

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 3034-1477 (Print)

ISSN 3034-4018 (Online)

ТОМ 2
№3/2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Clinical Case in Oncology

Volume 2 | Issue 3 | 2024

Проблемные аспекты оценки предиктивных маркеров при раке желудка по эндоскопическим биоптатам. Обзор литературы

Внеорганный метастатический забрюшинный опухоль правой подвздошной области у 26-летней пациентки. Проблема: неклассифицируемая опухоль

Редкое осложнение, ассоциированное с использованием современных иммуноонкологических препаратов, — поражение почек



www.oncocode.ru

Научно-практический журнал

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

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

Том 2
№ 3 / 2024

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

Задачами журнала являются:

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

Главный редактор

Орлова Рашида Вахидовна

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

Заместитель главного редактора

Иванова Анастасия Константиновна

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

Ответственный секретарь

Ильичева Настасья Андреевна

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

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

Свидетельство ПИ № ФС77-85986 от 26.09.2023 г.

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

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

Издатель: Ассоциация онкологов реальной клинической практики «ОНКОПРАКТИК»

Исполнительный директор: кандидат медицинских наук *Полежаев Дмитрий Александрович*

Почтовый адрес журнала и адрес для корреспонденции:

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

тел.: +7 (921) 741-45-54

www: <http://oncocase.ru>

e-mail: clinicaloncologycase@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

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

Подписано в печать 29.09.24 г. Формат 60×84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Печ. л. 10. Тираж 1000 экз. Бесплатно.

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

Редакционный совет

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Левченко Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Топузов Эльдар Эскендерович — доктор медицинских наук, профессор, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия

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

Зинькевич Максим Вячеславович — кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

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

Королева Ирина Альбертовна — доктор медицинских наук, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Кутукова Светлана Игоревна — доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

Копт Михаил Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Когония Лали Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Криворотко Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Манисас Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Мацко Марина Витальевна — доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

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

Семглазова 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

Слетцов Илья Валерьевич — доктор медицинских наук, Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ Правительства РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

Топузов Руслан 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

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

Щукина Мария Алексеевна — доктор психологических наук, ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Scientific and practical journal

CLINICAL CASE IN ONCOLOGY

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

Vol. 2
No. 3 / 2024

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

The goals of the journal are:

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

Editor in chief

Orlova Rashida Vakhidovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, 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

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

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

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

Editorial Council

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

Editorial Board

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

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ
ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА ПО ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ БИОПТАТАМ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 7
Н. Е. Огурчѐнок, М. Ю. Агапов, Г. А. Раскин

ЭВОЛЮЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЙ..... 19
*Е. Ф. Странадоко, Е. Н. Павлова, А. В. Анисимова,
Д. А. Полежаев, О. И. Федорова*

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ВНЕОРГАННАЯ МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ЗАБРЮШИННАЯ
ОПУХОЛЬ ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ
У 26-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКИ.
ПРОБЛЕМА: НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ ОПУХОЛЬ..... 35
*М. Н. Нечаева, С. М. Молнар, Г. Г. Рахманкулова, А. А. Ружникова,
И. В. Жукова, А. В. Агаева*

ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ..... 53
М. М. Сальникова

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ
ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ,— ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК..... 62
Р. В. Орлова, Н. П. Беляк, Е. А. Мгарь

ИММУНОКОНЪЮГАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ
HER2-ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ 70
М. И. Глузман, И. О. Шарвашидзе

МИОЗИТ С ВКЛЮЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ
ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК
ИММУННОГО ОТВЕТА 79
А. С. Сарматова, Р. В. Орлова, Л. Н. Лебедева, С. В. Тарасенко

CONTENTS

LECTURES AND REVIEWS

PROBLEMATIC ASPECTS OF ASSESSING PREDICTIVE MARKERS
FOR GASTRIC CANCER BASED ON ENDOSCOPIC BIOPSY SAMPLES.
REVIEW 7
N. E. Ogurchenok, M. Yu. Agapov, G. A. Raskin

EVOLUTION OF PHOTODYNAMIC THERAPY APPLICATION
IN THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS 19
E. F. Stranadko, E. N. Pavlova, A. V. Anisimova, D. A. Polezhaev, O. I. Fedorova

CASE REPORTS

EXTRA-ORGAN METASTATIC RETROPERITONEAL TUMOR
OF THE RIGHT ILIAC REGION IN A 26-YEAR-OLD FEMALE PATIENT.
PROBLEM: UNCLASSIFIABLE TUMOR 35
*M. N. Nechaeva, S. M. Molnar, G. G. Rakhmankulova, A. A. Ruzhnikova,
I. V. Zhukova, A. V. Agaeva*

COURSE OF MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA. CLINICAL CASE 53
M. M. Salnikova

A RARE COMPLICATION, ASSOCIATED WITH THE USE OF MODERN
IMMUNOONCOLOGY DRUGS – KIDNEY INJURY 62
R. V. Orlova, N. P. Belyak, E. A. Mgar

NEXT GENERATION ANTIBODY-DRUG CONJUGATES IN THE TREATMENT
OF HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER: LITERATURE REVIEW
AND CLINICAL CASE DEMONSTRATION..... 70
M. I. Gluzman, I. O. Sharvashidze

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-ASSOCIATED I
NCLUSION BODY MYOSITIS. 79
A. S. Sarmatova, R. V. Orlova, L. N. Lebedeva, S. V. Tarasenko

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616.33-006.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-7-17>

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА ПО ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ БИОПТАТАМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Н.Е. Огурченок, ¹М.Ю. Агапов, ^{1,2,3}Г.А. Раскин

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

²ООО «Медицинский институт имени Березина Сергея»;

Россия, 191144, Санкт-Петербург, ул. 6-я Советская, д. 24–26

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

Контакты: Огурченок Нонна Евгеньевна, e-mail: nonnapathologist@yandex.ru

Аннотация

Важным аспектом лечения пациентов с раком желудка (РЖ) является точное определение статуса рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2). HER2-позитивный рак желудка и гастроэзофагеального соединения представляет собой агрессивный молекулярный подтип опухоли, выявляется в 5–20% случаев аденокарциномы данной локализации.

Некоторые проблемы могут возникнуть при неправильном или неточном способе забора биоптатов из опухоли и фиксации биоптата в формалине, что может быть обозначено как один из ключевых факторов, которые влияют на достоверность оценки HER2.

В данной статье рассмотрены следующие аспекты:

- 1) забор биопсийного материала в ходе эндоскопического исследования с учетом локализации;
- 2) алгоритм, по которому происходит маршрутизация материала в учреждении;
- 3) ключевые моменты при анализе сроков фиксации материалов;
- 4) понимание и оценка значения экспрессии HER2 в биоптатах с РЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, эндоскопия, иммуногистохимия, HER2, фиксация, формалин, гетерогенность

Для цитирования: Огурченок Н.Е., Агапов М.Ю., Раскин Г.А. Проблемные аспекты оценки предиктивных маркеров при раке желудка по эндоскопическим биоптатам. Обзор литературы // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 7–17, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-7-17>.

PROBLEMATIC ASPECTS OF ASSESSING PREDICTIVE MARKERS FOR GASTRIC CANCER BASED ON ENDOSCOPIC BIOPSY SAMPLES. REVIEW

¹Nonna E. Ogurchenok, ¹Mikhail Yu. Agapov, ^{1,2,3}Grigory A. Raskin

¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary;

56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia

²Dr. Berezin Medical Institute;

24–26 6th Sovetskaya street, St. Petersburg, 191144, Russia

³St. Petersburg State University;

7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia

Contacts: Ogurchenok Nonna Evgenyevna, e-mail: nonnapathologist@yandex.ru

Annotation

An important aspect of the treatment of patients with gastric cancer (GC) is the accurate determination of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status. HER2-positive cancer of the stomach and gastroesophageal junction

tion is an aggressive molecular subtype of the tumor, detected in 5–20% of cases of adenocarcinoma of this localization.

Some problems may arise from incorrect or inaccurate methods of tumor biopsy and formalin fixation, which can be identified as one of the key factors that affect the reliability of HER2 assessment.

This article will cover the following aspects:

- 1) biopsy of histological tissue during endoscopic examination, taking into account localization;
- 2) the algorithm by which histological tissue is routed in the institution;
- 3) key points when analyzing the timing of fixation of histological tissue;
- 4) understanding and assessing the significance of HER2 expression in GC biopsies.

KEYWORDS: Gastric cancer; endoscopy; immunohistochemistry; HER2; fixation; formalin; heterogeneity

For citation: Ogurchenok N.E., Agapov M.Yu., Raskin G.A. Problematic aspects of assessing predictive markers for gastric cancer based on endoscopic biopsy samples. Review // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 7–17, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-7-17>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует множество анатомических и патоморфологических классификаций РЖ, тем не менее они не имеют достаточной клинической и прогностической ценности [1–3].

Кроме того, РЖ является сложным, гетерогенным и многофакторным заболеванием [4], отчего важно рассматривать его не как единый процесс, а как совокупность взаимосвязанных молекулярных изменений, изучение которых может помочь установить различные терапевтические стратегии и цели [5], для персонализации пациентов [6–8].

В 2013 г. группа Singapore-Duke выделила три типа РЖ [9], а в 2014 г. The Cancer Genome Atlas (TCGA) определила уже четыре молекулярных варианта РЖ: с хромосомной нестабильностью (CIN), микросателлитной нестабильностью (MSI), геномно стабильный (GS) и ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (EBV) [10].

Эта классификация стала прорывным достижением, отражающим биологию опухоли и взаимосвязь с клинико-патологическими данными. Вскоре после этого Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) выделила [11] четыре типа РЖ: мезенхимальный, MSI, микросателлитный стабильный (MSS) TP53+ и микросателлитный стабильный TP53-, которые коррелируют с прогнозом, а также с различными молекулярными и патологическими моделями прогрессирования заболевания [12, 13].

Несмотря на многочисленные обзоры биомаркеров рака желудка [14, 15], на сегодняшний день, к сожалению, только оценка HER2, MMR/MSI и PD-L1 (лиганд программируе-

мой смерти 1) способны предсказать ответ опухоли на лечение [12, 16].

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Как пищеводный (аденокарцинома при пищеводе Барретта), так и желудочный (аденокарцинома кишечного типа) канцерогенез основан на многоступенчатом процессе, в котором главную роль играет длительное воспаление с дальнейшей метаплазией.

В данной ситуации кишечная метаплазия представляет собой «канцерогенное поле», в котором может развиваться неоплазия (интраэпителиальная и инвазивная аденокарцинома) [17, 18].

Имеются всесторонние и исчерпывающие данные анализа статуса HER2 в многоступенчатом процессе канцерогенеза пищевода (цилиндроклеточная метаплазия, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия низкой степени — LGD, интраэпителиальная неоплазия высокой степени — HGD и аденокарцинома) и желудка (антральная кишечная метаплазия, LGD, HGD и аденокарцинома кишечного типа) [19, 20].

В частности, амплификация HER2 наблюдалась в 2 из 25 LGD, 5 из 25 HGD и 7 из 25 случаев аденокарцином пищевода и в 1 из 25 LGD, 4 из 25 HGD и 8 из 25 случаев аденокарцином желудка, в то время как нативная слизистая оболочка пищевода и желудка и метапластические поражения были отрицательными. Прогрессивное увеличение скорости амплификации HER2 от LGD до HGD и аденокарциномы свидетельствует о возможном раннем участии HER2 в канцерогенезе пищевода и желудка. Недавние исследования роли микроРНК (miRNA) еще больше

подтверждают гипотезу о том, что нарушение регуляции HER2 является ранним событием в этих канцерогенных каскадах [21].

HER2 и MSI

HER2 (neu/c-erbb-2) — рецептор к тирозинкиназе, кодируемый геном *ERBB2*, локализованным на 17-й хромосоме (17q11.2-q12; 17q21.1), принадлежащей к семейству рецепторов EGF (эпидермальный фактор роста), в которое также входят HER1, HER3, HER4 [22]. Данные рецепторы имеют общую структуру, состоящую из внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного липофильного сегмента и внутриклеточного белкового домена с тирозинкиназной активностью, обладающего карбоксильным терминальным сегментом. Только два рецептора из семейства HER имеют отличительные свойства. Один из них — HER2, не имеющий собственных лигандов. Другие три члена HER имеют множество лигандов (факторы роста), которые могут связываться с внеклеточным доменом и приводить к активации рецепторов. Физиологическая функция ErbB сигнальной сети — это регуляция клеточного роста и дифференцировки в мезенхимально-эпителиальном взаимодействии, а также в связи между нервной и мышечной тканями, глией и шванновскими клетками. Однако повышение экспрессии некоторых рецепторов HER семейства или повышенная секреция их лигандов может способствовать злокачественному перерождению клетки [23].

Некоторые опухолевые клетки имеют чрезвычайно высокий уровень HER2 на клеточной поверхности, в тысячи раз превышая его в нормальных клетках, и HER2 в таком случае постоянно активирован/фосфорилирован. Во многих опухолях человека встречается сверхэкспрессия и активация HER2 [24]. Наиболее подробно это было изучено в отношении рака молочной железы. Сверхэкспрессия HER2 также отмечается во многих других опухолях, таких как рак яичника, желудка, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого. Однако сверхэкспрессия HER2 в опухолях данных локализаций отмечается в значительно меньшем проценте случаев, чем в раке молочной железы. Так, в колоректальном раке она встречается в 1,3–5% случаев [25].

Димеризация рецепторов вызывает активацию тирозинкиназной активности внутриклеточного домена HER, что приводит к ауто-

фосфорилированию рецептора. Эти события ведут к изменениям биохимических и физиологических функций клетки, регулирующих пролиферацию, выживание клетки, ангиогенез и инвазивность. Каждый рецепторный комплекс может активировать различные киназные каскады, приводя к специфическому клеточному ответу. Формирование специфических комплексов HER и последующая стимуляция различных внутриклеточных сигнальных путей является, вероятно, индивидуальным свойством отдельной клетки экспрессировать определенные рецепторы семейства HER и лиганды к ним.

Существует много киназных каскадов, активируемых HER димерами, такие как Ras-Raf-MAPK, PI3K-Akt, PLC- γ 1, Src, STATs и другие. Наиболее хорошо изучен путь Ras-Raf-MAPK. Активация Ras приводит к возбуждению многих фосфорилирующих киназных каскадов, результатом чего является активация MAPK. MAPK киназы ERK1 и ERK2 активируются двойным фосфорилированием по тирозиновому и треониновому остаткам киназами с двойной специфичностью. MAPK непосредственно регулируют транскрипцию и связаны с клеточной пролиферацией, выживанием клетки и трансформацией, что ранее было показано в лабораторных исследованиях и позднее в опухолях человека [26].

Другой киназный каскад, активируемый HER2, — это PI3K-Akt, играющий важную роль в выживании клетки. Фосфотидилинозитол-3-киназа (PI3K) представляет собой липид-киназу, которая активируется HER2/HER3 димером и другими рецепторными комплексами, фосфорилирующими фосфоинозитидазу. Этот фосфорилированный липид в дальнейшем взаимодействует и подводит к клеточной мембране прото-онкоген Akt с помощью плекстрин-гомологичного домена. Эти события приводят к активированию Akt киназы через ее фосфорилирование по Thr 308 и Ser 473. Было доказано, что эти изменения критичны для выживания клетки *in vivo* в развитии опухоли. Akt может также иметь значение в пролиферации клетки. Например, Akt фосфорилирует и ингибирует гликоген-синтетазу 3, что приводит к увеличению циклина D1 и вхождению в клеточный цикл. HER2 также является важным регулятором CDK ингибиторов, таких как p21 и p27. Исследования показали, что Akt фосфорилирует p27 и направляет его в цитоплазму, лишая тем самым p27 ингибирующей способности [27].

Таким образом, сверхэкспрессия HER2 приводит к высокой пролиферативной активности рака как через образование гомодимеров при высоком уровне сверхэкспрессии, так и через образование гетеродимеров при умеренном уровне сверхэкспрессии HER2 [26]. HER2-положительный РЖ встречается в вариабельном проценте (5–20%) и чаще всего ассоциируется с проксимальным расположением новообразования, кишечным типом, мужским полом и пожилым возрастом на момент постановки диагноза [15, 29].

HER2 был первоначально выявлен при раке молочной железы, но впоследствии его прогностическая ценность также была установлена и при РЖ [14, 28]. Помимо трастузумаба, изучаются и другие ингибиторы HER2 для предотвращения резистентности [30].

Хотя большинство исследований указывают на худший прогноз при HER2-положительном РЖ, этот аспект остается спорным [31].

В процессе жизнедеятельности нормальные клетки организма претерпевают множество делений, что сопровождается многократной репликацией ДНК. Во время репликации спонтанно либо под действием различных экзогенных воздействий (ультрафиолет, рентгеновские лучи, химические соединения и т.д.) ежедневно в каждой клетке человека возникают множественные повреждения и ошибки в синтезируемой цепи ДНК. Этот процесс не приводит к фатальным последствиям за счет функционирующих в норме в организме человека систем репарации ДНК, обеспечивающих генетическую стабильность.

Одной из главных систем является система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (Mismatch Repair System — MMR), ключевую роль в функционировании которой играют четыре гена: *MLH1* (mutL homologue 1), *MSH2* (mutS homologue 2), *MSH6* (mutS homologue 6) и *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2). Эти гены кодируют одноименные белки — MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, существующие в виде гетеродимеров MLH1-PMS2 и MSH2-MSH6. Часть опухолей имеет нарушение функционирования одного из этих генов из-за спорадических или герминальных (наследственных) мутаций, что приводит к нарушению MMR (dMMR). При этом следует отметить, что мутации в генах *MLH1* и *MSH2* приводят к протеолитической деградации второго белка-партнера, в отличие от мутации в генах *PMS2* и *MSH6*, сопровождающихся деградацией только одноименного белка. Это про-

исходит за счет того, что белки MLH1 и MSH2 могут образовывать гетеродимеры с другими белками системы репарации, такими как MSH3, MLH3, PMS1, таким образом, MSH6 может быть замещен в гетеродимере на MSH3, а PMS2 на PMS1 либо MLH3. В ДНК имеются участки, где нуклеотиды образуют повторы от 1 до 6 оснований, так называемые микросателлиты. В процессе репликации ДНК могут происходить изменения в данных последовательностях в результате инсерции (вставки) оснований. В норме данные мутации устраняются MMR. Накопление таких изменений в микросателлитах приводит к возникновению состояния генетической нестабильности — генетической гипермутабельности, или микросателлитной нестабильности (Microsatellite Instability — MSI).

Таким образом, MSI является фенотипическим свидетельством того, что система репарации (MMR) не функционирует нормально. Опухоли, характеризующиеся наличием микросателлитной нестабильности, принято обозначать как MMR-дефицитные опухоли (dMMR/MSI-H). Опухоли, не имеющие мутаций, генетически стабильные, принято обозначать как MMR-профицитные опухоли (pMMR/MSS). Обозначение MSI-H (High) связано с выделением до недавнего времени высокого (high) и низкого (low) уровня микросателлитной нестабильности, основанного на количестве генов, подверженных мутации, определяемых методом ПЦР. В настоящее время, согласно рекомендациям ESMO от 2019 года, MSI-Low опухоли включены в группу микросателлитно стабильных (MSS) [32].

MSI составляет 10–30% РЖ, встречается в основном при кишечном типе, в пожилом возрасте, у женщин и в дистальном отделе желудка. Он связан с низкой дифференцировкой опухоли, ограниченным поражением лимфатических узлов, отсутствием метастазов и более длительной выживаемостью, чем при опухолях MSS [33]. Определение MSI используется в прогностических и терапевтических целях [3]. Сообщалось, что выживаемость при MSI РЖ выше у пациентов, получавших только хирургическое вмешательство, и ниже у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию [34, 35].

Имеется предположение, что новые молекулярные классификации РЖ в сочетании с клинико-патологическими параметрами позволят различать разные группы пациен-

тов, улучшая диагностику желудочно-кишечного тракта и приближая нас к прецизионной медицине [6].

Эндоскопия

Эндоскопия с последующим проведением биопсии является основным способом первичной диагностики РЖ и кардиоэзофагеального перехода. Более того, в случае метастатического рака желудка эти биоптаты зачастую являются единственным материалом, имеющимся у врача-патоморфолога [36, 37].

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Рак желудка», опубликованным на сайте Министерства здравоохранения, всем пациентам с диагнозом РЖ рекомендовано выполнять эндоскопическое исследование с мультифокальной биопсией опухоли в 6–8 участках с целью определения локализации первичной опухоли в желудке и получения морфологической верификации [38].

Однако оценка HER2 статуса по данным эндоскопической биопсии связана с целым рядом проблем, способных оказать существенное влияние на результат исследования [36].

Необходимое количество биоптатов

В первую очередь возникает вопрос о необходимом количестве эндоскопических биоптатов для достоверной оценки HER2 статуса всей опухоли. Это особенно важно, учитывая гетерогенность его гиперэкспрессии, встречающейся по крайней мере в 30–38% опухолей [37].

Экспериментальная работа, проведенная группой авторов, показала, что 5 биоптатов позволят выявить гиперэкспрессию HER2 с чувствительностью 91,9% и специфичностью 97,0% [39]. В случае взятия одного биоптата чувствительность составила всего 61,5%.

N. Tomioka и соавт. также указывают, что 5 биоптатов, взятых с проксимальной (оральной) части опухоли, достаточно для достоверной оценки HER2-статуса [40].

По другим данным количество ≥ 4 биоптатов, содержащих опухолевую ткань, является оптимальным [41].

Наконец, в Австралийском исследовании частота HER2-позитивных случаев при наличии 5 и более фрагментов опухоли существенно превышала таковую при взятии менее 5 кусочков (29,3% и 13,7% соответственно) [42].

Однако мы должны понимать, что далеко не каждый биоптат с новообразования содержит опухолевую ткань. Необходимо взятие

минимум 8 биоптатов для обеспечения 4 репрезентативных фрагментов опухолевой ткани в $>90\%$ случаев и 10 биоптатов для 5 фрагментов [43].

Таким образом мы считаем, что для оценки HER2-статуса необходимо брать не менее 8–10 биоптатов.

Локализация взятия биоптатов

Гиперэкспрессия HER2 чаще наблюдается в кишечном и смешанном типе рака по классификации Laugen.

В крупном исследовании, включавшем 594 пациента, частота HER2-позитивных случаев составила 22,11%, в опухолях кишечного типа — 31,8%, в опухолях диффузного типа — 6,1% [44].

Японскими авторами опубликована работа, демонстрирующая, что в инвазивной части опухоли гиперэкспрессия HER2 наблюдалась в 46% случаев, в неинвазивном компоненте опухоли — в 100% [45].

Соответственно, для биопсии лучше выбирать периферическую часть опухоли и, по возможности, участки, характерные для кишечного типа. Приоритет в биопсии периферической части опухоли также позволит избежать забора ткани, представленной полями некротизированной ткани и/или фибринозно-лейкоцитарного детрита [45].

ОБРАЩЕНИЕ С БИОПТАТАМИ В ОТДЕЛЕНИИ ЭНДСКОПИИ

Достоверная интерпретация HER2 базируется на оптимальном объеме материала опухоли и рациональных критериях оценки. Основные проблемы касаются преаналитических переменных, выбора наиболее подходящих блоков с тканью опухоли для проведения анализа HER2, дискордантности в первичной опухоли и гетерогенности между первичной опухолью и метастазами [46].

Длительный промежуток (более 120 минут) до помещения препарата в 10% забуференный формалин является фактором риска более редкого выявления положительного HER2 статуса в хирургическом препарате удаленного желудка, ввиду холодовой ишемии [47].

Вследствие небольших размеров эндоскопического биоптата (до 5 мм) он еще более подвержен риску холодной ишемии, соответственно биоптат необходимо сразу после взятия поместить в 10% забуференный формалин, осторожными движениями, придерживая пинцетом за самый край, в одном и том же

месте [48]. Также необходимо обратить внимание на предотвращение попадания посторонних химических агентов на образцы тканей, ввиду чего не следует использовать для фиксации и/или транспортировки материала контейнеры, содержащие остатки посторонних веществ (инъекционные флаконы и др.). Контейнеры с фиксирующей жидкостью рекомендуется подготовить заранее, так как имеется возможность погружения биоптата в нефиксирующую, случайную жидкость, располагающуюся в манипуляционном кабинете [48].

Однако слишком долгая фиксация также может оказывать негативное влияние на корректную оценку гиперэкспрессии HER2. Так, частота выявления HER2-позитивных опухолей по эндоскопическим биоптатам составила 24,7% в рабочие дни и только 11,1% — в выходные дни, причем средняя длительность фиксации препарата составляла 7,8 и 25,4 часа соответственно [49].

Таким образом, фиксированный в формалине биопсийный материал должен быть направлен в лабораторию в тот же день вскоре после его забора, в заранее подготовленном чистом контейнере, с обозначением не только даты, но и времени взятия.

РАБОТА С БИОПТАТАМИ

В ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Биоптаты необходимо доставить в лабораторию в течение 20–30 минут. Рекомендованное в литературе время фиксации тканевых образцов (хирургический материал) 24–72 часа, при этом биопсийный материал должен фиксироваться не более 24 часов [50].

Однако, по нашему мнению, при условии инфильтрации ткани формалином 1 мм за 1 час можно получить «перификсированный» материал, ввиду чего, учитывая средний размер биоптата 3–5 мм, считаем возможным фиксировать биоптаты до 6 часов, после чего запускать в гистологическую проводку [51].

Тестирование HER2 должно проводиться в лаборатории стандартизированными наборами для иммуногистохимического тестирования, на свежеприготовленных срезах, хранение которых ограничено ввиду разрушения антигенов [52].

Методология выявления HER2, что лучше?

Статус HER2 можно оценить с помощью различных методов, таких как иммуногисто-

химический (ИГХ), гибридизация *in situ* (ISH) и секвенирование следующего поколения (NGS).

ИГХ наиболее часто используемый и относительно недорогой, доступный для медицинского учреждения метод оценки экспрессии белка HER2 на поверхности опухолевых клеток, с простой трехступенчатой шкалой оценки: 0 и 1+ отрицательный результат; 2+ сомнительный результат; 3+ гиперэкспрессия.

При исследовании ISH используют зонды ДНК, чтобы отразить уровень амплификации гена *HER2*. ДНК-зонды могут быть флуоресцентно помечены (флуоресцентный ISH — FISH) или помечены DNP в сочетании с центромерными зондами с хромогенным обнаружением (Dual SISH — BDISH). Исследования соответствия результатов интерпретации между FISH, хромогенной (CISH) или гибридизацией *in situ* на основе серебра (SISH) показали уровень соответствия 91–100%, что делает все эти методики надежными для тестирования амплификации *HER2* [53].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что применение ИГХ в качестве метода тестирования первой линии позволяет идентифицировать пациентов с *HER2* (3+), которые являются кандидатами на назначение анти-*HER2* препаратов, и исключить пациентов с *HER2*-негативной опухолью (0/1+). Параллельно образцы опухоли ИГХ 2+ должны быть повторно протестированы на амплификацию гена *HER2* с помощью FISH или Dual SISH, чтобы гарантировать, что выявлены все пациенты, которым могут быть показаны анти-*HER2* препараты [54].

