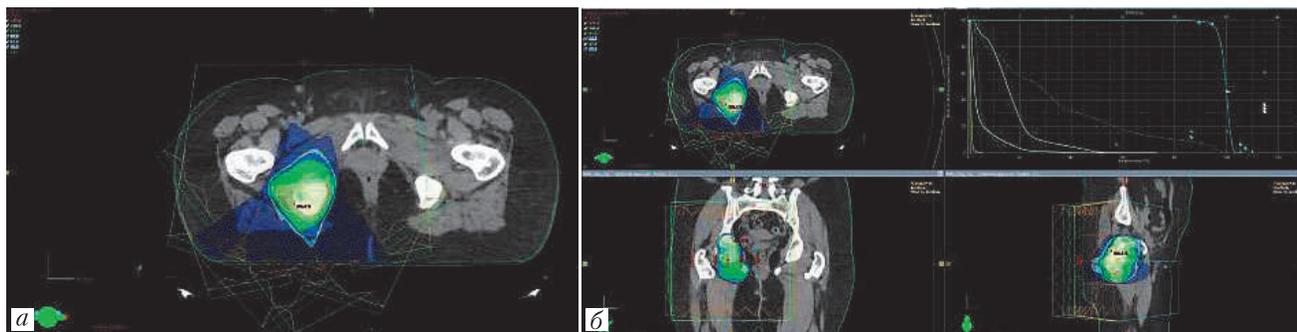


Рис. 5. Дозиметрическое планирование облучения (а, б)
Fig. 5. Dosimetric exposure planning (a, b)

зом в правую седалищную кость, нарастание локального болевого синдрома, рекомендовано: дообследование в виде ПЭТ-КТ всего тела 5-ФДГ 18F-ФДГ для исключения других отдаленных метастазов, паллиативный симптоматический противоболевой курс лучевой терапии на зону метастаза правой седалищ-

При выписке (на пятый день лечения) — уменьшение болевого синдрома до 6–7 по ВАШ, самоотмена трамадола, уменьшение количества обезболивающих препаратов (НПВС), нормализация сна. Через 2 недели — болевой синдром купирован, не выше 2–3 по ВАШ. Пациентка ведет привычный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы и клинических исследований, применение гипофракционирования может быть наиболее оправдано при повторном облучении [4], радиорезистентных опухолях [5–9] и олигометастатическом процессе [10]. При этом локальные методы лечения, в частности, лучевая терапия, могут отсрочить смену или назначение систем-

ной терапии, сохранить качество жизни пациентов и улучшить как безрецидивную, так и общую выживаемость. Приведенные клинические случаи иллюстрируют, что внедрение схем гипофракционирования увеличивает доступность лучевой терапии за счет уменьшения продолжительности курса лечения, способствует быстрому достижению эффекта, повышению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Timmerman R. D., Herman J., Cho L. C. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 2847–2854.
2. Rodin D., Tawk B., Osama M. Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: An international ESTRO-GIRO survey // *Radiother. Oncol.* 2021. Apr. Vol. 157. P. 32–39. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.003. Epub 2021 Jan 14.
3. Gouveia A.G., Chan D.C.W., Hoskin P.J. et al. Advances in radiotherapy in bone metastases in the context of new target therapies and ablative alternatives: A critical review // *Radiother. Oncol.* 2021. Oct; Vol. 163. P. 55–67. doi: 10.1016/j.radonc.2021.07.022. 2021 Jul 29. PMID: 34333087 doi: 10.1016/j.radonc.2021.07.
4. Karam I., Yao M., Heron D.E. et al. Survey of current practices from the International Stereotactic Body Radiotherapy Consortium for head and neck cancers // *Future oncology.* 2017. Vol. 13. P. 603–613.
5. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet.* 2019. Aug. 3; Vol. 394, No. 10196. P. 385–395. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31227373 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
6. Lo Greco M.Ch., Giulia M., Marano G. Hypofractionated Radiotherapy in Localized, Low-Intermediate-Risk Prostate Cancer: Current and Future Perspectives // *Medicina (Kaunas).* 2023. Jun. 14. Vol. 59, No. 6. P. 1144. doi: 10.3390/medicina59061144. PMID: 37374348 PMCID: PMC10301277 DOI: 10.3390/medicina59061144.
7. Герасимов В.А., Болдырева В.В., Даценко П.В. Гипофракционирование при глиобластомах: изменение парадигмы лучевого лечения // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко.* 2017. Т. 81, № 6. С. 116–124. [Gerasimov V.A., Boldyreva V.V., Datsenko P.V. Hypofractionation for glioblastomas: changing the paradigm of radiation treatment. *Issues of neurosurgery named after N.N.Burdenko*, 2017, Vol. 81, No. 6, pp. 116–124 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro2017816116-124>.
8. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Радиобиология высокодозной лучевой терапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2022. 156 с. [Arsenyev A.I., Novikov S.N., Kanaev S.V. et al. Radiobiology of high-dose radiation therapy: a textbook for students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg: Publishing house of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrova, 2022. 156 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6048249-0-0.
9. Сокуренок В.П., Карпенко А.В., Лушчаева Т.А., Понежа Т.Е. Опухоли головы и шеи: адъювантная лучевая терапия в режиме гипофракционирования // *Лучевая диагностика и терапия.* 2022. Т. 13, № 4. С. 115–123. [Sokurenko V.P., Karpenko A.V., Lushchaeva T.A., Ponezha T.E. Head and neck tumors: adjuvant radiation therapy in hypofractionation mode. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2022, Vol. 13, No. 4, pp. 115–123 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123>.
10. Деньгина Н.В., Митин Т.В., Тимофеев И.В., Усычкин С.В. Лучевая терапия при олигометастатическом раке // *Злокачественные опухоли.* 2020. Т. 10, № 3. С. 5–14. [Dengina N.V., Mitin T.V., Timofeev I.V., Usyckin S.V. Radiation therapy for oligometastatic cancer. *Malignant tumors*, 2020, Vol. 10, No. 3, pp. 5–14 (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Николаева Екатерина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, главный специалист по лучевой терапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: nikolekat@gmail.com; ORCID 0000–0003–4251–3624;

Филатова Елена Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением № 14 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: fei3@yandex.ru;

Макулова Алия Айваровна — медицинский физик СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: aliyamakulova1993@gmail.com;

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

Information about the authors:

Nikolaeva Ekaterina Nikolaevna — MD, Ch. radiotherapy specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: nikolekat@gmail.com; ORCID 0000–0003–4251–3624;

Filatova Elena Ivanovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department No. 14, City Clinical Oncology Dispensary; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56; e-mail: fei3@yandex.ru;

Makulova Aliya Aivarovna — medical physicist, City Clinical Oncology Dispensary; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56; e-mail: aliyamakulova1993@gmail.com;

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 11.07.2024 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616-006.81-085.015.44:577.21

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-29-38>

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

^{1,2}А.В. Пудина*, ^{1,2}Р.В. Орлова, ¹Н.Ю. Антимоник¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия**Аннотация**

В настоящее время пациенты с диссеминированной формой меланомы кожи имеют ограниченное количество опций лечения. Наиболее эффективными по данным исследований являются: таргетные препараты — BRAF/MEK-ингибиторы при обнаружении в опухолевой ткани биоптата мутации в 15-м экзоне гена BRAF и модуляторы иммунных синапсов анти-CTLA-4 и анти-PL1-препараты. Оба класса препаратов демонстрируют убедительный выигрыш в общей и беспрогрессивной выживаемости, однако убедительных данных об эффективности использования этих препаратов во второй и последующих линиях все еще нет. Чаще всего при прогрессировании диссеминированной формы меланомы кожи на фоне применения ингибиторов тирозинкиназ используется двойная иммунная комбинация. В случае дальнейшего повторного прогрессирования, ввиду ограниченности опций лекарственного лечения, перед клиническими онкологами встают вопросы о возможности возвращения к таргетной терапии, смены препаратов ингибиторов тирозинкиназ или же использования первоначальной комбинации, об их влиянии на время беспрогрессивной выживаемости в выборе тактики лечения таких больных, возможности применения ингибиторов BRAF/MEK. Оценка повторного использования препаратов ингибиторов тирозинкиназ является высоко актуальной проблемой в клинической онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повторное проведение таргетной терапии, ингибиторы BRAF/MEK, меланома кожи* Для корреспонденции: Пудина Анастасия Васильевна, e-mail: Nastya.pudina@bk.ru.Для цитирования: Пудина А.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю. Повторное применение таргетной терапии в лечении меланомы кожи // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 29–38, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-29-38>.

© А.В. Пудина, Р.В. Орлова, Н.Ю. Антимоник, 2024 г.

THE REPEATED TREATMENT OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF SKIN MELANOMA

^{1,2}Anastasiya V. Pudina*, ^{1,2}Rashida V. Orlova, ¹Nina Yu. Antimonik¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia**Annotation**

Currently, patients with disseminated forms of skin melanoma have limited treatment options. The most effective treatments, according to research, are targeted drugs BRAF/MEK inhibitors when a mutation in exon 15 of the BRAF gene is detected in tumor biopsy tissue and immune synapse modulators, specifically anti-CTLA-4 and anti-PD-1 drugs. Both classes of drugs show a significant benefit in overall and progression-free survival, but convincing data on their effectiveness in second and subsequent lines of therapy are still lacking. Most often, with the progression of disseminated skin melanoma during tyrosine kinase inhibitor therapy, a dual immunotherapy combination is used. In the event of further progression, due to the limited treatment options, clinical oncologists face questions about the possibility of returning to targeted therapy, changing tyrosine kinase inhibitor drugs, or using the initial combination, and their impact on progression-free survival in choosing treatment strategies for such patients, as well as the potential use of BRAF/MEK inhibitors. Assessing the reuse of tyrosine kinase inhibitor drugs is a highly relevant issue in clinical oncology.

KEYWORDS: repeat targeted therapy, BRAF/MEK inhibitors, skin melanoma

* For correspondence: Pudina Anastasiya Vasilievna, e-mail: Nastya.pudina@bk.ru.

For citation: Pudina A.V., Orlova R.V., Antimonik N.Yu. The repeated treatment of targeted therapy in the treatment of skin melanoma // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 29–38, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-29-38>.

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. во всем мире было диагностировано более 1,5 млн случаев рака кожи и зарегистрировано более 120 000 обусловленных им случаев смерти [1]. В лечении меланомы кожи имеется ограниченное количество опций. В случае рецидива или прогрессирования одним из вариантов продолжения лечения BRAF+ меланомы кожи может быть возврат к таргетной терапии (ТТ), если ее первое применение было эффективно. Для того чтобы понимать, в каком случае назначается повторно ТТ, группа медицинских экспертов разработала согласованные определения. Ретритмент (retreatment) — повторное применение препаратов того же класса при рецидиве заболевания после завершения адъювантной терапии. Речеллендж (rechallenge) — повторное применение класса препаратов после прогрессии у пациентов с клиническим улучшением на фоне предшествующего лечения распространенного заболевания препаратами этого же класса [2].

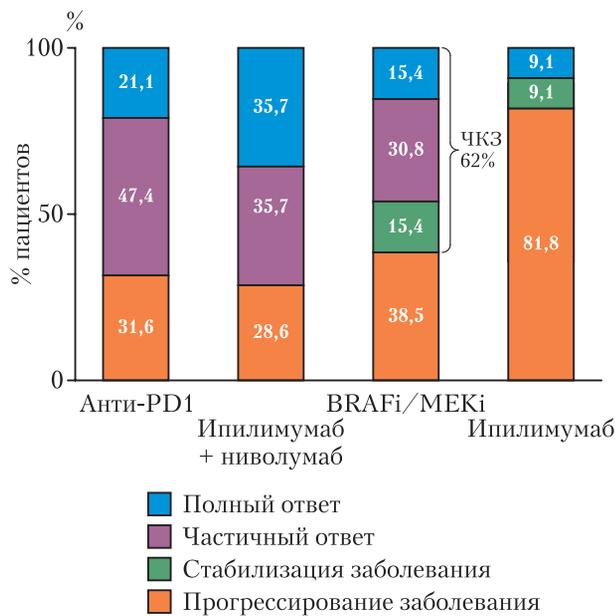
Целесообразность возобновления терапии ингибиторами BRAF/МЕК обосновывается теорией гетерогенности опухоли, покоящихся клеток опухоли и иммунологического изменения микроокружения опухоли. Согласно теории гетерогенности опухоли, на исходном уровне BRAF+ меланома состоит из клеток, чувствительных и резистентных к таргетной терапии. Таргетная терапия может приводить к селекции резистентного к BRAFi/МЕKi опухолевого клона. При проведении таргетной терапии чувствительные к ней опухолевые клетки погибают, а клон резистентных к ТТ клеток начинает преобладать, что в итоге ведет к рецидиву или прогрессированию опухолевого процесса. В период проведения лечения без применения BRAF/МЕК-ингибиторов чувствительные к ним клетки могут восстановить свою численность, что в итоге может вернуть опухоли чувствительность к возобновляемой ТТ [2, 3].

Согласно исследованию C. Gebhardt и соавт. [3] при повторном лечении (ретритменте) возобновление таргетной терапии может быть сразу при рецидиве или же после использования терапии другого класса (например, ингибиторов контрольных точек).

По данным многоцентрового анализа эффективности разных терапевтических опций при рецидиве после адъювантной ТТ (аТТ) меланомы кожи, почти половина пациентов (46%) после рецидива на адъювантной ТТ получали анти-PD-1 терапию, 21% пациентов получили повторно ТТ (retreatment). В анализ было включено 87 пациентов. В основном рецидив возникал после окончания аТТ, медиана времени до рецидива — 16,3 мес. У 34% пациентов рецидив был loco-регионарным, у 59% — отдаленным, а у 6% возникали как отдаленные, так и loco-регионарные метастазы. При повторном применении таргетной терапии частота контроля над заболеванием составила 62%. Примечательно, что частота контроля над заболеванием таргетной терапией была сопоставима с иммунной терапией как в монотерапии, так и в комбинированном режиме: 62% (ТТ) vs 68% (моно-ИТ) vs 71% (комбо ИТ) [4] (рис. 1).

В клинических рекомендациях RUSSCO и АОР прописана возможность возврата к таргетной терапии при лечении пациентов с меланомой кожи [5–7]. В случае лечения метастатической меланомы применимо понятие повторного применения ТТ-речелленджа. Повторное проведение ингибиторами BRAF/МЕК может осуществляться после перерыва или через другие линии терапии, например цитостатическая или иммунная терапия. Целевой группой для речелленджа является группа пациентов с ответом на таргетную терапию диссеминированной меланомы кожи, у которых произошла смена терапии по причине развития нежелательных явлений или прогрессирования заболевания с последующим проведением второй линии терапии (цитостатической или иммунотерапии) и последующим прогрессированием заболевания на данной опции [2].

Отражением реальной клинической практики являются данные мета-анализа J. N. Priantti и соавт. 2023 года по изучению эффективности и безопасности повторного применения ингибиторов BRAF/МЕК у 400 пациентов с метастатической меланомой. По результатам исследования большинство пациентов, получающих повторно ТТ в 3 и последующие линии имели неблагоприятный прогноз, метастазы в головной мозг, общий соматический статус



BRAFi — ингибитор BRAF, MEKi — ингибитор MEK, PD1 — рецептор программируемой клеточной смерти 1 типа, ЧКЗ — частота контроля заболевания.

Рис. 1. Частота контроля над заболеванием таргетной терапии и иммунной терапии
Fig. 1. Disease Control Rate of Targeted Therapy and Immune Therapy

тический статус ECOG ≥ 2. При проведении речелленджа BRAFi+MEKi ЧОО у пациентов

с меланомой кожи составила 34%, ЧКЗ — 65%. 1-летняя общая выживаемость при повторном применении BRAFi/MEKi у пациентов с меланомой составила 43%. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 9,8 мес (95% ДИ 9,3–20,4). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5 мес (95% ДИ 4–5,9). Наибольшая эффективность в контроле над заболеванием наблюдалась при интервале без терапии BRAFi/MEKi > 6 месяцев и составила в среднем 68%. При интервале без терапии менее 6 месяцев ЧКЗ составила 56% [8] (рис. 2).

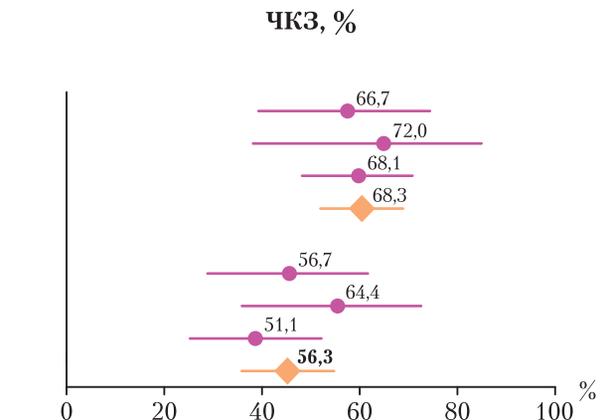
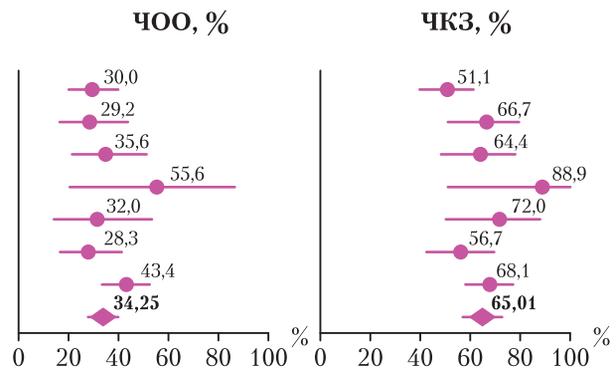
В открытое одногрупповое двухцентровое исследование 2-й фазы Schreuer и соавт. (2017) были включены 25 пациентов, которые ранее получали BRAFi ± MEKi, частота контроля над заболеванием на фоне повторного применения дабрафениба и траметиниба в качестве третьей линии терапии составила 72%. Повышение уровня ЛДГ и ECOG ≥ 2 были ассоциированы со снижением ВБП и ОВ при повторном применении в той же степени, как и при первой таргетной терапии. Ни один из пациентов с повышением уровня ЛДГ не достиг ответа на повторное проведение BRAFi/MEKi. Медиана ВБП и ОВ

Исследование	Число событий	Число пациентов
Atkinson et al. 2020	27	90
Cybulska-Stopa et al. 2020	14	48
Persa et al. 2021	16	45
Roux et al. 2015	5	9
Schreuer et al. 2017	8	25
Tietie et al. 2018	17	60
Valpione et al. 2018	49	113
Итого	136	390

а

Исследование	Число событий	Число пациентов
> 6 месяцев		
Cybulska-Stopa et al. 2020	32	48
Schreuer et al. 2017	18	25
Valpione et al. 2018	77	113
Итого	127	186
< 6 месяцев		
Tietie et al. 2018	34	60
Persa et al. 2021	29	45
Atkinson et al. 2020	46	90
Итого	109	195

б



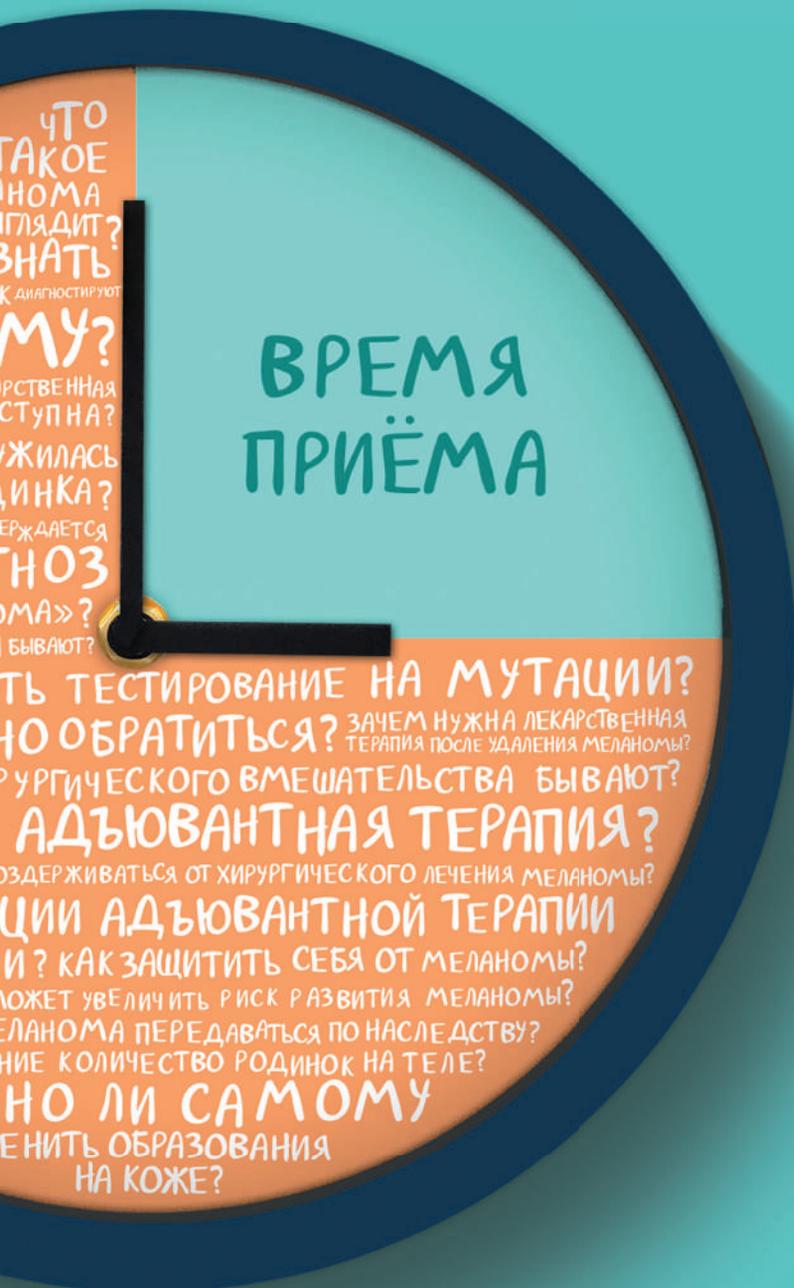
ЧОО — частота объективного ответа, ЧКЗ — частота контроля заболевания.