Высокопроизводительное секвенирование (NGS) является методом выбора определения мутаций в гене *HER2*, что уже вошло в стандарты исследования при раке легкого [55].

Гетерогенность HER2

Проблема гетерогенности РЖ чрезвычайно актуальна в настоящее время. В литературе приводится широкий диапазон случаев, демонстрирующих гетерогенность, от 5% до 69%. Возможная причина такого расхождения заключается в отсутствии общепринятого определения гетерогенности и использовании в исследованиях разных критериев. Например, Hofmann и соавт. [56] определили гетерогенность как <10% опухолевых клеток с положительной экспрессией или только очаговое окрашивание опухоли. Van Cutsem и соавт. [57] определили пороговое значение

<30%, а Ahn и соавт. [58] определили его как паттерн окрашивания между 10% и 90% опухолевых клеток, что привело к заметным различиям в оценке частоты гетерогенности (4,8–68,6%).

Механизмы, приводящие к гетерогенности экспрессии HER2, до сих пор в значительной степени неизвестны, но возможные причины включают несколько неопластических клонов, с позитивным и негативным статусом HER2, или подавление экспрессии HER2 в области опухоли с однородной амплификацией HER2.

Важный вопрос, который вытекает из гетерогенности статуса HER2, заключается в том, являются ли эндоскопические биоптаты достаточными для оценки HER2.

Кластер из 5 неопластических клеток с экспрессией HER2 3+ считается достаточным для определения биопсии как HER2-положительной [59].

Одна из исследовательских групп [60] проанализировала когорту из 103 сопоставленных биопсийных и хирургических фрагментов ткани для оценки экспрессии HER2 с помощью ИГХ и FISH, и соответствие между двумя типами образцов составило 89%. Большинство случаев были отрицательными по ИГХ HER2 при биопсии, но оказались позитивными при исследовании операционного материала, причем данные различия были подтверждены FISH-методом. Вероятным объяснением ложноотрицательного статуса HER2 при биопсии является гетерогенность экспрессии [61], тогда как позитивность HER2 при биопсии, а не в хирургическом материале может быть связана с длительной холодовой ишемией и/или чрезмерной или недостаточной фиксацией в более крупных фрагментах [62]. Другие исследования обнаружили различные уровни соответствия между биопсией и соответствующим хирургическим материалом в диапазоне от 45,5% до 94% [63–65], что ставит под сомнение надежность определения статуса HER2 в материале биопсии.

Выводы

Для оценки статуса HER2 необходимое количество биоптатов должно быть не менее 8–10. Для биопсии лучше выбирать периферическую часть опухоли и, по возможности, участки, характерные для кишечного типа. Фиксированный в формалине биопсийный материал должен быть направлен в лабораторию в тот же день, вскоре после его забора, в заранее подготовленном чистом контейнере, с обозначением даты и времени взятия. Биопсийный материал должен фиксироваться в 10% забуференном формалине не более 24 часов. Необходимо использовать ИГХ в качестве метода тестирования первой линии. Параллельно образцы опухоли ИГХ 2+ должны быть повторно протестированы на амплификацию гена *HER2* с помощью FISH или Dual SISH.

Заключение

Оценка HER2 при РЖ надежна только после стандартизации преаналитических переменных и технических процессов; эндоскопическая биопсия может обеспечить надежную оценку статуса HER2 при наличии достаточного количества образцов и взятых не хаотично, а из участков с кишечным типом; оценки ИГХ и ISH надежны, но подтверждение ISH является обязательным в случаях сомнительного ИГХ; гетерогенность опухоли является серьезной проблемой, которую необходимо учитывать как при выборе материала для ИГХ, так и для клинического прогноза, одним из решений которой может явиться взятие большего количества биоптатов из различных отделов опухоли; соответствие между статусом HER2 в первичной опухоли и в отдаленных метастазах также весьма относительно и может потребовать повторное исследование статуса HER2, что, в свою очередь, повлечет увеличение финансовой и материально-технической нагрузки на медицинское учреждение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garattini S.K., Basile D., Cattaneo M., Fanotto V., Ongaro E. et al. Molecular classifications of gastric cancers: Novel insights and possible future applications // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9. P. 194–208. doi: 10.4251/wjgo.v9.i5.194.
2. Gullo I., Carneiro F., Oliveira C., Almeida G.M. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications // *Pathobiology*. 2017. Vol. 85. P. 50–63. doi: 10.1159/000473881.
3. Chivu-Economescu M., Matei L., Necula L.G., Dragu D.L., Bleotu C., Diaconu C.C. New therapeutic options opened by the molecular classification of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24. P. 1942–1961. doi: 10.3748/wjg.v24.i18.1942.

4. Hess T., Maj C., Gehlen J., Borisov O., Haas S.L. et al. Dissecting the genetic heterogeneity of gastric cancer // *EBioMedicine*. 2023. Vol. 92. P. 104616. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104616>.
5. Zu M., Hao X., Ning J., Zhou X., Gong Y. et al. Patient-derived organoid culture of gastric cancer for disease modeling and drug sensitivity testing // *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2023. Vol. 163. P. 114751. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114751>.
6. Fiorillo C., Laterza V., Quero G., Menghi R. et al. From biology to surgery: One step beyond histology for tailored surgical treatments of gastric cancer // *Surg. Oncol.* 2020. Vol. 34. P. 86–95. doi: 10.1016/j.suronc.2020.04.004.
7. Ho S.W.T., Tan P. Dissection of gastric cancer heterogeneity for precision oncology // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110. P. 3405–3414. doi: 10.1111/cas.14191.
8. Owen G.I., Pinto M.P., Retamal I.N., Fernández M.F., Cisternas B. et al. Chilean Gastric Cancer Task Force. A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients // *Medicine*. 2018. Vol. 97. P. 16. doi: 10.1097/MD.00000000000010419.
9. Lei Z., Tan I.B., Das K., Deng N., Zouridis H. et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145. P. 554–565. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.010.
10. Bass A.J., Thorsson V., Shmulevich I., Reynolds S.M., Miller M., Bernard B., Hinoue T. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature*. 2014. Vol. 513. P. 202–209. doi: 10.1038/nature13480.
11. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 449–456. doi: 10.1038/nm.3850.
12. Kankeu Fonkoua L., Yee N.S. Molecular Characterization of Gastric Carcinoma: Therapeutic Implications for Biomarkers and Targets // *Biomedicines*. 2018. Vol. 6. P. 32. doi: 10.3390/biomedicines6010032.
13. Ichikawa H., Nagahashi M., Shimada Y., Hanyu T., Ishikawa T. et al. Actionable gene-based classification toward precision medicine in gastric cancer // *Genome Med.* 2017. Vol. 9. P. 93. doi: 10.1186/s13073-017-0484-3.
14. Carlomagno N., Incollingo P., Tammara V., Peluso G., Rupealta N. et al. Diagnostic, Predictive, Prognostic, and Therapeutic Molecular Biomarkers in Third Millennium: A Breakthrough in Gastric Cancer // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 7869802. doi: 10.1155/2017/7869802.
15. Matsuoka T., Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24. P. 2818–2832. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2818.
16. Guan W.L., He Y., Xu R.H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives // *Journal of hematology & oncology*. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 57. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01451-3>.
17. Saraggi D., Fassan M., Bornschein J., Farinati F., Realdon S., Valeri N., Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background // *Histol. Histopathol.* 2016. Jan. Vol. 31, No. 1. P. 25–32. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26334343.
18. Sugano K., Moss S.F., Kuipers E.J. Gastric Intestinal Metaplasia: Real Culprit or Innocent Bystander as a Precancerous Condition for Gastric Cancer? // *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No. 6. P. 1352–1366.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.028>.
19. Fassan M., Mastracci L., Grillo F., Zagonel V., Bruno S. et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis // *Histopathology*. 2012. Nov. Vol. 61, No. 5. P. 769–776. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04272.x. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22882541.
20. Qiao J., Feng M., Zhou W., Tan Y., Yang S. et al. YAP inhibition overcomes adaptive resistance in HER2-positive gastric cancer treated with trastuzumab via the AKT/mTOR and ERK/mTOR axis // *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2024. Vol. 27, No. 4. P. 785–801. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01508-3>.
21. Fassan M., Pizzi M., Realdon S., Balistreri M., Guzzardo V. et al. The HER2-miR125a5p/miR125b loop in gastric and esophageal carcinogenesis // *Hum. Pathol.* 2013. Sep. Vol. 44. No. 9. P. 1804–1810. doi: 10.1016/j.humpath.2013.01.023. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23618359.
22. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signaling network // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001. V. 2. P. 127–135.
23. Olayiloye M.A., Neve R.M., Lane H.A. et al. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer // *EMBO J.* 2000. Vol. 19. P. 3159–3167.
24. Thor A.D., Liu S., Edgerson S. et al. Activation (tyrosine phosphorylation) of ErbB2 (HER2/neu): a study of incidence and correlation with outcome in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3230–9;
25. Djaballah S.A. et al. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ Book*. 2022. Vol. 42. P. 219–232. doi: 10.1200/EDBK_351354.
26. Bai X., Sun P., Wang X. et al. Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer // *Cell Discov.* 2023. Vol. 9, No. 18. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00523-5>.

27. Guo L.W., Li X.G., Yang Y.S., Lu X.X., Han X.C. et al. Large-scale genomic sequencing reveals adaptive opportunity of targeting mutated-PI3K in early and advanced HER2-positive breast cancer // *Clin. Transl. Med.* 2021. Nov. Vol. 11, No. 11. P. e589. doi: 10.1002/ctm2.589. PMID: 34842356; PMCID: PMC8567053.
28. Fanotto V., Ongaro E., Rihawi K., Avallone A., Silvestris N. et al. HER-2 inhibition in gastric and colorectal cancers: tangible achievements, novel acquisitions and future perspectives // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No. 42. P. 69060–69074. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11264>.
29. Birkman E.M., Mansuri N., Kurki S., Ålgars A., Lintunen M., Ristamäki R., Sundström J., Carpén O. Gastric cancer: Immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics // *Virchows Arch.* 2018. Vol. 472. P. 369–382. doi: 10.1007/s00428-017-2240-x.
30. Wang Q., Liu G., Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma // *Gastroenterology research*. 2019. Vol. 12, No. 6. P. 275–282.
31. Marano L., Roviello F. The distinctive nature of HER2-positive gastric cancers // *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015. Vol. 41, No. 3. P. 271–273. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.12.007> <https://doi.org/10.14740/gr1187>.
32. Lindor N.M., Burgart L.J., Leontovich O., Goldberg R.M., Cunningham J.M. et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 1043–1048. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.1043.
33. Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.M., Haag J., Böger C. et al. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization // *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*. 2017. Vol. 25, No. 1. P. 12–24. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000264>.
34. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulkki-Wilson S. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial // *JAMA oncology*. 2017. Vol. 3, No. 9. P. 1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>.
35. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., Kim H.Y., Lee J. et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study // *Annals of surgery*. 2019. Vol. 270, No. 2. P. 309–316. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002803>.
36. Grillo F., Fassan M., Sarocchi F., Fiocca R., Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice // *World J. Gastroenterol.* 2016. Jul 14. Vol. 22, No. 26. P. 5879–5887.
37. Subasinghe D., Acott N., Kumarasinghe M.P. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma // *Gastrointest. Endosc.* 2019. Jul. Vol. 90, No. 1. P. 44–54.
38. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В. и др. Рак желудка. Клинические рекомендации // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 4. С. 541–571. [Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N., Tryakin A.A., Gamayunov S.V. and others. Stomach cancer. Clinical recommendations. *Modern oncology*. 2021, Vol. 23, No. 4, pp. 541–571 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
39. Gullo I., Grillo F., Molinaro L., Fassan M., De Silvestri A. et al. Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer // *Endosc. Int. Open*. 2015. Apr. Vol. 3, No. 2. P. E165–70.
40. Tominaga N., Gotoda T., Hara M., Hale M.D., Tsuchiya T. et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2016. Apr. Vol. 19, No. 2. P. 553–560.
41. Xu C., Liu Y., Ge X., Jiang D., Zhang Y. et al. Tumor containing fragment number influences immunohistochemistry positive rate of HER2 in biopsy specimens of gastric cancer // *Diagn. Pathol.* 2017. May 26. Vol. 12, No. 1. P. 41.
42. Kumarasinghe M.P., Morey A., Bilous M., Farshid G., Francis G. et al. HER2 testing in advanced gastric and gastro-oesophageal cancer: analysis of an Australia-wide testing program // *Pathology*. 2017. Oct. Vol. 49, No. 6. P. 575–581.
43. Kaye P., Lindsay D., Madhusudan S., Vohra R., Catton J., Platt C., Ragunath K. Upper GI biopsies for adenocarcinoma – how many biopsies should endoscopists take? // *Histopathology*. 2019. May. Vol. 74, No. 6. P. 959–963.
44. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 687–697.
45. Oono Y., Kuwata T., Takashima K., Shinmura K., Hori K. et al. Human epidermal growth factor receptor 2-, epidermal growth factor receptor-, and mesenchymal epithelial transition factor-positive sites of gastric cancer using surgical samples // *Gastric Cancer*. 2019. Mar. Vol. 22, No. 2. P. 335–343.
46. Sauter G., Lee J., Bartlett J.M., Slamon D.J., Press M.F. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, No. 8. P. 1323–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8197>.

47. Yanagimoto Y., Imamura H., Adachi S., Odagiri K., Kawase T. et al. The effect of specimen processing time on HER2 expression in gastric cancer and esophagogastric junction cancer: a single-center retrospective observational study // *BMC Cancer*. 2023. Jul. 11. Vol. 23, No. 1. P. 645.
48. Мальков П.Г., Франк Г.А., Данилова Н.В., Москвина Л.В., Завалишина Л.Э. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. М., 2011. 108 с. [Malkov P.G., Frank G.A., Danilova N.V., Moskvina L.V., Zavalishina L.E. Fundamentals of quality assurance in histological laboratory technology: a manual / ed. P. G. Malkova, G. A. Frank. Moscow., 2011. 108 p. (In Russ.)].
49. Nakamura M., Watanabe A., Yoshizawa A., Iwasaki S., Nomura A. et al. The risk of weekend biopsy: Impact of specimen source and fixation status on HER2 assessment in the treatment of advanced gastric cancer (The HER_WEEK-END study) // *Pathol. Int*. 2023. Oct. Vol. 73, No. 10. P. 509–519.
50. Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C., Ventura C.B., Ismaila N. et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, No. 4. P. 446–464. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4836>.
51. Likhithaswamy H.R., Madhushankari G.S., Selvamani M., Mohan Kumar K.P., Kokila G., Mahalakshmi S. Assessing the Quality of Long-Term Stored Tissues in Formalin and in Paraffin-Embedded Blocks for Histopathological Analysis // *J. Microsc. Ultrastruct.* 2022. Feb 4. Vol. 10, No. 1. P. 23–29. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_53_20. PMID: 35433260. Vol. PMCID: PMC9012411.
52. Grillo F., Pigozzi S., Ceriolo P., Calamaro P., Fiocca R., Mastracci L. Factors affecting immunoreactivity in long-term storage of formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections // *Histochem Cell Biol*. 2015. Jul. Vol. 144, No. 1. P. 93–99. doi: 10.1007/s00418-015-1316-4. Epub 2015. Mar 11. PMID: 25757745.
53. Dietel M., Ellis I.O., Höfler H., Kreipe H., Moch H. et al. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists // *Virchows Arch*. 2007. Jul. Vol. 451, No. 1. P. 9–25. doi: 10.1007/s00428-007-0424-5. Epub 2007. Jun 12. PMID: 17562074.
54. Nicole McMillian N., Lenora Pluchino M.A., Ajani J.A., D T.A., Chair V., Bentrem D.J. et al. NCCN Guidelines Version 2. 2022. Gastric Cancer. 2022.
55. Jung J., Kim S.T., Ko J., Hong J.Y., Park J.O., Ha S.Y., Lee J. Clinical Implication of HER2 Aberration in Patients With Metastatic Cancer Using Next-Generation Sequencing: A Pan-Tumor Analysis // *JCO Precis Oncol*. 2023. Jul. Vol. 7. e2200537. doi: 10.1200/PO.22.00537. PMID: 37499191.
56. Hofmann M., Stoss O., Shi D., Büttner R., van de Vijver M. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study // *Histopathology*. 2008. Vol. 52, No. 7. P. 797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>.
57. Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F., Xu J.M., Lee K.W. et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer // *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015. Vol. 18, No. 3. P. 476–484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>
58. Ahn S., Van Vrancken M., Lee M., Ha S.Y., Lee H. et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, No. 35. P. 38372–38380. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5368>.
59. Rüschoff J., Dietel M., Baretton G., Arbogast S., Walch A. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing // *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2010. Vol. 457, No. 3. P. 299–307. <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0952-2>.
60. Grillo F., Fassan M., Ceccaroli C., Giacometti C., Curto M. et al. The Reliability of Endoscopic Biopsies in Assessing HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Study Comparing Biopsies with Surgical Samples // *Translational oncology*. 2013. Vol. 6, No. 1. P. 10–16. <https://doi.org/10.1593/tlo.12334>.
61. Yang J., Luo H., Li Y., Li J., Cai Z. et al. Intratumoral heterogeneity determines discordant results of diagnostic tests for human epidermal growth factor receptor (HER) 2 in gastric cancer specimens // *Cell biochemistry and biophysics*. 2012. Vol. 62, No. 1. P. 221–228. <https://doi.org/10.1007/s12013-011-9286-1>.
62. Kumarasinghe A.P., de Boer B., Bateman A.C., Kumarasinghe M.P. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material // *Pathology*. 2010. Vol. 42, No. 5. P. 414–420. <https://doi.org/10.3109/00313025.2010.493862>.
63. Park S.R., Park Y.S., Ryu M.H., Ryoo B.Y., Woo C.G. et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours:

- Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1) // *European journal of cancer (Oxford, England)*. 2016. Vol. 53. P. 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.018>.
64. Lee S., de Boer W.B., Fermoye S., Platten M., Kumarasinghe M.P. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections // *Histopathology*. 2011. Vol. 59, No. 5. P. 832–840. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04017.x>
65. Watson S., Validire P., Cervera P., Zorkani N., Scriva A. et al. Combined HER2 analysis of biopsies and surgical specimens to optimize detection of trastuzumab-eligible patients in eso-gastric adenocarcinoma: a GERCOR study // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013. Vol. 24, No. 2. P. 3035–3039. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt393>.

Вклад авторов:

Н. Е. Огурченок: сбор, анализ и обработка данных и т.д.

М. Ю. Агапов: разработка концепции, сбор и обработка данных.

Г. А. Раскин: разработка концепции, сбор и обработка данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contributions:

N. E. Ogurchenok: data collection, analysis and processing, etc.

M. Yu. Agapov: concept development, data collection and processing.

G. A. Raskin: concept development, data collection and processing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н. Е. Огурченок / N. E. Ogurchenok

<https://orcid.org/0000-0002-9299-8706>

М. Ю. Агапов / M. Yu. Agapov

<https://orcid.org/0000-0002-6322-6782>

Г. А. Раскин / G. A. Raskin

<https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 19.07.2024 г.;

Прошла рецензирование/was reviewed: 13.08.2024 г.;

Принята в печать/accepted for publication: 15.08.2024 г.

УДК 616-089 87+616-72

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-19-33>

ЭВОЛЮЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

¹Е.Ф.Странадко, ²Е.Н.Павлова, ²А.В.Анисимова, ^{2,3}Д.А.Полежаев, ²О.И.Федорова¹ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О. К. Скобелкина ФМБА России»;

Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, д. 40

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контакты: Елена Наумовна Павлова, e-mail: e.pavlova@gkod.org

Аннотация

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — современная неинвазивная методика противоопухолевого лечения. В основе ее лежит локальное или системное применение светочувствительного соединения — фотосенсибилизатора (ФС), который избирательно накапливается в патологических тканях. При взаимодействии со светом определенной длины волны в присутствии кислорода в тканях запускаются фотохимические процессы, приводящие к гибели клеток и активации иммунного ответа. Накопление ФС в пораженных тканях и прицельное подведение света позволяет добиться высокой селективности воздействия и минимального повреждения окружающих тканей. Отсутствие резистентности к ФДТ и возможность сочетания с традиционными методами лечения опухолей (хирургическим, лучевым, системной противоопухолевой терапией) повышают эффективность использования ФДТ в лечении злокачественных новообразований различных локализаций, в том числе при оказании паллиативной помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фотодинамическая терапия, онкология, фотосенсибилизаторы, клиническое применение

Для цитирования: Странадко Е.Ф., Павлова Е.Н., А.В. Анисимова А.В., Полежаев Д.А., Федорова О.И. Эволюция применения фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 19–33, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-19-33>.

EVOLUTION OF PHOTODYNAMIC THERAPY APPLICATION IN THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS

¹Eugeny F. Stranadko, ²Elena N. Pavlova, ²Ada V. Anisimova, ^{2,3}Dmitry A. Polezhaev, ²Olga I. Fedorova¹Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine FMBA;

40 Studencheskaya Str., Moscow 121165, Russia

²City Clinical Oncological Dispensary;

56 Veteranov pr., St. Petersburg 198255, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

6–8 L. Tolstoy Str., St. Petersburg 197022, Russia

Contacts: Pavlova Elena Naumovna, e-mail: e.pavlova@gkod.org

Annotation

Photodynamic therapy (PDT) is a modern non-invasive technique of antitumor treatment. In its basis local or systemic application light-sensitive compound-photosensitizer (FS), which is selectively nakuplen in pathological tissue. In the interaction with the light of a certain length of the wave in the presence of oxygen in the fabric of the triggered photochemical process, driving to the gibel cell and activation of the immune response. Accumulation of FS in the affected tissues and targeted light allows to achieve high selectivity of action and minimal damage to surrounding tissues. Absence of resistance to PDT and possibility of combination with traditional methods of tumor treatment (surgical, radiation, systemic antitumor therapy) increase efficiency of PDT use in treatment of malignant neoplasms of different localizations, including palliative care.

KEYWORDS: photodynamic therapy, oncology, photosensitizers, clinical application

For citation: Stranadko E.F., Pavlova E.N., Anisimova A.V., Polezhaev D.A., Fedorova O.I. Evolution of photodynamic therapy application in the treatment of malignant neoplasms // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 19–00, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-19-00>.

...Описанное мною лечение доказало свою ценность, и имеются все основания дать ему в терапии то место, которое оно заслуживает, но до которого ему еще, пока, далеко, что, несомненно, обусловлено его странностью и неинтеллектуальностью.

В действительности лежащие в его основе научные знания гораздо лучше и основательнее, чем у многих других методов, используемых в медицине.

N.R.Finsen, Нобелевский лауреат (1901)

ВВЕДЕНИЕ

Данные мировой статистики фиксируют неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) практически во всех регионах мира. Отмечается ежегодный темп прироста ЗНО около 2% [1]. По исследованиям Международного агентства по изучению рака (МАИР) в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев рака и 9,7 млн случаев смерти от онкологических заболеваний. Прогнозируется, что к 2050 г. число новых случаев рака вырастет на 77% и достигнет 35 млн [2].

В Российской Федерации, по данным МНИОИ им. П.А.Герцена, злокачественные новообразования занимают первое место в структуре инвалидности взрослого населения и в 2022 г. вышли на второе место среди причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Средний возраст пациентов с впервые диагностированными ЗНО в 2022 г. в Российской Федерации составил 69,7 года для обоих полов (68,4 у мужчин и 70,5 у женщин) [4]. Сниженный функциональный статус, высокая коморбидность, необходимость социальной поддержки влияют на выбор тактики лечения таких пациентов, существенно ограничивая возможность применения традиционных методов лечения [5].

Кроме того, в лечении онкологических пациентов важную роль играет оказание паллиативной помощи в случаях, когда хирургические, лучевые и лекарственные методы малоприменимы. Часть пациентов, отказывающихся от радикальных хирургических операций по личным соображениям, также нуждается в проведении лечения [6, 7].

С учетом указанных факторов в ряде случаев ФДТ является оптимальным методом

лечения злокачественных опухолей. Высокая селективность, неинвазивность, минимальные побочные эффекты, отсутствие явной лекарственной устойчивости и простота сочетания с другими методами лечения делают ее многообещающим альтернативным способом лечения злокачественных опухолей [8, 9].

Клинические и экспериментальные данные по применению фотодинамической терапии в лечении злокачественных опухолей в России и в мире свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого метода [8].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Фотодинамическая терапия основана на введении в организм препарата-фотосенсибилизатора (ФС), который накапливается в патологических тканях и переходит в активное состояние после обработки светом определенной длины волны в присутствии кислорода [8, 9]. В настоящее время метод ФДТ используется в различных областях медицины [10]. В онкологии используются вещества-фотосенсибилизаторы, имеющие максимальную тропность к опухолевым тканям. Между введением ФС и воздействием света, в зависимости от вида ФС, необходим определенный промежуток времени, достаточный для максимального накопления препарата в опухоли. После облучения опухоли в ней происходят фотохимические реакции с образованием активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов. АФК являются основным цитотоксическим агентом, вызывая различные эффекты — прямое и опосредованное разрушение опухоли, нарушение ее кровоснабжения, индукцию иммунных реакций [11, 12]. Гибель опухолевых клеток при прямом воздействии высокореактивных форм

кислорода может происходить двумя путями, в зависимости от локализации АФК в клетке. При разрушении внутриклеточных структур через окислительный стресс запускается механизм апоптоза. В случае воздействия на клеточную стенку происходит некроз и разрушение опухолевых клеток [13]. Кроме прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки, ФДТ вызывает нарушение кровоснабжения опухолевой ткани вследствие повреждения эндотелия и тромбоза. Как следствие развиваются ишемия, гипоксия и нарушение питания опухоли, постепенно приводящие к ее некрозу и резорбции [14]. Еще одним механизмом действия ФДТ является индукция иммунных реакций и острое воспаление в ткани-мишени (стимуляция макрофагов, изменения в экспрессии интерлейкина (IL)-6 и IL-10, повышение выработки фактора некроза опухоли и др.) [15, 16]. Эти механизмы имеют потенциал для повышения эффективности лечения, что было продемонстрировано в ряде зарубежных и отечественных исследований [16, 17]. Преобладание тех или иных механизмов действия ФДТ зависит от различных условий, таких как доза, тип и внутриклеточная локализация ФС; интенсивность, плотность мощности и длина волны света; концентрация кислорода. Эти параметры подбираются в соответствии с целями лечения и обеспечиваются применением определенных типов фотосенсибилизаторов и источников света, использованием различных характеристик световой волны, подбором режимов облучения.

При ФДТ поражаются патологически измененные клетки, накапливающие препарат-сенсибилизатор, с максимальным сохранением окружающих тканей. В случае применения ФДТ при опухолях кожи отсутствие выраженного повреждения коллагеновых структур является основой репаративных процессов, обеспечивающих хорошие косметические результаты с формированием нежного, не деформирующего кожу рубца, практически не отличающегося от окружающих тканей [18].