Рис. 2. (а, б) Частота контроля над заболеванием
Fig. 2. (а, б) Disease Control Rate, Objective Response Rate

ответмеланоме.рф



портал о меланоме кожи для пациентов



Удобно

Информация о меланоме кожи, ее диагностике и лечении в формате вопрос-ответ



Понятно

Простые ответы на сложные вопросы о меланоме кожи



Проверено

Информация из надежных источников, проверенная экспертами

Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма». Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории Российской Федерации в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

ООО «Новартис Фарма»
125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д. 70
Тел: +7 (495) 967 12 70 / Факс: +7 (495) 967 12 68). www.novartis.com

778984/onco/all/03.2024/0

на фоне повторного применения составила 4,9 и 19,9 мес соответственно. Для сравнения, в исследовании COMBI-d/v (BRAFi±МЕКи в первой линии) медиана ВБП и ОБ на фоне первой линии терапии дабрафенибом и траметинибом составила 11,1 и 25,9 мес соответственно [9–11] (рис. 3).

По данным проспективного наблюдательного исследования GEM1801 [12], 54 пациента получали таргетную терапию в адъювант-

ном режиме и повторно 4 из них вернулись к таргетной терапии после рецидива (ретритмент). 245 пациентов получали таргетную терапию в первой линии при метастатической меланоме, и затем 26 пациентов получали ее повторно (речеллендж). В этой группе (26 пациентов) ЧОО составляла 38,5%, частота контроля над заболеванием — 50%, а медиана ОБ в третьей и последующих линиях терапии — 22,2 мес.

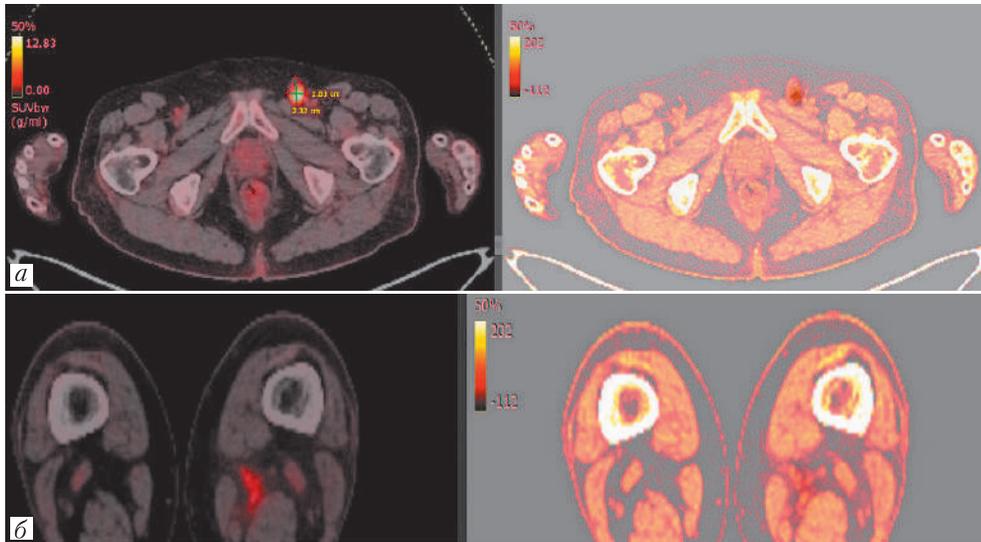


Рис. 5. (а, б) Прогрессирование процесса — появление кожных очагов в мягких тканях левого бедра и паховом лимфоузле слева

Fig. 5. (a, б) Progression of the process — the appearance of skin lesions in the soft tissues of the left thigh and the inguinal lymph node

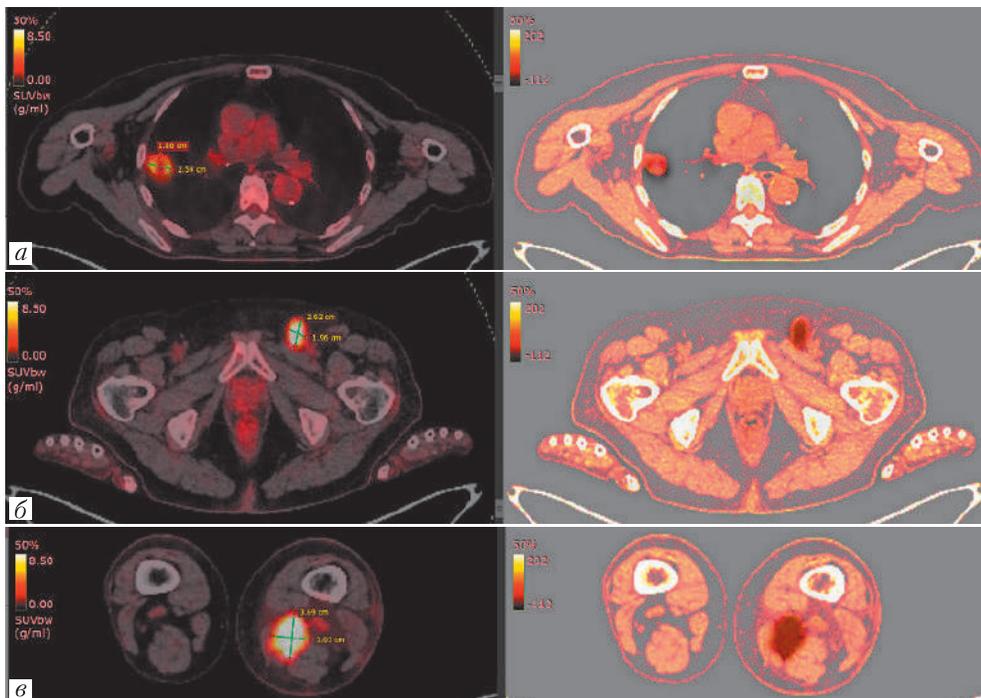


Рис. 6. (а–б) Прогрессирование заболевания в виде нарастания гиперфиксации РФП в паховом лимфоузле слева и мягких тканях левого бедра, появление метастаза правого легкого

Fig. 6. (a–б) Progression of the disease in the form of increasing hyperfixation of radiopharmaceuticals in the inguinal lymph node on the left and soft tissues of the left thigh, the appearance of mts of the right lung

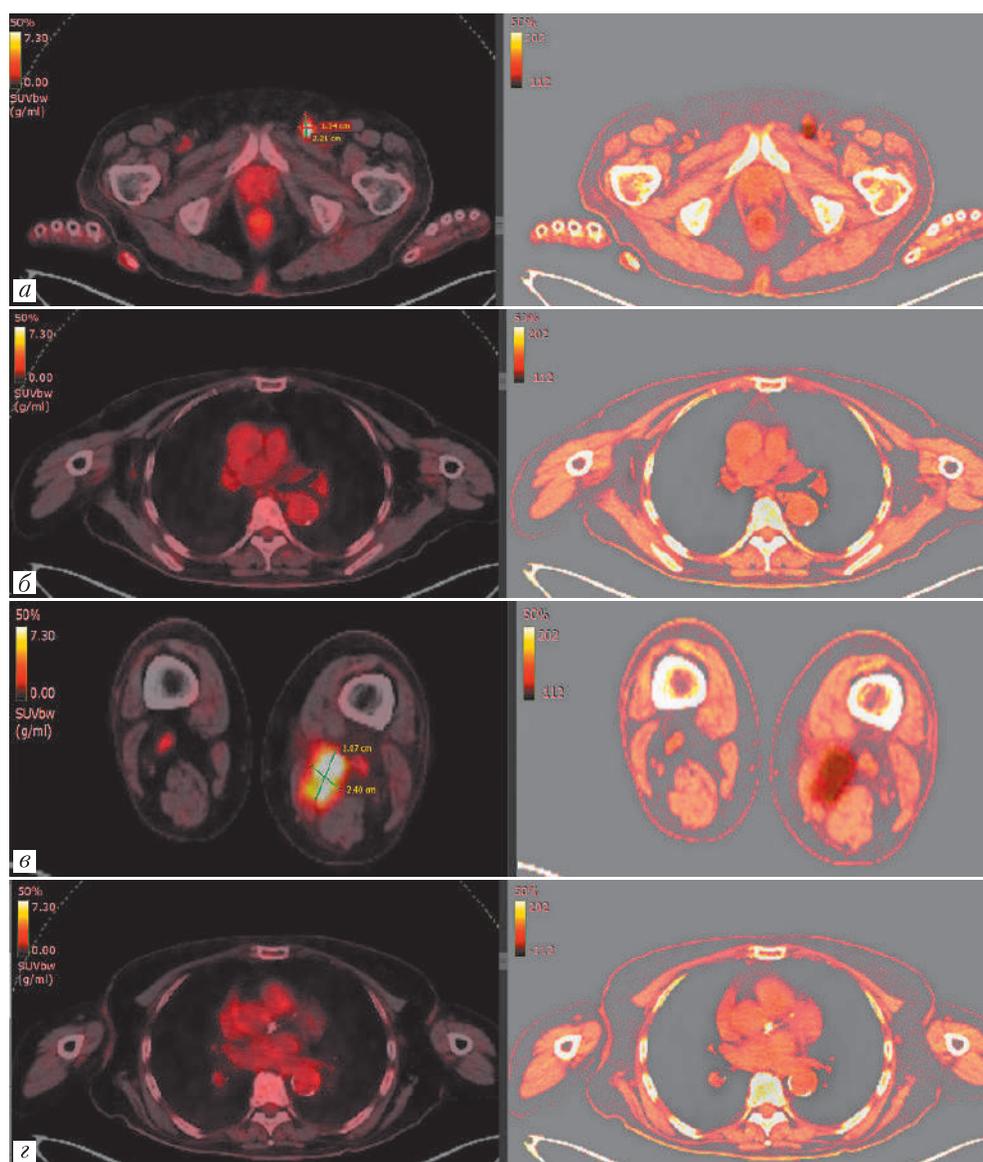


Рис. 7. (а–г) Появления новых очагов нетаргетного размера во внутригрудных и забрюшинных лимфоузлах; подавление активности и уменьшение размеров очага правого легкого
Fig. 7. (a–z) The appearance of new mts of non-target size in the intrathoracic and retroperitoneal lymph nodes; suppression of activity and reduction in the size of the focus of the right lung

В работе, опубликованной на ASCO 2023 Anna Malgorzata Czarnicka и соавт. (рис. 4), представлены результаты многоцентрового исследования повторного лечения ингибиторами BRAF/MEK пациентов с метастатической меланомой (86 человек). У всех пациентов в качестве терапии первой линии применяли ингибиторы BRAF/MEK (большинство использовали комбинацию дабрафениб+траметиниб), второй линии — ИТ (анти-PD1 или анти-CTLA-4), третьей линии — повторно ингибиторы BRAF/MEK. Медиана ОВ после повторной терапии ингибиторами BRAF/MEK составила 9 мес, медиана ВБП — 4,4 мес. При стратегии Rechallenge частота контроля над заболеванием у пациентов с метастатической BRAF+ меланомой достигает 65%.

При первой линии терапии ингибиторами BRAF/MEK ЧОО и ЧКЗ составили 57% и 91% (что совпадает с результатами исследования COMBI-d/v), а при повторном их назначении — 28% и 65% соответственно [10, 11, 13].

Таким образом, в большинстве случаев повторное применение таргетной терапии оправдано и показывает хорошую эффективность у пациентов с меланомой кожи, у которых ранее был получен клинический ответ на ингибиторы BRAF/MEK. Данные литературы предлагается подтвердить на примере клинического случая.

Клинический случай

Пациент М., 79 лет отметил в январе 2021 года увеличенный паховый лимфатический узел, обратился за медицинской помощью

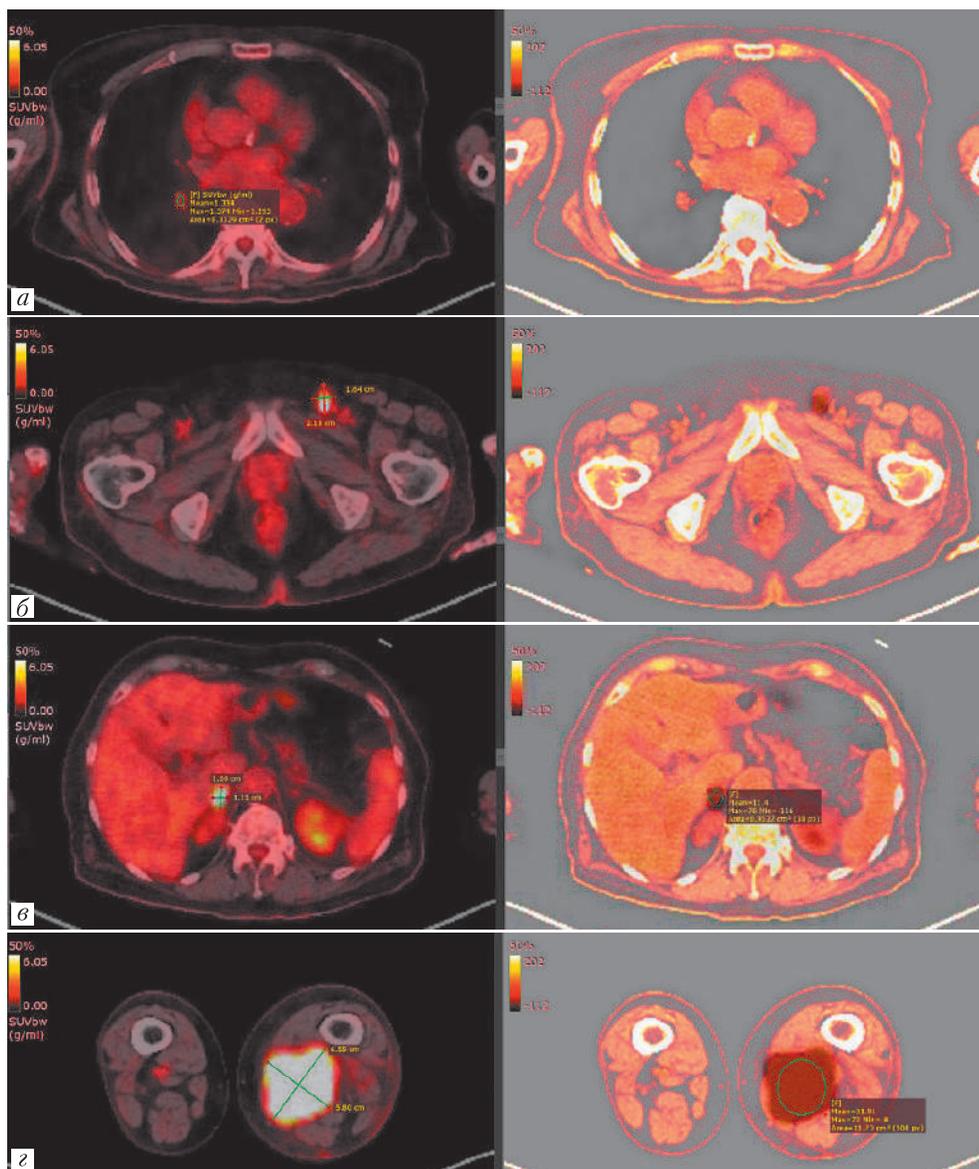


Рис. 8. (а–г) Прогрессирование заболевания
Fig. 8. (a–z) Disease progression

в специализированное медицинское учреждение. 26.01.21 была выполнена эксцизионная биопсия лимфоузла. Гистологическое заключение – кожный эпителиоидный ангиоматозный узел, иссечен в пределах здоровых тканей. По данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) – лимфоузел с метастазом эпителиоидно-клеточной опухоли. Положительная экспрессия Melan A, S100, HMB45. Выявлена мутация BRAFV600E. По данным МРТ головного мозга признаков вторичного поражения не обнаружено. Учитывая отсутствие опухолевого поражения по данным ПЭТ-КТ всего тела, МРТ головного мозга, установлен диагноз: меланома кожи без первично выявленного очага T_xN_xM1(LYMPH). Общий соматический статус ECOG0. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь 2 ст. Риск ССО 3 ст.

ИБС. Артроз коленных суставов. С апреля 2021 года начато проведение двойной таргетной терапии – дабрафениб+траметиниб. Лечение переносил удовлетворительно, без осложнений. Спустя 1 год и 3 месяца выявлено прогрессирование заболевания в виде появления кожных очагов в мягких тканях левого бедра и паховом лимфоузле слева по данным ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ от 27.07.22 (рис. 5).

С августа 2022 года проводилась иммунотерапия препаратом пролголимаб. Однако уже через 3 месяца терапии отмечено прогрессирование заболевания в виде нарастания гиперфиксации РФП в паховом лимфоузле слева и мягких тканях левого бедра, появление метастаза правого легкого (2,5×2,4 см SUV_{max}=7,42) (рис. 6).

С 11.11.2022 г. речеллендж таргетной терапии дабрафениб + траметиниб, на фоне которой отмечена разнонаправленная динамика по данным ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ от 04.02.23 в виде появления новых очагов нетаргетного размера во внутригрудных и забрюшинных лимфоузлах; подавление активности и уменьшение размеров очага правого легкого (10×10 мм, ранее 25×24 мм). Снижение активности и уменьшение размеров образования левого бедра, пахового лимфоузла слева (рис. 7).

В мае 2023 года пациент начал отмечать выраженную слабость. Контрольное обследование ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ от 19.05.23 выявило прогрессирование заболевания в виде появления образования в правом надпочечнике 12×6 мм, SUVmax=16, регресс внутригрудной, забрюшинной лимфаденопа-

тии, увеличение размеров очага в мягких тканях левого бедра (44×25, ранее 32×25 мм, SUVmax=22), увеличение размеров и активности накопления РФП пахового лимфоузла (16×28, ранее 14×9 мм) (рис. 8).

К сожалению, на фоне прогрессирования заболевания, в июне 2023 года была зарегистрирована смерть пациента.

Результаты

Анализируя данный клинический случай, важно отметить эффективность таргетной терапии дабрафениб + траметиниб в лечении метастатической меланомы. При повторном использовании таргетной терапии была отмечена стабилизация заболевания в течение 7 месяцев по результатам инструментальных методов обследования. Пациент сохранил социальную и трудовую функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ультрафиолетовое излучение. 2022. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ultraviolet-radiation>. 21 июня 2022 г. [Ultraviolet radiation, 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ultraviolet-radiation> (21 of June 2022) (In Russ.)].
2. Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V. et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: A proposal for consensus definitions // *European Journal of Cancer*. 2020. Vol. 138. P. 68–76.
3. Grzywa T.M., Paskal W., Wlodarski P. Intratumor and Intertumor Heterogeneity in Melanoma // *Transl. Oncol.* 2017. Vol. 10. P. 956–975.
4. Bhave P., Pallan L., Atkinson V., Cohen J.V. et al. Melanoma recurrence after adjuvant targeted therapy: A multicenter analysis. ASCO 2020, Abstract 10016. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10016 (22 of May, 2020).
5. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022. Т. 12, № 3 s2. С. 287–307. [Stroyakovskiy D.L., Abduloeva N.Kh., Demidov L.V., Zhukova N.V., Novik A.V., Orlova K.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of skin melanoma. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*, 2022, Vol. 12, No. 3 s2, pp. 287–307 (In Russ.)].
6. Меланома кожи и слизистых оболочек. 2023. АОР Клинические рекомендации. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma_kozhi_i_slizistyh_obolochek_2023.pdf [Melanoma of the skin and mucous membranes. 2023. AOP Clinical Guidelines. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma_kozhi_i_slizistyh_obolochek_2023.pdf (In Russ.)].
7. Melanoma: Cutaneous NCCN Guidelines Version 2.2024 Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf (01 of June 2024)
8. Priantti J.N., Vilbert M., Thiago Madeira T. et al. Efficacy and Safety of Rechallenge with BRAF/MEK Inhibitors in Advanced Melanoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Oncol.* 2023. Vol. 41 (16_suppl). e21535-e21535.
9. Schreuer M., Jansen Y., Planken S. et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. P. 464–472.
10. Robert C. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Aug 15. Vol. 381 (7). P. 626–636.
11. Nathan P., Robert C., Grob J.J. et al. Five-year analysis on the long-term effects of dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37 (suppl.) [abstract 9507].
12. Ayala de Miguel P. et al. Retreatment and rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in patients with metastatic melanoma: Results from the observational study GEM1801 // *J. Clin. Oncol.* 2023. Vol. 41 (16 suppl.). P. 9547–9547.

13. Czarnecka A.M. et al. Influence of hormone therapy timing intake on disease free survival (DFS) for patients with high-risk early breast cancer: Results of the UCBG-UNIRAD phase III randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2023. Vol. 41 (16 suppl.). e21550-e21550.

Сведения об авторах:

Пудина Анастасия Васильевна – 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; аспирант кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9;

Орлова Рашида Вахидовна – 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 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;

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

Information about the authors:

Pudina Anastasiya Vasilievna – post-graduate student, Saint Petersburg State University, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: Nastya.pudina@bk.ru;

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

Antimonik Nina Yurievna – medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11, City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg; e-mail: aantimonik@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 declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 30.05.2024 г.

УДК 616.511.4-008.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47>

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ: СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ

²К.Н.Тесленко*, ^{1,2}Р.В.Орлова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся поражением кожи, а также в некоторых случаях слизистых оболочек, проявляющиеся некрозом и отслойкой эпидермиса. Эти состояния относятся к неотложным и требуют экстренной госпитализации в стационар. Наиболее часто данные состояния развиваются при приеме лекарственных препаратов, однако в некоторых случаях причину заболевания выявить не удастся. В описанном случае мы столкнулись с данным состоянием у пациента, который получал иммунотерапию препаратом пембролизумаб — моноклональным антителом к рецептору PD-1, который в настоящее время широко используется в лечении пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, ингибиторы контрольных точек, кожная токсичность, иммуноопосредованные нежелательные явления, пембролизумаб

* Для корреспонденции: Тесленко Ксения Николаевна, e-mail: teslenkoksenia@mail.ru.

Для цитирования: Тесленко К.Н., Орлова Р.В. Жизнеугрожающие осложнения иммунотерапии: синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 39–47, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47>.

© К.Н.Тесленко, Р.В.Орлова, 2024 г.

LIFE-THREATING COMPLICATIONS OF IMMUNOTHERAPY: STEVENS–JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

²Ksenia N. Teslenko*, ^{1,2}Rashida V. Orlova¹City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Annotation

Stevens–Johnson syndrome (SSD) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are life-threatening conditions accompanied by skin lesions, as well as in some cases mucous membranes, manifested by necrosis and detachment of the epidermis. These conditions are considered urgent and require emergency hospitalization. Most often, these conditions develop when taking drugs, but in some cases it is not possible to find out the cause of the disease. In described case, we discovered this condition in a patient, who received immunotherapy with pembrolizumab, a monoclonal antibody to the PD-1 receptor, which generally used in the treatment of cancer patients.

Keywords: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, checkpoint inhibitors, cutaneous toxicity, immuno-related adverse events, pembrolizumab

* For correspondence: Teslenko Ksenia Nikolaevna, e-mail: teslenkoksenia@mail.ru.

For citation: Teslenko K.N., Orlova R.V. Life-threatening complications of immunotherapy: Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 39–47, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47>.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)

относятся к редким, но смертельно опасным состояниям. Впервые характерная для этих жизнеугрожающих состояний клиническая

картина была описана в 1922 году педиатрами А. М. Стивенсом и Ф. Ч. Джонсоном. Они характеризуются отслойкой эпидермиса и также могут включать поражение слизистых оболочек внутренних органов. В настоящий момент эти состояния считаются едиными по своей патофизиологии и классифицируются в зависимости от площади поражения кожных покровов: при ССД площадь отслоения эпидермиса занимает до 10% поверхности тела (малая форма), промежуточные формы (overlapping) — от 10 до 30% площади поражения, при ТЭН (также в литературе используется термин «синдром Лайелла» — по имени автора, впервые описавшего явление эпидермального некролиза в 1956 году) — площадь поражения составляет более 30% от поверхности тела [1].

Для определения площади отслоения эпидермиса учитывают поверхность, занятую пузырями (образовавшимися в результате отслойки эпидермиса), и эрозии, образовавшиеся в результате вскрытия пузырей. Поражается преимущественно кожа туловища и конечностей, однако кожа волосистой части головы всегда интактна. Для подсчета процента поражения используется «правило ладони» — площадь ладонной поверхности кисти пациента приравнивается к 1% общей поверхности тела человека и «правило девяток» — где отдельные анатомические области тела определяются процентом, кратным девяти [2].

Частота репортируемых сообщений о ССД и ТЭН составляет 0,94–5,76 случаев на 1 млн населения в различных странах [3, 4].

Процент летальных исходов при данных состояниях для ССД составляет около 9%, для ТЭН — до 49% [3].

Клинические проявления ССД и ТЭН включают в себя поражения кожи и слизистых оболочек. Обычно кожным проявлениям предшествует продромальный период, включающий в себя фебрильную лихорадку, астению, боль в горле и кашель [5]. Далее в течение 1–2 дней появляются кожные элементы: происходит формирование эритематозных, мишеневидных, пятнисто-папулезных и уртикарных высыпаний на туловище и конечностях, которые прогрессируют до формирования сливной эритемы. За несколько часов, иногда дней, на месте высыпаний происходит образование пузырей и отслойка эпидермиса с формированием болезненных эрозий. Для ССД и ТЭН характерен положительный симптом Никольского, который объясняется акантолизом в шиповатом слое эпидермиса — при потя-

гивании за обрывок покрывки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизменной коже рядом с пузырем. У большинства пациентов наблюдается поражение слизистых оболочек, причем у 80% — поражение двух и более зон [3]. Наиболее часто поражается слизистая оболочка полости рта, по данным ряда авторов мукозит встречается в 100% случаев ССД и ТЭН [6]. Вторым по встречаемости является поражение конъюнктивы и роговицы — эрозивно-язвенные поражения, кератиты, блефароконъюнктивиты могут привести к потере зрения у пациентов с ССД и ТЭН. Ранняя консультация офтальмолога необходима для предотвращения долгосрочных осложнений со стороны органа зрения [7]. Также высока частота поражения слизистых оболочек половых органов, по данным ряда зарубежных авторов поражение вульвы и влагалища встречается у 70% пациенток с ТЭН [8]. Для мужчин характерны баланиты и баланопоститы. Реже наблюдаются, но характеризуются худшим прогнозом поражения слизистых оболочек внутренних органов. У 25% пациентов с ТЭН встречается поражение слизистых оболочек дыхательных путей [9].

Основными причинами летальных исходов у пациентов с ССД и ТЭН являются присоединение вторичной инфекции и сепсис, водно-электролитные нарушения, реже ДВС-синдром [3].

Для оценки вероятности летального исхода пациента с ТЭН создан прогностический индекс SCORTEN, который включает следующие показатели: возраст более 40 лет (1 балл); частота сердечных сокращений более 120 уд/мин (1 балл); злокачественная опухоль (1 балл); площадь пораженной поверхности тела более 10% (1 балл); уровень мочевины в сыворотке крови более 10 ммоль/л (1 балл); концентрация бикарбоната в сыворотке крови менее 20 ммоль/л (1 балл); уровень глюкозы в сыворотке крови более 14 ммоль/л (1 балл) [10].

Некоторые исследования показали, что шкала SCROTEN может завышать показатели летальности в связи с достигнутыми улучшениями сопроводительной терапии пациентов с ССД и ТЭН. Была разработана альтернативная оценка прогнозирования летальности ABCD-10 [11]. Она включает в себя такие параметры, как возраст старше 50 (1 балл); концентрация бикарбоната в сыворотке менее 20 ммоль/л (1 балл); злокачественная опухоль (2 балла); площадь пораженной поверхности тела более 10% (1 балл); исполь-

зование диализа (3 балла). Суммируя баллы, вычисляют вероятность летального исхода: 0–1 балл – 3,2%; 2 балла – 12,1%; 3 балла – 35%; 4 балла – 58,3%; 5 баллов – 90%.

Этиопатогенез ССД и ТЭН на сегодняшний день остается не до конца изученным. Чаще всего пусковым фактором развития этих состояний являются прием лекарственных средств и инфекционные заболевания (например, инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*) [12]. Описаны случаи ССД и ТЭН у пациентов со злокачественными опухолями и аутоиммунными заболеваниями без связи с принимаемыми лекарственными препаратами.

К лекарственным препаратам, наиболее часто описываемым как триггеры ССД и ТЭН, относятся антибиотики, противоопухолевые лекарственные средства, противоэпилептические агенты, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты [5]. В 30% случаев установить конкретный лекарственный или инфекционный агент не удается [13].

Патогенез ССД и ТЭН по современным представлениям описывается как реакция гиперчувствительности IV типа, опосредованная Т-лимфоцитами. Существует ряд гипотез, описывающих, как происходит формирование иммунологического ответа, приводящего к формированию ССД и ТЭН.

Первая гипотеза описывается концепцией гаптен/прогаптен, которая гласит, что лекарственное средство ковалентно связывается с белками сыворотки крови, образует комплекс, распознаваемый главным комплексом гистосовместимости (HLA), и передается Т-клеткам для выработки иммунного ответа [14].

Следующая гипотеза описывается как концепция фармакологического взаимодействия – лекарственные препараты, не подвергаясь ковалентному связыванию с белками сыворотки, сами связывают молекулы HLA, что и приводит к активации Т-клеток [15].

Третья, финальная, гипотеза является теорией «измененного пептида» – лекарственный препарат или другой триггер так связывается с HLA, что изменяет представление собственных белков Т-клеткам, что они начинают распознаваться как чужеродные и соответственно вызывать иммунный ответ [15].

Несмотря на наличие трех гипотез, их объединяет механизм активации Т-клеток (клеточно-опосредованная цитотоксичность) в ответ на лекарственный препарат или инфекционный агент и последующий некроз эпидермиса [15].

Дифференциальная диагностика ССД и ТЭН проводится с другими буллезными дерматозами, такими как: вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, синдром обожженной стафилококковой кожи, многоморфная эксудативная эритема [16].

При выполнении биопсии кожи у пациентов с ССД и ТЭН визуализируются следующие гистологические признаки: тотальный некроз кератиноцитов базального слоя эпидермиса; образование щели над базальной мембраной; отслойка эпидермиса с образованием субэпидермальных булл; вакуольная дегенерация в глубоких слоях эпидермиса; незначительная воспалительная (лимфоцитарная) инфильтрация в зоне перехода эпидермиса в дерму; в клеточном инфильтрате обнаруживаются макрофаги и дендритные клетки [17].

Лечение ССД и ТЭН начинается с выявления и немедленной отмены (в случае, если есть подозрение на ассоциацию с лекарственным препаратом) этиопатогенетического агента, вызвавшего данные состояния. Для выявления возбудителя важен тщательный сбор анамнеза, поскольку симптомы обычно проявляются в течение 8 недель после начала терапии, причем в большинстве случаев они появляются между 4 днями и 4 неделями после начала приема препарата [5].

С учетом тяжести состояния пациентов их лечение, как правило, проводится в условиях отделений интенсивной терапии и ожоговых отделениях специализированных стационаров.

Ведущая роль в лечении ССД и ТЭН отводится поддерживающей терапии, которая включает в себя: обработку кожных покровов, контроль водно-электролитного баланса, профилактику инфекций. Алгоритмы поддерживающей терапии данных состояний схожи с алгоритмами ведения пациентов с ожогами, хотя потребность в жидкости для таких пациентов на 30% меньше, чем у пациентов с ожогами аналогичного поражения. Раннее энтеральное питание, поддержание оптимальной температуры (30–32° С) также являются важными условиями. Профилактическое назначение антибиотиков не улучшает исходы, по мнению ряда авторов, но при развитии вторичной инфекции является необходимым условием сопроводительной терапии. В области обработки кожных покровов в настоящий момент придерживаются концепции «anti-shear» – отсутствие агрессивной хирургической обработки, сохранение отслоившегося эпидермиса на коже, который действует как естественный кожный трансплантат [18].

Специфическая терапия ССД и ТЭН остается темой для дискуссии. Вследствие редкости этих состояний большая часть данных об эффективности лекарственных опций строится на описании клинических случаев и локальных практиках, отсутствуют стандарты специфической терапии. Из-за иммунологической природы ССД и ТЭН считается, что иммуносупрессивная терапия оказывает положительный эффект на исходы заболевания. Сообщается о позитивных результатах применения различных комбинаций кортикостероидов, иммуноглобулина, циклоспорина, ингибиторов ФНО-альфа. Однако трудно определить, была ли ремиссия вызвана специфическим лечением или просто естественным течением заболевания [18–20].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Р., 68 лет, с октября 2022 года проходил лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» по поводу распространенного рака мочевого пузыря. В октябре 2022 года пациенту была выполнена резекция мочевого пузыря с пересадкой устья левого мочеточника (гистология: инфильтративная, плохо дифференцированная уротелиальная карцинома с субтотальным поражением мочевого пузыря на участке 7,5×6,0 см в наибольшем измерении, с прорастанием мышечного слоя, обширными зонами инвазии в жировую паравезикальную клетчатку, очагами перинеуральной, лимфоваскулярной и сосудистой инвазии, без признаков врастания в ткань предстательной железы. Хирургический край резекции негативный), что соответствовало III стадии заболевания. При планировании дальнейшего лечения пациент от адъювантной терапии отказался, однако уже в январе 2023 года по данным МРТ малого таза и КТ брюшной полости было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения мягких тканей передней брюшной стенки и клетчатки малого таза, канцероматоза брюшины. С января по май 2023 года пациент получал 1-ю линию химиотерапии по схеме карбоплатин + гемцитабин, лечение сопровождалось выраженной токсичностью в виде анемии 3 степени, полинейропатии 2 степени. При контрольных КТ брюшной полости и МРТ малого таза в мае 2023 года было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения размеров таргетных очагов более чем на 40%.

В мае 2023 года, учитывая ECOG 2 статус пациента, гистологический тип опухоли, про-

грессирование на фоне платиновой терапии, в качестве режима 2-й линии лечения назначен препарат пембролизумаб. У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной платиновой химиотерапии, не получавших анти-PD1-терапию, назначение пембролизумаба 200 мг внутривенно 1 день каждые 3 недели способствует увеличению медианы продолжительности жизни на 3 месяца и частоты объективных ответов на 10% в сравнении с любым вариантом химиотерапии по выбору врача вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. На основании этих данных пембролизумаб является предпочтительным вариантом лечения этой категории больных.

12 мая 2023 года в условиях дневного стационара пациенту был проведен 1 цикл иммунотерапии по схеме пембролизумаб 200 мг. Инфузию препарата пациент перенес удовлетворительно.

На 14-е сутки после введения препарата пациент отметил появление субфебрильной лихорадки, боли в горле при глотании, появление мелкой папулезной сыпи в области спины. Со слов пациента, в динамике сыпь прогрессировала по площади поражения и накануне дня очередного введения появились пузырьные элементы. За медицинской помощью пациент не обращался и пришел в плановом порядке на сдачу крови перед очередным введением препарата.

При осмотре кожных покровов лечащим врачом зарегистрировано: обширная гиперемия кожных покровов с мишеневидными очагами в области спины, верхних и нижних конечностей, формирующиеся пузырьные элементы в области спины. Симптом Никольского — положительный. В зоне красной каймы губ и головки полового члена также были выявлены элементы сыпи. Площадь поражения кожных покровов эрозивно-буллезными элементами и участками отслаивающегося эпидермиса составила на момент обращения около 30–40% (рис. 1, 2).

Индекс SCORTEN составил 4 балла (прогнозируемая летальность 58%). На момент осмотра пациент был гемодинамически стабилен, лихорадка не регистрировалась. В лабораторных анализах отмечалась анемия 3 степени (Hb 73 г/л), умеренный лейкоцитоз ($11,6 \times 10^9$ /л), гипоальбуминемия (28,1 г/л). Уровень СРБ составлял 140 мг/л, креатинина — 126 мкмоль/л, мочевины — 11,6 ммоль/л.

Пациент был помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ

«Городской клинический онкологический диспансер» с предварительным диагнозом токсический эпидермальный некролиз, где была начата интенсивная терапия.



Рис. 1. Поражение кожи при поступлении в стационар

Fig. 1. Skin lesion upon admission to the hospital

При поступлении у пациента был тщательно собран анамнез на предмет принимаемой сопутствующей терапии. Прием новых лекарственных препаратов в течение 3 последних месяцев пациент категорически отрицал. Пациент постоянно принимал непрямые оральные антикоагулянты и НПВС, но данное лечение было начато более полугода назад, что позволяло выделить первое введение пембролизумаба как ведущий возможный триггер данного состояния.

При поступлении была выполнена биопсия кожи, при гистологическом исследовании установлено: воспалительный дерматоз с очаговым эпидермолизом, с формированием внутри- и субэпидермальных пузырей, с преобладанием гранулоцитарного экссудата и умеренным воспалением дермы.

В качестве патогенетического лечения была выбрана пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 дней и переходом на поддерживающую дозу метилпреднизолона 2 мг/кг/сут, а далее ступенчатым снижением до 1 мг/кг/сут.

Методы интенсивной терапии включали проведение инфузионной терапии, возмеще-

ние белковых потерь за счет введения альбумина. В связи с анемией проводилась гемотрансфузия. Нутриционная поддержка проводилась энтеральным питанием. Профилактика



Рис. 2. Мишеневидные очаги в области спины, формирующие пузырьные элементы

Fig. 2. Target-shaped foci in the back area, forming vesicular elements

тически были назначены антибиотики широкого спектра действия и противогрибковые препараты.

Обработка кожных покровов производилась растворами, содержащими полигексанид + бетаин. С поверхности ран были выполнены посевы на бактериологическое исследование, которые не выявили роста бактериальной микрофлоры (рис. 3, 4).

Пациент был осмотрен консилиумом врачей-онкологов, дерматологов, анестезиологов-реаниматологов, который подтвердил диагноз токсического эпидермального некролиза.

Пациент в течение 7 дней находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. В ходе лечения дальнейшего ухудшения состояния, увеличения площади эрозий за счет появления новых высыпаний зарегистрировано не было. С учетом стабильного общего состояния пациент был переведен в стационарное отделение химиотерапии, где было продолжено симптоматическое лечение.

На 16–20-й день с момента регистрации данного жизнеугрожающего состояния начались

активные процессы эпителизации, и пациент был выписан на амбулаторное лечение (рис. 5, 6).

(рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает активность Т-лимфо-



Рис. 3. День 2: максимальные проявления, увеличение эрозивной поверхности кожи
Fig. 3. Day 2: maximum manifestations, an increase in the erosion of skin

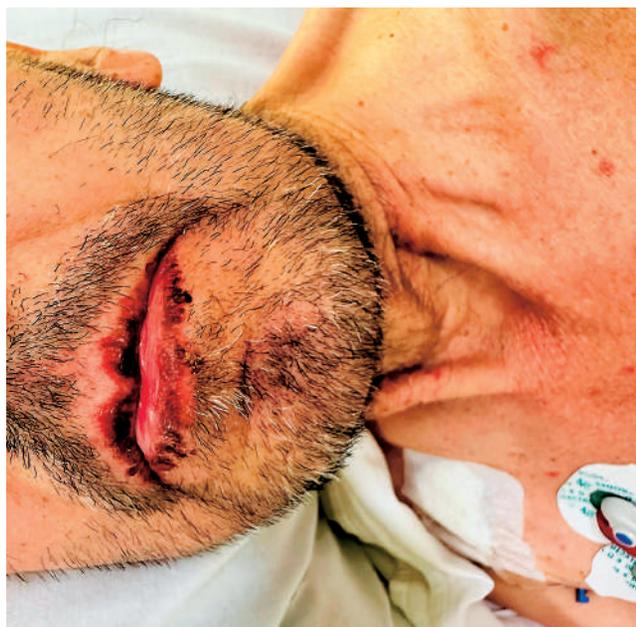


Рис. 4. Поражение красной каймы губ с переходом на слизистую
Fig. 4. Lesion of the red border of the lips with the transition to the mucous membrane

В связи с длительным периодом реабилитации дальнейшее противоопухолевое лечение не назначалось. У пациента было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления очагов в легких, в качестве лечения была назначена наилучшая поддерживающая терапия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пембролизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело IgG4, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1



Рис. 5. Эпителизация кожных покровов (16 день)
Fig. 5. Epithelialization of the skin (day 16)



Рис. 6. Состояние кожных покровов перед выпиской
Fig. 6. The condition of the skin after treatment

цитов в периферической ткани) и его лигандами PD-L1 и PD-L2 в опухолевой ткани.

В результате этого блокирования реактивируются опухольспецифичные Т-лимфоциты в микроокружение опухоли, и таким образом индуцируется противоопухолевый иммунный ответ. Это моноклональное антитело, ингибитор контрольных точек, имеет различные терапевтические показания, включая лечение немелкоклеточного рака легких, меланомы, опухолей ЖКТ, опухолей гинекологической и урологической локализации, а также всех опухолей с выявленными признаками микросателлитной нестабильности.

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ассоциировано с кожной токсичностью, включающей макуло-папулезные высыпания различной степени тяжести, зуд и участки гипопигментации [21]. Кожная токсичность регистрируется примерно в 22% случаев применения анти-PD-1 препаратов [22]. Однако ССД и ТЭН являются очень редкими осложнениями иммунотерапии, и в литературе описано не более двух десятков таких случаев [23].

Точный механизм, с помощью которого пембролизумаб вызывает ТЭН, не изучен. Однако известно, что ТЭН является реакцией, опосредованной Т-клетками, и может быть связан с активацией Т-клеток, поражающих кератиноциты, после ингибирования PD-1 [22]. Оптимальное лечение ССД и ТЭН все еще обсуждается. Из-за редкости данных нежелательных явлений проведение рандомизированных клинических исследований для определения оптимальных стратегий специфического

лечения невозможно. Неясно, должны ли отличаться подходы для пациентов с ССД и ТЭН, возникших при применении ингибиторов контрольных иммунных точек от других вариантов данных состояний. Дополнительным ограничением является то, что невозможно быть уверенным, что ингибитор контрольной точки был единственной причиной ССД и ТЭН. В обзорах клинических случаев ТЭН, возникших на фоне пембролизумаба, есть указания на возможность проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами, использования внутривенного иммуноглобулина, циклоспорина, а также введения инфликсимаба [23].

Описанные в литературе случаи возникновения ТЭН, связанные с введением пембролизумаба, представлены в таблице [21–26].