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ И ИСТОЧНИКИ СВЕТА

Фотосенсибилизатор (ФС) — это природные или синтетические вещества, которые активируются под воздействием света соответствующей длины волны и генерируют активные формы кислорода. Органические фотосенсибилизаторы, такие как хлорофил-

лины и порфирины, используются чаще всего из-за их способности поглощать свет в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне (до 800 нм). В соответствии с целями лечебного воздействия к ФС предъявляются следующие требования [19, 20]:

- химическая чистота и стабильность структуры препарата при хранении и введении в организм;
- низкая темновая токсичность, инертность препарата до воздействия светом;
- амфифильность и способность селективно накапливаться в опухолевых тканях;
- максимум поглощения света в диапазоне 600–850 нм (так называемое «фототерапевтическое окно», в котором биологические ткани наиболее прозрачны);
- фотохимическая активность с высоким выходом активных форм кислорода;
- быстрое выведение из организма.

Фотосенсибилизаторы, применяемые для проведения ФДТ в Российской Федерации, входят в Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению, и представлены следующими классами:

1) препараты на основе порфириновых производных принято называть фотосенсибилизаторами «первого поколения». Они имеют полосу максимума поглощения в длинноволновой области, чем порфирины ($\lambda_{\text{max}}=630$ нм). В России в настоящее время синтезирована по оригинальной технологии стандартная субстанция 5-АЛК и на ее основе разработан лекарственный препарат Аласенс, прошедший клинические испытания;

2) хлорины и производные хлорина еб являются представителями препаратов «второго поколения» фотосенсибилизаторов (Фотодитазин, Радахлорин, Фоторан, Фотолон).

Эти ФС имеют полосу максимума поглощения в более длинноволновой области, чем порфирины ($\lambda_{\text{max}}=650\text{--}670$ нм для хлоринов и $\lambda_{\text{max}}=730\text{--}800$ нм для бактериохлоринов), и более высокий квантовый выход синглетного кислорода.

ФС хлоринового ряда обладают коротким сроком кожной фоточувствительности, что позволяет уменьшить сроки соблюдения светового режима до двух суток (при условии ношения светозащитных очков при ярком дневном свете), также пациентам рекомендуется избегать инсоляции и в эти дни применять светозащитный крем, что значительно снижает риск возникновения побочных реакций.

ФДТ может проводиться с использованием различных источников излучения, которые можно разделить на широкополосные (различные лампы накаливания, светодиодные, галогеновые лампы, дневной свет) и монохроматические (различные виды лазеров и светодиодные источники монохроматического света) [21, 22]. Выбор источника света зависит нескольких факторов. Основным требованием является соответствие длины волны излучаемого света длинноволновому пику поглощения ФС. Для большинства используемых в онкологии ФС полоса поглощения света лежит в диапазоне 630–670 нм, так называемом «фототерапевтическом окне» («окно прозрачности кожи»), характеризующемся максимальной прозрачностью биологических тканей [19].

При выборе источника облучения необходимо учитывать также локализацию и толщину опухоли для обеспечения адекватной мощности света, достаточной для фотодинамического воздействия. В зависимости от расположения и глубины инфильтрации опухоли проводится поверхностное, внутритканевое или интратканевое облучение. При поверхностном облучении важную роль играют равномерность освещения опухоли и четкие границы светового пятна.

Кроме того, на современном этапе развития ФДТ особое внимание уделяется точности дозиметрического планирования: плотность потока подаваемого света, количество поглощенной энергии и ее распределение в тканях [17, 20].

Исторический аспект

Открытием кислородозависимой фотореакции в 1897 г. современный научный мир обязан студенту фармакологического института Мюнхенского университета О. Raab (директор — профессор Hermann von Tarpeiner). Исследуя краситель акридин, он описал уникальное явление, при котором микроорганизмы-паразиты (инфузории-туфельки, *Paramecium caudatum*) свободно перемещались при рассеянном дневном освещении и погибали при действии яркого солнечного света [23]. Полученные данные были положены в основу предположения о способности флуоресцирующих субстратов трансформировать световую энергию в химическую («living chemical energy»).

В 1905 г. H. Tarpeiner и A. Jodlbauer ввели термины «фотодинамическое действие» («pho-

todynamische Wirkung»), применяя его к процессу, происходящему при фотодинамической терапии, и «фотосенсибилизаторы» — препараты, которые были использованы для лечения рака кожи. Они впервые описали результаты лечения 6 пациентов с базально- и плоскоклеточным раком кожи и нижней губы, применив местно 1% краситель эозин с воздействием искусственного излучения дуговой лампы. У 4 пациентов ответ на облучение был в виде полной резорбции очагов с последующим безрецидивным периодом в течение 1 года к моменту публикации [24, 25].

Следующим этапом развития ФДТ стало описание фототоксичности гематопорфирина W. H. Hausmann в 1908 г. В качестве источника света была использована дуговая лампа. Он предположил, что первичный эффект ФДТ был обусловлен повреждением периферических сосудов [26].

Последующие исследования, проведенные в 1924 г. A. Policard, подтвердили диагностическое значение флуоресценции в оранжево-красной области спектра неопластических тканей, содержащих эндогенный порфирин, при воздействии УФ-света и обозначили начало применения фотодинамического эффекта в экспериментальной онкологии [27].

Открытие в 1950 г. нового ФС гематопорфирин-деривата (HpD, hematoporphyrin derivative), который был в 2 раза эффективнее исходного гематопорфирина, расширило клиническое применение ФДТ. В начале 1960 г. R. L. Lipson, E. J. Baldes и S. Schwartz из клиники Мейо (Mayo Clinic) дали начало эре фотодинамической терапии [28]. На IX Международном противораковом конгрессе в Токио в 1966 г. впервые были доложены результаты фотодинамической деструкции раковой опухоли молочной железы с применением HpD, а в 1976 г. производное HpD (Фотофрин-1) было успешно использовано для лечения рака мочевого пузыря [29–31].

Следующий этап развития ФДТ начался в 1960 г. с внедрением лазерных технологий в медицину благодаря работам Т. Н. Meiman (the Hughes Research Laboratory in California). Лазерный аппарат стал эффективной альтернативой использованию дуговой лампы [32]. Возможности современной ФДТ в России значительно расширились с внедрением в практическую медицину отечественных лазеров. Советским ученым Н. Г. Басову и А. М. Прохорову совместно с американским физиком Charles Hard Townes за фундамен-

тальные исследования в области квантовой электроники в 1964 г. была присуждена Нобелевская премия по физике за новую технологию — лазер (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, «усиление света в результате вынужденного излучения») [33]. Главное достоинство лазера состояло не только в интенсивности или длине волны, а в возможности использования тонких гибких световодов [34].

С этого момента можно уверенно говорить о начале клинического периода изучения и применения ФДТ. Весомый вклад в развитие этого периода принадлежит американскому ученому T.J. Dougherty — основателю и руководителю центра фотодинамической терапии в Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, New York, United States). В 1978 г. T. Dougherty и соавт. сообщили о результатах успешного применения метода ФДТ с фотосенсибилизатором Фотофрин I (Photofrin I) для лечения 25 больных с плоско- и базально-клеточным раком кожи, метастазами меланомы и рака молочной железы, а в 1980 г., используя аргоновый лазер, они проводили облучение красным светом очагов плоскоклеточного эндобронхиального рака при помощи гибких кварцевых световодов, введенных через инструментальный канал гибкого бронхоскопа [35]. В 1984 г. T.J. Dougherty и соавт. выделили активную фракцию гематопорфирина и дали ей название Фотофрин II (Photofrin II). Она отличалась от Фотофрина I не только повышенной селективностью накопления в опухолях, но и более высоким квантовым выходом синглетного кислорода, что позволило снизить вводимую дозу ФС без ущерба для эффективности лечения.

С 1992 г. Фотофрин II (porfimer sodium или эфир дигематопорфирина (DHE) был разрешен Американским комитетом по пищевым добавкам и лекарствам (Food and Drug Administration — FDA) для проведения III фазы клинических испытаний. Длительное время Фотофрин II являлся самым распространенным в мире фотосенсибилизатором, разрешенным для лечения пациентов с пищеводом Баретта, немелкоклеточным раком легкого, злокачественными новообразованиями головы и шеи [36].

Инициатором разработки метода ФДТ в СССР стал директор Института лазерной хирургии Минздрава СССР, член-корреспондент РАМН, профессор О. К. Скобелкин. Он организовал группу исследователей для соз-

дания отечественных фотосенсибилизаторов и разработки лазерных аппаратов для ФДТ.

Аналогом Фотофрина II стал первый отечественный фотосенсибилизатор Фотогем (Photogem), который был получен в 1990 г. под руководством профессора А. Ф. Миронova в МИТХТ им. М. В. Ломоносова. После одобрения Фармакологическим комитетом СССР первые клинические испытания с препаратом Фотогем были проведены в Институте лазерной медицины под руководством Е. Ф. Странадко, а затем в МНИОИ им. Н. А. Герцена при непосредственном участии врачей-онкологов В. В. Соколова и Е. В. Филоненко. ФДТ была выполнена пациентам с опухолями различных локализаций (гортани, трахеи, бронхов, полости рта, пищевода, влагалища и шейки матки, мочевого пузыря, кожи, кожных и подкожных метастазов рака молочной железы и меланомы). Частичный ответ опухоли наблюдался во всех случаях, полная ремиссия была достигнута в 51% случаев. Результаты первого года клинических испытаний ФДТ с Фотогемом были доложены на первом Европейском конгрессе по ФДТ рака в сентябре 1993 года, который проходил в Будапеште (Венгрия).

В 1994 г. были начаты клинические испытания в ведущих московских медицинских учреждениях фотосенсибилизатора Фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия), разработанного в ГНЦ РФ «НИОПИК», а в 1999 г. — препарата Аласенс (Alasens, 5-aminolaevulinic acid (ALA) [37]. В Институте биомедицинской химии РАМН им. В. Н. Ореховича в период 1996–1998 гг. профессором Г. В. Пономаревым и его учениками создан ряд фотосенсибилизаторов второго поколения, производных хлорина е6 (Фотодитазин, Радахлорин и др.) и проведены успешные клинические испытания [38].

В это же время в Медицинском радиологическом научном центре РАМН (г. Обнинск) по инициативе директора МРНЦ академика РАМН А. Ф. Цыба был организован отдел фотодинамической диагностики и терапии, включающий в себя экспериментальную лабораторию и клиническое отделение. Новое научное направление МРНЦ РАМН возглавили ученые М. А. Каплан и Ю. С. Романко, которые в соавторстве с коллегами доказали, что тканевыми и клеточными мишенями для фотосенсибилизаторов являются стенки сосуда, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры

и цитокины, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза [39, 40].

В 2011 г. за разработку и внедрение медицинских технологий флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкологическую практику коллектив московских исследователей был отмечен вручением премии Правительства РФ в области науки и техники, что стало официальным признанием ФДТ в России.

Количество российских медицинских учреждений, на базе которых внедрен метод ФДТ, с каждым годом растет. В период с 2010 по 2020 г. число новых медицинских организаций разных городов РФ, в которых впервые применили фотодинамическую терапию, ежегодно увеличивалось на 15–28% [41].

За последние 30 лет в мире проведено большое количество клинических, в том числе рандомизированных, исследований, показавших высокую эффективность и хорошую переносимость ФДТ при лечении опухолей различных локализаций, таких как злокачественные новообразования головы и шеи, легкого, пищевода, печени, поджелудочной железы, предстательной железы и других [12, 42, 43, 56].

Анализ этих исследований показывает, что метод ФДТ обладает большим потенциалом в лечении злокачественных опухолей и не всегда должен использоваться в качестве последнего средства после того, когда все другие варианты лечения рака не достигли желаемой цели [43]. В ряде работ последних лет отечественных и зарубежных ученых подтверждена клиническая эффективность ФДТ у групп нейроонкологических пациентов с глиальными опухолями и вторичными метастатическими опухолями [44, 45].

Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора ТООСАД (Тукад) в настоящее время используется в Израиле в качестве метода выбора при лечении локализованного рака предстательной железы низкого и высокого риска. Уникальность данной методики в том, что опухолевые клетки уничтожаются с минимальным повреждением анатомических структур, отвечающих за мочеиспускание и эректильную функцию [46].

Нормативно-правовое обоснование проведения ФДТ

В настоящее время в зарубежной и отечественной клинической практике применение ФДТ одобрено при лечении опухолей различных локализаций.

В России метод ФДТ включен в клинические рекомендации МЗ по лечению рака мочевого пузыря (2023); рака пищевода и кардии (2021); рака трахеи (2020); плоскоклеточного рака кожи (2020); рака желчевыводящей системы (2020); злокачественных новообразований губы (2020); базальноклеточного рака кожи (2020).

Все медицинские технологии, относящиеся к применению фотодинамической терапии, утверждены Росздравнадзором и входят в перечень утвержденных, зарегистрированных и разрешенных к применению в медицинской практике способов профилактики, диагностики, лечения Государственным Реестром новых медицинских технологий, который является официальным документом МЗ РФ. Исполнение Клинических рекомендаций (КР) призвано максимально повысить качество оказываемой медицинской помощи пациентам в различных клинических ситуациях [47]. Необходимо отметить, что утвержденные КР не позволяют описать все многообразие реальной клинической практики (коморбидность пациента, атипичное течение болезни, индивидуальные и возрастные ограничения, множественность поражения, прогрессирование заболевания на фоне применения традиционно рекомендуемых видов лечения, невозможность проведения основных видов лечения и т.д.) и охватывают лишь наиболее частые и типовые клинические ситуации.

Несвоевременный пересмотр Клинических рекомендаций приводит к отсутствию объективных показаний и противопоказаний к проведению альтернативных видов лечения в соответствии с последними научными достижениями и рекомендациями к их применению, в том числе имеется некорректное описание методики проведения ФДТ, что вносит существенные ограничения к широкому клиническому применению данного метода.

В частности, приведенные в КР данные о применении фотосенсибилизаторов хлоринового ряда (Радахлорин, Фотодитазин, Фоторан) не соответствуют требованиям, указанным в официальных инструкциях РЛС (Регистр лекарственных средств России), в части длительности экспозиции препарата, объемов разведения препарата, несмотря на то, что все фотосенсибилизаторы, применяемые для проведения ФДТ, входят в Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [48].

Новые источники излучения отличаются компактностью, широким диапазоном длин волн, от которых зависят поглощение света и глубина проникновения в ткань, но в КР не представлена методика расчета плотности мощности и времени облучения при проведении ФДТ, которые не могут быть универсальными для каждого случая без учета формы, размеров и количества новообразований и индивидуальных особенностей пациентов.

Учитывая ряд изменений, произошедших в законодательстве РФ с 2020 года, неуклонный рост достижений в области науки и клинической практики, появление новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики и лечения, многие положения действующих Клинических рекомендаций требуют внесения корректировок в связи с отсутствием систематической актуализации пересмотра. В подобных случаях в качестве руководства к действию необходимо воспользоваться разъяснением Федерального фонда ОМС [49], так как ФДТ является методом комбинированного лечения злокачественных новообразований в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи, финансируемой из средств федерального бюджета или из фонда ОМС [50].

В соответствии с утвержденным Порядком оказания медицинской помощи по профилю «онкология», регламентирующим правила организации работы клиники, кабинет фотодинамической терапии (ФДТ) должен быть организован в структуре онкологического стационара с целью проведения фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики больным с онкологическими заболеваниями, как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения [51].

Показания к проведению фотодинамической терапии у больных со злокачественными опухолями устанавливает консилиум специалистов. В решении онкологического консилиума следует указать на необходимость применения метода ФДТ как альтернативного метода выбора лечения в соответствии с наличием медицинских показаний, противопоказаний и/или отсутствием положительной динамики при проведении других методов лечения, а также желанием пациента.

Перед началом лечения методом ФДТ пациент (его законный представитель) подписывает информированное добровольное согласие. Необходимо отметить, что применение метода фотодинамической терапии тре-

бует проведения морфологической верификации (гистологическая, цитологическая) перед началом лечения и после — с целью оценки эффективности терапии [47, 51].

В качестве частного примера применения ФДТ в реальной клинической практике онколога хотели бы привести собственный опыт.

Кабинет фотодинамической терапии и фотодинамической диагностики (далее кабинет) организован в структуре ГБУЗ ГКОД в 2014 г. с целью проведения фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики больным со злокачественными опухолями как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения. При создании в 2014 г. кабинет действовал в соответствии с Приказом МЗ РФ № 915н от 15.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», с 2021 г. вступил в действие Приказ МЗ РФ № 116н от 19.02.2021 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» [51].

Показания к проведению ФДТ [16]:

- невозможность радикального лечения из-за высокого риска интраоперационных и послеоперационных осложнений в связи с наличием тяжелой коморбидности (ECOG 3–4);
- наличие «неудобной локализации» новообразования;
- множественные поражения; генетическая предрасположенность к развитию рака кожи (наследственная множественная базально-клеточная карцинома кожи, синдром Горлина — Гольца, синдром Базекса, синдром Ромбо, синдром одностороннего базальноклеточного невуса, Ли-Фраумени; пигментная ксеродерма);
- наличие ожоговых рубцов, зон с плохим кровоснабжением и большим натяжением кожи;
- наличие рецидивных и/или остаточных новообразований, устойчивых к традиционным методам лечения, в частности наличие местных рецидивов после ранее проведенной лучевой терапии;
- саркома Капоши (ангиосаркома Капоши или множественный геморрагический саркоматоз);
- этап для выполнения последующего хирургического лечения;
- паллиативное лечение у неоперабельных больных с местно-распространенными, рецидивными опухолями;

— наличие инфекционных осложнений злокачественных новообразований кожи, стенозирующих опухолей полых органов, болевого синдрома, диссеминированных опухолей с поражением плевры). При такой клинической ситуации ФДТ выполняется с целью достижения гемостатического и противовоспалительного эффекта, ослабления болевого синдрома, уменьшения экзофитной части опухоли, а также стабилизации опухолевого процесса в ряде случаев;

— отказ пациента от проведения специальных методов лечения (хирургического метода, лучевой терапии; противоопухолевой лекарственной терапии и т.д.).

Противопоказания к проведению ФДТ [16]:

- наследственная или приобретенная порфирия;
- повышенная кожная фоточувствительность;
- поражения почек и печени в стадии декомпенсации;
- острый период ОИМ, ОНМК;
- отказ от данного метода лечения.

Не рекомендуется проводить эндоскопическую и внутрипросветную ФДТ при распаде опухоли с образованием фистул, а также в случаях вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов в связи с высоким риском осложнений.

С 2014 по 2023 г. в СПб ГБУЗ ГКОД выполнено 1716 медицинских вмешательств с применением фотодинамической терапии.

За 10 лет проведено:

- при опухолях мочевого пузыря — 1105 сеансов (трансуретральная резекция мочевого пузыря с интраоперационной ФДТ);
- при опухолях кожи — 377 сеансов (однократная и многокурсовая ФДТ);
- при раке пищевода — 37 сеансов (резекции с интраоперационной ФДТ, эндоскопическая ФДТ при стенозирующей опухоли);
- при злокачественных новообразованиях легких — 188 сеансов (лобэктомии и пневмонэктомии с интраоперационной ФДТ, эндоскопическая эндобронхиальная ФДТ);
- при неоперабельных внутрипротоковых опухолях желчевыводящих путей (опухоль Клацкина) — 9 сеансов (внутрипротоковая ФДТ в комбинации с противоопухолевой лекарственной терапией).

Среди пролеченных пациентов мужчины составили 65%, женщины — 35%.

Более детально мы остановились на применении ФДТ при одной патологии — базальноклеточном раке кожи.

С 2014 г. по 2023 г. нами было пролечено 111 пациентов с БКРК в возрасте от 32 до 99 лет. Среди пациентов мужчин было 48 (43,2%), женщин — 63 (56,8%). Средний возраст заболевших составил 76,8 года для обоих полов (76,5 лет у мужчин, 77,1 года у женщин). 59 пациентов (53,2%) относились к старческой возрастной группе (75–90 лет) с высоким уровнем коморбидности, из которых мужчин было 31, женщин — 28.

Все пациенты имели морфологическую верификацию диагноза.

Первичные опухоли были у 66 человек (59,8%). Рецидивы БКРК на момент обращения диагностированы у 55 пациентов (40,2%) после следующих видов лечения: лучевой терапии — у 12 пациентов (26,7%), иссечения опухоли у 6 пациентов (13,3%), проведения крио-, лазеродеструкции, в том числе в учреждениях неонкологического профиля — у 9 пациентов (20%), а также комбинированного лечения — у 8 (17,8%) и после ФДТ — у 10 (22,2%).

По локализации БКРК отмечено преимущественное поражение кожи головы и шеи у 62 пациентов (55,9% от общего числа) (рис. 1), затем кожи конечностей у 24 пациентов (21,8%), кожа туловища у 12 пациентов (10,5%) (рис. 2); сочетанная локализация опухолей отмечалась у 13 пациентов (11,8%).



Рис. 1. Пациентка К., 79 лет
Fig. 1. Patient E., 79 years old

В 48 случаях (42,8%) опухоль была единственной, в 63 случаях (57,2%) пациенты страдали первично-множественным раком кожи (рис. 3).

Стоит отметить, что несмотря на наружную локализацию опухолей, только 26 пациентов (23,4%) обратились за медицинской помощью в течение 1 года от начала заболевания. Также обращает на себя внимание длительность анамнеза заболевания до обращения за медицинской помощью: наибольшее количество пациен-



Рис. 2. Пациентка В., 92 года
Fig. 2. Patient В., 92 years old



Рис. 3. Пациентка Е., 32 года
Fig. 3. Patient Е., 32 years old

тов 48 (43,2%) обратилось в течение от 1 до 5 лет от начала заболевания; в сроки от 5 до 10 лет — 19 пациентов (17,1%), у 18 человек (16,2%) до момента обращения прошло более 10 лет.

По размерам патологических очагов пациенты распределялись следующим образом: у 80 пациентов (72,1%) размеры новообразований были от 0,8 до 4,0 см, у 26 пациентов (23,4%) — от 4 до 10 см, у 5 пациентов (4,5%) поражение кожи было более 10 см.

У 4 пациентов диагностирован синдром Горлина–Гольца с наличием более 20 очагов различных размеров (от 1,0 до 6 см) в области головы, шеи и туловища, что ограничивало возможность выполнения радикального хирургического лечения и исключало проведение лучевой терапии.

57 (51,4%) пациентов имели осложнения в виде изъязвления, распада, инфицирования опухоли, болевого синдрома, рецидивирую-

щих кровотечений из опухоли, что в ряде случаев привело к развитию токсико-анемического синдрома, гипопроteinемии, саркопении. Проведение повторных курсов ФДТ позволило добиться уменьшения экзофитной части опухоли, достижения гемостатического и противовоспалительного эффекта, ослабления болевого синдрома, а в ряде случаев стабилизации процесса.

Для проведения фотодинамической терапии нами использовались отечественные фотосенсибилизаторы второго поколения, разрешенные к применению на территории РФ «Радахлорин» и «Фотодитазин».

Проводились курсы ФДТ в зависимости от целей лечения:

- 1) радикальный:
 - а) однократный;
 - б) многокурсовой;
- 2) паллиативный;
- 3) противовоспалительный;
- 4) противорецидивная терапия (при высоком риске рецидива).

Количество сеансов определялось размером новообразования, количеством опухолей, гистологическим типом и клиническим эффектом. В зависимости от вида и целей проводимой терапии было выполнено от 1 до 17 сеансов. Интервал между сеансами лечения составил от 4 до 12 недель. При новообразованиях, имеющих размеры более 3–4 см, проводили не менее двух сеансов на одно патологическое образование. Многокурсовое лечение проводилось также при необходимости более мягкого воздействия в соответствии с возрастом пациента, наличием сопутствующей патологии, индивидуальной чувствительности, низким болевым порогом, при опухолях критических локализаций.

При множественных образованиях для снижения токсического воздействия продуктов распада следовали правилам, ориентируясь на клинические рекомендации по лечению ожогов [52]:

- одновременно облучать не более 1% площади тела;
- не выполнять ФДТ более чем 10 новообразований размерами до 2 см в диаметре;
- не выполнять ФДТ более чем 5 новообразований размерами более 2 см в диаметре;
- при наличии новообразований более 10 см в диаметре проводить ФДТ только одного очага за сеанс (процедуру).

Плотность энергии в случае многокурсового воздействия (плотность энергии в расчете

на один сеанс) составляла 150–300 Дж/см² (в отдельных случаях до 400 Дж/см²). Такая доза исключает развитие местных осложнений и одномоментного обширного некроза в зоне ФДТ, при этом общая курсовая доза становится больше за счет удлинения срока лечения до 5 и более сеансов. Фотодинамический эффект при длительном фракционировании дозы света развивается постепенно, с медленной резорбцией опухоли и минимальным повреждением окружающих тканей, а также легче переносится пациентами.

Необходимость проведения повторных курсов определялась результатами цитологического и/или гистологического исследований и оценкой объективных данных. Критерием отсутствия продолженного роста на месте опухоли считалось формирование мягкого рубца, не спаивающегося с окружающими тканями, отсутствие незаживающих язв с серозно-геморрагической коркой, удаление которой сопровождается кровотечением [53].

При проведении паллиативной ФДТ выполняется с целью достижения гемостатического и противовоспалительного эффекта, ослабления болевого синдрома, уменьшения экзофитной части опухоли, а также стабилизации опухолевого процесса в ряде случаев. Для достижения указанных эффектов разовая доза уменьшается, подбирается индивидуально с учетом переносимости лечения и составляет от 50 до 150 Дж/см². Необходимо отметить, что проведение повторных курсов ФДТ не приводило к развитию резистентности.

В дальнейшем, при уменьшении опухолевой массы, проводилась повторная оценка возможности выполнения радикального хирургического лечения или лучевой терапии. Комбинированная терапия (ФДТ + операция/лучевая терапия) была проведена в 20 случаях.

Эффективность ФДТ при первичных злокачественных опухолях кожи была выше, чем при рецидивных.

При небольших размерах опухоли, удовлетворительном общем состоянии пациента, хорошей переносимости процедуры вся необходимая доза энергии подводилась за один сеанс облучения.

После курса ФДТ в течение 2–4 недель развивалась резорбция опухоли и последующая эпителизация дефекта, что совпадает с результатами других авторов [16, 53].

Многокурсовую радикальную фотодинамическую терапию (до 7–10, а в редких слу-

чаях более 10 курсов) проводили при необходимости более мягкого воздействия в соответствии с возрастом пациента, наличием выраженной сопутствующей патологии, низкого болевого порога, критической локализацией (глаза), глубиной инфильтрации, размерами экзофитной части опухоли. Доза облучения в случае такой методики составляла 150–200 Дж/см². Такая доза исключает развитие местных побочных реакций и некроза нормальных тканей в зоне ФДТ, при этом общая доза становилась больше за счет длительности срока лечения. Фотодинамический эффект при фракционном облучении был выше, чем при непрерывном облучении, так как сопровождался медленной резорбцией опухоли и минимальным повреждением окружающих тканей, легче переносился пациентами, что ранее также отмечалось в других исследованиях [16, 53, 56].

Оценка результатов лечения проводилась в соответствии с критериями ВОЗ [54] после подведения к опухоли запланированного в соответствии с целями лечения количества энергии через 4–8 недель после окончания лечения. Нами было получены следующие результаты:

- полный ответ (отсутствие видимого и пальпируемого очага с подтверждением отсутствия опухолевых клеток цитологическими и гистологическими исследованиями) был достигнут у 75 (67,6%) пациентов;

- частичный регресс (уменьшение максимального размера опухолевого узла не менее чем на 50%), наблюдался у 26 (23,4%) пациентов из них 20 (76,9%) пациентов после проведения курса ФДТ были оперированы;

- стабилизация (отсутствие изменений размера опухоли) наступила в 10 (9%) случаях.

При сроках наблюдения от 6 месяцев до 5 лет у 23 (20,7%) из 111 пациентов диагностированы локальные рецидивы или продолженный рост опухоли. Время до появления рецидивов составило в среднем 12 месяцев. Проведение последующих курсов ФДТ позволило добиться стабилизации процесса или полной излеченности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотодинамическая терапия применяется в России в различных областях медицины, в том числе в лечении онкологических пациентов, более 30 лет. Анализ отечественных и зарубежных литературных источников показывает растущий во всем мире интерес

к данной методике и широкое внедрение ее в клиническую практику [55–57]. Накопленный экспериментальный и клинический материал свидетельствует о высокой эффективности и безопасности применения фотодинамической терапии. В ряде случаев ФДТ может являться единственным безопасным методом противоопухолевого воздействия при выраженной сопутствующей патологии или наличии осложнений основного заболевания. Комбинация ФДТ с другими методами локального и системного противоопухолевого лечения улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов [57, 58]. Наш

более чем 10-летний опыт использования ФДТ при различных локализациях ЗНО, свидетельствует о ее эффективности и безопасности при соблюдении надлежащих методик и рекомендаций, а также при мультидисциплинарном подходе к лечению онкологических пациентов. Кроме того, ФДТ является органосохраняющим методом с высоким косметическим эффектом [8, 17, 53].

Прогнозируется будущее применение ФДТ в монорежиме против раннего рака или как часть мультимодального подхода при распространенных опухолевых процессах и паллиативном лечении [17, 20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (accessed on 10 May 2024).
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* Published online 4 April 2024. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskij, A. O. Shakhzadova, I. V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P. A. Gertsena — filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.)].
5. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. Т. 6. 319 с. [Gubanova G.V., Belyaeva J.N., Shemetova G.N. Multimorbidity patient: stages of formation, risk factors and management tactics. Modern problems of science and education. *Modern problems of science and education*, 2015, Vol. 6. 319 p. (In Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23986>.
6. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Рахматуллина И.Р., Кудряшова Л.Н., Султанов Р.З., Сакаева Д.Д. Амбулаторно-поликлиническая онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 448 с. [Gantsev Sh.Kh., Starinskii V.V., Rakhmatullina I.R., Kudryashova L.N., Sultanov R.Z., Sakaeva D.D. Outpatient oncology. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2014. 448 p. (In Russ.)].
7. Гончаренко Г.В. Первично-множественные злокачественные опухоли наиболее распространенных локализаций — статистика онкологического кабинета поликлиники // *Исследования и практика в медицине*. 2015. Т. 2, № 4. С. 59–65 [Goncharenko G.V. Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer — cancer study clinics. Research and Practical Medicine Journal, 2015, Vol. 2, No. 4, pp. 59–65 (In Russ.)]. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65.
8. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014. Т. 1. С. 3–7. [Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic therapy and photodiagnosis*, 2014, Vol. 3, No. 1, pp. 3–7 (In Russ.)].
9. Vrouenraets M.B., Visser G.W., Snow G.B., van Dongen G.A. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy // *Anticancer Res.* 2003. Vol. 23. P. 505–522. PMID: 12680139.
10. Wu M., Huang X., Gao L., Zhou G., Xie F. The application of photodynamic therapy in plastic and reconstructive surgery // *Front. Chem.* 2022. Vol. 10. P. 967312. doi: 10.3389/fchem.2022.967312.
11. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three. Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*

2005. Jun. Vol. 2, No. 2. P. 91–106. doi: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8. Epub 2005. Aug. 10. PMID: 25048669; PMCID: PMC4108218.
12. Algorri J.F., Ochoa M., Roldán-Varona P., Rodríguez-Cobo L., López-Higuera J.M. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews // *Cancers*. 2021. Vol. 13, No. 17. P. 4447. doi: 10.3390/cancers13174447.
 13. Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications // *Biomaterials research*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 25. doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.
 14. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy // *Anticancer Res*. 2001. Vol. 21, No. 6B. P. 4271–4277.
 15. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity // *Nat. Rev. Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 535–545. doi.org/10.1038/nrc1894.
 16. Гельфонд М.Л., Рогачев М.В. Фотодинамическая терапия. Фундаментальные и практические аспекты: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России). СПб., 2018: 148 с. [Gelfond M.L., Rogachev M.V. Photodynamic therapy. Fundamental and practical aspects: a textbook for students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg: NMIC of Oncology named after N. N. Petrov. 2018. 148 p. (In Russ.)].
 17. Correia J.H., Rodrigues J.A., Pimenta S., Dong T., Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 9. P. 1332. doi: 10.3390/pharmaceutics13091332.
 18. Ключихин А.Л., Бырихина В.В., Горохов В.В. Особенности фотодинамической терапии злокачественных новообразований в области носа // *Российская ринология*. 2017. Т. 25, № 1. С. 46–49 [Klochikhin A.L., Byrikhina V.V., Gorokhov V.V. Photodynamic therapy for malignant nasal tumors. *Russian Rhinology*, 2017, Vol. 25, No. 1, pp. 46–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/rostrino201725146-49.
 19. Kim M.M., Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy // *Photochem Photobiol*. 2020. Vol. 96. P. 280–294. doi: 10.1111/php.13219.
 20. Aebischer D., Szpara J., Bartusik-Aebischer D. Advances in Medicine: Photodynamic Therapy // *Int. J. Mol. Sci*. 2024. Vol. 25, No. 15. P. 8258. doi: 10.3390/ijms25158258.
 21. Круглова Л.С., Суркичин С.И., Грязева Н.В., Холупова Л.С. Фотодинамическая терапия в дерматологии и косметологии. Руководство. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020 [Kruglova L.S., Surkichin S.I., Gryazeva N.V., Kholupova L.S. Photodynamic therapy in dermatology and cosmetology. Manual. Moscow. Publishing group «GEOTAR-Media». 2020] (In Russ.).
 22. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А., Loschenov M.V., Модель С.С., Бородкин А.В. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013. Т. 2, № 3. P. 17–25. [Loschenov V.B., Linkov K.G., Savelyeva T.A., Loschenov M.V., Model S.S., Borodkin A.V. Hardware and instrumentation for fluorescence diagnostics and photodynamic therapy. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*, 2013, Vol. 2, No. 3, pp. 17–25 (In Russ.)].
 23. Raab O. Über die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorien // *Z. Biol*. 1900. Vol. 39. P. 524–546.
 24. Tappeiner H., Jesionek H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffe // *Münch. Med. Wschr*. 1903. Vol. 50. P. 2042–2044.
 25. Tappeiner H., Jodlbauer A. Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffen auf Protozoen und Enzyme // *Dtsch. Arch. Klin. Med*. 1904. Vol. 80. P. 427–437.
 26. Hausmann W.H. Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins // *Biochem Z*. 1910. Vol. 30. P. 276–316.
 27. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood // *CR Soc Biol*. 1924. Vol. 91. P. 1423–1424.
 28. Kou J., Dou D., Yang L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 46. P. 81591–81603. doi: 10.18632/oncotarget.20189.
 29. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection // *J. Natl. Cancer Inst*. 1961. Vol. 26. P. 1–8.
 30. Lipson R.L., Gray M.J., Baldes E.J. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer // *Proc 9th International Cancer Congress*. Tokyo, Japan, 1966. 393 p.
 31. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // *J. Urol*. 1976. Vol. 115. P. 150–151.
 32. Meiman T.H. Stimulated optical radiation in ruby // *Nature*. 1960. Vol. 187, No. 4736. P. 493–494.
 33. Лазеры в клинической медицине. Руководство для врачей / под ред. С. Д. Плетнева. М., 1996. 432 p. [Hecht J. Lasers in medicine. *Laser Focus World*, 1994, June, pp. 53–55 (In Russ.)].

34. Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D., Weishaupt K.R. Photoradiation therapy of malignant tumors; Role of the laser // *Lasers in Photomedicine and Photobiology*. New York, Springer. 1980: 67–75.
35. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors // *Can. Res.* 1978. Vol. 38. P. 2628–2635.
36. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н., Миронов А.Ф. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // *Российский онкологический журнал*. 1998. Т. 4. С. 13–18 [Stranadko E.F., Skobelkin O.K., Vorozhtsov G.N., Mironov A.F. et al. Five years of experience in the clinical application of photodynamic therapy. *Russian Journal of Oncology*, 1998, Vol. 4, pp. 13–18 (In Russ.)].
- Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотосенсибилизаторы хлориновой группы — шаг вперед в развитии фотодинамической терапии // *Альманах клинической медицины*. 2006. Т. XII. С. 36–37. [Stranadko E.F., Ryabov M.V. Photosensitizers of the chlorin group are a step forward in the development of photodynamic therapy. *The Almanakh Clinical Medicine*, 2006, Vol. XII, pp. 36–37 (In Russ.)].
37. Каплан М.А., Романко Ю.С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние, проблемы и перспективы) // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2004. № 1. С. 43–48. [Kaplan M.A., Romanko Yu.S. Laser photodynamic therapy (review, state of the problem and prospects). *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*, 2004, Vol. 1, pp. 43–48 (In Russ.)].
38. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск*. 2013. Т. 22, № 3. С. 115–123. [Kaplan M. A., Kapinus V.N., Popuchiev V. V., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkva I.S., Shubina A.M., Borgul O.V., Goranskaya E.V. Photodynamic therapy: results and prospects. *Radiation and Risk*, 2013, Vol. 22, No 3, pp. 115–123 (In Russ.)].
- Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг. // *Biomedical Photonics*. 2021. Т. 10, № 4. С. 4–22. [Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10, No 4, pp. 4–22 (In Russ.)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-4-22.
39. Yanovsky R. L., Bartenstein D. W., Rogers G. S., Isakoff S. J., Chen S. T. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019. Vol. 35, No 5. P. 295–303. doi: 10.1111/phpp.12489.
40. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA Cancer J. Clin.* 2011 Jul-Aug. Vol. 61, No. 4. P. 250–281. doi: 10.3322/caac.20114. Epub 2011 May 26. PMID: 21617154; PMCID: PMC3209659
41. Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С., Скляр С.С., Вершинин А.Э., Диконенко М.В., Голикова А.С., Мансуров А.С., Сафаров Б.И., Рында А.Ю., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии // *Biomedical Photonics*. 2023. Т. 12, № 3. P. 25–35. [Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., Sklyar S.S., Vershinin A.E., Dikonenko M.V., Golikova A.S., Mansurov A.S., Safarov B.I., Rinda A.Yu., Papayan G.V. Photodynamic therapy in neurooncology. *Biomedical Photonics*, 2023, Vol. 12, No, 3, pp. 25–35 (In Russ.)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35.
42. Ren Z., Wen J., Mo Y., Zhang P., Chen H., Wen J. A systematic review and meta-analysis of fluorescent-guided resection and therapy-based photodynamics on the survival of patients with glioma // *Lasers in Medical Science*. 2022. Vol. 37, No 2. P. 789–797. doi: 10.1007/s10103-021-03426-7.
43. Azzouzi A. R., Barret E., Moore C. M., Villers A., Allen C., Scherz A., Muir G., de Wildt M., Barber N. J., Lebdaï S., Emberton M. TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer // *BJU international*. 2013. Vol. 112, No. 6. P. 766–774. doi: 10.1111/bju.12265.
44. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.04.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended on April 28, 2023) «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (In Russ.)].
45. РЛС (Регистр лекарственных средств России). [RLS (Register of Medicines of Russia) (In Russ.)].
46. Письмо от 24.04.2023 № 00-10-30-4-06/5714 Федерального фонда ОМС О возможности использования научной литературы в качестве источника, регламентирующего вопросы оценки качества медицинской помощи при проведении экспертизы качества медицинской помощи в случае отсутствия клинических рекомендаций и (или) стандартов медицинской помощи». [Letter dated April 24, 2023 No. 00-10-30-4-06/5714 of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund On the possibility of using scientific literature as a source regulating the issues

- of assessing the quality of medical care when conducting an examination of the quality of medical care in the absence of clinical recommendations and (or) standards of medical care» (In Russ.).]
47. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2023 года № 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2023 No. 2353 «On the Program of State Guarantees for the provision of free medical care to citizens for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026» (In Russ.).]
 48. Приказ МЗ РФ № 116н от 19.02.2021 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 116n dated February 19, 2021 «On approval of the procedure for providing medical care to the adult population for cancer» (In Russ.).]
 49. Клинические рекомендации. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. 2021–2022–2023 (17.01.2023). Утверждены Минздравом РФ. [Clinical recommendations. Thermal and chemical burns. Sunburns. Burns of the respiratory tract. 2021–2022–2023 (01/17/2023). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.).]
 50. Корчагина С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А., Шахова Н.М. Патоморфологические изменения тканей после проведения ФДТ (обзор литературы) // *Поволжский онкологический вестник*. 2017. Т. 3 (30). [Korchagina K.S., Gamayunov S.V., Voropaeva L.A., Shakhova N.M. Pathomorphological changes in tissues after PDT. *Oncology Bulletin of the Volga*, 2017, Vol. 30, No. 3, pp. 64–68 (In Russ.).]
 51. Бычков М.Б., Багрова С.Г., Карпенко Т.Д. Стабилизация болезни как важный фактор оценки эффективности лечения и прогноза выживаемости онкологических больных // *Российский онкологический журнал*. 2016. Т. 21, № 1–2. С. 6–10 [Bychkov M.B., Bagrova S.G., Karpenko T.D. Stabilization of the disease as an important factor in the evaluation of the effectiveness of treatment and prognosis of survival for cancer patients. *Russian Journal of Oncology*, 2016, Vol. 21, No. 1–20, pp. 6–10 (In Russ.).] doi: 10.18821/1028-9984-2015-21-1-6-10.
 52. Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications // *Biomaterials research*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 25. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.
 53. Филоненко Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии // *Русский журнал общей химии*. 2015. Т. 85. С. 211–216 [Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. January 2015. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85, No. 1, pp. 211–216 (In Russ.).] doi: 10.1134/S1070363215010399.
 54. Moole H., Tathireddy H., Dharmapuri S., Moole V., Boddireddy R., Yedama P., Dharmapuri S., Uppu A., Bondalapati N., Duvvuri A. Success of Photodynamic Therapy in Palliating Patients with Nonresectable Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. P. 1278–1288. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1278.
 55. Oleinick N.L., Evans H.H. The Photobiology of Photodynamic Therapy: Cellular Targets and Mechanisms // *Radiat. Res*. 1998. Vol. 150, No. 5. P. 146–156. doi: 10.2307/3579816.

Вклад авторов:

Е. Ф. Странадко: научное редактирование

Е. Н. Павлова: разработка концепции и дизайна исследования, проведение сеансов фотодинамической терапии, написание текста статьи, оформление библиографии

А. В. Анисимова: разработка концепции и дизайна исследования, проведение сеансов фотодинамической терапии, написание текста статьи, оформление библиографии

Д. А. Полежаев: разработка концепции и дизайна исследования, проведение сеансов фотодинамической терапии, написание текста статьи

О. И. Федорова: расчет параметров сеанса облучения, контроль плотности мощности лазерного излучения при проведении сеанса

Authors' contributions:

E. F. Stranadko: scientific editing

E. N. Pavlova: developing the research concept and design, conducting photodynamic therapy sessions, writing the article, preparing the bibliography

A. V. Anisimova: developing the research concept and design, conducting photodynamic therapy sessions, writing the article, preparing the bibliography

D. A. Polezhaev: developing the research concept and design, conducting photodynamic therapy sessions, writing the article

О. I. Fedorova: calculation of the parameters of the irradiation session, control of the laser radiation power density during the session

ORCID авторов / ORCID of authors

Е. Ф. Странадко / E. F. Stranadko

<https://orcid.org/0000-0002-1589-7661>

А. В. Анисимова / A. V. Anisimova

<https://orcid.org/0009-0001-6043-464X>

Е. Н. Павлова / E. N. Pavlova

<https://orcid.org/0009-0005-0082-7264>

Д. А. Полежаев / D. A. Polezhaev

<https://orcid.org/0000-0002-4102-0660>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work performed without external funding.

Статья поступила/Received to the editor: 16.09.2024 г.

Прошла рецензирование/Was reviewed: 23.09.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 24.09.2024 г.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Зинькевич Максим Вячеславович — кандидат медицинских наук, заведующий поликлиническим онкологическим отделением ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

Несмотря на то что такая опция, как ФДТ, давно присутствует в клинических рекомендациях Минздрава РФ по лечению базальноклеточного рака кожи (БКР), до сих пор этот метод терапии БКР широко не используется. Причин множество — это и относительная дороговизна лечения, и ограниченный выбор фотосенсибилизирующих препаратов, и технические сложности. Но самое главное — отсутствует понимание места ФДТ в лечении больных БКР. И поэтому любая попытка проанализировать возможности метода, показания и противопоказания к ФДТ представляется ценной.

Способов паллиативного лечения больных базальноклеточным раком описано, в том числе в клинических рекомендациях Минздрава РФ, множество: электро- и лазерная деструкция, кюретаж, криодеструкция, использование топических лекарственных средств и пр. К паллиативным методам лечения отнесена и ФДТ. Кроме того, есть эффективные опции системной терапии.

В то же время одним из актуальных вопросов использования ФДТ для лечения больных базальноклеточным раком является применение ФДТ как способа радикального лечения локальных форм базальноклеточного рака. С этой точки зрения статья, на мой взгляд, представляет наибольший интерес. В статье проанализирован собственный опыт использования ФДТ в лечении больных базальноклеточным раком и представлен обзор данных литературы. Авторы поднимают вопросы определения показаний к ФДТ в зависимости от гистотипа, локализации, распространенности заболевания. Описана динамика заболевания и оценена степень радикальности лечения.

Статья актуальна, поскольку описывает потенциально очень перспективное и востребованное направление в лечении больных базальноклеточным раком кожи.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616.24-006.66

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-35-51>

ВНЕОРГАННАЯ МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ЗАБРЮШИННАЯ ОПУХОЛЬ ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ У 26-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКИ. ПРОБЛЕМА: НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ ОПУХОЛЬ

¹М.Н.Нечаева*, ¹С.М.Молнар, ¹Г.Г.Рахманкулова, ²А.А.Ружникова, ²И.В.Жукова, ²А.В.Агаева

¹ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи»;

Россия, 164500, Северодвинск, пр. Морской, д. 49

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»;

Россия, 163045, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145, корп. 1

Контакты: Нечаева Марина Николаевна, e-mail: sm_nechaev@mail.ru

Аннотация

В основе современной онкологии лежит определение нозологии опухолевого процесса. Только после патоморфологической верификации клинического диагноза коллегиально выбирается тактика лечения конкретного пациента. В настоящий момент в большинстве случаев для определения типа опухоли недостаточно гистологического исследования, необходимо изучение экспрессионного профиля при помощи иммуногистохимии, а в ряде случаев определение специфических генетических нарушений при помощи *in situ* гибридизации, ПЦР или NGS. Тем не менее, несмотря на существование широких возможностей и подробных патогистологических классификаций новообразований, с развитием современных технологий диагностики врачебное сообщество стало понимать, что некоторые патологические процессы выходят за рамки разработанных методик постановки диагноза и не могут быть верифицированы в рамках существующих классификаций. Таким образом, пациенты с неклассифицируемыми опухолями в настоящий момент не имеют возможности получить противоопухолевое лечение, основанное на доказательной медицине, в связи с отсутствием масштабных исследований и клинических рекомендаций по лечению этих видов новообразований. Основная цель статьи — еще раз обратить внимание онкологического сообщества на существование неклассифицируемых опухолей, для продолжения сбора информации и совместной выработки тактики диагностики и лечения этих редких новообразований.

Ключевые слова: неклассифицируемые опухоли, низкодифференцированная аденокарцинома, гепатоидная карцинома, химиотерапия

Для цитирования: Нечаева М.Н., Молнар С.М., Рахманкулова Г.Г., Ружникова А.А., Жукова И.В., Агаева А.В. Неорганный метастатический забрюшинный опухоль правой подвздошной области у 26-летней пациентки. Проблема: неклассифицируемая опухоль // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 35–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-35-51>.

EXTRA-ORGAN METASTATIC RETROPERITONEAL TUMOR OF THE RIGHT ILIAC REGION IN A 26-YEAR-OLD FEMALE PATIENT. PROBLEM: UNCLASSIFIABLE TUMOR

¹Marina N. Nechaeva*, ¹Sergey M. Molnar, ¹Galina G. Rakhmankulova, ²Anna A. Ruzhnikova,

²Irina V. Zhukova, ²Anna V. Agaeva

¹Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2 of Emergency Medical Care,
st. Yubileynaya, 45, Severodvinsk, 164523, Russia

²Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary,
Obvodny Canal Ave., 145, bldg. 1., Arkhangelsk, 163045, Russia

Contacts: Nechaeva Marina Nikolaevna, e-mail: sm_nechaev@mail.ru

Annotation

The basis of current oncology is the verification of the disease. Only after the pathomorphological establishment of a clinical diagnosis, the treatment tactics of a particular patient are collectively selected. Now, in most cases, only pathomorphological diagnostics is not enough, it is necessary to conduct immunohistochemical and even molecular genetic researches, some of which are possible only in large federal referral centers. However, despite the existence of wide possibilities and detailed pathohistological classifications of neoplasms, with the development of modern diagnostic technologies, the medical community began to understand that some pathological processes go beyond the developed methods of diagnosis and cannot be verified within existing classifications. This way, patients with unclassifiable tumors currently do not have the opportunity to receive antitumor treatment based on evidence-based medicine, due to the lack of large-scale researches and clinical recommendations for the treatment of these types of tumors.

The main purpose of the article is to once again draw the attention of the oncological community to the existence of unclassifiable tumors, in order to continue collecting information and jointly develop tactics for the diagnosis and treatment of these rare tumors.

KEYWORDS: unclassifiable tumors, low differentiated adenocarcinoma, hepatoid carcinoma, chemotherapy

For citation: Nechaeva M.N., Molnar S.M., Rakhmankulova G.G., Ruzhnikova A.A., Zhukova I.V., Agaeva A.V. Extra-organ metastatic retroperitoneal tumor of the right iliac region in a 26-year-old female patient. Problem: unclassifiable tumor // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 35–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-35-51>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в связи с развитием новых методов исследования, позволяющих определять экспрессионный профиль опухоли (иммуногистохимия), а также специфические генетические нарушения, как хорошо изученные (FISH, ПЦР), так и вновь выявленные (NGS), в некоторых случаях у пациентов диагностируются крайне редкие виды злокачественных новообразований, ранее выявить которые не представлялось возможным. Благодаря таким исследованиям количество пациентов с диагнозами «неклассифицируемая опухоль» или «недифференцированный рак» стремительно сокращается.

Недифференцированная карцинома — это редкая первичная эпителиальная опухоль, дифференцировку которой невозможно установить в связи с тем, что анаплазия клеток привела к утрате тканеспецифичных маркеров, однако связь с эпителиальным происхождением еще может быть установлена. В частности, такое определение низкодифференцированных опухолей в яичниках дает нам Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [1], хотя, безусловно, это определение также валидно и для других локализаций [2]. Таким образом, недифференцированная карцинома является диагнозом исключения, когда нельзя отнести опухоль ни к одному из подтипов. Так как такие опухоли не могут быть отнесены ни к одному из известных первичных новообразований, их можно определять как «неклассифицируе-

мые». Частота встречаемости недифференцированных карцином, например, яичников, составляет не более 5% всех эпителиальных карцином, возраст заболеваемости колеблется в широких пределах от 39 до 72 лет. Гистологическая картина недифференцированного рака представлена клетками разной формы и величины: участки веретенообразных клеток чередуются с солидными полями округлых и клеток переходного типа. Много фигур митозов, преимущественно патологических, очагов некроза и кровоизлияний. Характерной особенностью является то, что недифференцированная карцинома не имеет специфического иммунологического профиля. Во время установки диагноза проводится дифференциальная диагностика между неэпителиальными опухолями, переходноклеточной карциномой, мелкоклеточной карциномой, различными подтипами сарком, метастатической карциномой. Прогноз крайне неблагоприятный, к моменту выявления опухоли яичника, как правило, уже у 91% пациенток регистрируется распространенная стадия заболевания. Неклассифицируемые опухоли крайне агрессивны, 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 6% [1].

Также редким видом опухолей является аденокарцинома с гепатоидными чертами. Гепатоидная аденокарцинома (ГА) представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль, расположенную вне печени, но имеющую гистологические и иммуногистохимические характеристики, схожие с гепато-

целлюлярной карциномой (ГЦК) [1]. В мире описано около 300 случаев гепатоидных аденокарцином различной локализации, большинство из них расположены в желудке (60%) [3], причем из всех злокачественных опухолей желудка частота встречаемости ГА не более 0,3–2% [2]. Также чаще всего ГА определяются в яичниках (10%), желчном пузыре (4%) и поджелудочной железе (4%) [3]. В отечественной литературе встречаются единичные описания клинических случаев подобных новообразований различных локализаций [3, 4]. Намного чаще сообщения о данном виде аденокарциномы разных локализаций можно встретить в зарубежной литературе [5–8]. Впервые ГА была описана в 1990 г. Н. Ishikura и соавт., тогда же они сформировали следующие критерии диагностики данной опухоли: имеются железистый компонент, состоящий из неопластических клеток тубулярной или папиллярной структуры; гепатоидный компонент, напоминающий ГЦК; неопластические клетки, содержащие обильную эозинофильную цитоплазму с центрально расположенным ядром. Эти клетки отвечают за продукцию альфафетопротеина (АФП) [9]. Тем не менее, согласно литературным данным, не все ГА экспрессируют АФП [10, 11]. Существуют ограниченные наблюдения, что только в 17 из 51 (33,3%) ранее описанных случаев определялись высокие уровни сывороточного АФП (>10 нг/мл) [12]. В 1 (2,7%) случае уровень АФП в сыворотке был нормальным, а в 13 (50%) наблюдениях АФП в сыворотке не определялся [13]. Иммуногистохимическое исследование опухоли показало положительную реакцию на АФП в 31 (60,8%) из 51 случая, а 21 (41,1%) из 51 случая были отрицательными на АФП [12]. Первичная ГА также является чрезвычайно агрессивной опухолью с ранним метастазированием и очень плохим прогнозом.

В зависимости от локализации редких опухолей проводятся стандартные клинко-лабораторные, инструментальные, рентгенологические, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования согласно разработанным клиническим рекомендациям [14, 15].

Тем не менее клинических рекомендаций по лечению редких опухолей, особенно распространенных, на данный момент не разработано.

В единичных случаях, при локальных стадиях, пациентам возможно предложить радикальное оперативное лечение.