Выводы

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз потенциально опасны для жизни. Онкологи должны знать об этих редких нежелательных явлениях при использовании пембролизумаба, все более широко применяющегося в онкологической практике, поскольку раннее выявление и начало лечения имеют большое значение для снижения летальности при этих состояниях. Требуются дальнейшие клинические и фундаментальные научные исследования, чтобы лучше понять механизмы и оптимальные стратегии терапии для лечения синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, возникших при применении ингибиторов контрольных точек.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Duong T.A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs // *Lancet*. 2017. Oct 28; Vol. 390, No. 10106. P. 1996–2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. Epub 2017 May 2.
2. Bastuji-Garin S. et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme // *Arch. Dermatol.* 1993. Vol. 129. P. 92–96.
3. Hsu D., Brieva J., Silverberg N.B., Silverberg J. Morbidity and Mortality of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults // *J. Invest. Dermatol.* 2016. Jul; Vol. 136, No. 7. P. 1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023. Epub 2016 Mar 30.
4. Yang M.-S., Lee J.Y., Kim J., Kim G.-W., Kim B.-K., Kim J.-Y., Park H.-W., Cho S.-H., Min K.-U., Kang H.-R. Incidence of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea // *PLoS One*. 2016. Nov 11; Vol. 11, No. 11. e0165933. doi: 10.1371/journal.pone.0165933. eCollection 2016.
5. Charlton O.A., Harris V., Phan K., Mewton E., Jackson C., Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review // *Adv. Wound Care*. 2020. Vol. 9. P. 426–439.
6. Shanbhag S., Chodosh J., Fathy C., Goverman J., Mitchell C., Saeed H.N. Multidisciplinary care in Stevens–Johnson syndrome // *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2020. Vol. 11.
7. Gregory D.G. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens–Johnson Syndrome // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. P. 1653–1658.
8. Meneux E. et al. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis // *J. Reprod. Med.* 1997. Vol. 42. P. 153–156.

9. Lebargy F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M. et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: Prospective clinical study // *Intensive Care Med.* 1997. Vol. 23. P. 1237–1244.
10. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al. SCORTEN: A severity-of illness score for toxic epidermal necrolysis // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Vol. 115. P. 149–153.
11. Noe M.H., Rosenbach M., Hubbard R.A., Mostaghimi A., Cardones A.R., Chen J.K., Cotliar J., Davis M.D.P., Dominguez A., Fox L.P. et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients with Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis-ABCD-10 // *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155. P. 448–454.
12. Charlton O.A., Harris V., Phan K., Mewton E., Jackson C., Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review // *Adv. Wound Care.* 2020. Vol. 9. P. 426–439.
13. Sassolas B., Haddad C., Mockenhaupt M., Dunant A., Liss Y., Bork K., Hausteil U.F., Vieluf D., Roujeau J.C., Le Louet H. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison with case-control analysis // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 88. P. 60–68.
14. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // *F1000Research.* 2020. Vol. 9. P. 612.
15. Abe R. Immunological response in Stevens–Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // *J. Dermatol.* 2015. Vol. 42. P. 42–48.
16. Paulmann M., Mockenhaupt M. Severe skin reactions: Clinical picture, epidemiology, etiology, pathogenesis, and treatment // *Allergo J. Int.* 2019. Vol. 28. P. 311–326.
17. Барденикова С.И., Пеньтковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса–Джонсона – иммунная катастрофа // *РМЖ. Мать и дитя.* 2019. Т. 2, № 1. С. 66–72. [Bardenikova S.I., Pentkovskaya O.S., Isaeva E.K. Stevens–Johnson syndrome – an immune catastrophe. Russian Medical Journal. Mother and child, 2019, Vol. 2, No. 1, pp. 66–72 (In Russ.).] doi: 10.32364/2618–8430-2019-2-1-66-72.
18. Jaller J.A., McLellan B.N., Balagula Y. Wound Management in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // *Curr. Dermatol. Rep.* 2020. Vol. 9. P. 58–72.
19. Chafanska L., Saunte D.M., Behrendt N., Nygaard U., Christensen R.J., Sand C., Jemec G.B. Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis treated successfully with infliximab // *Pediatric Dermatol.* 2019. Vol. 36. P. 342–345.
20. Wang R., Zhong S., Tu P., Li R., Wang M. Rapid remission of Stevens–Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature // *Dermatol. Ther.* 2019. Vol. 32. e12832.
21. Sanlorenzo M., Vujic I., Daud A., Algazi A., Gubens M., Luna S.A. et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression // *JAMA Dermatol.* 2015. Nov; Vol. 151, No. 11. P. 1206–1212.
22. Goldinger S.M., Stieger P., Meier B., Micaletto S., Contassot E., French L.E. et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy // *Clin. Cancer Res.* 2016. Mar; Vol. 22, No. 16. P. 4023–4029.
23. Maloney N.J., Ravi V., Cheng K., Bach D.Q., Worswick S. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review // *Int. J. Dermatol.* 2020. Jun; Vol. 59, No. 6. e183-e188.
24. Aoyama R., Kondo Y., Azuma N., Kira M. Toxic epidermal necrolysis as a complication of pembrolizumab treatment in a lung cancer patient // *J. Cutan. Immunol. Allergy.* 2020. Nov; Vol. 4, No. 2. P. 41–42. [Google Scholar]
25. Robinson S., Saleh J., Curry J., Mudaliar K. Pembrolizumab-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic cervical squamous cell carcinoma: a case report // *Am. J. Dermatopathol.* 2020. Apr; Vol. 42, No. 4. P. 292–296.
26. Borg L., Buhagiar M., La Ferla E., Pisani D., Said J., Boffa M.J. Pembrolizumab-Induced Toxic Epidermal Necrolysis // *Case Rep. Oncol.* 2022. Oct 3; Vol. 15, No. 3. P. 887–893.

Сведения об авторах:

Тесленко Ксения Николаевна – врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 13 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 193318, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

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-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.

Information about the authors:

Teslenko Ksenia Nikolaevna – Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 13, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia;

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.

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: 11.05.2024 г.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Семенова Анна Игоревна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Этот клинический случай представляет собой демонстрацию крайне редкого проявления дерматологической токсичности ингибиторов иммунных точек контроля (ИИТК) — синдрома Стивенса–Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). До эры иммунотерапии к основным этиологическим факторам этих угрожающих жизни состояний относился прием лекарственных препаратов (например, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных, противосудорожных, антиретровирусных препаратов), а также вакцинация и реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов костного мозга. Начиная с 2010-х гг. список возможных триггеров, способных индуцировать выраженную реакцию гиперчувствительности IV типа, опосредованную Т-лимфоцитами, пополнился ИИТК.

В современной научной литературе описаны единичные клинические наблюдения пациентов с различными злокачественными солидными опухолями, применение у которых ИИТК, в том числе пембролизумаба, осложнилось развитием ССД или ТЭН. Крайняя редкость данного иммуноопосредованного осложнения определяет отсутствие стандартов его коррекции. Наиболее частые рекомендации — назначение высоких доз кортикостероидов, а также дополнительной иммуносупрессивной терапии (в частности, циклоспорина, иммуноглобулинов, ингибиторов ФНО-альфа) и плазмафереза.

Особенностью данного клинического случая является убедительный эффект базовой пульс-терапии метилпреднизолоном, который позволил избежать применения других вариантов иммуносупрессивной коррекции.

Как правило, развитие выраженных проявлений дерматологической токсичности ИИТК коррелирует с большей эффективностью иммунотерапии. В частности, подобная ассоциация прослеживается в ряде источников литературы, описывающих случаи возникновения ССД/ТЭН даже после однократного введения ИИТК. Однако в настоящем клиническом наблюдении подобная реализация противоопухолевого иммунного ответа не была достигнута.

В заключение отметим, что многолетнее накопление значительного клинического опыта в медицинском учреждении приводит как к появлению в рутинной практике столь редких иммуноопосредованных осложнений, так и к готовности специалистов оказать экстренную и полноценную помощь и сохранить жизнь пациента.



ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО



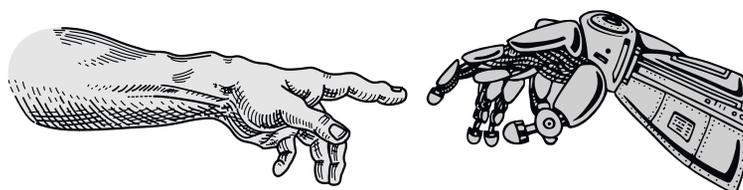
Городской клинический
онкологический диспансер

3 октября 2024 г.

СЪЕЗД ВРАЧЕЙ-ОНКОЛОГОВ РОО «ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО»

4-5 октября 2024 г.

VII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



ОНКОЛОГИЯ БУДУЩЕГО

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

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

*Программа конференции подана на аккредитацию в комиссию по НМО

УДК 616.831-006

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-49-61>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ПРОБЛЕМЫ И НЮАНСЫ

Д.А. Корзнев, Г.Б. Алиев*

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Метастазы в головной мозг — наиболее распространенный тип внутримозговых опухолевых образований. Современное лечение метастазов в головной мозг является сложной проблемой, и традиционно пациенты с поражением ЦНС имеют плохой прогноз. Однако успехи системной лекарственной терапии, достижения лучевых методов лечения и мультидисциплинарный, индивидуализирующий дифференциальный подход к каждому пациенту значительно увеличили показатели выживаемости в этой группе пациентов. Хирургическая резекция играет важную роль в лечении метастазов в головной мозг. В данной статье мы обсуждаем развивающуюся роль хирургического метода в лечении разнородной группы пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастазы в головной мозг, хирургия, резекция единым блоком

* Для корреспонденции: Корзнев Даниил Аркадьевич, e-mail: dr.korznev@mail.ru.

Для цитирования: Корзнев Д.А., Алиев Г.Б. Хирургическое лечение метастазов в головной мозг: проблемы и нюансы // Клинический случай в онкологии. 2024. Т. 2, № 2. С. 49–61, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-49-61>.

© Д.А. Корзнев, Г.Б. Алиев, 2024 г.

SURGICAL TREATMENT OF BRAIN METASTASES: PROBLEMS AND NUANCES

Daniil A. Korznev, Gamzat B. Aliev*

Institute of the Human Brain named after N. P. Bekhterev Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Annotation

Brain metastases are the most common type of intracranial tumor formation. Modern treatment of brain metastases is a complex problem and traditionally patients with central nervous system lesions have a poor prognosis. However, advances in systemic drug therapy, advances in radiation treatments, and a multidisciplinary approach that individualizes the differential approach to each patient have significantly improved survival rates in this group of patients. Surgical resection plays an important role in the treatment of brain metastases. In this article, we discuss the evolving role of surgery in the treatment of this diverse group of patients with brain metastases.

KEYWORDS: brain metastases, surgery, en bloc resection

* For correspondence: Korznev Daniil Arkadevich, e-mail: dr.korznev@mail.ru.

For citation: Korznev D.A., Aliev G.B. Surgical treatment of brain metastases: problems and nuances // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 49–61, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-49-61>.

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головной мозг представляют собой наиболее распространенные опухоли головного мозга у взрослых и превосходят по численности первичные опухоли головного мозга в соотношении 5:1 [1, 2]. Примерно у 8–10% пациентов с распространенным раком различной первичной локализации в ходе течения заболевания развиваются метастазы в головной мозг [3–5]. Рак легких, рак молоч-

ной железы и меланома представляют собой наиболее распространенные солидные опухоли, приводящие к метастазам в головной мозг. Меланома имеет самую высокую частоту поражения ЦНС: у 40–60% пациентов развиваются метастазы в головной мозг [6]. Лишь у 37–50% пациентов наблюдаются единичные метастазы в головной мозг, у 50–63% на момент обращения отмечаются множественные поражения головного мозга [6, 7].

Исторически прогноз при метастазах в головной мозг довольно плохой, и более половины пациентов погибают в течение 3–27 месяцев после постановки диагноза поражения ЦНС [3–5]. Благодаря достижениям системной лекарственной терапии пациенты с поздними стадиями рака в настоящее время живут дольше и имеют больше возможностей для развития метастазов в головной мозг [5–9]. Ведение пациентов с метастазами в головной мозг является сложным мультимодальным процессом с привлечением клинических онкологов, хирургов и радиотерапевтов. Требуется учитывать нюансы доступных парадигм лечения, чтобы адаптировать индивидуальный подход для каждого пациента. Хирургический метод остается краеугольным камнем в лечении метастазов в головной мозг. В данном обзоре мы обращаем особое внимание на хирургические проблемы, нюансы и факторы, влияющие на принятие решений в пользу резекционных вмешательств.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОДИНОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Солидарный метастаз в головной мозг определяется как единичное опухолевое образование головного мозга без признаков экстракраниального метастазирования, тогда как одиночный метастаз в головной мозг представляет собой также одиночное поражение головного мозга с возможными признаками экстракраниального распространения первичной опухоли. Существенная роль хирургического вмешательства в лечении одиночных метастазов в головной мозг давно определена. Хирургическое вмешательство может обеспечить клинические преимущества, особенно в случае большого симптоматического поражения (диаметр >2,5 см), так как резекционное вмешательство является наиболее эффективным способом быстрого купирования масс-эффекта, достижения декомпрессии головного мозга и последующего снижения внутричерепного давления (ВЧД). Кроме того, метастазы в головной мозг часто вызывают клинически значимый отек мозга, который может способствовать критичному ухудшению неврологического статуса. Введение стероидов обычно представляет собой первый доступный вариант лечения отека, но в случае развития рефрактерного симптоматического отека единственным выходом является резекция опухоли. Резекционное вмешательство также сокращает продолжительность лечения стероидами, тем самым потенциально

ограничивая развитие осложнений, вызванных стероидами. Поражения, расположенные в задней черепной ямке (например, мозжечке), или внутрижелудочковые метастазы могут препятствовать оттоку спинномозговой жидкости (СМЖ), что приводит к гидроцефалии, которую также можно устранить путем резекции образования. Кроме того, метастазы в головной мозг могут вызывать судорожный синдром из-за раздражения окружающей коры, в таком случае хирургическое вмешательство может помочь оптимизировать контроль над приступами. Наконец, хирургическое вмешательство может помочь в диагностике, когда этиология/морфология поражения головного мозга неясна; особенно в случае с невыявленной первичной локализацией или первично-множественного рака в анамнезе. Примечательно, что примерно у 11% пациентов с онкологическим диагнозом может быть неметастатическое поражение головного мозга, такое как глиома [11]. Таким образом, если характеристики нейровизуализации свидетельствуют в пользу первичного глиального новообразования, может потребоваться хирургическая биопсия для определения последующего плана лечения.

Помимо клинических преимуществ, хирургическая резекция также обеспечивает долгосрочное преимущество в показателях выживаемости при единичных метастазах ЦНС, что подтверждено результатами двух основных рандомизированных клинических исследований. Первое исследование, проведенное Patchell и соавт., рандомизировало пациентов с единственным метастазом в головной мозг для резекции опухоли с последующей лучевой терапией всего мозга (WBRT) (n=25) по сравнению с только WBRT (n=23) [11]. В группе хирургической резекции пациенты жили значительно дольше, чем пациенты, получавшие только WBRT (медиана выживаемости 40 недель против 15 недель соответственно). Хирургическое вмешательство также было связано со значительно более низким риском местного рецидива (20%) по сравнению только с WBRT (52%). Наконец, пациенты, перенесшие хирургическое лечение, сохраняли функциональный статус [определяемый по шкале Карновского (KPS) >70] значительно дольше (в среднем 38 недель) по сравнению с пациентами, получавшими только WBRT (в среднем 8 недель). Второе проспективное рандомизированное исследование, выполненное Vecht и соавт., также сравнивало комбинацию

хирургической резекции и лучевой терапии с только одной лучевой терапией у пациентов с единственным поражением головного мозга [12]. Первичными конечными точками были общая выживаемость и функционально независимая выживаемость (FIS). Комбинированное лечение привело к более длительной выживаемости пациентов ($p=0,04$) и более длительному сохранению функционального статуса ($p=0,06$) по сравнению с монолучевой терапией.

В современном лечении солитарных/одиночных метастазов в головной мозг WBRT (тотальная лучевая терапия на весь объем головного мозга) уступила место стереотаксической радиохирургии (SRS) как варианту первичного лечения, в первую очередь из-за выраженных когнитивных эффектов WBRT [13–15]. SRS — это специализированный метод лучевой терапии, при котором целевая доза лучевой терапии с высокой точностью доставляется к одному или нескольким внутричерепным очагам. Стереотаксическая лучевая терапия может проводиться одной или несколькими фракциями и стала современным стандартом лечения метастазов в головной мозг. Однако даже при наличии этого эффективного, минимально инвазивного метода лечения хирургическое вмешательство продолжает играть важную роль, особенно в случае крупных метастазов в головной мозг. Prabhu и соавт. провели ретроспективный анализ 213 пациентов с крупными метастазами в головной мозг, получавших лечение только одной фракцией SRS или хирургическим вмешательством + СЛТ в период с 2005 по 2013 г. в двух учреждениях [16]. В этом исследовании большие метастазы в головной мозг определялись как $\geq 4 \text{ см}^3$ (2 см в диаметре), и для включения в исследование требовался факт проведения тотальной хирургической резекции (GTR). Всего было включено 213 пациентов с 223 пролеченными метастазами в головной мозг; 66 (30%) лечились только стереотаксической ЛТ, а 157 (70%) — с помощью комбинированного метода: операция + СЛТ (до операции или после операции). У пациентов в группе комбинированной терапии объем опухоли был больше (в среднем $9,6 \text{ см}^3$) по сравнению с пациентами, получавшими только СЛТ ($5,9 \text{ см}^3$; $p<0,001$). Пациенты, получившие операцию + СЛТ, продемонстрировали значительно большую выживаемость по сравнению с теми, кто получал только СЛТ, со средней выживаемостью

15,2 месяца против 10 месяцев ($p<0,01$) соответственно. Общая выживаемость была значительно выше в группе «хирургия + СЛТ» (2-летняя выживаемость 38,9% против 19,8%; $p=0,01$). Наконец, частота местных рецидивов (LR) была значительно ниже при хирургическом вмешательстве + СЛТ (частота локального рецидива в течение 1 года: 36,7% против 20,5%; $p=0,07$) [16]. Это исследование подчеркивает решающую роль хирургического вмешательства даже при возможности проведения СЛТ.

ВЫБОР ПАЦИЕНТА ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Вдумчивый отбор пациентов является основой принятия хирургических решений при метастазах в головной мозг. Преимущество выживаемости после хирургической резекции может быть значительно снижено, если кандидаты на хирургическое вмешательство не будут тщательно отобраны. Пациенты с метастазами в головной мозг представляют собой сложную и разнородную группу с уникальными факторами, которые следует учитывать при рассмотрении вопроса об операции. Поскольку метастазы в головной мозг часто являются следствием распространенного онкологического процесса, многие пациенты являются пожилыми людьми и могут иметь сопутствующие заболевания, связанные с возрастом, которые повышают хирургический риск [17]. Онкологические больные подвергаются более высокому риску тромбоэмболических осложнений (например, тромбоза глубоких вен, легочной эмболии) на протяжении всего течения заболевания, требующего антикоагулянтной терапии, и это необходимо учитывать при планировании хирургического вмешательства, чтобы снизить риск интра- и послеоперационных кровотечений. Кроме того, венозные тромбоэмболические осложнения являются наиболее частыми послеоперационными осложнениями при хирургическом лечении метастазов в головной мозг [17]. Еще одним важным моментом является то, что хирургическое вмешательство обычно откладывает начало системной терапии и/или лучевой терапии на несколько недель. Особую сложность для хирургического лечения представляют метастазы в функционально значимых отделах коры головного мозга (двигательный и речевой центры), поскольку развитие нового выраженного неврологического дефицита может существенно повлиять на качество

жизни. Кроме того, выраженный послеоперационный неврологический дефицит может значительно ухудшить функциональный статус пациента и помешать дальнейшему комплексному противоопухолевому лечению. В целом молодые пациенты (<65 лет) с высоким функциональным статусом (оценка по шкале Карновского (KPS) ≥ 70), с контролируемым системным заболеванием и отсутствием экстракраниальных метастазов считаются наиболее подходящими кандидатами для хирургического вмешательства на основе классической системы классификации, разработанной RTOG (Группа лучевой терапии и онкологии). В ключевом исследовании Tenduklar и соавт. [18] авторы проанализировали результаты лечения 271 пациента, перенесшего резекцию по поводу одиночного метастаза в головной мозг. Выживаемость пациентов значительно коррелировала с отбором согласно прогностическим факторам (возраст <65 лет, отсутствие экстракраниальных метастазов, контроль первичной опухоли, гистология (немелкоклеточная карцинома легкого) и использование стереотаксической радиохирургии), и в частности пациенты с вышеупомянутыми признаками имели лучший прогноз, что позволяет предположить, что эта популяция пациентов наиболее подходит для хирургической резекции [18]. Градуированная прогностическая оценка, специфичная для конкретного диагноза (GPA), является еще одним прогностическим алгоритмом, который учитывает морфологию опухоли, и была разработана на основе анализа более 4000 пациентов с метастазами в головной мозг, включая рак молочной железы, легких, желудочно-кишечного тракта, меланому и почечно-клеточный рак [19–21].

Несмотря на то, что характеристики «идеального» кандидата для хирургического вмешательства хорошо описаны, существуют обстоятельства, при которых операция может рассматриваться у пациентов, не соответствующих этим конкретным критериям. Во-первых, в условиях экстренной ситуации, вероятно, не будет достаточного времени для оценки экстракраниального распространения заболевания, поскольку приоритетом будет немедленное снижение опасного для жизни повышенного ВЧД. Во-вторых, функциональный статус пациента на момент обращения можно изменить и улучшить с помощью хирургического вмешательства. Например, у пациента метастазы в двигательной области коры, вызывающие

гемиплегию и связанный с ней низкий функциональный статус. После резекции симптомного поражения может восстановиться функциональный статус, улучшить индекс Карновского, что позволит пациенту стать кандидатом для системной терапии в послеоперационном периоде. Следовательно, хирургическое вмешательство может рассматриваться у пациентов с более низким функциональным статусом, если это состояние является прямым следствием метастатического поражения и потенциально обратимо. В-третьих, что касается пациентов с неконтролируемым системным заболеванием, возможно, было бы разумно рассмотреть вопрос о том, находится ли неконтролируемое заболевание на начальном этапе (когда варианты системного лечения остаются доступными) или заболевание приобрело резистентность после нескольких линий лекарственного лечения, поскольку эти две ситуации представляют собой совершенно разные клинические сценарии. Более того, благодаря достижениям в области молекулярного тестирования, таргетной терапии и иммунотерапии, некоторые пациенты с распространенными стадиями заболевания живут значительно дольше, поэтому иногда целесообразно рассмотреть хирургическое вмешательство в данной подгруппе, особенно если у пациента есть симптомы. Кроме того, важно отметить, что классические прогностические алгоритмы отбора не учитывают сопутствующие заболевания пациента, которые могут повлиять на послеоперационные осложнения, повторную госпитализацию и смертность [17]. Текущие алгоритмы ориентированы на возраст, однако здоровый 75-летний пациент без каких-либо сопутствующих заболеваний может быть более желательным кандидатом на хирургическое вмешательство, чем 60-летний человек с множественными серьезными коморбидными состояниями. В целом тщательный отбор пациентов для хирургического вмешательства и междисциплинарная оценка имеют решающее значение в лечении метастазов в головной мозг.