При распространенном неоперабельном или метастатическом процессе вариантом выбора противоопухолевого лечения остается паллиативная химиотерапия (ХТ). Выбор схемы, как правило, зависит от преобладающего компонента опухоли. С учетом гетерогенности опухоли, селекции нечувствительного химиорезистентного клона, выбор схемы лечения может корректироваться в течение жизни пациента с учетом повторной биопсии опухоли и повторного иммуногистохимического исследования (ИГХ-исследования).

Клиническое наблюдение

Пациентка — молодая женщина 1992 года рождения (на момент обращения 26 лет). На момент заболевания пациентка была замужем, имела малолетнего ребенка. Семья пациентки очень активно принимала участие в судьбе больной, сопровождала ее при диагностике и лечении, постоянно взаимодействовала с лечащим врачом и другим медицинским персоналом, выполняла все полученные рекомендации.

Женщина считала себя больной с декабря 2017 года, когда впервые отметила появление образования в правой подвздошной области. По месту жительства в январе 2018 года было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), была заподозрена киста яичника. В январе 2018 года пациентка поступила и была полностью обследована в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» (ГБУЗ АО «АОКБ»). В условиях ГБУЗ АО «АОКБ» 25.01.2018 г. была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ ОМТ), на которой было выявлено солидно-кистозное образование правой подвздошной области $84 \times 54 \times 54$ мм, не связанное с яичниками (рабдомиома?).

Врачами ГБУЗ АО «АОКБ» 02.02.2018 г. с диагностической целью было проведено лапароскопическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Во время оперативного вмешательства в правой подвздошной области была удалена опухоль $90 \times 70 \times 60$ мм с капсулой и кистой, в которой имелось геморрагическое содержимое. Гистологически опухоль представляла собой кистозно-солидное образование, четко отграниченное фиброзной стенкой от окружающей жировой клетчатки, была представлена полиморфными атипичными клетками преимущественно округлой формы со скудной цитоплазмой и крупными просветленными ядрами, а также единичными многоядерными клетками со скудной стромой, выраженной

митотической активностью и множественными обширными очагами некроза. По заключению патогистологов ГБУЗ АО «АОКБ», данная картина может соответствовать мягкотканной саркоме высокой степени злокачественности (возможно, липосаркоме). Было рекомендовано ИГХ-исследование.

По результатам гистологического исследования в марте 2018 года пациентка была направлена в ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ АО «АКОД») для дальнейшего обследования и лечения. Была осмотрена абдоминальным онкологом поликлиники ГБУЗ АО «АКОД» 02.03.2018 г., на момент осмотра состояние больной было удовлетворительное, ECOG статус при объективной оценке был равен 0. Гистологический материал, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Архангельской области (МЗ АО) о маршрутизации онкологических пациентов, был отправлен на пересмотр и ИГХ-исследование в условиях ГБУЗ АО «АКОД», как головного регионального онкологического учреждения (рис. 1).

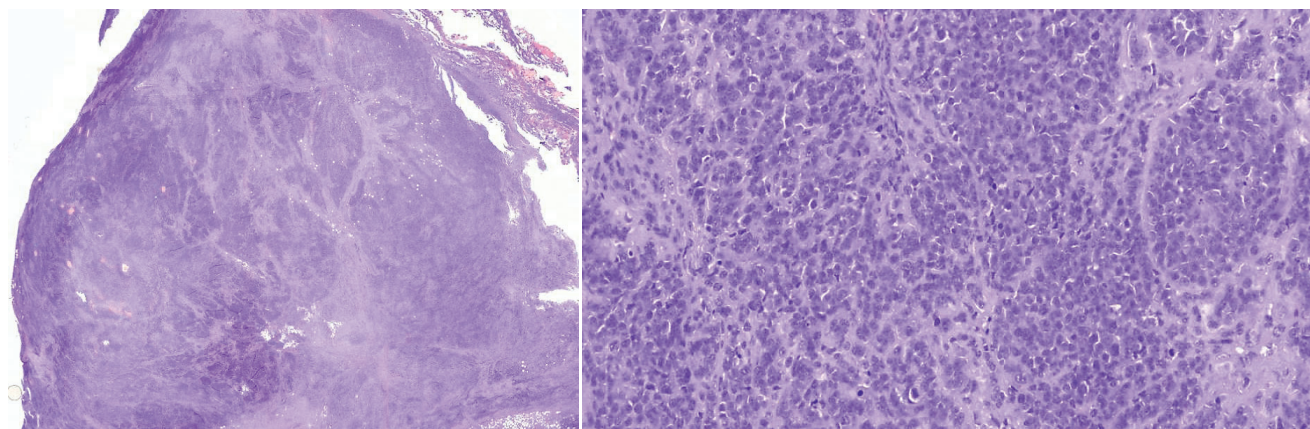


Рис. 1. Гистологическое строение опухоли
Fig. 1. Histological scans of tumor sections

В 2018 г. и в настоящий момент в Архангельской области (АО) ИГХ-исследование возможно только в условиях ГБУЗ АО «АКОД».

При осмотре объективно у пациентки в правой подвздошной области пальпировались опухолевые конгломераты: у крыла правой подвздошной кости без четких контуров, болезненный при пальпации, ниже до 1,5 см, подвижный. Послеоперационный рубец был состоятельный, без признаков воспаления. В левой подвздошной области пальпировалось плотное округлое опухолевидное образование до 4 см в диаметре, умеренно болезненное при пальпации. По результатам контрольно-стартового обследования при компьютер-

ной томографии органов грудной полости, органов брюшной полости (КТ ОГК, ОБП) и магнитно-резонансной томографии малого таза (МРТ ОМТ) от 15.03.2018 г. на этапе амбулаторного дообследования (еще до начала программы лечения в ГБУЗ АО «АКОД») у пациентки сразу же было диагностировано раннее первое прогрессирования заболевания: генерализация процесса в виде местного роста опухоли, множественного метастатического (МТС) поражения костей, легких, МТС по плевре (рис. 2, 3). Такое бурное прогрессирование сразу заставило врачей-онкологов предположить чрезвычайно высокую злокачественность данного новообразования.

Самочувствие пациентки также практически ежедневно прогрессивно ухудшалось: появились жалобы на боли в костях таза, правой подвздошной области, поясничном отделе позвоночника до 2 ст., астению до 2 ст., тошноту 2 ст., снижение массы тела. Далее в динамике субъективно отмечала постоянное нарастание астенического, болевого и диспептического синдромов.

Повышения сывороточного АПФ не наблюдалось: от 05.04.2018 г. (дата забора крови: 30.03.2018 г.) АПФ=2,14 МЕ/мл, от 05.06.2018 г. (дата забора крови 30.05.2018 г. АПФ=1,44 МЕ/мл, норма). Уровни других онкологических маркеров в крови также практически были в норме, что не могло дать онкологам какой-нибудь ориентир в уточнении диагноза. До начала лечения 11.12.2017 г. (дата забора крови: 05.12.2017 г.) углеводный антиген 125 (СА 125) был равен 15,30 Ед/мл. Далее, 05.04.2018 г. (дата забора крови: 30.03.2018 г.), раково-эмбриональный антиген (РЕА) был равен 0,001 нг/мл (норма), СА 125=73,57 Ед/мл (повышение

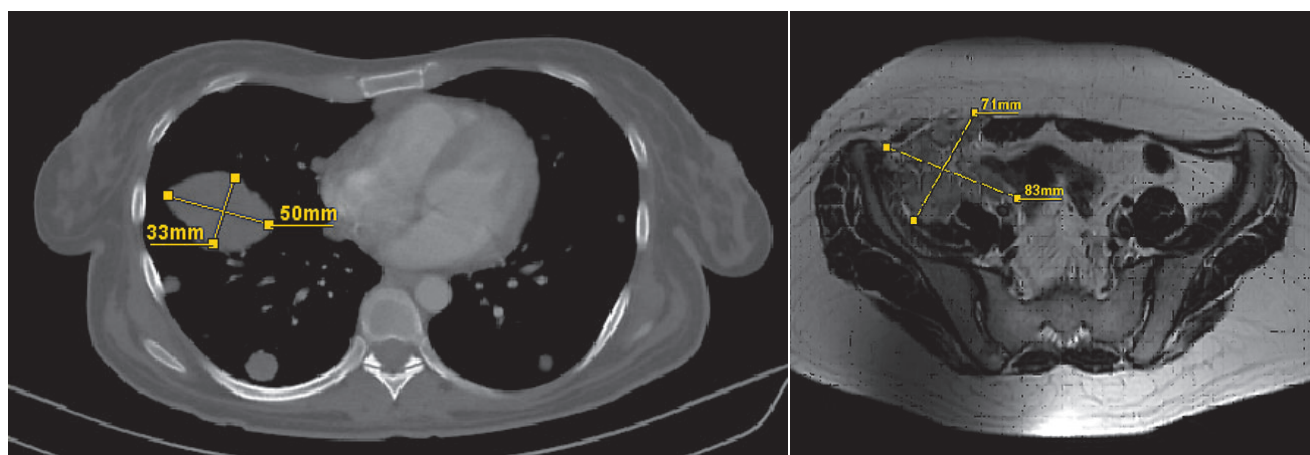


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости 15.03.2018 г.: местное пролонгирование процесса, МТС в легкие, по плевре

Fig. 2. Computed tomography of the chest and of the abdominal organs 15.03.2018: local prolongation of the process, MTS into the lungs, along the pleura

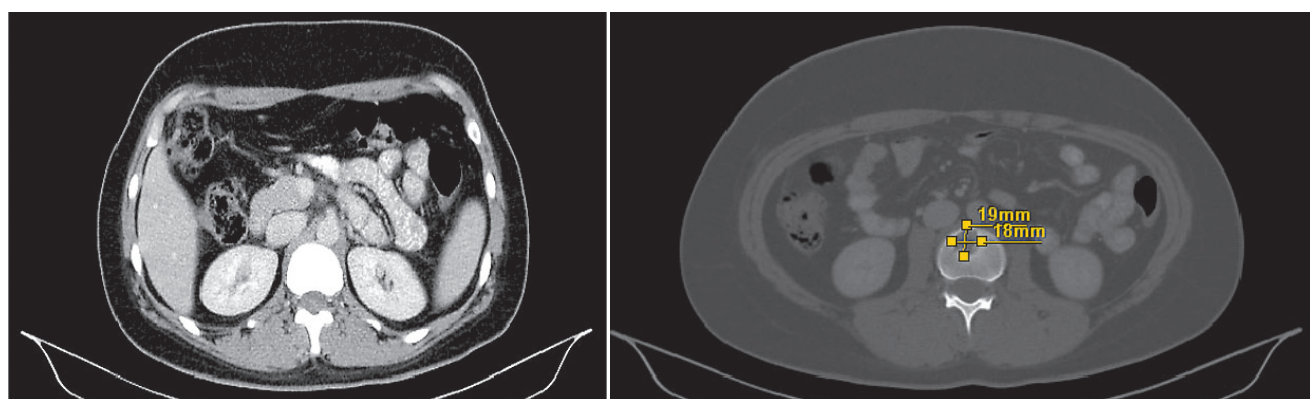


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости 15.03.2018 г.: МТС в кости скелета

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal organs 15.03.2018: MTS in the skeleton bones

до 1 степени); углеводный антиген 19–9 (СА 19–9) = 14,21 Ед/мл (норма).

Гистологический материал в ГБУЗ АО «АКОД» был неоднократно коллегиально пересмотрен и обсужден. Учитывая сложность клинического случая, в интересах пациентки были проведены консультации в центральных гистологических лабораториях Российской Федерации (Клинический госпиталь Лапино, г. Москва, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, г. Москва). Достоверно определить гистогенез и нозологическую форму до начала специальной противоопухолевой терапии не представилось возможным.

Дифференциальную диагностику предлагалось провести между следующими возможными вариантами.

Гистологический ответ первичного биопсийного материала от 02.02.2018 г. при пересмотре готовых препаратов 19.02.2018 г. в ГБУЗ АО «АКОД»: имеется злокачественная опухоль с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, высокой митотической актив-

ностью (6 митозов в одном поле зрения в объективе 40), обширными некрозами и кровоизлияниями. Необходим дифференциальный диагноз в группе сарком. Для уточнения диагноза материал был направлен на ИГХ-исследование. При проведении ИГХ-исследования 02.03.2018 г. выявлена положительная экспрессия виментина, РСК, очаговая положительная экспрессия CD117. Не были экспрессированы мелан А, S100, гладкомышечный актин, CD34. Ki-67=95%.

Таким образом, липосаркома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов и GIST были исключены. Под вопросом рассматривались диагнозы плеоморфной саркомы и синовиальной саркомы. При втором этапе ИГХ-исследования от 13.03.2018 г. решено, ввиду чрезвычайной сложности данного случая, направить гистологические сканы на цифровую консультацию Dpathology [16].

При коллегиальной консультации оцифрованных гистологических препаратов несколькими международными специалистами

на платформе Dpathology 29.03.2018 г. мела-нома, ангиосаркома, эпителиоидная саркома и лимфома были исключены. Дифференциальная диагностика патоморфологами проводилась между десмопластической мелко-круглоклеточной опухолью, рабдомиосаркомой, синовиальной саркомой, саркомой Юинга и карциномой яичников.

При консультации по оцифрованным гистологическим сканам в Клиническом госпитале Лапино, г. Москва, 30.03.2018 г. было получено следующее описание: экспрессия виментина и кератинов может наблюдаться в саркома-тоидном раке, но возраст и локализация опухоли ставят диагноз под сомнение. Экспрессия подобного вида, в сочетании с CD99+ при других положительных и отрицательных реакциях вполне подходит под саркому Юинга. Возраст, локализация и морфологическая структура не противоречат диагнозу. Московскими специалистами было выдано следующее заключение: у пациентки имеется злокачественная круглоклеточная опухоль с преимущественным поражением мягких тканей и вовлечением подвздошной кости, гистологическое строение и иммунофенотип которой могут соответствовать саркоме Юинга, юинго-подобной CIC-DUX4-ассоциированной саркоме или недифференцированной круглоклеточной саркоме. Для уточнения диагноза необходимо и рекомендовано FISH-исследование.

При консультации оцифрованных гистологических препаратов в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, 30.03.2018 г. было получено следующее описание: в гистологическом материале определяется патологическая ткань высокой клеточности с массивными кровоизлияниями и обильными полями некрозов. Ткань опухоли характеризуется бифазным или трифазным строением, состоит из клеточных элементов крупного размера с преимущественно низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Форма клеток неодинакова в различных полях зрения. Преобладающим компонентом являются клетки крупного (реже среднего) размера, округлой формы со скудной цитоплазмой. Ядра округлой или несколько овоидной формы, хроматин грубо-дисперсный, распределен в ядре неравномерно, ядрышки среднего размера, в основном множественные. В опухоли наблюдается высокая митотическая и апоптотическая активность. Встречаются клетки, содержащие

крупные эозинофильные интрацитоплазматические включения. В части препаратов описанные клеточные элементы располагаются компактно, гистологических структур не формируют, строма гистологической ткани скудная, выражена минимально. В части препаратов клеточные элементы имеют аналогичные структурные характеристики ядра и более выраженную умеренно эозинофильную эксцентричную цитоплазму, что придает клеткам рабдоидный вид. Строма в данных зонах резко выраженная, гиалинизированная, разделяет клетки на разноразмерные гнезда, отдельные группы или цепочки. В части полей зрения клеточные элементы имеют вытянутую, местами веретеновидную форму, формируют короткие компактные разнонаправленные пучки. В материале из трех блоков визуализируется компактно сгруппированная грубоволокнистая соединительная ткань, покрытая однослойным однорядным призматическим эпителием, местами муцинозного, местами — переходного типа.

В одном из полей зрения, на коротком протяжении, элементы выстилки имеют цитологические характеристики, аналогичные эпителиоидной фазе солидной зоны образования. При ИГХ-исследовании была выявлена субтотальная экспрессия Vimentin, в меньшем количестве — CKAЕ1/АЕ3, CD99, WT1 (цитоплазматический локус), TLE1; единичные клетки экспрессировали CK7 и Desmin. Наблюдались негативные реакции с анти-ERG, CK20, CK5/6, HMB45, TFE3, CDK4, MDM2, CK19, SMA, SALL4, SATB2, p63, GFAP, Calretinin, Inhibin, MUC4, SOX10, MyoD1, Myf4, MSA, Melan A, S100, MITF, BCOR, CCNB3, ETV4. Экспрессия INI1 была сохранена. При гибридизации *in situ* не было выявлено перестроек генов EWSR, SYT, FUS. Не обнаружены химерные транскрипты EWSR-FLI1, EWSR-EGR, EWSR-ETV4, EWSR-ETV1, EWSR-FEV, FUS-EGR, CIC-DUX4. Специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ было выдано следующее заключение: *достоверно определить гистогенез и нозологическую форму в объеме выполненных исследований не представляется возможным*. У пациентки имеется злокачественная, преимущественно круглоклеточная опухоль высокой степени злокачественности, наиболее вероятно, мезенхимального гистогенеза. В дифференциальном диагнозе патоморфологами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ рас-

сматривались следующие опухоли мягких тканей: миоэпителиальная карцинома (исключена иммунологически и генетически), эпителиоидная склерозирующая фибросаркома (была исключена иммунологически и генетически), саркома Юинга и юингоподобные саркомы (были исключены иммуногистохимически и генетически, однако BCOR-CCNB3 перестроенные саркомы полностью исключить не представлялось возможным), синовиальная саркома (была исключена иммуногистохимически и генетически); PEComa, рабдомиосаркомы, MPNST, дедифференцированная липосаркома, эпителиоидная саркома, экстраскелетная остеосаркома, лейомиосаркома, ангиосаркомы — также были исключены иммунологически. Рассматривались следующие диагнозы: меланома, гетеротопические опухоли стромы полового тяжа и из герминативных клеток, карциномы из остатка мюллерова и вольфома протоков, почки и надпочечника. Тем не менее достоверно доказать принадлежность опухоли к данным единицам не удалось.

Таким образом, при поступлении в Отделение химиотерапии ГБУЗ АО «АКОД» у пациентки был установлен следующий клинический диагноз: Основное заболевание: неклассифицируемая внеорганный забрюшинная злокачественная опухоль правой подвздошной области. Состояние после лапароскопического удаления внеорганный опухоли правой подвздошной области от 02.02.2018 г. 1 прогрессирование (03.2018 г.) — местное пролонгирование процесса, МТС поражение костей, МТС в легкие, по плевре.

Осложнения: хронический болевой синдром 2 ст. Синдром опухолевой интоксикации. Диспептический синдром 2 ст.

Сопутствующие заболевания: вегетососудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу. Остеохондроз двигательного сегмента II и III поясничных позвонков (LII–LIII). Дистрофическая кардиомиопатия. Нарушение сердечного ритма (НРС) по типу синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 140 в 1 мин. Малый гидроперикард. Легочная гипертензия 1 ст. Митральная недостаточность 1 ст.

В условиях Отделения химиотерапии 30.03.2018 г. был проведен расширенный внутрибольничный консилиум с участием администрации, химиотерапевтов, радиологов, гистологов и абдоминальных онкологов. Учитывая исходную большую распространен-

ность заболевания, молодой возраст пациентки, чрезвычайно быстрый рост опухоли, потенциальную чувствительность к ХТ, на основании доступных результатов гистологических и ИХГ-исследований, как единственно возможный вариант противоопухолевого лечения, в интересах больной, по жизненным показаниям с 30.03.2018 г. было решено начать курсы ХТ с включением основных противоопухолевых препаратов. Консилиумом была выбрана цитостатическая ХТ в альтернирующем режиме по схеме IE-VAC.

Первый этап 1-й линии альтернирующей ХТ по схеме IE был проведен с 30.03.2018 г. по 03.04.2018 г. Были введены: Ифосфамид 3000 мг внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, Уромитексан 3000 мг внутривенно капельно в сутки (100% от дозы ифосфамида) в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, Этопозид 180 мг внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, были введены гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ГКСФ) с целью профилактики фебрильной нейтропении по схеме: филграстим по 300 мкг подкожно 1 раз в день в течение 10 суток. Пациентка перенесла ХТ со следующими тяжелыми осложнениями: гематологические (анемия 3 ст., проведена внутривенная трансфузия 1000 мл эритроцитарной массы), лейкопения 4 ст., нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 2 ст., гепатопатия 1 ст., мукозит 2 ст. Далее у больной на фоне тяжелой нейтропении 11.04.2018 г. развился гнойный панариций III пальца левой кисти и вторичный лимфангит левой верхней конечности, было проведено оперативное вскрытие, дренирование гнойника и проведена антибактериальная терапия по схеме: амикацин 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки, цефтриаксон 1000 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 7 дней, противогрибковая терапия: флюконазол 400 мг внутривенно капельно в первые сутки и далее по 200 мг внутривенно капельно в сутки в общем в течение 7 дней. Местно пациентка получала повязки с йодопионом. Далее, учитывая сохраняющиеся признаки лимфангита, высокую угрозу септических осложнений, была проведена вторая линия антибактериальной терапии по схеме: ванкомицин 2000 мг внутривенно капельно в сутки, в течение 7 дней. Все осложнения были купированы без последствий.

Второй этап первой линии ХТ по схеме VAC был проведен 27.04.2018 г. Были введены: циклофосфан 1200 мг внутривенно капельно

в 1 день, уромитексан по 360 мг внутривенно струйно до введения и через 4 и 8 часов после введения циклофосфана, доксорубицин 120 мг внутривенно капельно в 1 день, винкристин 2 мг внутривенно струйно в сутки в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, этопозид 180 мг внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Далее вводились ГКСФ с целью профилактики фебрильной нейтропении по схеме: филграстим по 300 мкг подкожно 1 раз в день в течение 8 суток. Пациентка перенесла второй этап ХТ также с клинически значимыми осложнениями: анемия 2 ст. (проведена внутривенная трансфузия 500 мл эритроцитарной массы), нейтропения 4 ст., а также с осложнениями легкой степени: тромбоцитопения 1 ст., гепатопатия 1 ст., гипоальбуминемия 1 ст., осложнения были купированы пол-

внутривенно капельно была введена дважды: 27.03.2018 г. и 25.04.2018 г.

При появлении технической возможности, в интересах пациентки, 23.05.2018 г. под местной анестезией (ропивакаин 0,2% — 50,0 мл) больной была проведена установка постоянного внутривенного имплантируемого устройства.

По данным рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях после первого же курса цитостатиков 16.04.2018 г. высокая чувствительность опухоли к ХТ подтвердилась. Объективно был зарегистрирован выраженный ответ — частичный регресс МТС в легких более 50% (рис. 4). При описании: на рентгенограммах органов грудной клетки в двух проекциях (контроль после установки

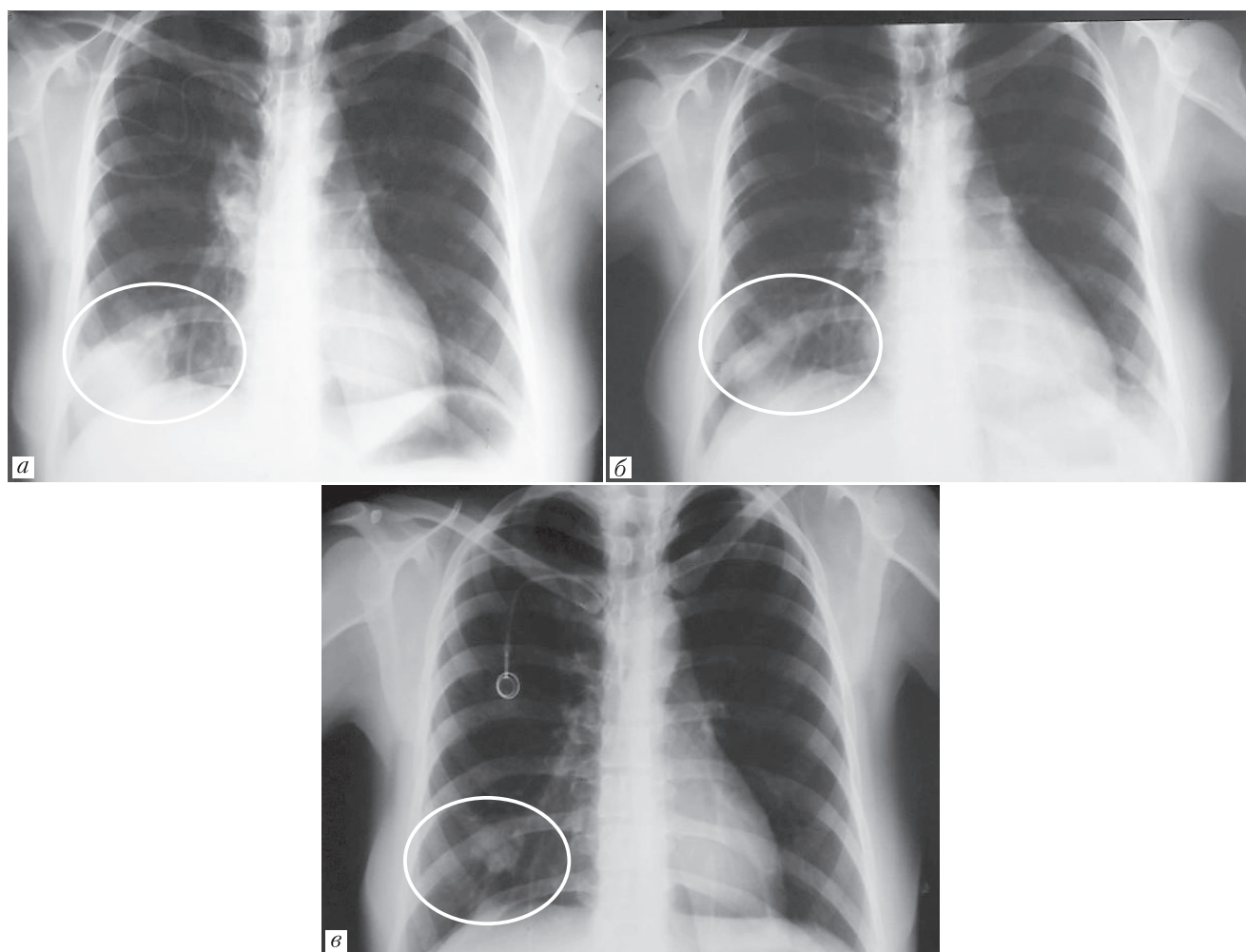


Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки в динамике — уменьшение метастазов в легкие: *a* — от 29.03.2018; *б* — от 16.04.2018; *в* — от 23.05.2018

Fig. 4. Dynamic chest X-ray: the lung metastatic regression: *a* — dated 03/29/2018; *б* — dated 04/16/2018; *в* — dated 05/23/2018

ностью. Дополнительно пациентка получала бисфосфонаты с целью профилактики костных переломов и купирования костного болевого синдрома: золедроновая кислота по 4 мг

подключичного катетера справа) по сравнению с рентгенограммами органов грудной клетки от 29.03.2018 г. катетер стоит в верхней полой вене на уровне пятого грудного

позвонка (Th_V). Свободного газа, жидкости в плевральной полости не отмечается. По сравнению с предшествующими данными от 29.03.2018 г. отмечается довольно выраженная положительная динамика — очаги уменьшились в размерах, часть из них рассосалась. Фокус в нижней доле правого легкого уменьшился в размерах до 3,5 см (до начала противоопухолевой лекарственной терапии составлял 6 см в диаметре).

Для уточнения ответа опухоли и объективной оценки динамики дополнительно пациентка была направлена на КТ ОГК и ОБП с контрастированием.

При контрольном КТ-обследовании 28.05.2018 г. у больной было зарегистрировано раннее второе прогрессирование заболевания. Ниже приводим подробное описание исследования. КТ ОГК от 28.05.2018 г.: на серии КТ органов грудной клетки, в сравнении с 15.03.2018 г. наблюдается состояние после ХТ. На протяжении обоих легких и по плевре сохраняются множественные МТС, некоторые очаги в паренхиме увеличились до 9–10 мм (ранее были 7–8 мм), 11×8 мм (ранее были 6×6 мм), появились единичные мелкие «свежие» МТС; по плевре отдельные образования сохраняются без значимой динамики — до 25×14 мм (ранее 26×15 мм), некоторые очаги уменьшились — в наддиафрагмальных отделах справа — до 18×14 мм (ранее были 37×37 мм). В остальном при оценке легкие обычной воздушности. Сосудистый рисунок легких не изменен. Инфильтративных и очаговых изменений не выявлено. Бронхи 1–3-го порядка проходимы, не деформированы. Сердце и крупные сосуды не расширены. Лимфоузлы средостения не увеличены. Плевральные полости свободны. Патологических очаговых и деструктивных изменений костной ткани не было выявлено.

Заключение: множественные МТС в паренхиме легких (увеличение размеров и появление «свежих» очагов) и по плевре (уменьшение размеров отдельных МТС). При КТ ОБП и МТ от 28.05.2018 г.: в сравнении с 15.03.2018 г. после ХТ наблюдается отрицательная динамика: описанное ранее полиузловое конгломератное образование в правой подвздошной области, с распространением на малый таз инфильтрирует подвздошную мышцу, мышцы передней брюшной стенки, переходит на подкожную жировую клетчатку — увеличилось до 94×96 мм в поперечнике (ранее было на этом уровне размерами

72×52 мм). Появились множественные новые аналогичные узлы, в левой подвздошной области до 18×21 мм и менее. Литические очаги в костях увеличились — в ЛЦ до 24×26 мм (ранее 18×19 мм), L_V до 11×19 мм (ранее 6×4 мм), в крыле правой подвздошной кости — до 42×18 мм (ранее 11×16 мм), рядом появился новые МТС размерами до 5×5 мм. В остальном картина остается прежней. Печень обычно расположена, не увеличена, диффузно сниженной плотности (+48,51 НУ), архитектура не изменена, очаговых образований паренхимы не выявлено. Желчный пузырь и видимые желчевыводящие пути — без патологических изменений, рентгеноконтрастных конкрементов в них не выявлено. Положение, форма и размеры селезенки не изменены; структура гомогенная. Поджелудочная железа не увеличена, дольчатого строения, паранкреатическая клетчатка — без инфильтративных изменений. Надпочечники обычно расположены, правильной формы, размеры и структура не изменены. Почки обычно расположены, не увеличены, плотность и толщина паренхимы обычные. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон своевременно контрастировалась, не деформирована. Аорта и нижняя полая вена не расширены. Увеличенных лимфоузлов не выявлено. Заключение: зарегистрировано увеличение размеров забрюшинной опухоли, появление новых узлов, увеличение МТС в костях и появление свежих костных МТС.

Таким образом, несмотря на уменьшение МТС в легких при КТ ОГК, при КТ ОБП и ОМТ было зафиксировано увеличение забрюшинной опухоли, появление новых узлов в левой подвздошной области, увеличение МТС в костях, что клинически подтвердило ранее предполагаемую чрезвычайно высокую злокачественность процесса (рис. 5–8).

Далее на фоне проводимого лечения у пациентки наблюдалось постоянное стремительное генерализованное прогрессирование заболевания.

Первичный гистологический материал 07.05.2018 г. дополнительно был отправлен на очную консультацию в Университетскую клинику Гарварда (г. Бостон, США, проф. Д. Хорник/J. L. Hornick Harvard Medical School). При описании американских коллег от 14.05.2018 г. мы получили следующие данные: у пациентки имеется недифференцированная карцинома, связанная с муцинозной кистозной опухолью и МТС по брюшине:

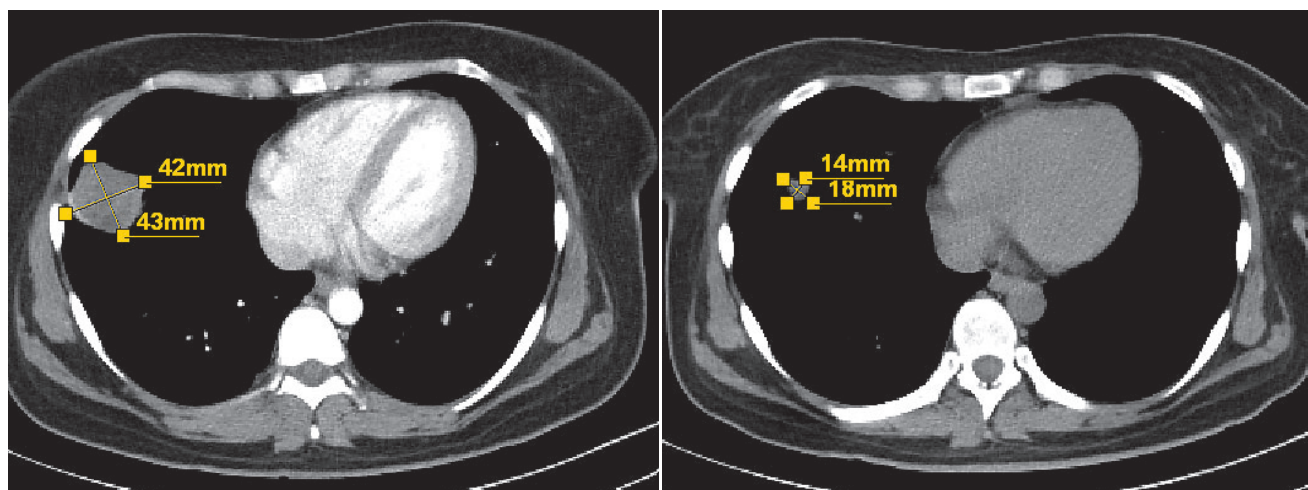


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки в динамике 15.03–28.05.2018 г.:
уменьшение метастазов в легких

Fig. 5. Dynamic computed tomography of the chest organs 15.03–28.05.2018: the lung metastatic regression

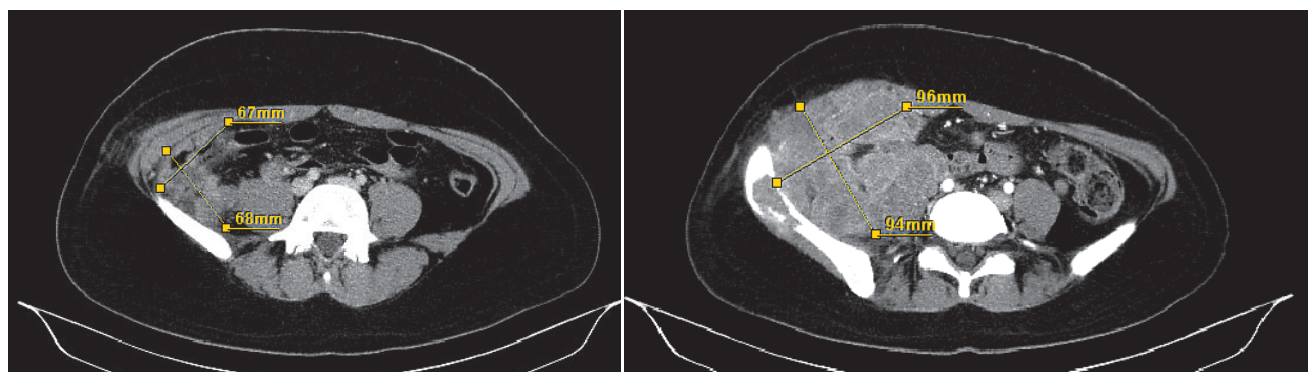


Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 15.03–28.05.2018 г.:
увеличение забрюшинной опухоли

Fig. 6. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 15.03–28.05.2018: the enlargement of
the retroperitoneal tumor

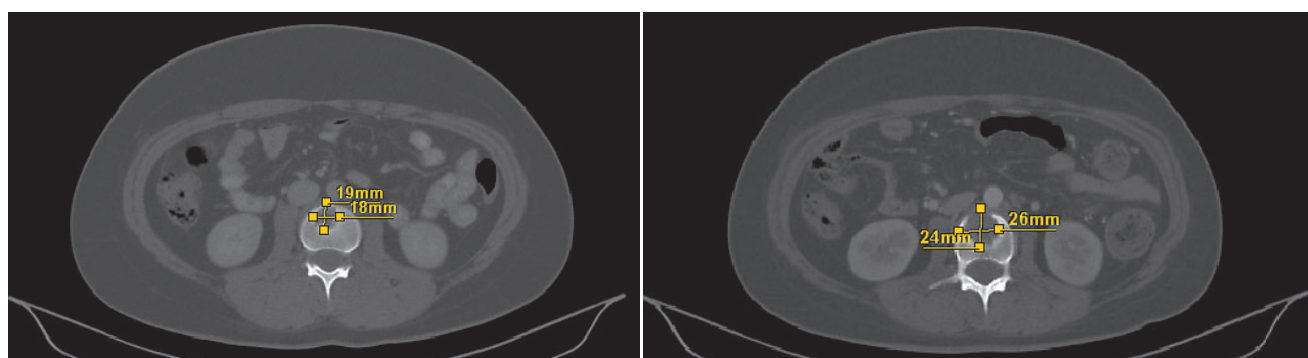


Рис. 7. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 15.03–28.05.2018 г.:
увеличение метастазов в костях скелета

Fig. 7. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 15.03–28.05.2018: the enlargement MTS
in the skeleton bones

в фиброзной и жировой ткани злокачественная агрессивная опухоль с высокой митотической активностью (5–6 митозов в одном поле зрения в объективе $\times 40$), апоптозом, солидного строения, в отдельных участках с формированием тяжей и цепочек опухолевых клеток. Опухолевые клетки с округлыми ядрами,

с одним-двумя ядрышками. Признаков лечебного патоморфоза не было обнаружено. Для уточнения гистопринадлежности образец был направлен на ИГХ-исследование. При проведении ИГХ-исследования была выявлена положительная экспрессия виментина, РСК. PLAP — неспецифическое окрашива-

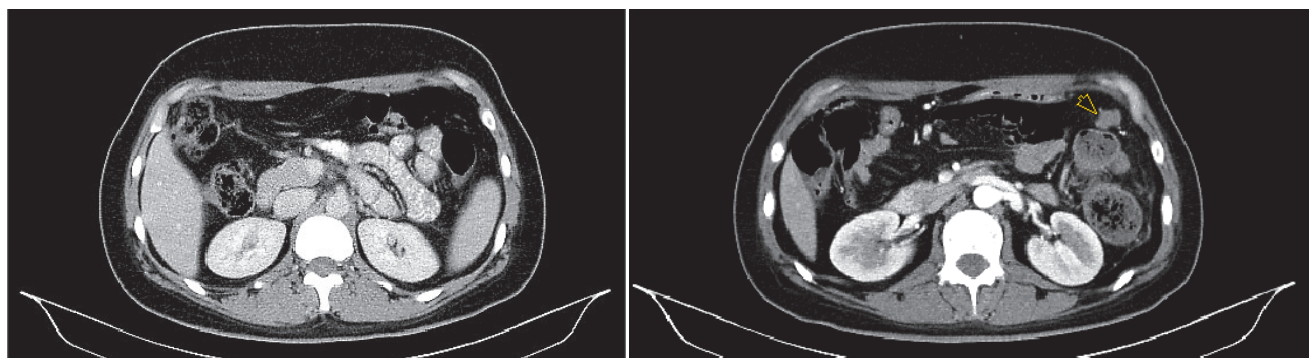


Рис. 8. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 15.03–28.05.2018 г.: появление новых метастазов в левой подвздошной области

Fig. 8. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 15.03–28.05.2018: the appearance of new MTS in the left iliac region

ние. Не были экспрессированы CD45RB, калретицин, CD30, CD45RB, эстрогены, прогестероны, синаптофизин, хромогранин. Было выдано следующее заключение: у пациентки имеется злокачественная опухоль с неспецифическим иммунофенотипом.

С целью очередной попытки уточнения диагноза, с согласия пациентки, 29.05.2018 г. была проведена ре-биопсия опухоли в подкожной клетчатке правой подвздошной области в интересах больной. Гистологический материал был направлен в Лабораторию молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

В ожидании заключения из НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, по решению консилиума, учитывая прогрессивно ухудшающееся состояние пациентки, по жизненным показаниям, была проведена вторая линия химиотаргетной терапии (ХТТ). Пациентка получила три курса ХТТ по схеме ТС + бевацизумаб. Были введены паклитаксел 300 мг внутривенно капельно в 1 день, карбоплатин 600 мг внутривенно капельно в 1 день, бевацизумаб 620 мг внутривенно капельно в 1 день. Введения были проведены 05.06.2018 г., 02.07.2018 г. и 26.07.2018 г. Пациентка перенесла ХТТ со осложнениями легкой и средней степени тяжести: анемия 2 ст. (проведена внутривенная трансфузия 500 мл эритроцитарной массы), лейкопения 2 ст., нейтропения 1 ст., тромбоцитопения 1 ст. С целью профилактики костных переломов и купирования костного болевого синдрома трижды был введен деносумаб 120 мг подкожно 04.06.2018 г., 06.07.2018 г. и 30.07.2018 г.

После коллегиального повторного обсуждения с радиологами, для улучшения качества жизни, пациентка получила курс паллиативной лучевой терапии (ЛТ) на область

МТС — поражения в правой подвздошной области с 08.06.2018 г. по 22.06.2018 г. с целью уменьшения костного болевого синдрома. Физико-технические условия ЛТ были следующие: кратность проведения ЛТ один раз в день, дополнительное использование тазового фиксатора, тормозное излучение высоких энергий (ТИБЭ) 6X, расстояние источник — центр (РИЦ) = 100 см, разовая очаговая доза (РОД) по 3,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) составила 30,0 Гр. Лучевых реакций и осложнений ЛТ у пациентки не было.

При контрольном обследовании после второй линии противоопухолевой терапии у больной 15.08.2018 г. было выявлено очередное, третье прогрессирование основного заболевания. При КТ ОГК определялось увеличение МТС по плевре и в легких, при КТ ОБП, ОМТ было выявлено множественное, практически субтотальное МТС-поражение печени (до 70%) и селезенки, некоторое незначительное уменьшение размеров опухолевого узла в правой подвздошной области, рост МТС-образований брюшной полости и малого таза. МТС в кости были описаны как без значимой динамики (рис. 9–12).

С целью продолжения поиска МТС и/или первичного очага 16.08.2018 г. дополнительно была проведена МРТ головного мозга: МТС-поражения и признаков какой-либо первичной основной опухоли не было выявлено. При обзорном рентгенологическом снимке брюшной полости и органов малого таза от 22.08.2018 г. закономерно определялись признаки частичной толстокишечной непроходимости в связи с увеличением МТС-образований в брюшной полости.

При последнем пересмотре гистологического материала 23.08.2018 г. (из образцов, полученных при ре-биопсии метастазов в подкожной

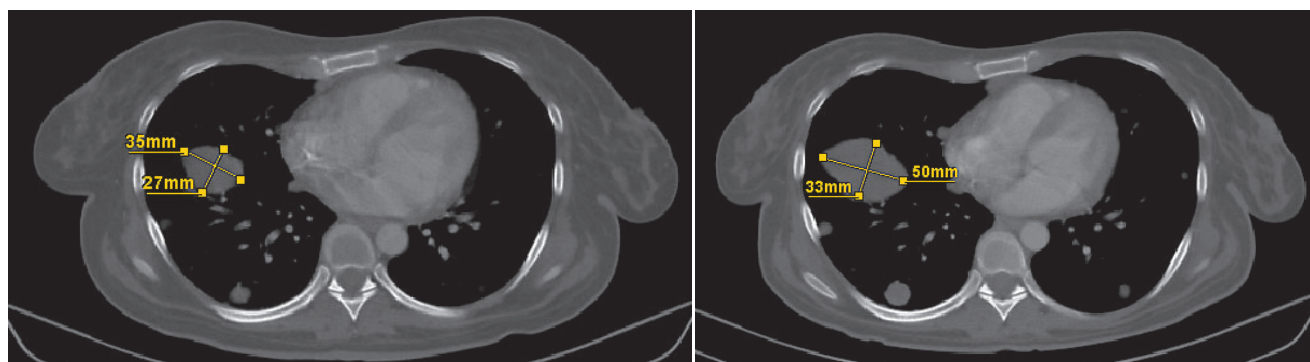


Рис. 9. Компьютерная томография органов грудной клетки в динамике 27.06–15.08.2018 г.:
увеличение МТС по плевре и в легких

Fig. 9. Dynamic computed tomography of the chest organs 27.06–15.08.2018: the enlargement MTS in the lung and pleura

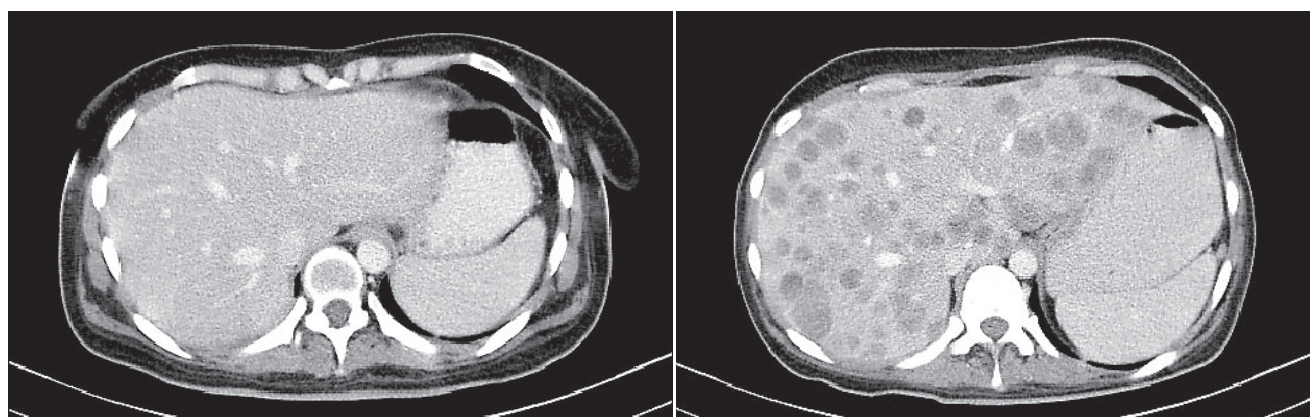


Рис. 10. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 27.06–15.08.2018 г.:
появление множественных метастазов в печени

Fig. 10. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 27.06–15.08.2018: the appearance of multiple MTS in the liver

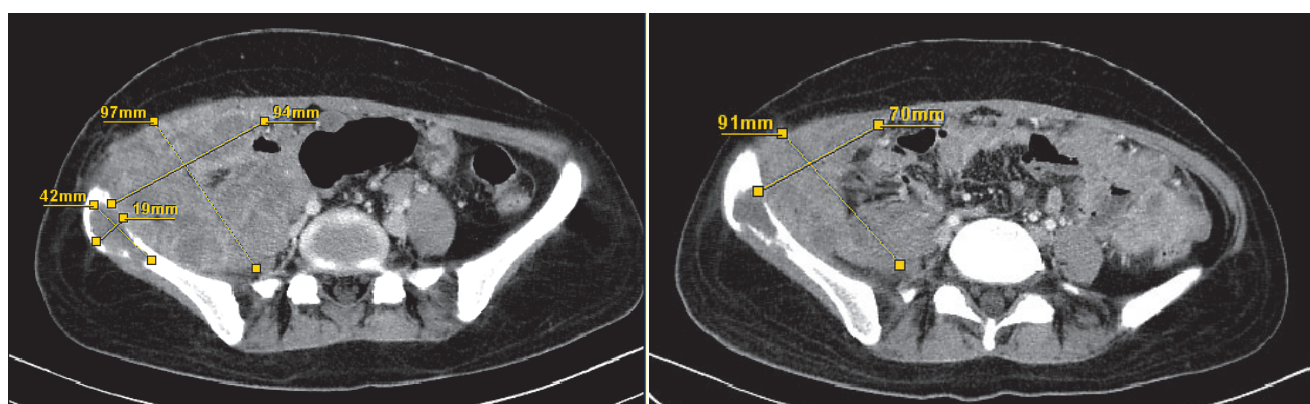


Рис. 11. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 27.06–15.08.2018 г.:
уменьшение размеров метастазов в правой подвздошной области

Fig. 11. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 27.06–15.08.2018: the reduction in the size of the MTS in the right iliac region

клетчатке правой подвздошной области от 29.05.2018 г.) в Лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ диагноз был сформулирован следующим образом: у пациентки имеются метастазы *низкодифференцированной аденокарциномы с гепатоидными чертами*.

При очередном поступлении в ГБУЗ АО «АКОД» в августе 2018 года в анализах у пациентки наблюдались анемия 1 ст. и гепатопатия 1 ст., с последующим прогрессирующим ухудшением показателей, а также признаки хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

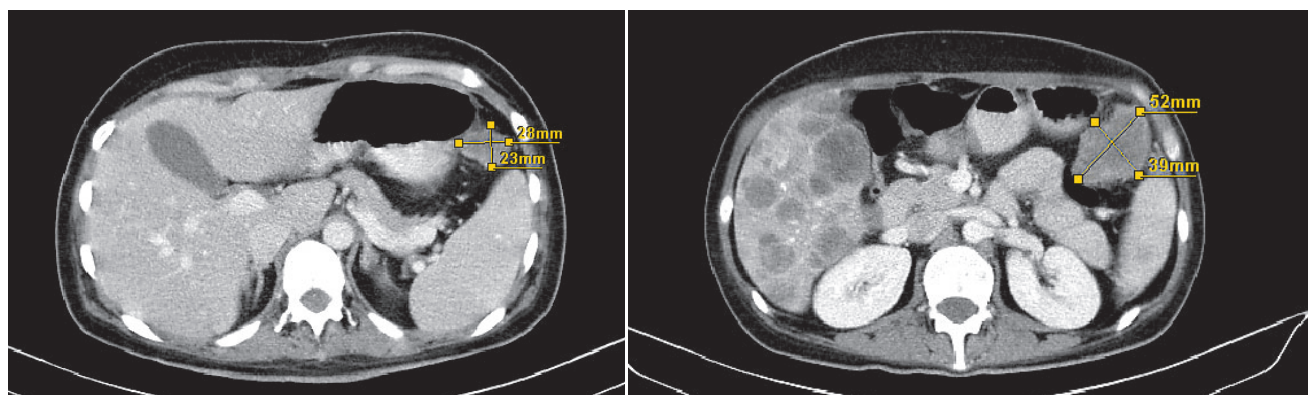


Рис. 12. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 27.06–15.08.2018 г.: увеличение метастазов брюшной полости и малого таза

Fig. 12. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 27.06–15.08.2018: the enlargement of the MTS in the abdominal cavity and pelvis

(ДВС), нарастание болевого синдрома и астении до 3 степени.

Пациентка была осмотрена терапевтом, анестезиологом, гемотрансфузиологом, проводилась интенсивная поддерживающая терапия с целью стабилизации состояния, выполнены внутривенные гемотрансфузии 20.08.2018 г. и 30.08.2018 г. Больная получала дополнительную нутритивную поддержку, расширенную инфузионную и обезболивающую терапию — наркотические анальгетики (таб. таргин 10 мг/20 мг 2 раза в день), нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики, глюкокортикостероиды, гепатотропную, кардиотропную, гипосекреторную, антикоагулянтную, антиэметогенную, гемостимулирующую терапию. Также дополнительно 23.08.2018 была введена золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно.

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния больной, очередное прогрессирование заболевания, молодой возраст пациентки, 24.08.2018 г. был проведен повторный расширенный внутрибольничный консилиум в присутствии администрации ГБУЗ АО «АКОД». Было решено провести третью линию паллиативной ХТ в метрономном режиме по схеме: циклофосфан 50 мг в сутки внутрь ежедневно и метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день, в 1 и 2 день каждой недели, в интересах больной, в качестве единственно возможного метода противоопухолевой помощи в данной клинической ситуации. Решение консилиума было подробно обсуждено с пациенткой и с семьей (с ее согласия). На попытку паллиативной ХТ больная была согласна.

С 24.08.2018 г. по 25.08.2018 г. была начата попытка паллиативной метрономной ХТ. Пациентка получила цитостатическую ХТ

по схеме: метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день, в 1 и 2 день.

Несмотря на проводимую терапию, с 26.08.2018 г. состояние пациентки с резким ухудшением в виде нарастания проявлений острой печеночной недостаточности, ДВС-синдрома, геморрагического синдрома, синдрома опухолевой интоксикации, появления дыхательной недостаточности 2 ст., связанное с дальнейшим прогрессированием заболевания. Проведение ХТ далее было противопоказано по тяжести состояния пациентки.

С 26.08.2018 г. по 31.08.2018 г. пациентке проводилась расширенная паллиативная и симптоматическая помощь. Повторно проведены беседы с родственниками пациентки, с ее согласия, о тяжести, распространенности заболевания, крайне неблагоприятном прогнозе для жизни. По просьбе родственников больной и с разрешения администрации ГБУЗ АО «АКОД» оказание медицинской помощи было продолжено в условиях Отделения химиотерапии ГБУЗ АО «АКОД» по социальным показаниям.

С 30.08.2018 г. состояние пациентки расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное нарастанием полиорганной недостаточности, хронического ДВС-синдрома, болевого синдрома. С вечера 31.08.2018 г. сознание было угнетено до сопора, больная находилась под круглосуточным наблюдением дежурного медицинского персонала. При осмотре дежурным врачом 31.08.2018 г. в 19:50 сознание у пациентки отсутствовало, на раздражители она не реагировала, было зарегистрировано агональное дыхание, давление на руках не определялось, была сохранена пульсация на магистральных сосудах. Больная была осмотрена дежурным реаниматологом,

31.08.2018 г. в 19:55 произведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), пациентка переведена в отделение реанимации. При поступлении пациентки в отделение реанимации в 20:00 уровень сознания был на уровне комы, была продолжена ИВЛ. С 20:10 31.08.2018 г. была зафиксирована асистолия. Комплекс расширенной сердечно-легочной реанимации в течение 35 минут был без эффекта.

В 20:45 31.08.2018 г. зарегистрирована смерть больной.