Влияние хирургической техники

Максимальная польза от хирургической резекции зависит как от объема резекции, так и от хирургической техники. В хирургическом лечении метастазов целью является тотальная резекция, поскольку она улучшает исход лечения пациентов [18, 22]. Ретроспективный анализ данных 271 пациента из одного учреждения (1984–2004 гг.) пока-

зал, что тотальное удаление метастазов было связано со средней общей выживаемостью 10,6 месяцев по сравнению с субтотальной резекцией (8,7 месяцев) [18]. В недавнем исследовании (1995–2011 гг.) ретроспективно оценивались результаты лечения 157 пациентов с единичными метастазами в головной мозг и сообщалось о средней послеоперационной выживаемости 19,3 месяца [22]. Среди 157 пациентов большинство получили послеоперационное облучение: тотальную лучевую терапию всего мозга (11%) и радиохимию (69%). Многофакторный анализ показал, что степень хирургической резекции значимо коррелирует с выживаемостью. Медиана выживаемости составила 20,4 месяца после тотального удаления метастаза и 15,1 месяца после субтотальной резекции ($p=0,016$).

Помимо объема резекции, резекция единым блоком, иссечение опухоли по окружности без нарушения капсулы опухоли позволяет избежать попадания содержимого опухоли в полость резекции. С чисто технической точки зрения резекция единым блоком целесообразна, поскольку метастазы в головной мозг могут быть сосудисто-обогащенными и диссекция по краю опухоли может уменьшить интраоперационное кровотечение и сократить время операции. Кроме того, диссекция вдоль границы раздела головного мозга и опухоли позволяет лучше определить границы опухоли, помогая выполнить полную резекцию. Помимо технических аспектов, резекция единым блоком также положительно влияет на исход лечения пациента. В исследовании Patel и соавт. авторы оценили предикторы местного рецидива после резекции единичного метастаза в головном мозге. Это было моноцентровое исследование, в которое вошли 570 хирургических случаев. В 35% случаев резекция образования выполнена по частям, а в 65% — блоком. Общая частота местных рецидивов составила 15%. Это исследование выявило два фактора, влияющих на местный рецидив: объем опухоли (более $9,7 \text{ см}^3$) и техника резекции. В частности, авторы сообщили, что у пациентов с фрагментарным тотальным удалением в 1,7 раза выше вероятность развития местного рецидива по сравнению с пациентами, у которых была резекция выполнена единым блоком ($p=0,03$) [23]. Последующее исследование в том же учреждении, включавшее в анализ 1033 пациентов с одиночными метастазами в головной мозг, также показало, что резекция единым блоком не была связана

с увеличением частоты осложнений даже при локализации опухоли в функциональных областях коры, подчеркнув, что резекция метастаза единым блоком является одновременно эффективной и безопасной [24].

Помимо местного рецидива, серьезную проблему при лечении метастазов в головной мозг вызывают отдаленные метастазы и/или развитие лептоменингеального распространения. Лептоменингеальная болезнь, которая влечет за собой распространение опухоли на оболочки и/или спинномозговую жидкость, представляет собой форму метастатической диссеминации, связанную с очень плохим прогнозом [25]. Примечательно, что еще одним преимуществом резекции единым блоком является более низкий риск развития лептоменингеального распространения. Метастазы в заднюю ямку/инфратенториальные области (например, в мозжечок/червь) вызывают особую озабоченность с точки зрения лептоменингеального прогрессирования из-за их близости к пространствам желудочков/ликвора и возможности распространения опухолевых клеток посредством ликвора [27]. В исследовании Suki и соавт. проанализировали результаты 379 пациентов с поражениями задней черепной ямки, перенесших либо СЛТ ($n=119$), либо открытую хирургическую резекцию ($n=260$). Первичной конечной точкой было развитие лептоменингеальной диссеминации. Интересно, что частичная резекция была связана со значительно более высоким риском лептоменингеальной диссеминации по сравнению с резекцией единым блоком ($p=0,006$) или СЛТ ($p=0,006$). В частности, из пациентов, перенесших резекцию единым блоком, только у 5,7% развилось лептоменингеальное поражение по сравнению с 13,9% пациентов с проведенной фрагментарной резекцией. Предполагается, что резекция единым блоком обеспечивает это преимущество, поскольку позволяет избежать нарушения капсулы опухоли, которое могло бы привести к выходу содержимого опухоли в пространство спинномозговой жидкости. Аналогичное исследование было проведено у пациентов с супратенториальными метастазами в головной мозг [28]. В исследование были включены 827 пациентов с супратенториальными метастазами в головной мозг, которым была выполнена хирургическая резекция (191 по частям и 351 блоком) или СЛТ ($n=295$). Авторы еще раз сообщили, что резекция единым блоком была связана с более низкой частотой

лептоменингеальной диссеминации по сравнению с частичной повторной резекцией.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Примерно у 30–50% пациентов с метастазами в головной мозг наблюдаются множественные поражения [6, 7]. В отличие от солитарных/одиночных метастазов в головной мозг, при которых роль хирургической резекции доказана проспективными рандомизированными исследованиями [11, 12], не существует доказательств класса I, подтверждающих влияние хирургического вмешательства на выживаемость пациентов с множественными метастазами в головной мозг. Однако у пациентов с множественными метастазами в головной мозг хирургическое вмешательство может быть целесообразным для уменьшения симптомов и/или улучшения функционального статуса, особенно после резекции крупных доминантных поражений. В недавнем многоцентровом ретроспективном исследовании авторы проанализировали исходы 750 пациентов после проведенной резекции метастазов в головной мозг [29]. В исследование были включены пациенты с множественными метастазами в головной мозг (39% случаев). Авторы сообщили, что функциональный статус значительно улучшился после хирургической резекции, при этом медиана предоперационного индекса Карновского увеличилась с 80 до 90 после резекции ($p < 0,0001$). Кроме того, системное лечение чаще проводилось пациентам с индексом Карновского > 70 ($p < 0,0001$), что было связано с улучшением выживаемости пациентов (16 против 7 месяцев; $p < 0,0001$). Несмотря на то, что проспективные данные ограничены, ретроспективные исследования хирургического метода в лечении множественных метастазов в головной мозг показывают, что наилучший результат выживаемости достигается при резекции всех поражений, если это возможно [30–32]. Bindal и соавт. наблюдали 56 пациентов, перенесших резекцию по поводу множественных метастазов в головной мозг [30]. У тридцати пациентов одно или несколько образований остались нерезецированными (группа А), а у 26 пациентов были удалены все опухолевые очаги поражения (группа В). В это исследование также была включена подобранная группа пациентов с одним удаленным метастазом для сравнения ($n=26$; группа С). Авторы сообщили, что симптомы заболевания улучшились у 65% пациен-

тов группы А по сравнению с 83% в группе В. Кроме того, выживаемость пациентов, у которых были удалены все очаги поражения, также была значительно больше, чем у пациентов с остаточными поражениями (14 против 6 месяцев соответственно). Примечательно, что не было значительной разницы в выживаемости между пациентами, у которых были множественные метастазы с полной резекцией всех (группа В), и теми, у которых был удален один метастаз (группа С) [30]. Эти результаты были продублированы в других исследованиях. Например, Salvati и соавт. также ретроспективно проанализировали результаты лечения 32 пациентов, перенесших резекцию по поводу множественных метастазов в головной мозг (2–3 очага). Они сравнили результаты этой группы с данными 30 пациентов, перенесших резекцию по поводу одного метастаза в головной мозг. Неврологический статус улучшился примерно у 60% пациентов с множественными метастазами после резекции, и не было значительной разницы в выживаемости между пациентами, у которых были удалены множественные метастазы, и пациентов с удаленным единственным очагом [31]. В исследование Schakert и соавт. включили 127 пациентов с множественными метастазами в головной мозг [32]. Как и в предыдущем исследовании, пациенты, у которых были удалены все метастатические поражения, имели более длительную выживаемость по сравнению с пациентами с остаточными очагами (10,6 против 5,8 месяца соответственно) [32].

Таким образом, появляется все больше данных в поддержку хирургической резекции у пациентов с множественными метастазами в головной мозг. Резекция может улучшить функциональные результаты и потенциально повысить вероятность проведения последующей терапии, что имеет решающее значение для общего прогноза заболевания. Однако большинство исследований представляют собой небольшие серии наблюдений, и необходимы более крупные проспективные исследования.

Представление клинических случаев

Клинический случай № 1

Пациент М., 54 лет, направлен в Клинику ИМЧ РАН после консультации онколога. У пациента выявлено многоочаговое (два фокуса) поражение головного мозга: парасагиттально в правой затылочной области и субкортикально в левой теменной доле.

В анамнезе: у пациента при профилактическом обследовании выявлено образование

верхушки правого легкого. Осмотрен онкологом, рекомендована плановая МРТ с контрастированием, где выявлено вторичное поражение головного мозга.

Особенностью случая является невозможность биопсии опухоли верхушки правого легкого из-за анатомических особенностей

щадящей кортикотомии с использованием нейронавигации и нейрофизиологического мониторинга выявлено и резецировано образование левой теменной доли в пределах перифокальной зоны.

Пациент переведен в отделение реанимации, где проводилось наблюдение в течение

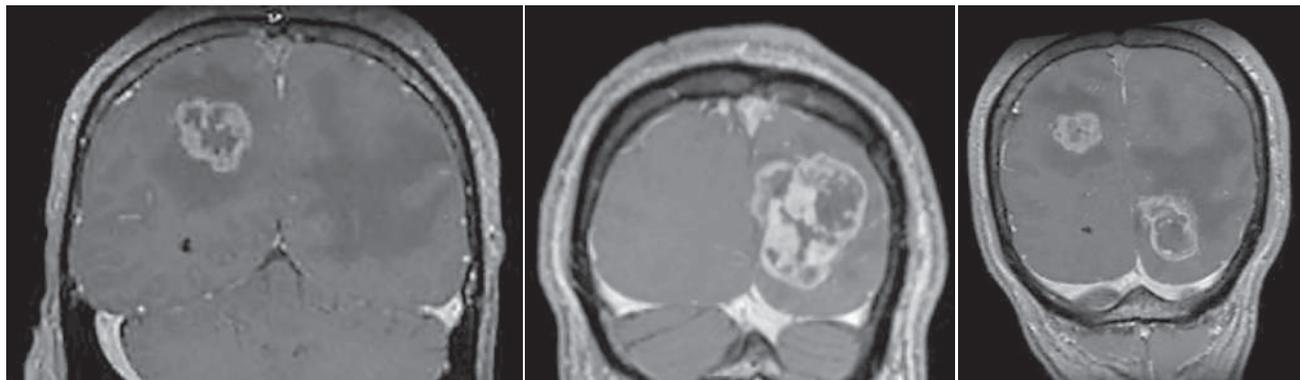


Рис. 1. МРТ-визуализация метастазов в головной мозг с локализацией парасагиттально в левой затылочной области и субкортикально в правой теменной доле

Fig. 1. MRI of brain metastases localized parasagittal in the left occipital region and subcortical in the right parietal lobe

(высокий риск повреждения магистральных сосудов), что затрудняет начало противоопухолевого лечения. Таким образом, учитывая локализацию образований в головном мозге, жизнеугрожающий объем опухоли в головном мозге для пациента, хирургическую доступность, стабильное клиническое состояние, принято решение об одномоментном удалении новообразований.

При поступлении в нейрохирургический стационар состояние пациента оценивалось как относительно удовлетворительное. Индекс Карновского 80 баллов. Клиническая картина представлена умеренной общемозговой симптоматикой.

Лабораторные данные — без особенностей.

После проведения МР-топометрии с контрастированием выполнена интраоперационная нейронавигационная разметка в условиях жесткой фиксации головы. В положении пациента на левом боку в условиях общей анестезии выполнена костнопластическая трепанация черепа в правой затылочной области. Выполнено микрохирургическое удаление опухоли правой затылочной доли с нейрофизиологическим мониторингом. Резекция включала перифокальную зону. Выполнены гемостаз, послойное ушивание раны.

Повторно выполнена нейронавигационная разметка. Выполнен хирургический доступ в левой теменно-затылочной области. После

1-х суток после операции. Выполнено контрольное МРТ головного мозга с контрастированием через 24 часа.

Пациент в удовлетворительном состоянии без нарастания неврологической симптоматики выписан из стационара на 5-е сутки. По гистологическому заключению диагностирован метастаз мелкоклеточного рака солидного, альвеолярного строения в головной мозг, морфологический материал направлен на молекулярно-генетическое исследование. Пациент через 14 дней приступил к противоопухолевому лекарственному лечению.

Клинический случай № 2

Пациент У., 65 лет, заболел остро: появились выраженные схваткообразные боли в животе, вызвал бригаду скорой медицинской помощи, введен спазмолитик/анальгетик. Через 7 дней стали беспокоить головные боли, периодическая тошнота, головокружения, ограничивающие самостоятельное передвижение. Выполнена МРТ головного мозга, выявлено солидное образование правой гемисферы мозжечка с масс-эффектом в виде компрессии правой стенки IV желудочка, сдавления правой средней ножки мозжечка, правой половины моста. В медиальных отделах правой затылочной области схожее образование 1,0×0,97 см с массивным перифокальным отеком. При ВКС у пациента выявлена купола слепой кишки (блюдеобразной формы экзофитное образование, занимающее

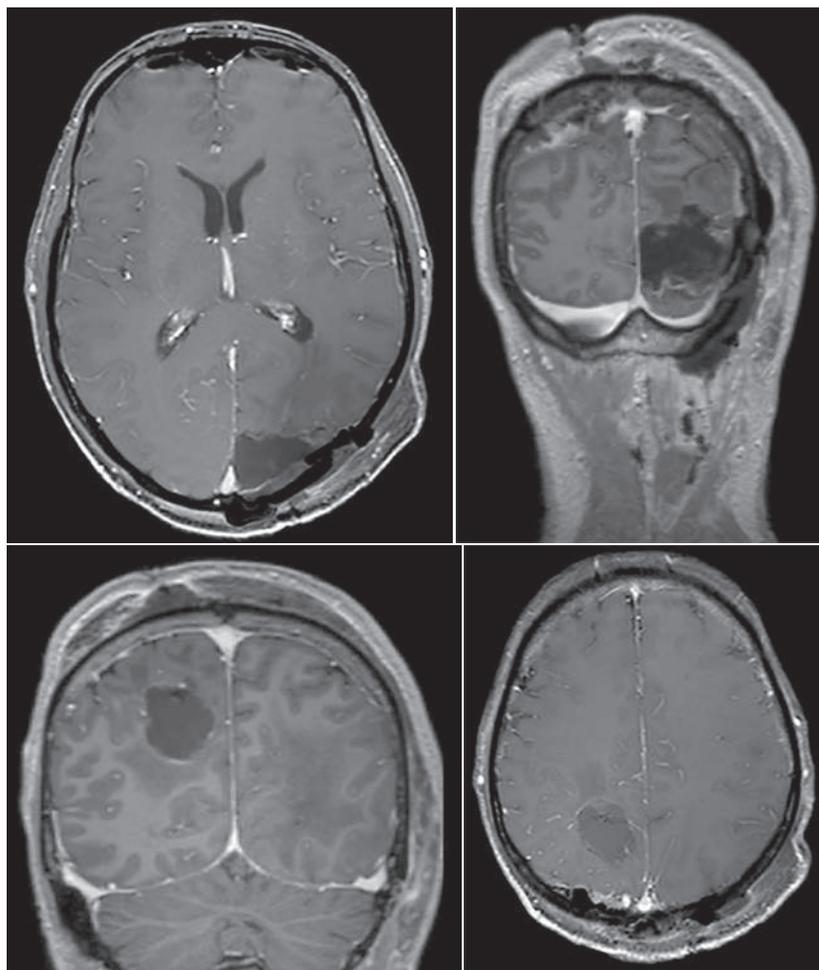


Рис. 2. МРТ-визуализация тотального удаления метастазов в левой затылочной области и правой теменной доле через 24 часа после хирургического вмешательства

Fig. 2. MRI of total removal of metastases in the left occipital region and right parietal lobe 24 hours after surgery

$\frac{2}{3}$ окружности кишки, с очагами распада в центре), при биопсии верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки. Учитывая наличие выраженного масс-эффекта со стороны очагов головного мозга, первым этапом рекомендовано нейрохирургическое вмешательство (учитывая риски жизнеугрожающей дислокации). Вторым этапом, после устранения масс-эффекта метастазов головного мозга, было хирургическое вмешательство по поводу симптомной опухоли слепой кишки.

Пациент госпитализирован в Клинику ИМЧ РАН для хирургического лечения с МР-признаками многофокусного поражения головного мозга (2 очага): в задней черепной ямке справа в области латеральных отделов правой гемисферы мозжечка и в глубоких отделах правой затылочной доли.

В связи с высоким риском блока ликворопроводящих путей и развитием острой окклюзионной гидроцефалии пациент подго-

товлен к операции: резекционной трепанации черепа в правой затылочной области, микрохирургическому удалению опухоли с нейрофизиологическим мониторингом.

При осмотре состояние пациента расценивалось как относительно удовлетворительное.

В клинической картине преобладали признаки умеренного гипертензионно-гидроцефального синдрома. Индекс Карновского 80 баллов.

В лабораторных показателях отмечалась анемия Hb до 110 г/л.

Выполнено тотальное удаление опухоли правой гемисферы мозжечка в пределах перифокальной зоны, через 24 часа после операции выполнено контрольное МРТ головного мозга с контрастированием (рис. 4).

Пациент в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки выписан из стационара. Верифицирован метастаз колоректального рака в головной мозг. Через 12 дней выполнен сеанс радиохирургического лечения на зону

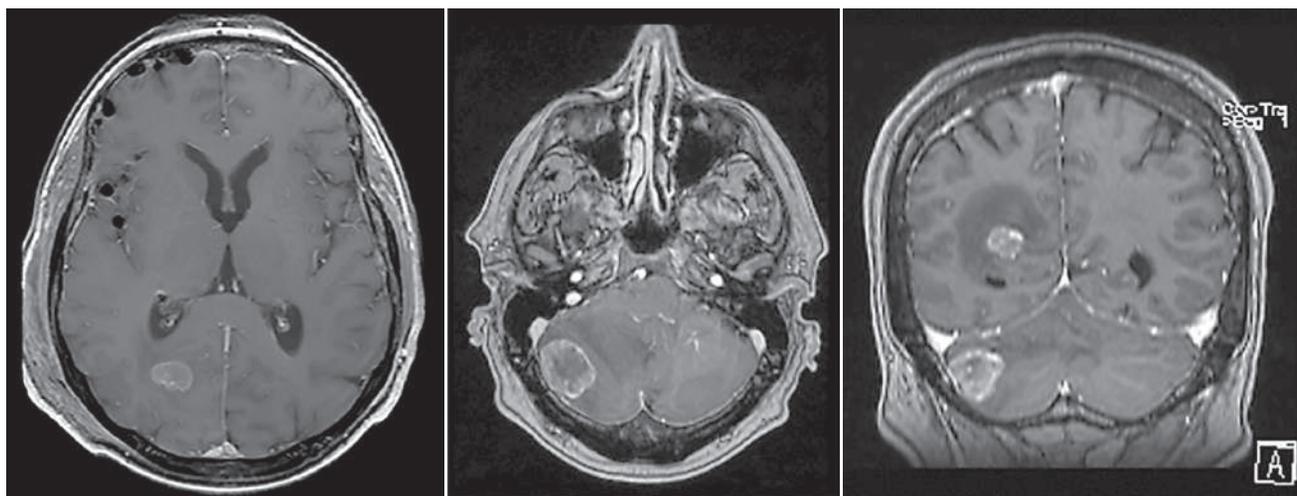


Рис. 3. МР-визуализация солидного образования правой гемисферы мозжечка правой затылочной области с масс-эффектом

Fig. 3. MR imaging of a solid formation of the right cerebellar hemisphere with mass effect, right occipital region

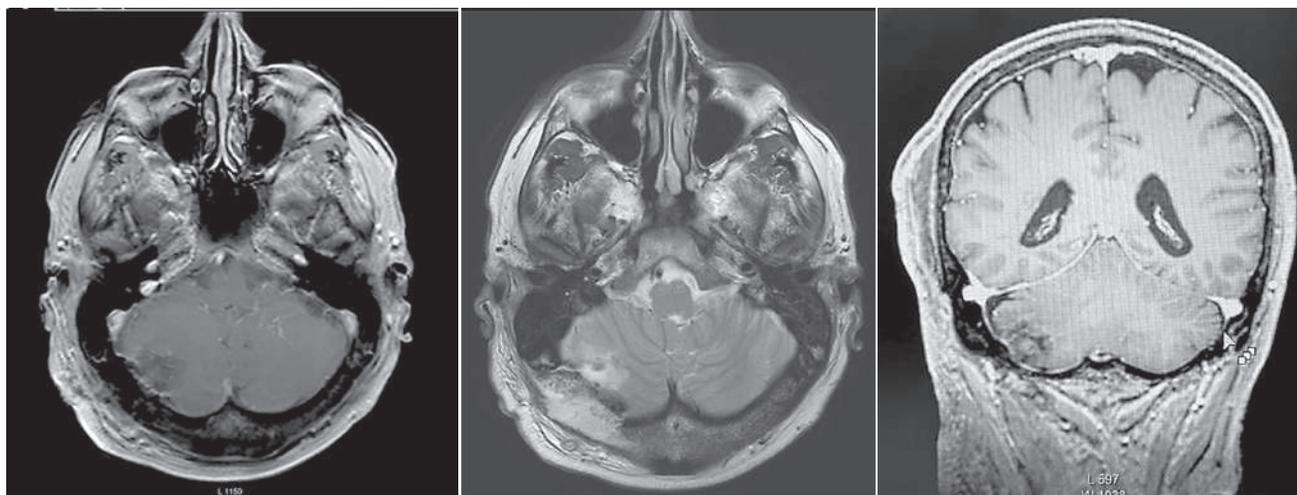


Рис. 4. МР-визуализация тотального удаления опухоли правой гемисферы мозжечка

Fig. 4. MR imaging of total resection of the tumor of the right hemisphere of the cerebellum

вторичного образования правой затылочной доли с последующей паллиативной правосторонней гемиколэктомией в хирургическом онкологическом стационаре. В течение месяца пациент приступил к проведению ПХТ.

Клинический случай № 3

Пациентка П., 43 лет с диагнозом: меланома кожи грудной стенки справа. Широкое иссечение образования 21.08.15 — pT2aN0M0. Прогрессирование №1: метастазы в подмышечные лимфоузлы справа, субпекторальные, подключичные, легкие, селезенку 01.2018. Состояние на фоне таргетной терапии, частичный регресс. Прогрессирование № 2 03.2021 г.: метастазы в правый яичник, экстирпация матки 03.21. Прогрессирование № 3 08.2021 г.: метастазы в головной мозг.

При МГИ обнаружена мутация в гене BRAF V600E.

МРТ ГМ 08.2021: в правой затылочной доле, прилегая к ТМО. Определяется солидное образование гетерогенной структуры с патологическим накоплением КВ 56×46×38 мм. Образование окружено выраженным перифокальным отеком. Боковые желудочки асимметричны (D<S), центральная часть правого бокового желудочка деформирована за счет отека, задний рог не прослеживается. Срединные структуры смещены влево на 11 мм.

По экстренным показаниям выполнена декомпрессионная трепанация черепа, микрохирургическое тотальное удаление образования правой затылочной доли.

Пациентка продолжила противоопухолевую лекарственную терапию. Обратилась в 08.2023 г. для планового закрытия дефекта черепа, при контрольном обследовании признаков прогрессирования заболевания не

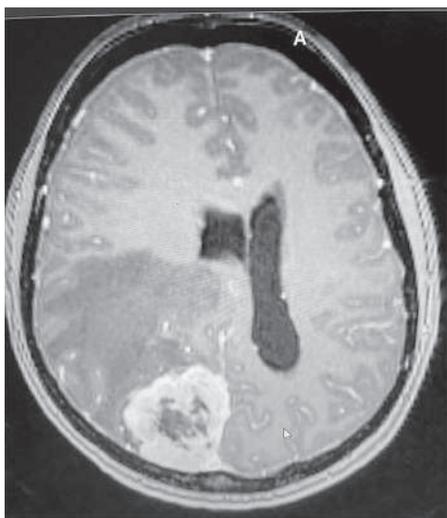


Рис. 5. МР-визуализация метастаза в правой затылочной доле с выраженным перифокальным отеком и смещением срединных структур
Fig. 5. MRI of metastasis in the right occipital lobe with pronounced perifocal edema and displacement of the midline structures

выявлено спустя 2 года после хирургического лечения метастаза в головной мозг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением продолжительности жизни пациентов с диссеминированными онкологическими процессами на фоне эффективных опций лекарственной терапии метастазы в головной мозг будут оставаться актуальной и сложной для клинициста проблемой.

Метастазы в головной мозг вносят основной вклад в смертность от злокачественного процесса и могут оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов. Даже несмотря на значительные достижения в системной терапии и лучевых методах, хирургическое вмешательство остается критическим аспектом ведения пациентов. Максимальная польза от операции может быть достигнута при тщательном отборе пациентов и соблюдении современных требований к хирургической технике.

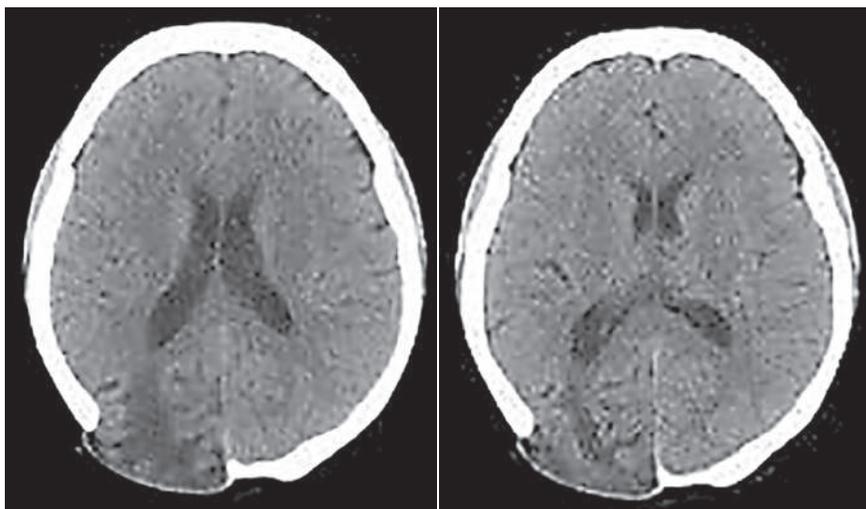


Рис. 6. МР-визуализация послеоперационных изменений в правой затылочной доле
Fig. 6. MR visualization of postoperative changes in the right occipital lobe

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2008 // *CA Cancer J. Clin.* 2008. Vol. 58. P. 71–96. doi: 10.3322/CA.2007.0010.
2. Fox B.D., Cheung V.J., Patel A.J. et al. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 22. P. 1–6. doi: 10.1016/j.nec.2010.08.007.
3. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of Brain Metastases // *Curr. Oncol. Rep.* 2012. Vol. 14. P. 48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.
4. Brastianos P.K., Curry W.T., Oh K.S. Clinical Discussion and Review of the Management of Brain Metastases // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013. Vol. 11. P. 1153–1164. doi: 10.6004/jnccn.2013.0133.
5. Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P. et al. The Biology of Brain Metastases-Translation to New Therapies // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 8. P. 344–356. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.58.
6. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., et al. Distribution of Brain Metastases // *Arch. Neurol.* 1988. Vol. 45. P. 741–744. doi: 10.1001/archneur.1988.00520310047016.

7. Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain Metastases: Epidemiology and Pathophysiology // *J. Neurooncol.* 2005. Vol. 75. P. 5–14. doi: 10.1007/s11060-004-8093-6.
8. Kibbi N., Kluger H. The Treatment of Melanoma Brain Metastases // *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18. P. 73. doi: 10.1007/s11912-016-0555-4.
9. Rostami R., Mittal S., Rostami P. et al. Brain Metastasis in Breast Cancer: A Comprehensive Literature Review // *J. Neurooncol.* 2016. Vol. 127. P. 407–414. doi: 10.1007/s11060-016-2075-3.
10. Guérin A., Sasane M., Dea K. et al. The Economic Burden of Brain Metastasis Among Lung Cancer Patients in the United States // *J. Med. Econ.* 2016. Vol. 19, No. 5. P. 526–536. doi: 10.3111/13696998.2016.1138962.
11. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 494–500. doi: 10.1056/NEJM199002223220802.
12. Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M. et al. Treatment of Single Brain Metastasis: Radiotherapy Alone or Combined With Neurosurgery? // *Ann. Neurol.* 1993. Vol. 33. P. 583–590. doi: 10.1002/ana.410330605.
13. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K.R. et al. Neurocognition in Patients With Brain Metastases Treated With Radiosurgery or Radiosurgery Plus Whole-Brain Irradiation: A Randomised Controlled Trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10, No. 11. P. 1037–1044. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
14. Aoyama H., Tago M., Kato N. et al. Neurocognitive Function of Patients With Brain Metastasis Who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. P. 1388–1395. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.048.
15. Tallet A.V., Azria D., Barlesi F. et al. Neurocognitive Function Impairment After Whole Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Actual Assessment // *Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. 77. doi: 10.1186/1748-717X-7-77.
16. Prabhu R.S., Press R.H., Patel K.R. et al. Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017. Vol. 99. P. 459–467. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.006.
17. Gupta S., Dawood H., Giantini Larsen A. et al. Surgical and Peri-Operative Considerations for Brain Metastases // *Front Oncol.* 2021. Vol. 5. P. 662943. doi: 10.3389/fonc.2021.662943.
18. Tendulkar R.D., Liu S.W., Barnett G.H. et al. RPA Classification has Prognostic Significance for Surgically Resected Single Brain Metastasis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66. P. 810–817. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.003.
19. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77. P. 655–661. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025.
20. Sperduto C.M., Watanabe Y., Mullan J. et al. A Validation Study of a New Prognostic Index for Patients With Brain Metastases: The Graded Prognostic Assessment // *J. Neurosurg.* 2008. Vol. 109, Suppl. P. 87–89. doi: 10.3171/JNS/2008/109/12/S14.
21. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E. et al. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70. P. 510–514. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
22. Lee C.H., Kim D.G. et al. The Role of Surgical Resection in the Management of Brain Metastasis: A 17-Year Longitudinal Study // *Acta Neurochir. (Wien).* 2013. Vol. 155. P. 389–397. doi: 10.1007/s00701-013-1619-y.
23. Patel A.J., Suki D., Hatiboglu M.A. et al. Factors Influencing the Risk of Local Recurrence After Resection of a Single Brain Metastasis // *J. Neurosurg.* 2010. Vol. 113, No. 2. P. 181–189. doi: 10.3171/2009.11.JNS09659.
24. Patel A.J., Suki D., Hatiboglu M.A. et al. Impact of Surgical Methodology on the Complication Rate and Functional Outcome of Patients With a Single Brain Metastasis // *J. Neurosurg.* 2015. Vol. 122. P. 1132–1143. doi: 10.3171/2014.9.JNS13939.
25. Groves M.D. Leptomeningeal Disease // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 22, No. 1. P. 67–78, vii. doi: 10.1016/j.nec.2010.08.006.
26. Le Rhun E., Taillibert S., Chamberlain M.C. Carcinomatous Meningitis: Leptomeningeal Metastases in Solid Tumors // *Surg. Neurol. Int.* 2013. Vol. 4, Suppl. 4. S265–288. doi: 10.4103/2152-7806.111304
27. Suki D., Abouassi H., Patel A.J. et al. Comparative Risk of Leptomeningeal Disease After Resection or Stereotactic Radiosurgery for Solid Tumor Metastasis to the Posterior Fossa // *J. Neurosurg.* 2008. Vol. 108, No. 2. P. 248–257. doi: 10.3171/JNS/2008/108/2/0248.
28. Suki D., Hatiboglu M.A., Patel A.J. et al. Comparative Risk of Leptomeningeal Dissemination of Cancer After Surgery or Stereotactic Radiosurgery for a Single Supratentorial Solid Tumor Metastasis // *Neurosurgery.* 2009. Vol. 64, No. 4. P. 664–674; discussion 674–6. doi: 10.1227/01.NEU.0000341535.53720.3E.

29. Schödel P., Jünger S.T., Wittersheim M. et al. Surgical Resection of Symptomatic Brain Metastases Improves the Clinical Status and Facilitates Further Treatment // *Cancer Med.* 2020. Vol. 9, No. 20. P. 7503–7510. doi: 10.1002/cam4.3402.
30. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E. Surgical Treatment of Multiple Brain Metastases // *J. Neurosurg.* 1993. Vol. 79. P. 210–216. doi: 10.3171/jns.1993.79.2.0210.
31. Salvati M., Tropeano M.P., Maiola V. et al. Multiple Brain Metastases: A Surgical Series and Neurosurgical Perspective // *Neurol. Sci.* 2018. Vol. 39, No. 4. P. 671–677. doi: 10.1007/s10072-017-3220-2.
32. Schackert G., Lindner C., Petschke S. et al. Retrospective Study of 127 Surgically Treated Patients With Multiple Brain Metastases: Indication., Prognostic Factors., and Outcome // *Acta Neurochir (Wien).* 2013. Vol. 3, No. 155. P. 379–387. doi: 10.1007/s00701-012-1606-8.
33. Schackert G., Schmiedel K., Lindner C. et al. Surgery of Recurrent Brain Metastases: Retrospective Analysis of 67 Patients // *Acta Neurochir (Wien).* 2013. Vol. 155. P. 1823–1832. doi: 10.1007/s00701-013-1821-y.
34. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G. et al. Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: Analysis of Outcome and Risk of Brain Radionecrosis // *Radiat. Oncol.* 2011. Vol. 6. P. 48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
35. Minniti G., D'Angelillo R.M., Scaringi C. et al. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Patients With Brain Metastases // *J. Neurooncol.* 2014. Vol. 117. P. 295–301. doi: 10.1007/s11060-014-1388-3.
36. Telera S., Fabi A., Pace A. et al. Radionecrosis Induced by Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Results of Surgery and Outcome of Disease // *J. Neurooncol.* Vol. 113. P. 313–325. doi: 10.1007/s11060-013-1120-8.
37. Hughes R.T., Masters A.H., McTyre E.R. et al. Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019. Vol. 104, No. 5. P. 1091–1098. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.052.
38. Lee D., Riestenberg R.A., Haskell-Mendoza A. Brain Metastasis Recurrence Versus Radiation Necrosis: Evaluation and Treatment // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2020. Vol. 31, No. 4. P. 575–587. doi: 10.1016/j.nec.2020.06.007.
39. Miyatake S., Nonoguchi N., Furuse M. et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2015. Vol. 55, No. 1. P. 50–59. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0188.
40. Rabinov J.D., Lee P.L., Barker F.G. et al. In Vivo 3-T MR Spectroscopy in the Distinction of Recurrent Glioma Versus Radiation Effects: Initial Experience // *Radiology.* 2002. Vol. 225. P. 871–879. doi: 10.1148/radiol.2253010997.
41. Schlemmer H.P., Bachert P., Henze M. et al. Differentiation of Radiation Necrosis From Tumor Progression Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy // *Neuroradiology.* 2002. Vol. 44. P. 216–222. doi: 10.1007/s002340100703.
42. Rock J.P., Scarpace L., Hearshen D. et al. Associations Among Magnetic Resonance Spectroscopy, Apparent Diffusion Coefficients, and Image-Guided Histopathology With Special Attention to Radiation Necrosis // *Neurosurgery.* 2004. Vol. 54. P. 1111–1117; discussion 1117–1119. doi: 10.1227/01.neu.0000119328.56431.a7.
43. Sugahara T., Korogi Y., Tomiguchi S. et al. Posttherapeutic Intraaxial Brain Tumor: The Value of Perfusion-Sensitive Contrast-Enhanced MR Imaging for Differentiating Tumor Recurrence From Nonneoplastic Contrast-Enhancing Tissue // *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2000. Vol. 21. P. 901–909.
44. Di Chiro G., Oldfield E., Wright D.C. et al. Cerebral Necrosis After Radiotherapy and/or Intraarterial Chemotherapy for Brain Tumors: PET and Neuropathologic Studies // *AJR Am.J.Roentgenol.* 1988. Vol. 150. P. 189–197. doi: 10.2214/ajr.150.1.189.
45. Doyle W.K., Budinger T.F., Valk P.E. et al. Differentiation of Cerebral Radiation Necrosis From Tumor Recurrence by [18F]FDG and 82Rb Positron Emission Tomography // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1987. Vol. 11. P. 563–570. doi: 10.1097/00004728-198707000-00001.
46. Glantz M.J., Hoffman J.M., Coleman R.E. et al. Identification of Early Recurrence of Primary Central Nervous System Tumors by [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography // *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 29. P. 347–355. doi: 10.1002/ana.410290403.
47. Boothe D., Young R., Yamada Y. et al. Bevacizumab as a Treatment for Radiation Necrosis of Brain Metastases Post Stereotactic Radio-Surgery // *Neurooncology.* 2013. Vol. 15. P. 1257–1263. doi: 10.1093/neuonc/not085.
48. Levin V.A., Bidaut L., Hou P. et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79. P. 1487–1495. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
49. Kano H., Kondziolka D., Zorro O. et al. The Results of Resection After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases // *J. Neurosurg.* 2009. Vol. 111, No. 4. P. 825–831. doi: 10.3171/2009.4.JNS09246.
50. Mitsuya K., Nakasu Y., Hayashi N. et al. Retrospective Analysis of Salvage Surgery for Local Progression of Brain Metastasis Previously Treated With Stereotactic Irradiation: Diagnostic Contribution, Functional Outcome, and Prognostic Factors // *BMC Cancer.* 2020. Vol. 20, No. 1. P. 331. doi: 10.1186/s12885-020-06800-w.

Сведения об авторах:

Корзнев Даниил Аркадьевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а; e-mail: dr.korzenev@mail.ru; ORCID 0009–0005–0550–4317.

Алиев Гамзат Барилмагомедович — заведующий нейрохирургическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а; e-mail: dr.korzenev@mail.ru; e-mail: magomedamb2@bk.ru; ORCID 0009–0007–4127–4939.

Information about the authors:

Daniil A. Korzenev — neurosurgeon of the Neurosurgical Department of the N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; e-mail: dr.korzenev@mail.ru; ORCID 0009–0005–0550–4317.

Gamzat B. Aliev — head of the Neurosurgical Department of the N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; e-mail: magomedamb2@bk.ru; ORCID 0009–0007–4127–4939.

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

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

Согласие пациента. Пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 02.06.2024 г.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

И. М. Иткин — кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическое) № 11 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Метастатическое поражение головного мозга не только наиболее распространенный тип внутричерепных опухолевых образований, но и, к сожалению, нередкое осложнение течения онкологического процесса.

Своевременное выявление и лечение метастатического поражения центральной нервной системы при солидных опухолях, несмотря на плохой прогноз, позволяют в рамках мультидисциплинарного подхода с использованием современных хирургических и радиотерапевтических методов лечения, значительно улучшить показатели выживаемости и повысить качество жизни этой группы пациентов.

В представленном обзоре особое внимание уделено хирургическим проблемам, нюансам и факторам, влияющим на принятие решений в пользу резекционных вмешательств при солитарных и множественных метастазах в головной мозг. Рассмотрены влияние хирургической техники и выбор пациента для хирургического вмешательства.

Данная статья весьма актуальна, так как представляет нашему вниманию взгляд нейрохирурга на проблему лечения метастатического поражения головного мозга.



Городской клинический
онкологический диспансер



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 616.24-002.5+615.23

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-63-68>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ

*А.А.Благова**, *К.Е.Наталенко*

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

Аннотация

Герминогенные опухоли являются редкими злокачественными новообразованиями. Внегонадная локализация составляет около 10% от всех герминогенных опухолей, из них до 3% — медиастинальные. Низкая частота встречаемости, неспецифическая клиническая картина затрудняют первичную диагностику, приводят к несвоевременной постановке диагноза и началу специфического лечения. Огромную роль в выявлении таких опухолей и маршрутизации пациентов играет первичное звено. На амбулаторном этапе пациент должен быть обследован и направлен в профильное учреждение для специализированного лечения в кратчайшие сроки. С целью дифференциальной диагностики на начальных этапах между медиастинальными герминогенными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями, саркомами средостения, тимоматами и др. необходим контроль онкомаркеров: альфафетопротеина (далее АФП), бета-хорионического гонадотропина человека (далее бета-ХГЧ), лактатдегидрогеназы (далее ЛДГ). При высоком уровне данных показателей, при дефиците времени допустимо начало специализированного противоопухолевого лечения без данных гистологического заключения. В настоящее время также не стоит забывать о роли новой коронавирусной инфекции, которая затрудняет дифференциальную диагностику на начальных этапах. В данной статье представлен клинический случай позднего выявления герминогенной опухоли, попытки проведения системной терапии на фоне осложненного течения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная медиастинальная герминогенная опухоль, несеминома, эмбриональный рак

* Для корреспонденции: *Благова Арина Андреевна, e-mail: arinablagova@mail.ru.*

Для цитирования: *Благова А.А., Наталенко К.Е. Клинический случай позднего выявления первичной медиастинальной герминогенной опухоли // Клинический случай в онкологии. 2024. Т. 2, № 2. С. 63–68, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-63-68>.*

© А.А.Благова, К.Е.Наталенко, 2024 г.

A CASE REPORT OF LATE DETECTION OF PRIMARY MEDIASTINUM HERM CELL TUMOR

*Arina A. Blagova**, *Kirill E. Natalenko*

City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

Annotation

Germ cell tumors are rare malignant neoplasms. Extragonal localization accounts for about 10% of all germ cell tumors, with up to 3% being mediastinal. The low incidence, along with a nonspecific clinical presentation, complicates initial diagnosis and leads to delays in diagnosis and the initiation of specific treatment. Primary care plays a crucial role in detecting such tumors and in patient routing. At the outpatient stage, the patient should be examined and referred to a specialized facility for specific treatment as quickly as possible. For differential diagnosis at the initial stages between mediastinal germ cell tumors and lymphoproliferative diseases, mediastinal sarcomas, thymomas, and others, monitoring tumor markers is necessary: alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (beta-HCG), and lactate dehydrogenase (LDH). When these markers are elevated and time is critical, it is permissible to start specialized antitumor treatment without histological confirmation.

Currently, it is also important to consider the role of the new coronavirus infection, which complicates differential diagnosis at the initial stages. This article presents a clinical case of late detection of a germ cell tumor and attempts to conduct systemic therapy in the context of the disease's complicated progression.