Труп был отправлен на вскрытие с диагнозом:

Основное заболевание: Неклассифицируемая внеорганная забрюшинная злокачественная опухоль правой подвздошной области. Состояние после лапароскопического удаления внеорганной опухоли правой подвздошной области от 02.02.2018 г. (в ГБУЗ АО «АОКБ»). Первое прогрессирование заболевания от 03.2018 г. в виде местного пролонгирования злокачественного процесса, МТС поражение костей, МТС в легких, МТС по плевре. Состояние после 2 курсов ХТ (по схеме IE-VAC). Второе прогрессирование заболевания от 05.2018 г. в виде увеличения количества и размеров МТС в легких, увеличение забрюшинной опухоли, МТС в костях. Состояние после введения деносумаба, 3 курсов ХТТ по схеме ТС+бевацизумаб, ЛТ с обезболивающей целью в СОД 30 Гр. Третье прогрессирование заболевания от 08.2018 г. в виде местного пролонгирования злокачественного процесса, появление множественных МТС в печени (70%), в селезенке, увеличения МТС по плевре и МТС в легких, МТС в кости и костный мозг (клинически). Состояние после введения бисфосфонатов и незаконченного курса паллиативной метростатической ХТ по схеме метотрексат 24.08–25.08.2018 г.

Осложнения основного заболевания: хронический болевой синдром 3 ст. Полиорганная недостаточность. Дыхательная недостаточность 3 ст. Токсико-анемический синдром 2 ст. Гипогликемия. Гипокалиемия. Печеночная недостаточность. Тромбоцитопения 2 ст. Гипопротеинемия. Гипоальбуминемия. Гипербилирубинемия 2 ст. Гепатопатия 3 ст. Повышение ЛДГ 4 ст. Хронический ДВС-синдром. Синдром опухолевой интоксикации. Раковая кахексия. Стрессовая язва желудка? Частичная толстокишечная непроходимость.

Сопутствующие заболевания: ВСД по гипертоническому типу. Остеохондроз двигательного сегмента L₂–L₃. Дистрофическая кардио-

миопатия. НРС по типу синусовой тахикардии с ЧСС до 140/мин. Малый гидроперикард. Легочная гипертензия 1 ст. Митральная недостаточность 1 ст. Носитель внутривенно полностью имплантируемой порт-системы от 23.05.2018 г.

При вскрытии было зарегистрировано совпадение по основному диагнозу (рис. 13, 14).

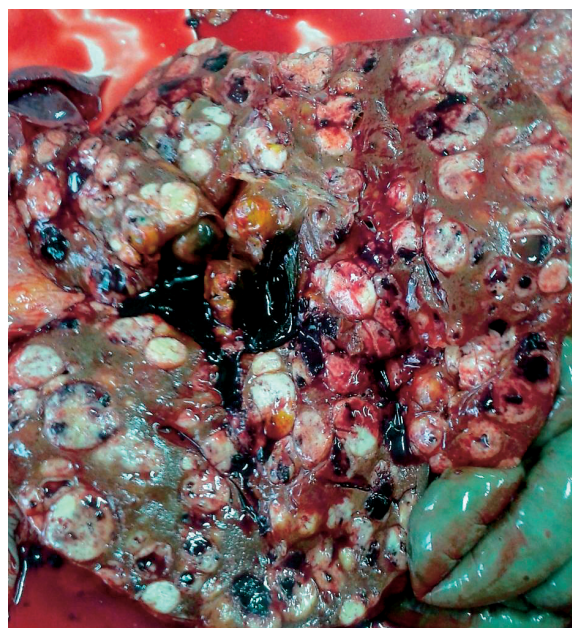


Рис. 13. Посмертное исследование метастатического поражения печени

Fig. 13. Postmortem examination of metastatic liver lesions

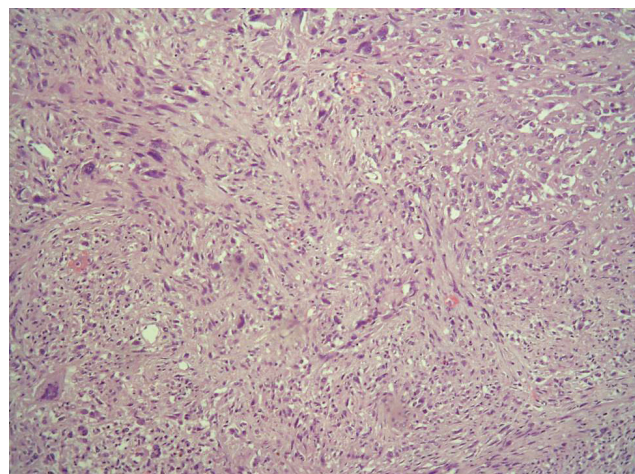


Рис. 14. Посмертная гистологическая картина опухоли

Fig. 14. Postmortem histological picture of the tumor

Общая выживаемость пациентки составила всего 9 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы, благодаря прогрессивному развитию методов патогистологической, имму-

ногистохимической и молекулярной диагностики, созданию крупных федеральных референсных центров для пересмотра и уточнения диагноза пациентов даже из отдаленных региональных медицинских учреждений нашей страны, налаживанию маршрутизации гистологических образцов между онкологическими центрами, все чаще будут выявляться редкие виды злокачественных новообразований. Врачами-исследователями всего мира постоянно обновляются классификации опухолей на основании получения новых данных [16]. В нашем редком клиническом наблюдении показано, как до сих пор бывает чрезвычайно сложна даже расширенная коллегиальная морфологическая диагностика некоторых патологических процессов, подтверждено крайне неблагоприятное клиническое течение неклассифицируемых опухолей. Несмотря на привлечение лучших лабораторий Российской Федерации и международного мнения, плотную и постоянную коллегиальную работу всех участников диагностического и лечебного процессов у этой молодой пациентки, нам так и не удалось достоверно установить гистологический диагноз. Соответственно неоднократные попытки лечения больной с использованием наиболее активных цитостатических и антиангиогенных противоопухолевых препаратов, которые онкологи были вынуждены подбирать практически «вслепую», закономерно не смогли остановить прогрессирование заболевания и предотвратить смерть пациентки. В 2018 году доступность противоопухолевой иммунотерапии и определение чувствительности злокачественного новообразования к этому методу лечения в рутинной практике практически не были доступны, особенно в региональных медицинских учреждениях. В связи с редкостью патологии включение пациентки в какое-либо многоцентровое клиническое международное исследование также не представлялось возможным.

Проведено обсуждение клинического случая с патоморфологами. В связи с объективно определяемой высокой изменчивостью опухоли под воздействием цитостатиков и антиангиогенных препаратов на данный момент трудно сказать, было ли появление гепатоидных черт в образцах, полученных при ре-биопсии после проведенного противоопухолевого лечения, однозначно связанным с начальными поликлональностью и гетерогенностью этой редкой неклассифицируемой опухоли, с проявлением истинной природы заболевания или эта картина является при-

знаком лечебного патоморфоза новообразования. Источники литературы сейчас пока не могут однозначно дать ответ на этот вопрос в связи с крайне ограниченным количеством наблюдений. Тем не менее полностью исключить диагноз гепатоидной карциномы в этом клиническом случае на данный момент полностью невозможно, в частности в связи с появлением экспрессии Glypican 3 (GPC3).

Несмотря на то, что основным из маркеров ГА является экспрессия АПФ, а в нашем клиническом случае ни экспрессии АПФ иммуногистохимически, ни повышения уровня сывороточного АПФ не наблюдалось, тем не менее в литературе описаны случаи АПФ-негативной ГА практически у 40% больных этим заболеванием. Существуют иностранные наблюдения, которые говорят о том, что пациенты с АПФ-негативными ГА живут на несколько месяцев дольше, чем с АПФ-позитивными. Учитывая крайне малую продолжительность жизни таких пациентов, мы думаем, что в каждом индивидуальном случае имеет значение каждая неделя жизни [18].

В связи с тем, что в настоящий момент официальных клинических рекомендаций для лечения таких редких опухолей не существует, к определению диагностической и лечебной тактики в отношении таких сложных пациентов надо подходить строго индивидуально, с расширенным коллегиальным обсуждением и привлечением высококвалифицированных специалистов федеральных центров и администрации медицинских учреждений, с обязательным оформлением решения консилиума дополнительно через врачебную комиссию (ВК). Лечащий врач должен в доступной форме обязательно объяснять онкологическую ситуацию как пациентам, так и представителям их семей, что необходимо для качественного сопровождения этих тяжелых больных и профилактирует юридические проблемы в дальнейшем. Необходимо продолжать активное сотрудничество в онкологической среде, обучение онкологов с привлечением кафедр медицинских учебных заведений регионального и национального уровня, проведения конференций и вебинаров Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов Российской Федерации RUSSCO по редким опухолям, с целью обобщения информации о разнообразии структуры неклассифицируемых опухолей и разработки возможных методов лечения этой сложной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н. Опухоли яичника практическое руководство. Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2017. 352 с. [Neishtadt E.L., Ozhiganova I.N. Ovarian tumors: a practical guide. St. Petersburg: FOLIANT Publishing House LLC, 2017. 352 p. (In Russ.)]. Текст: электронный. URL: <https://znaniyum.com/catalog/product/1068099> (дата обращения: 29.07.2024). Режим доступа: по подписке.
2. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г. 5-е изд. // *Архив патологии*. 2020. Т. 82, № 4. С. 58–69. [Danilova N.V., Oleynikova N.A., Malkov P.G. 2019 WHO classification of gastric epithelial tumors, 5th ed. *Russian Journal of Archive of Patology*, 2020, Vol. 82, No. 4, pp. 58–69 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20208204158>.
3. Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Лазаревский М.М., Пикин О.В. Редкое наблюдение первичной гепатоидной аденокарциномы легкого // *Сибирский онкологический журнал*. 2022. Т. 21, № 2. С. 150–155. [Toneev E.A., Martynov A.A., Lazarevskiy M.M., Pikin O.V. Rare case of primary hepatoid adenocarcinoma of the lung. *Siberian Journal of Oncology*, 2022, Vol. 21, No 2, pp. 150–155 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-2-150-155>.
4. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Гордиенко Е.Н., Никитин П.Н. Гепатоидная аденокарцинома легкого с множественными метастазами в тонкую кишку // *Архив патологии*. 2011. Т. 73, № 2. С. 40–42. [Paklina O.V., Setdikova G.R., Gordienko E.N., Nikitin P.N. Hepatoid adenocarcinoma of the lung with multiple metastases to the small intestine. *Pathology Archive*, 2011, Vol. 73, No. 2, pp. 40–42 (In Russ.)].
5. Miyama Y., Fujii T., Murase K., Takaya H., Kondo F. Hepatoid adenocarcinoma of the lung mimicking metastatic hepatocellular carcinoma // *Autops Case Rep*. 2020. Vol. 10, No. 2. e2020162. doi.org/10.4322/acr.2020.162.
6. Nargund A., Agrawal M., Dharmalingam P., Amirtham U., Pai M. Primary hepatoid adenocarcinoma of the lung: A study of two cases with review of literature // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol*. 2020. Vol. 41, No. 4. P. 591–595. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_245_19.
7. Pasricha S., Grover S., Kamboj M., Bansal D., Batra U., Gupta G., Sharma A., Durga G., Jajodia A., Kooyala V.P., Mehta A. Hepatoid adenocarcinoma of lung: A diagnostic challenge — Series of six cases with histopathological, predictive molecular and PD.L1 assessment // *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2021. Vol. 64, No. 1. P. 128–131. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_334_20.
8. Haninger D.M., Kloecker G.H., Bousamra Ii.M., Nowacki M.R., Slone S.P. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature // *Mod. Pathol*. 2014. Vol. 27, No. 4. P. 535–542. doi: 10.1038/modpathol.2013.170.
9. Ishikura H., Kanda M., Ito M., Nosaka K., Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoproteinproducing lung carcinoma // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol*. 1990. Vol. 417, No. 1. P. 73–80. doi: 10.1007/BF01600112.
10. Supriatna Y., Kishimoto T., Uno T., Nagai Y. et al. Evidence for hepatocellular differentiation in alpha-fetoprotein-negative gastric adenocarcinoma with hepatoid morphology: study with in situ hybridisation for albumin mRNA, Hiroshi Ishikura Affiliations expand // *Pathology*. 2005. Jun; Vol. 37, No. 3. P. 211–215. doi: 10.1080/00313020500099221. PMID: 16175893. doi: 10.1080/00313020500099221.
11. Aizawa K., Motoyama T., Suzuki S. et al. Different characteristics of hepatoid and non-hepatoid alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas: an experimental study using xenografted tumors // *Int. J. Cancer*. 1994. Aug 1; Vol. 58, No. 3. P. 430–435. doi: 10.1002/ijc.2910580321. PMID: 7519587.
12. Nasu M., Soma T., Fukushima H., Kudo K., Matsubara O. Hepatoid carcinoma of the lung with production of alpha-fetoprotein and abnormal prothrombin: an autopsy case report // *Mod. Pathol*. 1997. Vol. 10, No. 10. P. 1054–1058.
13. Su J.S., Chen Y.T., Wang R.C., Wu C.Y., Lee S.W., Lee T.Y. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review // *World J. Gastroenterol*. 2013. Jan 21; Vol. 19, No. 3. P. 321–327. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.321. PMID: 23372352; PMCID: PMC3554814.
14. Клинические рекомендации Министерства Российской Федерации. 2024. [Clinical recommendations of the Ministry of the Russian Federation. 2024 (In Russ.)]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
15. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии RUSSCO. 2023. [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology RUSSCO. 2023 (In Russ.)]. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
16. Интернет-ресурс <https://dpathology.ru/> Дата обращения 31.07.2024.
17. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // *Histopathology*. 2020 Jan; Vol. 76, No. 2. P. 182–188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019. Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895.

18. Meihui L., Ying F., Hongyang L. Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2021. Jan-Dec. Vol. 20. P. 15330338211057983. doi: 10.1177/15330338211057983.

Вклад авторов.

М. Н. Нечаева: обоснование концепции статьи; написание текста статьи; критический пересмотр текста статьи; редактирование текста статьи; оформление статьи; формулировка выводов.

С. М. Молнар: редактирование текста статьи.

Г. Г. Рахманкулова: редактирование текста статьи, анализ данных литературы.

А. А. Ружникова: анализ и обобщение данных литературы.

И. В. Жукова: работа с графическим материалом; предоставление и оформление рентгенологических сканов и сканов компьютерной томографии; оценка динамики заболевания.

А. В. Агаева: работа с графическим материалом; предоставление и оформление гистологических цифровых сканов; формулировка и оформление патогистологического диагноза.

Authors' contributions.

M. N. Nechaeva: substantiation of the article's concept; article's text writing; article's text critical revision; article's text editing; article's design; conclusions formulation.

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

G. G. Rakhmankulova: article's text editing; literature data analysis.

A. A. Ruzhnikova: literature data analysis and generalization.

I. V. Zhukova: work with graphic material; x-rays and computer tomography scans provision and decoration; disease's dynamic assessment.

A. V. Agaeva: work with graphic material; histological digital scans provision and decoration; pathological diagnosis formulation and decoration.

ORCID авторов/ORCID of authors

М. Н. Нечаева / M. N. Nechaeva: <https://orcid.org/0009-0005-4128-2643>.

С. М. Молнар / S. M. Molnar: <https://orcid.org/0009-0000-3800-4910>.

Г. Г. Рахманкулова / G. G. Rakhmankulova: <https://orcid.org/0009-0000-3529-1862>.

А. А. Ружникова / A. A. Ruzhnikova: <https://orcid.org/0009-0003-1054-612X>.

И. В. Жукова / I. V. Zhukova: <https://orcid.org/0009-0002-5495-4419>.

А. В. Агаева / A. V. Agaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

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

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

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 05.08.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 25.08.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 30.08.2024 г.

УДК 616.45-006.488-053.9-055

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-53-61>

ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.М.Сальникова

ГБУЗ «Псковский областной клинический онкологический диспансер»;

Россия, 180004, г. Псков, ул. Вокзальная, д. 15а

Контакты: Сальникова Мария Михайловна, e-mail: MariaMSalnikova@yandex.ru

Аннотация

Феохромоцитомы (ФХ) — редкие катехоламин-секретирующие нейроэндокринные опухоли, почти в 40% случаев имеющие наследственную природу. Симптомы феохромоцитомы обусловлены избыточным производством катехоламинов или масс-эффектом. Частота метастазирования ФХ может достигать 25%. У пациентов с феохромоцитомой в 4 раза выше риск возникновения других злокачественных новообразований (у мужчин в основном диагностируется рак печени, желчевыводящих путей и опухоли центральной нервной системы). В данной статье рассмотрен клинический случай первично-множественного течения феохромоцитомы и рака желудка. Основная цель статьи — повысить клиническую настороженность и подчеркнуть актуальность проблемы дифференциальной диагностики и лечения при прогрессировании феохромоцитомы после длительного безрецидивного периода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома, надпочечник, рак желудка, диагностика, лекарственное лечение

Для цитирования: Сальникова М.М. Течение злокачественной феохромоцитомы. Клинический случай // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 53–61, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-53-61>.

COURSE OF MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA. CLINICAL CASE

Maria M. Salnikova

Pskov Regional Oncology Dispensary, st. Vokzalnaya, 15a, Pskov, 180004, Russia

Contacts: Salnikova Maria Mikhailovna, e-mail: MariaMSalnikova@yandex.ru

Abstract

Pheochromocytomas (PH) are rare catecholamine-secreting neuroendocrine tumors, which are hereditary in almost 40% of cases. Symptoms of pheochromocytoma are caused by excessive production of catecholamines or mass effect. The frequency of metastasis of PH can reach 25%. Patients with pheochromocytoma have a 4-fold higher risk of developing other malignant neoplasms (in men, liver cancer, biliary tract cancer, and central nervous system tumors are mainly diagnosed).

This article discusses a case of primary multiple change pheochromocytoma and gastric cancer. The main objective of the article is to increase clinical alertness and relevance of the problems of differential diagnosis and treatment in the progression of pheochromocytoma after a long relapse-free period.

KEYWORDS: pheochromocytoma, adrenal gland, gastric cancer, diagnostics, drug treatment

For citation: Salnikova M.M. Course of malignant pheochromocytoma. Clinical case // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 53–61, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-53-61>.

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитомы (ФХ) — редкие катехоламин-секретирующие нейроэндокринные опухоли, почти в 40% случаев имеющие наследственную природу: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2),

болезнь фон Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, семейные параганглиомы и феохромоцитомы, триада Карни и синдром Карни–Стратакиса. Считается, что наследственные формы ФХ имеют наибольший потенциал злокачественности, отличаются

частым рецидивированием и более ранней манифестацией заболевания [1–4]. По различным данным заболеваемость ФХ составляет от 2 до 9 случаев на 1 млн человек в год [5, 6].

Манифестация ФХ возможна в любом возрасте. Однако чаще пик заболеваемости приходится на 30–50 лет [7], средний возраст выявления опухоли для подтвержденных наследуемых синдромов — 24,9 года и для спорадических случаев — 43,9 года [2]. Большинство из них доброкачественные, но до 25% могут быть злокачественными [8].

Поскольку в настоящее время не существует определенных прогностических маркеров, которые бы точно предсказывали злокачественное поведение при первичных опухолях, в обновленной версии классификации ВОЗ 2017 года была предпринята попытка решить дилемму «доброкачественный или злокачественный» с введением терминов «неметастатический» и «метастатический» соответственно. Злокачественность ФХ определяется наличием метастазов в нехромаффинных тканях.

Наиболее часто опухоли метастазируют в регионарные лимфатические узлы (70–100%), кости (50%), печень (50%), легкие (30%) [9].

Мужчины и женщины заболевают с равной частотой.

Симптомы феохромоцитомы обусловлены избыточным производством катехоламинов (артериальная гипертензия, головная боль, потливость, учащенное сердцебиение, тремор, бледность кожи) или масс-эффектом. Пароксизмальные симптомы возникают примерно у двух третей пациентов [10]. Классическая триада с приступами головной боли, сердцебиения и потливости встречается только у 17–24% пациентов [10, 11]. Эпизоды повышения артериального давления (АД) могут быть различны по интенсивности, частоте, продолжительности и очень часто с большим трудом или вовсе не купируются стандартной гипотензивной терапией. Гипертонические кризы могут приводить к аритмии, инфаркту миокарда и смерти. Симптомы, обусловленные избытком катехоламинов, могут возникать спонтанно или при каких-либо провоцирующих воздействиях: активная физическая нагрузка, травма, анестезия, хирургическая операция или иные инвазивные процедуры, потребление продуктов с высоким содержанием тирамина (красное вино, шоколад, сыр), изменение положения тела, мочеиспускание.

Повышенный уровень адреналина наблюдается только при феохромоцитомах, в то время как норадреналин может быть повышен как при феохромоцитомах, так и при параганглиомах [12]. Содержание эпинефрина и норадреналина, а также их метаболитов, метанефрина и норметанефрина, может быть измерено в образцах мочи за 24 часа. Лучшим биохимическим методом диагностики ФХ является измерение содержания свободного метанефрина и норметанефрина плазмы с чувствительностью от 92% до 100% и специфичностью от 80% до 100% [13, 14]. Анализ содержания хромогранина А, который продуцируется многими нейроэндокринными опухолями, а также секретируется ФХ, при отсутствии почечной недостаточности имеет чувствительность 98% и специфичность 97%. Наилучшее сочетание чувствительности и специфичности получается при объединении методов измерения уровня хромогранина А плазмы и метанефрина [15].

Компьютерная томография (КТ) часто является методом выбора, при котором обнаруживается образование надпочечников (для образований более 0,5 см). В недавнем отчете указывается, что магнитно-резонансная томография (МРТ) с диффузионно-взвешенной визуализацией обладает высокой чувствительностью в идентификации ФХ и может обнаруживать даже небольшие опухоли размером до 5 мм [16]. При подозрении на метастатический процесс используют ПЭТ-КТ с 18f-DOPA [17].

Поскольку большинство ФХ не являются метастатическими, хирургическое лечение является излечивающим [18, 19]. Хирургическое вмешательство также может быть вариантом у пациентов с ФХ, которые метастазировали только в регионарные лимфатические узлы. Кроме того, два исследования продемонстрировали улучшение выживаемости пациентов с отдаленными метастазами, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, по сравнению с пациентами, которым не удалили первичную опухоль [20, 21].

Шведское исследование показало, что пациенты с феохромоцитомой надпочечников сталкиваются с четырехкратным повышенным риском развития других злокачественных новообразований (мужчины в основном с раком печени, желчевыводящих путей и опухолями центральной нервной системы, женщины в основном с меланомой и раком шейки матки) и поэтому нуждаются в пожизненном

наблюдении [22]. При экстранадпочечниковых феохромоцитомах и парагангиомах риск развития злокачественных новообразований выше (29–40%), также повышенный риск наблюдается у женщин, в молодом возрасте и при опухолях размером более 5 см [23]. При этом анализ базы Cancer Genome Atlas (TCGA) показал, что наличие сопутствующего вторичного злокачественного новообразования было связано с лучшим прогнозом [24].

Клинический случай

Пациент К., 1958 г.р., в 2011 году обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на эпизоды повышения артериального давления до 200–220/100–110 мм рт.ст. При дообследовании по данным КТ органов брюшной полости от 18.07.2011 выявлено образование левого надпочечника 70×65 мм. В ГБУЗ «Псковская областная клиническая больница» (ПОКБ) выполнена адреналэктомия слева. В дальнейшем пациент не обследовался ввиду отсутствия жалоб и информированности о необходимости диспансерного наблюдения.

В апреле 2020 г. по поводу декомпенсации сахарного диабета находился на стационарном лечении в ПОКБ. При обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки выявлены образование в печени 77×70 мм, образование в ложе левого надпочечника 58×37 мм, множественные образования обоих легких до 30 мм в диаметре.

Пациент обратился в ГБУЗ «Псковский областной клинический онкологический диспансер» (ПОКОД) для дальнейшего обследования. С целью верификации процесса под контролем УЗИ дважды, 12.05.2020 г. и 21.05.2020 г. выполнялась трепан-биопсия печени.

Гистологическое заключение от 15.05.2020 г. и 27.05.2020 г. — ткань печени с участками портального фиброза. Опухолевого роста не обнаружено.

Учитывая также наличие очагов в легком, пациент был направлен к торакальному хирургу ПОКБ на предмет верификации образований в легких.

Верификация не была проведена. Пациент не обращался за медицинской помощью до 2022 г. ввиду отсутствия жалоб.

В декабре 2022 г. находился на обследовании в ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова по поводу сахарного диабета 2-го типа. В ходе обследования пациенту выполнено КТ органов грудной клетки и брюшной полости. Выявлено

образование области ложа левого надпочечника, печени, образования легких, остеолитические очаги в позвонках — предположительно метастатического характера.

При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выявлено образование желудка. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома слизистой оболочки желудка.

Результаты обследований

КТ органов грудной клетки, брюшной полости от декабря 2022 г. — многочисленные солидные очаги и мягкотканые (гиперваскулярные) узловые образования в различных отделах легких — вторичного характера? Увеличенный лимфоузел нижней яремной группы слева. Умеренная неоднородность левой доли щитовидной железы. Мягкотканое объемное гиперваскулярное образование в забрюшинном пространстве, парааортально слева и в области ложа левого надпочечника, вероятно исходящее из левого надпочечника — рецидив (феохромоцитома с малигнизацией?). К образованию прилежат узлы, гиперваскулярные с признаками некроза, формированием конгломерата — вторично измененные парааортальные лимфоузлы? Мягкотканые узлы по переднему листку фасции Герота (с прорастанием?) и периренальной клетчатке, слева — вторичного характера? Значительное уменьшение размеров левой доли и 1-го сегмента печени. Гиперваскулярное объемное образование и гиперваскулярные узлы в правой доле печени, гиперденсные в артериальную фазу — приходящая артериальная гиперденность? Капиллярные гемангиомы? Метастазы? Остеолитические очаги в позвонках (патологический перелом тела LIII), заднем отрезке VI ребра справа — вторичного характера?

ФГДС от декабря 2022 г. — в проекции малой кривизны на границе верхней и средней трети тела желудка определяется блюдцеобразный дефект округлой формы, диаметром 4 см, с подрытыми краями, глубиной до 0,4 см. Два подслизистых образования нижней трети пищевода. Поверхностный гастрит. Дуоденально-гастральный билиарный рефлюкс.

Диагноз на момент выписки из стационара ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова

Основной диагноз: ПМЗНО метакронное:
1) Злокачественная феохромоцитома G2 левого надпочечника. Адреналэктомия слева в 2010 г. Прогрессирование процесса

от 2020 г. — метастазы в ложе левого надпочечника, печень, легкие, кости. 2) Рак желудка cT2NxMx (выявлен в 12.2022 г.).

Осложнение основного диагноза: вторичная артериальная гипертензия 3 ст. Риск ССО 4. ХСН 1 ФК. Патологический перелом LIII.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2-го типа инсулинозависимый, компенсированный. Коллоидный узел левой доли щитовидной железы, эутиреоз. Хронический поверхностный рефлюкс-гастрит вне обострения. Полип прямой кишки (биопсия 12.2022 г.). Хронический панкреатит вне обострения. Киста левой почки. Невус радужки ОД. Глаукома ОС. Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Хронический гепатит В (HbSag положительный), минимальная активность.

При выписке из ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова рекомендован препарат моксонидин, который принимать пациент не смог из-за побочных явлений (головная боль, двоение в глазах). При кризе принимает кап-топрил 25 мг. Также назначена инсулинотерапия, терапия глаукомы.