KEYWORDS: primary mediastinum herm cell tumor, non-seminomatous germ-cell tumors, embryonal carcinoma

* For correspondence: *Blagova Arina Andreevna, e-mail: arinablagova@mail.ru.*

For citation: Blagova A.A., Natalenko K.E. A case report of late detection of primary mediastinum germ cell tumor // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 63–68, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-63-68>.

ВВЕДЕНИЕ

Герминогенные опухоли относятся к редким злокачественным новообразованиям. Они составляют 1–2% всех случаев злокачественных опухолей у мужчин по данным разных стран [1]. На долю первичных медиастинальных герминогенных опухолей приходится 1–3% всех герминогенных опухолей и 15% случаев новообразований переднего средостения у взрослых. В 60–70% случаев они представлены несеминомными герминогенными опухолями, а в 30–40% случаев — семиномами [2, 5]. Эпидемиологические данные о герминогенных опухолях внегонадной локализации в Российской Федерации (РФ) отсутствуют, что может быть связано с тем, что герминогенные опухоли по МКБ-10 классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения: например, герминогенная опухоль переднего средостения будет иметь код С38.1, а герминогенная опухоль неопустившегося яичка — код С62.0 [3].

Патогенез развития первичной медиастинальной герминогенной опухоли (ПМГО) неясен. Считается, что они возникают из первичных половых клеток, которые остаются в средостении во время эмбрионального развития. Первичные половые клетки развиваются в желточном мешке и мигрируют в гребень гонад, где находят свою физиологическую нишу. Некоторые первичные зародышевые клетки могут находить другие ниши (например, в тимусе), где происходит эпигенетическое перепрограммирование. Выжившие первичные зародышевые клетки на разных стадиях эмбриональной дифференцировки могут в конечном итоге развиться в ПМГО I типа (тератомы) либо II типа. В развитии ПМГО наблюдаются те же хромосомные изменения, что и в их аналогах в гонадах, но существуют и различия. Наиболее распространенным молекулярным изменением при ПМГО типа II является увеличение генетического материала на хромосоме 12p, обычно с дублированием ее р-плеча в форме i (12p), которое может быть обнаружено в 80–89%. Также наблюдается увеличение количества хромосом 7, 8, 12p, 21 и X и потерю хромосом 1p, 11, 13 и 18, в основном в дополнение к aberrациям хромосомы 12p. Также отмеча-

ется более высокая распространенность наличия мутации в гене TP53 [4, 9].

Несеминомные опухоли, в свою очередь, могут быть представлены опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой, зрелой или незрелой тератомой и смешанными опухолями с любой комбинацией типов, включая семиному [6]. Также есть данные о предрасположенности к возникновению первичной медиастинальной герминогенной опухоли у пациентов с синдромом Кляйнфельтера [8].

При выполнении гистологического исследования могут возникнуть сложности из-за обширного морфологического спектра ПМГО и широкого спектра дифференциальных диагнозов. Сложность усугубляется тем, что полученный материал может быть единственной жизнеспособной тканью у пациентов с ПМГО, доступной для анализа. Остатки тимуса в небольших биопсиях можно ошибочно принять за эпителиальные новообразования [4].

Как правило, начальные симптомы связаны с увеличением полости средостения и выпячиванием в окружающие структуры. Общие клинические симптомы включают боль в груди, кашель, одышку, лихорадку, ночную потливость и потерю массы. Проявления зависят от размера опухоли и ее гистологического подтипа [4, 7].

Несеминомные медиастинальные герминогенные опухоли имеют неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 40–50%. Стандартом лечения является химиотерапия на основе препаратов платины. В качестве 1-й линии терапии рекомендована комбинация блеомицина, этопозида и цисплатина (ВЕР) с последующим хирургическим лечением остаточной опухоли [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 34 лет, в марте 2021 г. отметил появление жалоб на кашель, одышку при обычной физической нагрузке, повышенную утомляемость. Была заподозрена новая коронавирусная инфекция с осложнением. По данным КТ органов грудной клетки от 05.04.2021 г.: Образование переднего средостения с признаками сдавления верхней полой вены, правой легочной артерии, верхней правой легочной вены, бифуркации тра-

хеи, правого главного бронха. Гидроперикард. Малый гидроторакс справа.

07.05.2021 г. в многопрофильном городском учреждении выполнена трансторакальная игловая биопсия образования переднего средостения. Гистологическое заключение (ГИ): капиллярная гемангиоэндотелиома.

18.06.2021 г. выполнена операция: стернотомия, удаление новообразования средостения. ГИ и ИГХ: гистологическая и иммунофенотипическая картина соответствуют тератоме со злокачественным компонентом тип IV (эмбриональная карцинома, ангиосаркома, карцинома, хондросаркома, рабдомиосаркома). T1b (WHO 2015). Пациент выписан под наблюдение онколога, хирурга по месту жительства.

По данным пересмотра операционного материала в специализированном учреждении от 21.07.2021 г. выявлена медиастиналь-

малого таза, не получено. МР-картина множественных очагово-инфильтративных изменений костей таза, бедренных костей, крестца. По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости от 06.08.2021 г.: образования по костальной плевре: на уровне S3 справа 19×15 мм, слева с деструкцией VII ребра 33×24 мм. Солидный очаг в S4 правого легкого 4×4 мм. В S6, S10 правого и S1+2, S4, S6, S10 левого легких в периферических отделах, периваскулярно визуализируются участки «матового стекла» до 13 мм. Зоны деструкции в проекции грудины до 19×14 мм. Селезенка в размерах увеличена до 123×122×83 мм. В селезенке образование 6×5 мм (рис. 1). По данным УЗИ органов мошонки от 11.08.2021 г. патологии не выявлено.

В начале августа 2021 г. пациенту установлен диагноз: Несеминомная медиастинальная

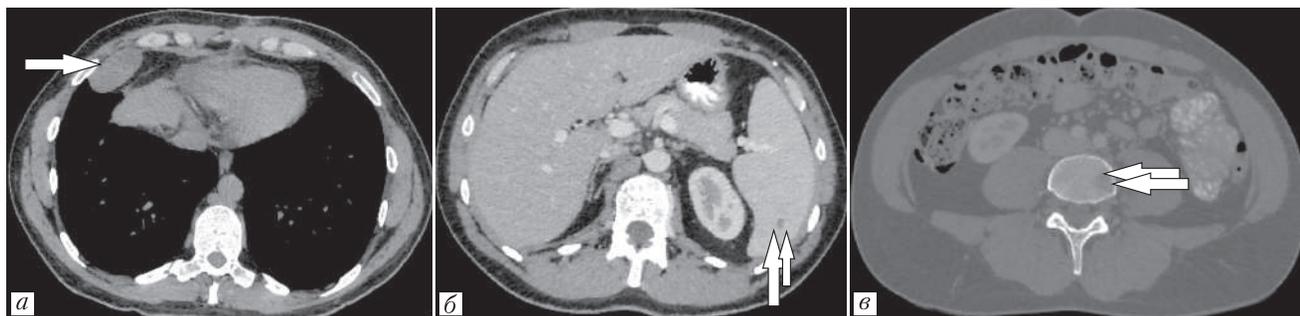


Рис. 1. КТ-визуализация образования костальной плевры справа, селезенки, тела позвонка
Fig. 1. CT imaging of the costal pleura formation on the right

ная герминативная опухоль, состоящая из незрелой нервной ткани, позитивной на GFAP, эмбрионального рака, позитивного на CK-Pan, CD30, SALL4, альфа-фетопротеин, часть желез экспрессирует CK-Pan, негативна на SALL4, элементов ангиосаркомы, позитивной на CD34, ERG, элементов хондросаркомы, позитивной на s100. Ki-67 — 40%, позитивная реакция в опухоли на MSH6, PMS2 (без признаков dMMR/MSI-H), с негативной реакцией на pmoD1, фокально-позитивной реакцией на SMA, десмин.

По результатам пересмотра пациент направлен в Городской клинический онкологический диспансер г. Санкт-Петербурга. Дообследован.

Онкомаркеры от 03.08.2021 г.: АФП — 70400 нг/мл (норма: 0,00–7,00 нг/мл), бета-ХГЧ — 5,6 мМЕ/мл (норма: 0,00–2,00 мМЕ/мл), ЛДГ — 985 ед./л (норма: 62–248 ед./л). По данным МРТ малого таза от 04.08.2021 г.: МР-данных, свидетельствующих о патологических изменениях органов

герминогенная опухоль cTxNxM1a S3 IIIc st. IGCCCG неблагоприятный прогноз. Удаление образования переднего средостения от 18.06.2021 г. Прогрессирование заболевания от 08.2021 г. (плевра, кости).

Пациент госпитализирован в отделение противоопухолевой терапии для начала системной терапии в состоянии средней степени тяжести, ECOG 2, с жалобами на выраженную слабость, умеренные боли в поясничном и шейном отделе позвоночника, нижних конечностях, слабо купируемые НПВП. При поступлении выявлена тромбоцитопения 4 ст. (18×10^9 /л от 13.08.2021 г.) по данным клинического анализа крови, что является абсолютным противопоказанием к началу системной противоопухолевой терапии. При дальнейшем контроле анализов крови тромбоцитопения лишь усугублялась (6×10^9 /л от 16.08.2021 г.). Было заподозрено поражение костного мозга как основное заболевание, что встречается крайне редко. Для подтверждения опухолевого поражения костного мозга необходимо

выполнение стеральной пункции. Однако, учитывая тромбоцитопению 4 ст., высокие риски кровотечения, данные КТ, свидетельствующие о наличии очагов деструкции в грудной, от инвазивного вмешательства было принято решение воздержаться.

В условиях стационара проведен консилиум, решением которого было выполнить попытку проведения 1-го цикла 1-й линии системной терапии по схеме ВЕР в модифицированном режиме по жизненным показаниям на фоне трансфузии тромбоцитарной взвеси.

С 16.08.2021 г. начат 1-й цикл 1-й линии по схеме ВЕР, результатам которого было снижение уровня онкомаркеров (перед 2-м циклом: АФП — 5459 нг/мл, бета-ХГЧ — 0,63 мМЕ/мл, ЛДГ — 349 ед./л), восстано-

Также отмечен рост уровня АФП до 2854 нг/мл (норма: 0,00–7,00 нг/мл) (табл. 2).

С 21.12.2021 г. начат 1-й цикл 2-й линии системной терапии по схеме ТР. На фоне терапии отмечено снижение уровня онкомаркеров (табл. 3).

После 3 циклов 2-й линии терапии отмечен рост уровня АФП до 340,60 нг/мл.

Учитывая рост уровня онкомаркеров, отрицательную динамику по данным КТ, состояние было расценено как прогрессирование заболевания. Решено предпринять попытку «терапии спасения» — 3 линии системной терапии по схеме ТГО. После 1 цикла 3-й линии системной терапии наблюдались осложнения лечения в виде панцитопении (нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 4 ст., анемия 3 ст.). В динамике отмечены повыше-

Динамика уровня тромбоцитов на фоне 1-го цикла паллиативной химиотерапии (ПХТ) Таблица 1

Dynamics of Platelet Levels During the 1st Cycle of Chemotherapy Table 1

13.08.2021	16.08.2021	20.08.2021	26.08.2021	30.01.2021	06.09.2021	15.09.2021
18×10 ⁹ /л	6×10 ⁹ /л	22×10 ⁹ /л	27×10 ⁹ /л	28×10 ⁹ /л	8×10 ⁹ /л	137×10 ⁹ /л

ние уровня тромбоцитов (137×10⁹/л от 15.09.2021 г.), улучшение общего состояния (табл. 1). В связи с этим было принято решение о продолжении 1-й линии системной терапии по схеме ВЕР в полных дозах.

В период госпитализации в связи с тромбоцитопенией 4 ст. было выполнено 15 трансфузий тромбоцитарной массы.

С 16.08.2021 по 01.11.2021 г. проведено 4 цикла 1-й линии системной терапии по схеме ВЕР. По данным КТ после 4 циклов: справа по костальной плевре отмечается рост образований, на уровне S3 — 17×10 мм, на уровне средней доли 77×31 мм (ранее 33×34 мм); в VII сегменте печени отмечается появление очагового образования до 18×15 мм; селезенка увеличена до 151×54×92 мм, отмечаемое очаговое образование увеличилось до 11×6 мм (ранее 6 мм), а также появились новые очаги аналогичного характера, диаметром до 3 мм (№ 4); в костях зон сканирования сохраняются множественные очаги остеолитической деструкции с наличием мягкотканых компонентов, в том числе в теле позвонка Th₁₂ до 11×9 мм; наблюдается патологический компрессионно-оскольчатый перелом позвонка L_{IV} со смещением задних структур в просвет позвоночного канала на 4 мм (рис. 2).

ние АФП до 927,70 нг/мл, прогрессивное ухудшение общего состояния пациента, нарастание болевого синдрома, в связи с чем от дальнейшего проведения системной терапии было принято решение отказаться. Пациенту рекомендована симптоматическая терапия в условиях центра паллиативной помощи.

Смерть пациента наступила в апреле 2022 г. на фоне прогрессирования заболевания.

Общая выживаемость пациента на фоне трех линий терапии составила 9 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герминогенные опухоли, несмотря на относительную редкость возникновения, являются значимой проблемой современной онкологии. Высокая общая выживаемость у данной когорты пациентов достигается за счет своевременного выявления и быстрого начала лечения заболевания. Несеминомные медиастинальные герминогенные опухоли априори находятся в группе неблагоприятного прогноза. Они отличаются более агрессивным течением, хуже поддаются терапии, сопряжены с более высокими рисками возникновения осложнений как самого заболевания, так и лечения. В данном клиническом случае не были соблюдены сроки диагности-

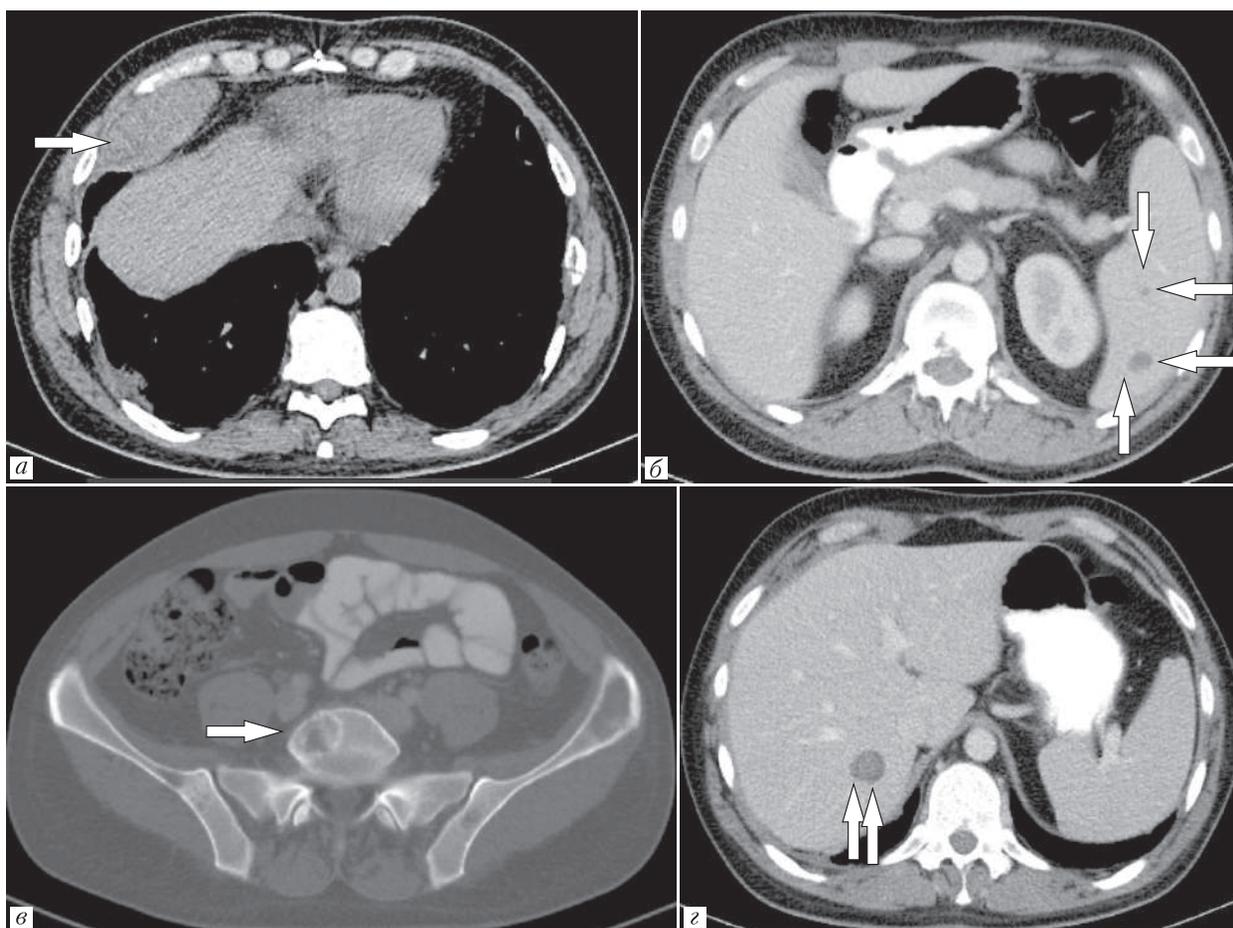


Рис. 2. КТ-визуализация образований костальной плевры справа, селезенки, тела позвонка, печени
Fig. 2. CT imaging of the costal pleura formations on the right, spleen, vertebral body, liver

Динамика уровня онкомаркеров на фоне 1-й линии системной терапии

Таблица 2

Dynamics of Tumor Marker Levels During the 1st Line of Systemic Therapy

Table 2

Онкомаркер	03.08.21	02.09.21	15.09.21	30.10.21	24.11.21	20.12.21
Альфа-фетопротеин, нг/мл	70 400,0	45 170,0	5459,0	46,53	28,63	2854,0
Хорионический гонадотропин человека, мМЕ/мл	5,6	2,75	0,63	0,17	Менее 2,0	0,19
Лактатдегидрогеназа, ед./л	985	876	349	188	190	153

Динамика уровня онкомаркеров на фоне 2-й линии системной терапии

Таблица 3

Dynamics of Tumor Marker Levels During the 2nd Line of Systemic Therapy

Table 3

Онкомаркер	20.12.21	11.01.22	03.02.22	15.03.22
Альфа-фетопротеин, нг/мл	2854,0	423,7	27,06	340,60
Хорионический гонадотропин человека, мМЕ/мл	0,19	0,21	0,43	0,54
Лактатдегидрогеназа, ед./л	153	136	157	197

ки и лечения на амбулаторном этапе, не оценены своевременно онкомаркеры, не был выполнен пересмотр операционного материала в специализированном онкологическом учреждении до выполнения хирургического вмешательства, сама операция выпол-

нена не по показаниям. В итоге время от начала проявлений заболевания до начала лечения составило 6 месяцев, а общая выживаемость — 9 месяцев.

Все это говорит о том, как важно соблюдать сроки при диагностике и маршрутизации

пациентов на амбулаторном этапе для своевременного получения специализированной медицинской помощи. Особенно это касается случаев потенциально излечимых опухолей.

Также очень важно заниматься повышением уровня знаний и квалификации врачей первичного звена, диагностики, направленных на выявление таких заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Manecksha R.P., Fitzpatrick J.M. Epidemiology of Epidemology of testicular cancer // *BJU International*. 2009. Nov; Vol. 104. P. 1329–1333. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08854.x. PMID: 19840008.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2020 // *European Journal of Cancer*. 2021. Nov; Vol. 157. P. 308–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>.
3. Garner M.J., Turner M.C., Ghadirian P. et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview // *International Journal of Cancer*. 2005. Sep; Vol. 116, P. 331–339. <https://doi.org/10.1002/ijc.21032>.
4. Fichtner A., Marx A., Ströbel Ph., Bremmer F. Primary germ cell tumours of the mediastinum: A review with emphasis on diagnostic challenges // *Histopathology*. 23 November 2023. <https://doi.org/10.1111/his.15090>.
5. Marandino L., Vogl U.M. Mediastinal germ cell tumours: where we are and where we are going – a narrative review // *Mediastinum*. 2022. March; Vol. 6. DOI: 10.21037/med-21-33. PMID: PMC8841536.
6. El-Zaatari Z.M., Ro J.Y. Mediastinal Germ Cell Tumors: A Review and Update on Pathologic, Clinical, and Molecular Features // *Advances in Anatomic Pathology*. 2021. Vol. 28 (5). P. 335–350. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000304.
7. Kang J., Mashaal H., Anjum F. Mediastinal Germ Cell Tumors // *StatPearls Publishing*. 2024. Jan.
8. Bonouvrie K., van der Werff Ten Bosch J., van den Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature // *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2020. Article number: 18 (2020). PMID: 33005196 PMID: PMC7526209 DOI: 10.1186/s13633-020-00088-0.
9. Ozgun G., Nichols C., Kollmannsberger C., Nappi L. Genomic features of mediastinal germ cell tumors: a narrative review // *Mediastinum*. 2022. Vol. 6 (Dec. 25). PMID: 36582975 PMID: PMC9792832. DOI: 10.21037/med-22-4.

Сведения об авторах:

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

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

Information about the authors:

Blagova Arina Andreevna – 31.08.57, an oncologist at the Oncology Chemotherapy Department (Antitumor Drug Therapy) No. 11 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56;

Natalenko Kirill Evgenevich – 31.08.57, an oncologist at the Oncology Chemotherapy Department (Antitumor Drug Therapy) No. 11 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56.

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: 27.05.2024 г.

ЭПОСТИМ®

Эпозтин бета

Препарат первого выбора
для достижения целевого уровня
гемоглобина в онкологии

10 000 МЕ - гибкое дозирование
препарата в зависимости от массы
тела и показателей Hb^{1,3,4}

Выпускается в виде готовых
преднаполненных шприцев
или в ампулах²

- 1 - 3 раза в неделю для оптимального
контроля за уровнем Hb и снижения
риска НЯ^{3,4}
- Вводится подкожно или внутривенно¹
- Фармакоэкономически выгоден³
- Полный цикл производства в РФ²



РЕКЛАМА

ЛСР-002490/07 от 28.08.2007

ФАРМАПАРК

Произведено по заказу: ООО «ФАРМАПАРК»
117246, г. Москва, Научный пр-д, д. 8, стр. 1
Тел.: +7 (495) 411-85-94, Факс: +7 (495) 644-37-97
info@pharmapark.ru, www.pharmapark.ru
Производитель: ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

 **АКСЕЛЬФАРМ**

Адрес 117418, г Москва, вн.тер.г, муниц. окр.Черемушки,
ул. Цюруп ы.д, 28, пом. 1/2, ком. 9А
Тел./Факс: +7(495) 601-91-35
E-mail: info@axelpharm.ru
htt p& //www.o ncot arget. pro/

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
2. Государственный реестр лекарственных средств на 6.06.2024
3. «Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов», Медицинский совет, 2021(20), 174-182
4. «Роль эритропоэтинов в лечении онкологических больных», Медицинский совет., 2018, №10

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА**

УДК 618.11-006.2.04

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-70-74>

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹В.А. Загоруйко*, ¹Г.М. Телетаева, ¹А.И. Семенова, ^{1,2}Т.Ю. Семиглазова¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Герминогенные опухоли (ГО) являются группой редких злокачественных новообразований. В основном группу больных с данной патологией составляют молодые пациенты в возрасте от 25 до 35 лет. Вследствие редкости заболевания и молодого возраста пациентов часто могут возникать трудности в диагностике и лечении данной злокачественной опухоли. На примере описанного клинического случая больного семинозной ГО представлены наиболее частые проблемы, с которыми могут столкнуться специалисты при лечении данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семинозные герминогенные опухоли, специализированный центр

* Для корреспонденции: Загоруйко Валентина Андреевна, e-mail: zagoruikoval@gmail.com.

Для цитирования: Загоруйко В.А., Телетаева Г.М., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю. Трудности в диагностике и лечении герминогенных опухолей на примере клинического случая // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 70–74, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-70-74>.

© Загоруйко В.А., Телетаева Г.М., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю., 2024 г.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GERM CELL TUMORS BASED ON A CLINICAL CASE

¹Valentina A. Zagoruiko*, ¹Gulfiya M. Teletayeva, ¹Anna I. Semenova, ^{1,2}Tatiana Yu. Semiglazova¹N. N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Annotation

Germ cell tumors (GCT) are a group of rare malignant neoplasms. At the same time, the group of patients with this pathology is mainly young people aged 25–35 years. Taking into account the rarity of the disease and the young age of patients, there may often be difficulties in diagnostics and treatment of this malignant tumor. On the example of the described clinical case of a patient with seminomatous GCT the most frequent problems that specialists may encounter in the treatment of this pathology are presented.

KEYWORDS: seminomatous germ cell tumors, specialized center

* For correspondence: Zagoruiko Valentina Andreevna, e-mail: zagoruikoval@gmail.com.

For citation: Zagoruiko V.A., Teletayeva G.M., Semenova A.I., Semiglazova T.Yu. Difficulties in the diagnosis and treatment of germ cell tumors based on a clinical case // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 70–74, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-70-74>.

ВВЕДЕНИЕ

Герминогенные опухоли (ГО) являются редкой онкологической патологией, составляя менее 1% от злокачественных новообразований у взрослых. Наиболее часто данные опухоли встречаются у молодых мужчин в возрасте 25–35 лет [1]. Ранняя диагностика

и лечение локализованных форм ГО приводят к излечению больных после проведения орхфуникулэктомии [2]. При этом при распространенных формах ГО показатели выживаемости могут варьироваться от 50 до 90% в зависимости от группы прогноза [3]. С увеличением стадии опухолевого процесса

интенсифицируется и терапия, включающая проведение химиотерапии и/или обширного хирургического лечения в виде забрюшинной лимфаденэктомии.

Задержка времени диагностики является одной из основных проблем при данной патологии и определяется как период от появления симптомов заболевания до установления окончательного клинического диагноза [4]. По данным литературы отмечено, что задержка времени диагностики ассоциируется с выявлением заболевания на более распространенных стадиях и приводит к снижению показателей выживаемости [5, 6].

Результаты одного из таких исследований были опубликованы в 2007 г. Nuughe и соавт. Данные о 542 пациентах с диагнозом ГО были включены в исследование. Средняя продолжительность задержки диагностического этапа при семиномных ГО была меньше ($4,9 \pm 6,1$ мес), чем при несееминомных ($2,8 \pm 4,0$ мес). С увеличением времени диагностики отмечено возрастание стадии опухолевого процесса для всех больных ($p=0,014$). Отмечено влияние времени задержки диагностики ГО на показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) для пациентов с несееминомными ГО ($p=0,001$). Для семиномных ГО не выявлено влияния на показатели ОВ [4].

Недавнее исследование, проведенное в 2021 г. на американской популяции больных, подтвердило негативное влияние увеличения времени задержки диагностики ГО на возрастание стадии заболевания [7].

Одной из проблем в диагностике семиномных ГО является отсутствие повышения специфических сывороточных маркеров. Лишь в 30–40% случаев может наблюдаться повышение уровня ЛДГ, которое не является специфичным только для ГО [8]. В связи с данной особенностью могут возникать трудности при дифференциальной диагностике с другими злокачественными новообразованиями, например, лимфопролиферативными заболеваниями.

Также одной из нерешенных проблем при лечении данной патологии является развитие химиорезистентности, в связи с чем ведется активный поиск предикторов ответа на терапию [9]. В настоящий момент ни один из исследуемых факторов не введен в рутинную клиническую практику.

На примере данного клинического случая можно выделить основные трудности при лечении ГО, с которыми могут столкнуться клинические онкологи.

Описание клинического случая

Пациент, мужчина, 1968 года рождения (на момент постановки диагноза 55 лет). В сентябре 2022 г. появились боли в эпигастральной области, связанные с приемом пищи и физической нагрузкой. Обратился к терапевту через месяц от появления симптомов. Был госпитализирован по месту жительства в многопрофильную больницу в ноябре 2022 г. для дообследования. По результатам УЗИ брюшной полости выявлено гипоэхогенное образование в забрюшинном пространстве размерами 120×80 мм, увеличенные параортальные лимфатические узлы размерами до 15×20 мм.

Далее пациент был направлен в онкологический диспансер по месту жительства. Консилиумом врачей от ноября 2022 г. принято решение о выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием и дальнейшее решение о выполнении хирургического лечения по результатам обследования. В декабре 2022 г. после выполнения биопсии новообразования почки был направлен телемедицинский запрос в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» для определения дальнейшей тактики обследования и лечения.

Был выполнен пересмотр КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от декабря 2022 г.: в забрюшинном пространстве справа определяется опухоль размерами $120 \times 77 \times 122$ мм, вероятно, исходящая из паренхимы правой почки, которая распространяется на нижнюю полую вену, с формированием опухолевого тромба от уровня почечных до общих подвздошных вен (далее наружные и внутренние подвздошные вены вне зоны сканирования). Опухоль полукругло циркулярно охватывает аорту, дистальный отдел левой почечной вены (вероятна инвазия), распространяется на ножку диафрагмы, поясничную мышцу, задний листок париетальной брюшины, нельзя исключить инвазию в стенку двенадцатиперстной кишки.

По данным пересмотра гистологических блоков в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова»: фиброзная ткань с комплексами низкодифференцированной карциномы солидного строения. Рекомендовано выполнение дополнительного иммуногистохимического исследования.

В январе 2023 г. гистологический материал повторно отправлен на пересмотр в ФГБУ

«НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова». Результат исследования: столбики фиброзной стромы с полями герминогенной опухоли, представленной семиномой.

После получения результатов гистологического исследования пациенту было рекомендовано выполнение дообследования и очная консультация в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова». Выполнено УЗИ органов мошонки в январе 2023 г., по результатам которого описано образование правого яичка 32×19 мм. Уровень онкомаркеров от января 2023 г.: ЛДГ — 1704 ед./л, АФП — 0,4 МЕ/мл, β-ХГЧ — 0 мМЕ/мл.

Далее пациент обратился на очную консультацию в КДО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова». На основании клиникo-морфологической картины установлен диагноз: герминогенная семинозная опухоль правого яичка сTxN3M0S2, ПИВ ст. Группа благоприятного прогноза. Пациент госпитализирован в состоянии средней степени тяжести: ECOG3, жалобы на сильные боли в эпигастральной области, иррадиирующие в поясничную область, тошноту, отсутствие аппетита, снижение массы тела на 20 кг за последний месяц, одышку при подъеме на 2-й этаж, слабость. С учетом общего состояния, проведение орхфуникулэктомии на первом этапе нецелесообразно, рекомендовано проведение вводного цикла ПХТ по схеме «EP» по жизненным показаниям. Повторно выполнено УЗИ мошонки: образование правого яичка (31×17×40 мм), злокачественной природы.

С февраля 2023 г. начата системная лекарственная терапия, проведен вводный цикл химиотерапии по схеме «EP». Далее проведено еще два цикла химиотерапии по схеме «EP» в полных дозах. Уровень онкомаркеров от марта 2023 г.: ЛДГ — 424 ед./л, АФП — 3,76 МЕ/мл, β-ХГЧ — 1,0 мМЕ/мл.

Последующее контрольное обследование в виде КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием в марте 2023 г.: в динамике отмечается уменьшение размеров конгломерата забрюшинных лимфатических узлов (107×66×130 мм, ранее 123×78×137 мм), уменьшение объема тромбов в сосудах. С апреля по май 2023 г. проведены 3-й и 4-й циклы химиотерапии по схеме «EP». Уровень онкомаркеров от мая 2023 г.: ЛДГ — 359 ед./л, АФП — 0,6 МЕ/мл, β-ХГЧ — 1,2 мМЕ/мл.

По данным повторной КТ отмечено дальнейшее уменьшение конгломерата брюшной

полости (97×55×121 мм, ранее 107×66×130 мм). Уровень опухолевых маркеров полностью нормализовался к завершению 4-го цикла химиотерапии.



Рис. 1. КТ органов брюшной полости с контрастированием до начала специализированного лечения

Fig. 1. CT scan of the abdominal organs with contrast before the start of specialized treatment

С учетом гистологического типа опухоли и наличия остаточной опухоли более 3 см, пациенту было рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ через 8 недель после завершения химиотерапии. По результатам исследования от июня 2023 г. отмечено накопление РФП в забрюшинных лимфатических узлах (размеры образования 66×68×87 мм, SUV 9,9).

С учетом наличия накопления РФП в забрюшинных лимфатических узлах был проведен онкологический консилиум, по результатам которого принято решение о проведении хирургического этапа лечения в виде забрюшинной лимфаденэктомии.

Перед планированием хирургического лечения пациент повторно выполнил КТ трех зон, был отмечен рост конгломерата забрюшинных узлов (102×70×121 мм). Также выявлен рост уровня β-ХГЧ до 168 мМЕ/мл.

В августе 2023 г. проведен повторный онкологический консилиум, принято решение о выполнении орхфуникулэктомии справа и дальнейшем проведении химиотерапии второй линии по схеме «TIP». В августе 2023 г. выполнена орхфуникулэктомия справа. По результатам гистологического заключения зарегистрирован полный патоморфоз опухоли, опухолевых клеток не обнаружено. В сентябре 2023 г. выполнено

введение препаратов в рамках 1-го цикла химиотерапии по схеме «TIP». Осложнения лечения: почечная недостаточность 2–3 ст. (креатинин 500 ммоль/л), нейтропения 4 ст., фебрильная нейтропения 3 ст., токсический колит 1 ст., двусторонняя полисегментарная пневмония. Проведен весь объем корректирующей терапии. Инфекционные и гематологические осложнения купированы, сохранялась почечная недостаточность 4 стадии.

Учитывая развитие жизнеугрожающих осложнений, принято решение о выполнении повторного ПЭТ/КТ с 18-ФДГ для определения дальнейшей тактики лечения. Онкомаркеры от октября 2023 г.: АФП — 9,76 МЕ/мл, ХГЧ — 12,1 мМЕ/мл, ЛДГ — 294 ЕД/л. ПЭТ-КТ от октября 2023 г.: метаболически активный конгломерат забрюшинных лимфатических узлов с уменьшением его размеров в динамике (размеры образования 65×53×106 мм, ранее 85×54×120 мм, SUV 4,56, ранее 9,9) (рис. 2).

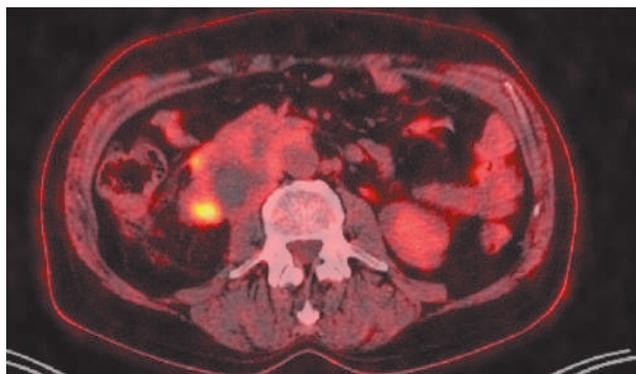


Рис. 2. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ после проведения химиотерапии второй линии
Fig. 2. Whole body PET/CT with 18-FDG after second-line chemotherapy

По результатам повторного обсуждения в рамках мультидисциплинарной комиссии принято решение о выполнении хирургии

спасения, продолжение химиотерапии противопоказано в связи с почечной недостаточностью. Пациент госпитализирован в отделение онкоурологии, где в ноябре 2023 г. выполнена лапаротомия, забрюшинная лимфаденэктомия, циркулярная резекция нижней полой вены, нефрадреналэктомия справа. По результатам гистологического заключения: метастазы на 100% представлены семиномой, жизнеспособная опухоль 45%, участки некроза и фиброза 55%.

Принимая во внимание анамнез заболевания, гистологический тип опухоли, осложнения от проведенной химиотерапии, консилиумом принято решение о динамическом наблюдении.

Смерть больного наступила в январе 2024 г. вследствие прогрессирования опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герминогенные опухоли, несмотря на редкость, являются наиболее частой группой злокачественных заболеваний среди молодых мужчин. Как правило, данная патология развивается в возрасте от 25 до 35 лет, однако ГО могут развиваться и в более позднем возрасте. Представленный клинический случай демонстрирует сложности в диагностике ГО, особенно семинозного гистологического подтипа. Возможно, в более позднем возрасте ГО протекают более агрессивно, а также поздняя диагностика и начало лечения ухудшают прогноз заболевания. Учитывая недостаточный эффект первой линии химиотерапии, можно сделать предположение о наличии первичной химиорефрактерности в рассмотренном клиническом случае. Принимая во внимание вышеописанные факторы, лечение данной патологии рекомендуется проводить в специализированном онкологическом учреждении, имеющем опыт в лечении ГО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K. et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update // *Eur. Urol.* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 2]. Vol. 68, No. 6. P. 1054–1068. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297604/>
2. Ehrlich Y., Margel D., Lubin M.A., Baniel J. Advances in the treatment of testicular cancer // *Transl. Androl. Urol.* 2015. Vol. 4, No. 3. P. 381–390.
3. Dong W., Gang W., Liu M., Zhang H. Analysis of the prognosis of patients with testicular seminoma // *Oncol. Lett.* [Internet]. 2016. Feb. 1 [cited 2024 May 22]. Vol. 11, No. 2. P. 1361–1366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893743>.
4. Huyghe E., Muller A., Miesusset R., Bujan L., Bachaud J.M., Chevreau C. et al. Impact of Diagnostic Delay in Testis Cancer: Results of a Large Population-Based Study {A figure is presented} // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52, No. 6. P. 1710–1716.
5. Bosl G.J., Vogelzang N.J., Goldman A., Fraley E.E., Lange P.H., Levitt S.H.K.B. Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer // *Lancet.* 1981. Vol. 31, No. 2 (8253). P. 970–973.

6. Kobayashi K., Saito T., Kitamura Y., Nobushita T., Kawasaki T., Hara N. et al. Effect of the time from the presentation of symptoms to medical consultation on primary tumor size and survival in patients with testicular cancer: Shift in the last 2 decades // *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2014. Jan 1; Vol. 32, No. 1. P. 43. e17–43.e22.
7. Badia R.R., Chertack N., Meng X., Howard J., Singla N., Margulis V. et al. Predictive factors of diagnostic delay and effect on treatment patterns in testicular germ cell tumor patients // *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* [Internet]. 2022. Vol. 40, No. 5. P. 201. e1–201.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.02.019>.
8. Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K. et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update // *Eur. Urol.* [Internet]. 2011 Aug. [cited 2024 Apr 18]. Vol. 60, No. 2. P. 304–319. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632173>.
9. Oing C., Seidel C., Bokemeyer C. Therapeutic approaches for refractory germ cell cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* [Internet]. 2018. Apr. 3 [cited 2023 Mar 20]. Vol. 18, No. 4. P. 389–397. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516750>.

Сведения об авторах:

Загоруйко Валентина Андреевна — врач-онколог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID 0000–0001–7508–8383;

Телетаева Гульфия Мидхатовна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; ORCID 0000–0001–9365–8554;

Семенова Анна Игоревна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; ORCID 0000–0003–4538–8646;

Семиглазова Татьяна Юрьевна — профессор, доктор медицинских наук, заведующий научным отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог клинко-диагностического отделения, профессор отделения аспирантуры и ординатуры федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; профессор кафедры онкологии 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; ORCID 0000–0002–4305–6691.

Information about the authors:

Zagoruiiko Valentina Andreevna — medical oncologist N.N.Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation; 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny settlement, 68, Leningradskaya str. ORCID 0000–0001–7508–8383;

Teletaeva Gulfiya Midkhatovna — Cand. Sci. (Med.), oncologist of the department of antitumor drug therapy, employee of the scientific department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation N.N.Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny settlement, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID 0000–0001–9365–8554;

Semenova Anna Igorevna — Cand. Sci. (Med.), researcher of the scientific department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation, oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy N.N.Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny settlement, 68 Leningradskaya str. ORCID 0000–0003–4538–8646;

Semiglazova Tatyana Yurievna — Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the scientific department, leading researcher of the scientific department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation, oncologist of the clinical and diagnostic department, Professor of the department of postgraduate studies and residency of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny settlement, 68 Leningradskaya str. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 45, Prosveshcheniya Ave, St. Petersburg, 194291. ORCID 0000–0002–4305–6691.

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).

Autors' 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: 20.06.2024 г.



ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

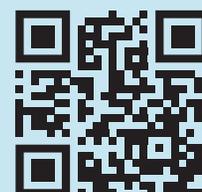
Основана в г. Ленинграде в 1955 году

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»

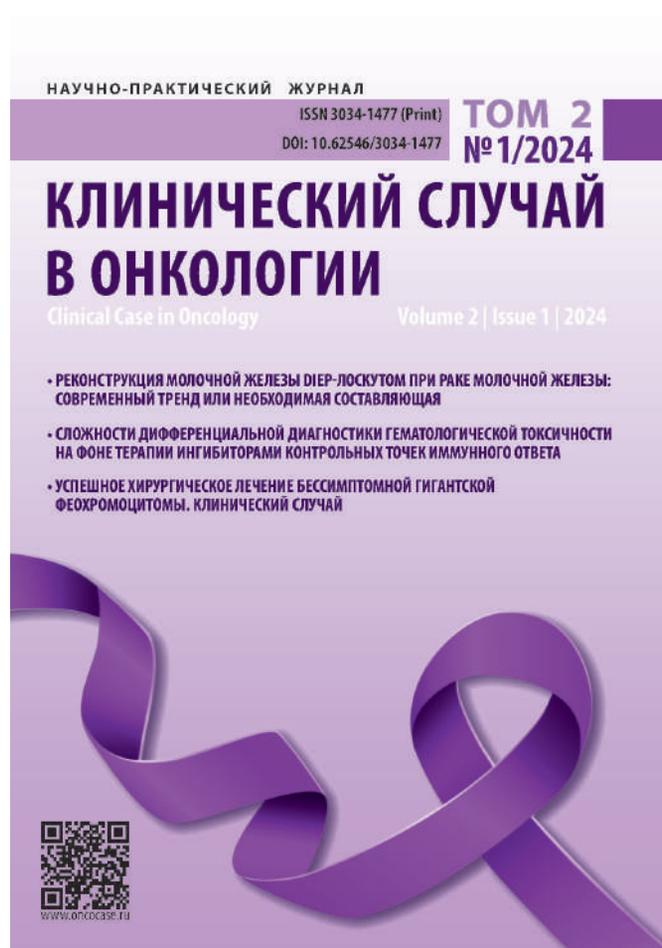
Контакты

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



oncoscience.ru

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



www.oncocase.ru

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

Краткая информация по препарату Йонделис® (Трабектедин)*

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

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

Состав. Каждый флакон содержит: активное вещество: трабектедин 1 мг. Вспомогательные вещества: сахараза (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 антрациклинам и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у больных липосаркомой и лейомиосаркомой. Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. При раке яичников Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; активная серьезная или неконтролируемая инфекция; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня креатин-фосфокиназы, при угнетении функции костного мозга. **Способ применения и дозы.** Для терапии *распространенных сарком мягких тканей* рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг/м² площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели. Для терапии *рецидивирующего рака яичников* Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального 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; паллоно-пододверный синдром**, артралгия, боль в спине, слабость, лихорадка, отек, воспаление слизистой**, 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 Онкологджи ГмбХ (Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия). **Вторичная упаковка и выпускающий контроль:** АО «ОРТАТ», Россия 157092, Костромская обл., Суванинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: info@rpharm.ru

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

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

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

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

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