Пациент в последующем в марте 2023 г. дополнительно консультирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» по подбору антигипертензивной терапии. Назначен препарат доксазозин. Прием с положительным эффектом.

В январе 2023 г. пациент самостоятельно с целью получения второго мнения обратился на консультацию в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова (РНЦРХТ)», где выполнен пересмотр гистопрепаратов.

Гистологическое исследование+иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата желудка: фрагменты слизистой оболочки желудка с разрастанием низкодифференцированной аденокарциномы. ИГХ: Ki-67 60%. Негативная реакция на HER2. Без признаков dMMR/MSI-H.

Гистологическое исследование удаленного в 2011 г. надпочечника: фрагменты недифференцированной опухоли (нейроэндокринная опухоль? Феохромоцитома?). ИГХ: опухоль надпочечника. Позитивная реакция опухоли на Chromogranin A, Synaptophysin, CD56, INSMI, Ki-67 5%. Негативная реакция в опухоли на panCK, MelanA, GATA3, inhibin. Нейроэндокринная опухоль grade 2.

Гистологическое исследование биоптата печени от 2020 г.: фрагментированный столбик ткани печени с микрофокусом (менее 1 мм) недифференцированной злокачествен-

ной опухоли. Материала для ИГХ недостаточно.

Консультативное заключение РНЦРХТ: учитывая длительный анамнез метастатического процесса, рецидив в ложе левого надпочечника, отдаленные метастазы связаны, вероятнее всего с феохромоцитомой надпочечника. Учитывая наличие опухоли желудка, вероятно, локальной стадии, рекомендовано начать системную терапию с последующим решением вопроса о выполнении циторедуктивной резекции метастазов (даже R2, учитывая гормонально активную опухоль надпочечника, наличие симптомов).

Для контроля артериальной гипертензии рекомендован подбор альфа-адреноблокаторов под наблюдением терапевта (также является симптоматической терапией ФХЦ).

Учитывая патологический перелом LIII, а также литические метастазы в позвонках, рекомендовано проведение терапии ингибиторами костной резорбции. Контрольное обследование и решение вопроса о циторедуктивной операции и хирургическом лечении опухоли желудка через 2 месяца.

Также в РНЦРХТ пациенту первым этапом рекомендовано проведение лекарственной терапии феохромоцитомы с последующим решением вопроса о циторедуктивном оперативном лечении, хирургическом лечении опухоли желудка.

Пациент обратился для проведения лечения в ПОКОД.

С февраля 2023 г. пациенту начата системная терапия капецитабином (2500 мг/м² 14 дней, 7 дней перерыв), терапия остеомодифицирующими агентами (золедроновая кислота 4 мг внутривенно раз в 28 дней). Всего проведено 8 циклов химиотерапии.

С октября 2023 г. продолжен прием капецитабина метрономно (500 мг 2 раза в сутки).

В процессе химиотерапевтического лечения пациенту в условиях РНЦРХТ выполнено: 28.03.2023 г. цикл химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) (GemOx); 04.04.2023 г. фотодинамическая терапия опухоли желудка.

С целью визуализации соматостатиновых рецепторов для решения вопроса о назначении ланреотида пациенту рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ всего тела с ⁶⁸GA-DOTA-TATE. Заключение от 10.03.2023 г.: ПЭТ-КТ картина ⁶⁸GA-DOTA-TATE позитивного объемного образования забрюшинного пространства слева — конгломерат пара-

Таблица 1

Лабораторные показатели на старте и в процессе терапии

Table 1

Laboratory indicators at the start and during therapy

Показатель	Норметанефрин свободный в моче, мкг/сут	Норадреналин, пг/мл	Дофамин, пг/мл	Адреналин, пг/мл	Кальцитонин, пг/мл
Декабрь 2022 г.	3188,0				5,90
Январь 2023 г.	3160,0	31 303	364,1	50	
Июль 2023 г.	3187,9	18 533	396,6	83	

аортальных лимфоузлов/рецидив новообразования надпочечника? Множественные очаги вторичного поражения в легких, печени, костях скелета. Шейная, внутригрудная и забрюшинная лимфаденопатия — наиболее вероятно, вторичного характера. При сравнении КТ-изображений с исследованием от 10.01.2023 г.— без значимой динамики размеров. Гепатомегалия. Гиподенсные образования обеих долей щитовидной железы без гиперфиксации радиофармпрепарата, кальцинат левой доли щитовидной железы.

С июля 2023 г. начата терапия ланреотидом 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней.

состояние после фотодинамической терапии. Без динамики от мая 2023 г.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 10.05.2023 г.— множественные объемные образования легких, наиболее вероятнее метастазы. Надключичная лимфаденопатия слева. КТ-картина образования ложа левого надпочечника, забрюшинных, супраренальных парааортальных лимфоузлов слева, депозиты нижнего полюса селезенки. Остеолитические очаги позвоночника.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 20.07.2023 г.— сохраняются множественные очаги в легких, костях, образова-

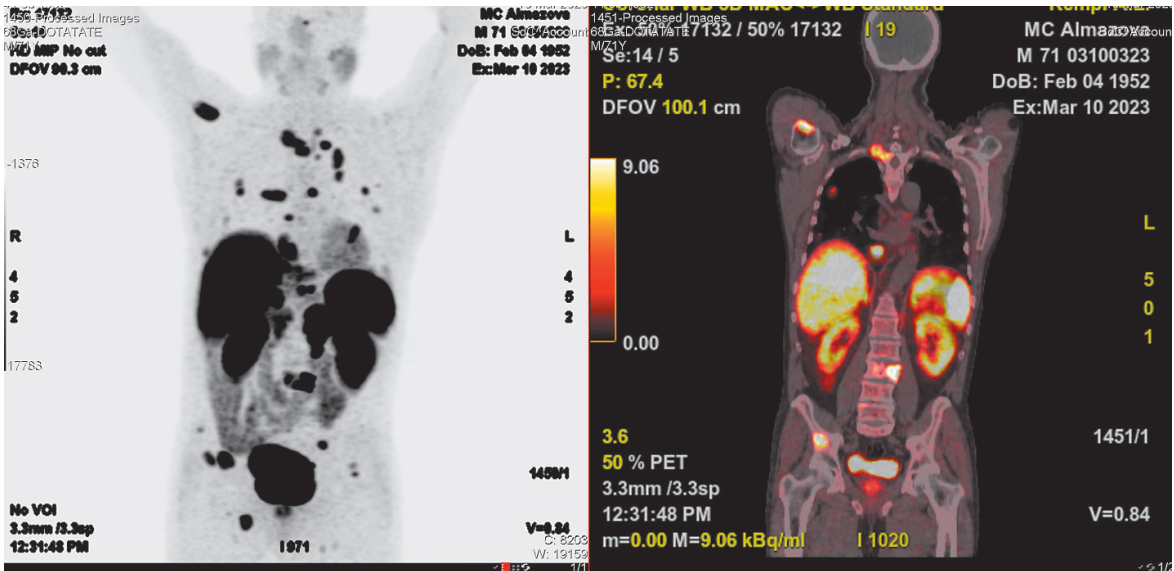


Рис. 1. ПЭТ-КТ всего тела с ⁶⁸GA-DOTA-TATE от 03.2023

Fig. 1. Whole body PET CT with ⁶⁸GA-DOTA-TATE from 03.2023

Обследования в процессе лечения

ФГДС от 10.05.2023 г.— в средней трети тела желудка по малой кривизне язва до 1,2 см с дном под фибрином, плотными краями и выраженной инфильтрацией слизистой, состояние после фотодинамической терапии.

ФГДС от 17.01.2024 г.— в средней трети тела желудка по малой кривизне язва до 1,2 см с дном под фибрином, плотными краями и выраженной инфильтрацией слизистой,

ние печени, в ложе левого надпочечника без динамики размеров и количества.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 09.02.2024 г.— сохраняются множественные очаги в легких, костях, образование печени, в ложе левого надпочечника без динамики размеров и количества.

В процессе лечения пациент дважды консультирован в РНЦРХТ в августе 2023 г. и феврале 2024 г. Показаний к хирургическому

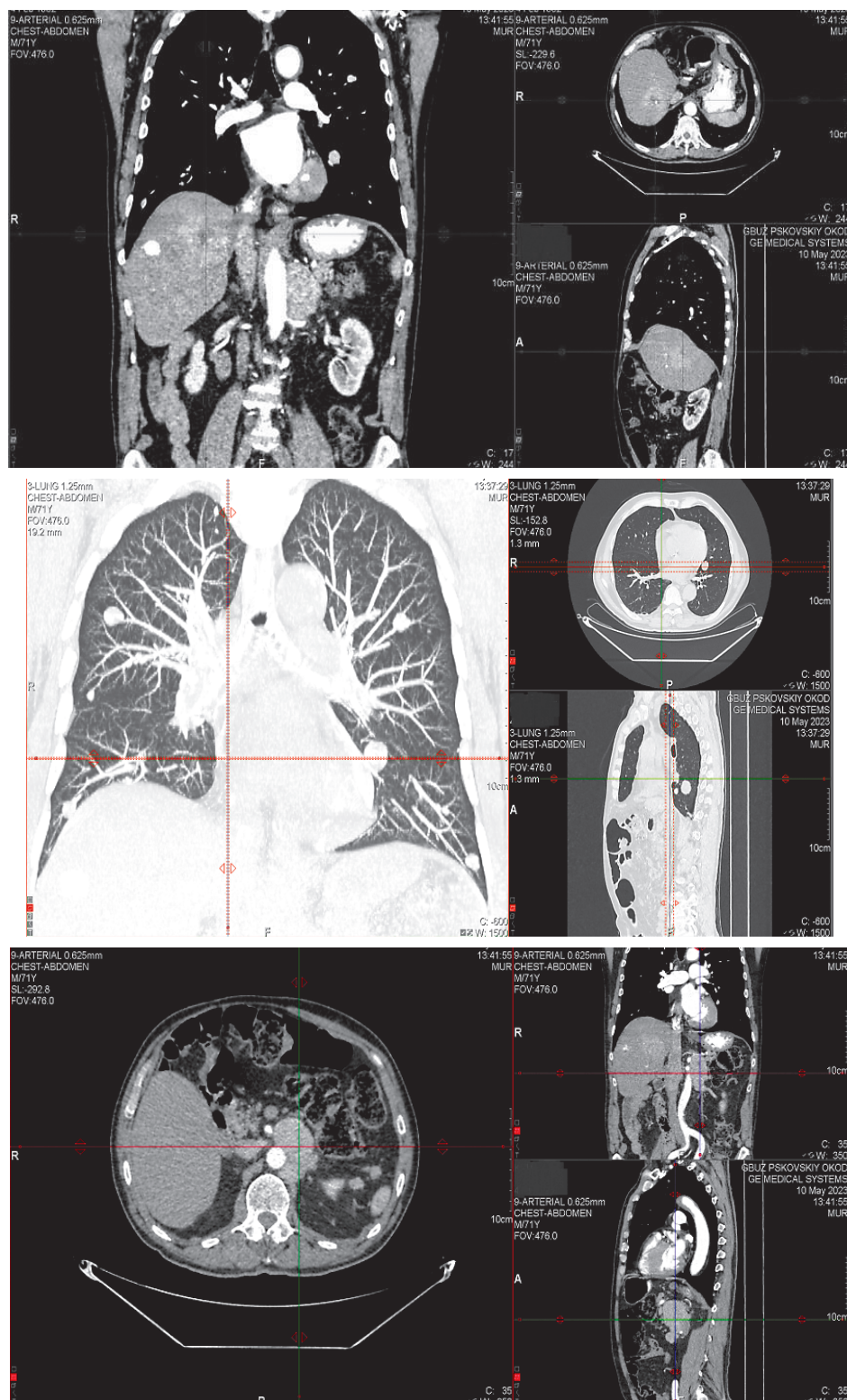


Рис. 2. КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 05.2023

Fig. 2. CT scan of the chest and abdominal organs from 05.2023

лечению нет, рекомендовано продолжение системного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные феохромоцитомы представляют значимую проблему с точки зрения правильной тактики лечения, несмотря на ред-

кость их возникновения. Дополнительные трудности состоят в том, что не существует определенных прогностических маркеров злокачественности. При этом у пациентов с феохромоцитомой значительно повышен риск возникновения других злокачественных новообразований.

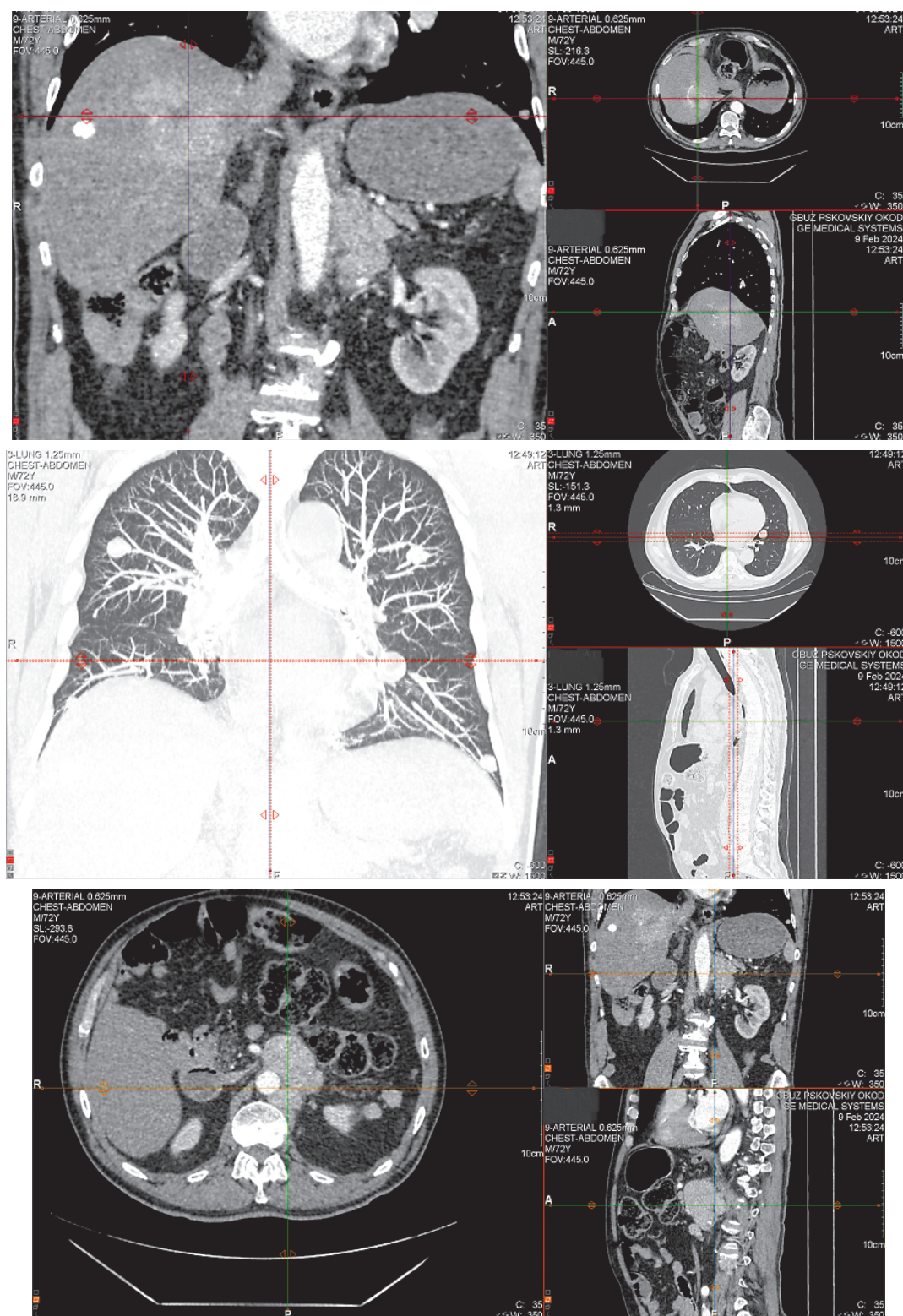


Рис. 3. КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 02.2024

Fig. 3. CT scan of the chest and abdominal organs from 02.2024

В данном клиническом случае пациент после удаления первичной феохромоцитомы не находился под динамическим наблюдением, что привело к несвоевременному выявлению прогрессирования процесса. Распространенность метастатической феохромоцитомы создала трудности в радикальном лечении локализо-

ванного рака желудка, несмотря на более высокий потенциал злокачественности последнего. Пациент также не смог получить коррекцию гипертензии у терапевта первичного звена. Для подбора терапии потребовалась очная консультация специалиста федерального центра в другой области.

Все это говорит о важности комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с редкими опухолями, а также о необходимости повышения осведомленно-

сти и уровня знаний онкологов и врачей первичного звена, играющих важную роль в выявлении, наблюдении и лечении пациентов с такими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Румянцев П.О., Языкова Д.Р., Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Ясюченя В.С., Серженко С.С., Шеремета М.С., Дедов И.И. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитома, параганглиома) в онкоэндокринологии // *Эндокринная хирургия*. 2018. Т. 12, № 1. С. 19–39. [Rumyantsev P.O., Yazykova D.R., Slashchuk K.Yu., Degtyarev M.V., Yasyuchenya V.S., Serzhenko S.S., Sheremeta M.S., Dedov I.I. Personalized diagnosis of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology. *Endocrine surgery*, 2018, Vol. 12, No. 1, pp. 19–39 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg9731.
2. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, No. 19. P. 1459–1466. doi: 10.1056/NEJMoa020152.
3. Dahia P.L. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity // *Nat. Rev. Cancer*. 2014. Vol. 14, No. 2. P. 108–119. doi: 10.1038/nrc3648.
4. Cascon A, Inglada-Perez L, Comino-Mendez I, et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients // *Endocr. Relat. Cancer*. 2013. Vol. 20, No. 3. P. L1–6. doi: 10.1530/ERC-12-0339.
5. Harari A., Inabnet W.B. Malignant pheochromocytoma: a review // *The American Journal of Surgery*. 2011. Vol. 201, No. 5. P. 700–708. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.0
6. Kopetschke R., Slisko M., Kilisli A. et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161, No. 2. P. 355–361. doi: 10.1530/EJE-09-0384.
7. Kiernan C.M., Solorzano C.C. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, and treatment // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2016. Vol. 25. P. 119–138.
8. Dahia P.L. Pheochromocytomas and paragangliomas, genetically diverse and minimalist, all at once! // *Cancer Cell*. 2017. Vol. 31. P. 159–161.
9. Bravo E.L., Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24, No. 4. P. 539–553. doi: 10.1210/er.2002-0013
10. Falhammar H., Kjellman M., Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center // *Endocr. Connect.* 2018. Vol. 7, No. 1. P. 186–192.
11. Baguet J.P., Hammer L., Mazzuco T.L. et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150, No. 5. P. 681–686.
12. Falhammar H., Kjellman M., Calissendorff J. Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center // *Endocrine*. 2018. Vol. 62, No. 3. P. 566–575.
13. Unger N., Deutschbein T., Walz M.K., Mann K., Petersenn S. The value of immunoassays for metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytomas // *Horm. Metab. Res.* 2009. Vol. 41, No. 9. P. 676–679.
14. Van Berkel A., Lenders J.W., Timmers H.J. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 170, No. 3. P. R109–R119.
15. D'Herbomez M., Forzy G., Bauters C. et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156, No. 5. P. 569–575.
16. Tufton N., White G., Drake W.M. et al. Diffusionweighted imaging (DWI) highlights SDHB-related tumours: a pilot study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2019. Vol. 91, No. 1. P. 104–109.
17. Luster M., Karges W., Zeich K. et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009. Vol. 37, No. 3. P. 484–493. doi: 10.1007/s00259-009-1294-7.
18. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G. et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99, No. 6. P. 1915–1942.
19. Lenders J.W.M., Kerstens M.N., Amar L. et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* 2020. Vol. 38, No. 8. P. 1443–1456.
20. Hamidi O., Young W.F. Jr, Iñiguez-Ariza N.M. et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, No. 9. P. 3296–3305.

21. Roman-Gonzalez A., Zhou S., Ayala-Ramirez M. et al. Impact of surgical resection of the primary tumor on overall survival in patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma // *Ann. Surg.* 2018. Vol. 268, No. 1. P. 172–178.
22. Khorram-Manesh A., Ahlman H., Nilsson O. et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 30. P. 556–559.
23. Lehnert H., Hahn K., Dralle H. [Benign and malignant pheochromocytoma] // *Internist (Berl.)*. 2002. Vol. 43. P. 196, 199–209.
24. Mei L. et al. Malignant Paraganglioma // *Horm. Metab. Res.* 2019. Vol. 51. P. 451–457.

ORCID автора / ORCID of author

М. М. Сальникова / М. М. Salnikova

<https://orcid.org/ORCID 0009–0002–0086–8590>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

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

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

Статья поступила в редакцию / Received to the editor: 05.08.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 30.08.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 04.09.2024 г.

УДК 616-006+616-08-035

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-62-69>

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, — ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

^{1,2}Р.В. Орлова, ^{1,2}Н.П. Беляк, ¹Е.А. Мгарь¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

Контакты: Мгарь Екатерина Андреевна, e-mail: caterina.odinets@mail.ru

Аннотация

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), в том числе антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 — CTLA-4), рецептора запрограммированной гибели 1 (programmed death 1 — PD-1) и его лиганда 1 (PD-ligand-1 — PD-L1), представляют собой современные иммуноонкологические препараты, эффективность которых на сегодняшний день продемонстрирована при ряде злокачественных новообразований. Механизм действия ИКТ заключается в потенцировании иммунного ответа за счет устранения тормозящего влияния опухолевых клеток на активацию Т-лимфоцитов. Однако чрезмерная активация иммунной системы может стать причиной развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) со стороны ряда органов и систем, в том числе и почек. Несмотря на то, что иммуноопосредованное поражение почек на фоне терапии ИКТ развивается относительно редко (от 2 до 15% случаев), оно может быть достаточно серьезным и определять прогноз пациента, что обуславливает необходимость ранней диагностики и своевременного начала лечения. В связи с этим приобретает особую актуальность информированность о проявлениях иоНЯ со стороны почек на фоне иммунотерапии не только онкологов и нефрологов, но и врачей других специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, редкие иммуноопосредованные нежелательные явления, иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны почек, острое почечное повреждение

Для цитирования: Орлова Р.В., Беляк Н.П., Мгарь Е.А. Редкое осложнение, ассоциированное с использованием современных иммуноонкологических препаратов, — поражение почек // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 62–69, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-62-69>.

A RARE COMPLICATION, ASSOCIATED WITH THE USE OF MODERN IMMUNOONCOLOGY DRUGS — KIDNEY INJURY

^{1,2}Rashida V. Orlova, ^{1,2}Natalia P. Belyak, ¹Ekaterina A. Mgar¹St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., 199034, Russia²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia**Contacts:** Mgar Ekaterina Andreevna, e-mail: caterina.odinets@mail.ru

Annotation

Immune checkpoint inhibitors (ICIs), including cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed death protein 1 (PD-1) or its ligand (PD-L1), are a new generation of immuno-oncological drugs that to date have demonstrated efficacy in a number of malignancies. The mechanism of ICIs action consist in the potentiation of the immune response by eliminating the tumor cells inhibitory effect on the T-lymphocytes activation. However, excessive immune system activation can cause the development of a special class of immune-related adverse events (irAEs) involved a wide variety of organs and systems, including the kidneys. Despite the fact that immuno-mediated kidney injury caused by ICI therapy develops quite rarely (2–15%), it can be serious and determine the patient's prognosis, which necessitates early diagnosis and timely start of treatment. In this regard, awareness of the manifestations of ICI-associated renal irAEs is particularly relevant not only for oncologists and for nephrologists, but for doctors of other specialties.

KEYWORDS: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, rare immune-mediated adverse events, renal immune-related adverse events, acute kidney injury

For citation: Orlova R.V., Belyak N.P., Mgar E.A. A rare complication, associated with the use of modern immuno-oncology drugs — kidney injury // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 62–69, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-62-69>.

ВВЕДЕНИЕ

По мере увеличения заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые противоопухолевые препараты, которые более специфично воздействуют на злокачественные клетки и более эффективны по сравнению с препаратами прошлых поколений.

Установление роли ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в регуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов и создание моноклональных антител, селективно блокирующих ИКТ, обусловили новый подход к иммунотерапии опухолей, благодаря которому значительно улучшился прогноз для многих онкологических пациентов [1]. Однако уникальный механизм действия этих препаратов предполагает и особый профиль нежелательных явлений (НЯ), таких как иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ), которые возникают в результате аутоиммунного поражения различных тканей и органов и часто ограничивают дальнейшие возможности терапии. В данном клиническом случае представлено редкое иоНЯ со стороны почек, ассоциированное с терапией ИКТ.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИМУНООПОСРЕДОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Механизмы нарушения структуры и функции почек в результате применения ингибиторов ИКТ изучены недостаточно. Предполагается, что ингибирование CTLA-4 и PD-1 приводит к «перепрограммированию» иммунной системы и потере толерантности с образованием аутоантител к эндогенным антигенам, представленным на эпителиальных клетках канальцев, мезангиоцитах и подоцитах [2–4]. К настоящему времени наиболее изучен патогенез острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН), обусловленного ингибиторами PD-1/PD-L (рисунок). Показано, что клетки эпителия почечных канальцев постоянно экспрессируют молекулы МНС (главный комплекс гистосовместимости) класса II и способны презентировать пептидные антигены

CD4+ к Т-лимфоцитам [5] и таким образом активировать их. Сигналы PD1/PD-L1 способствуют поддержанию периферической иммунной толерантности Т-лимфоцитов [6], в частности клетки почечных канальцев экспрессируют PD-L1, который защищает их от иммуноопосредованного повреждения [7]. Следовательно, блокада PD-1/CTLA-4 приводит к потере периферической толерантности аутореактивных Т-лимфоцитов [8], миграции и активации эффекторных Т-лимфоцитов в ткани почек с последующим привлечением других иммунных клеток, высвобождением провоспалительных цитокинов и выработкой аутоантител, непосредственно повреждающих почки [7, 9].

Еще одним возможным механизмом развития ОТИН, ассоциированного с ИКТ, является гаптенизация — процесс, при котором низкомолекулярные лекарственные препараты связываются, например, с канальцевыми антигенами, образуя гаптеновые комплексы, способные индуцировать опосредованный Т- и В-лимфоцитами иммунный ответ [10], причем утрата периферической толерантности на фоне терапии ИКТ потенциально может стимулировать развитие типичной лекарственно-опосредованной реакции гиперчувствительности (теория «второго удара»). В пользу этой гипотезы могут свидетельствовать случаи ассоциированного с иммунотерапией ОТИН у пациентов, которые ранее уже подвергались воздействию других лекарственных средств, вызывающих развитие ОТИН, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП) или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Клеточно-молекулярные механизмы повреждения клубочков, ассоциированного с ИКТ, также имеют большое значение. Доказано, что при ингибировании PD-L1 существенно увеличивается продукция C5a (белковая молекула, повышающая проницаемость сосудов эндотелия, вызывающая высвобождение провоспалительных субстанций, таких как гистамин и интерферон-альфа, являющаяся тем самым провоспалительным медиатором), что может способствовать

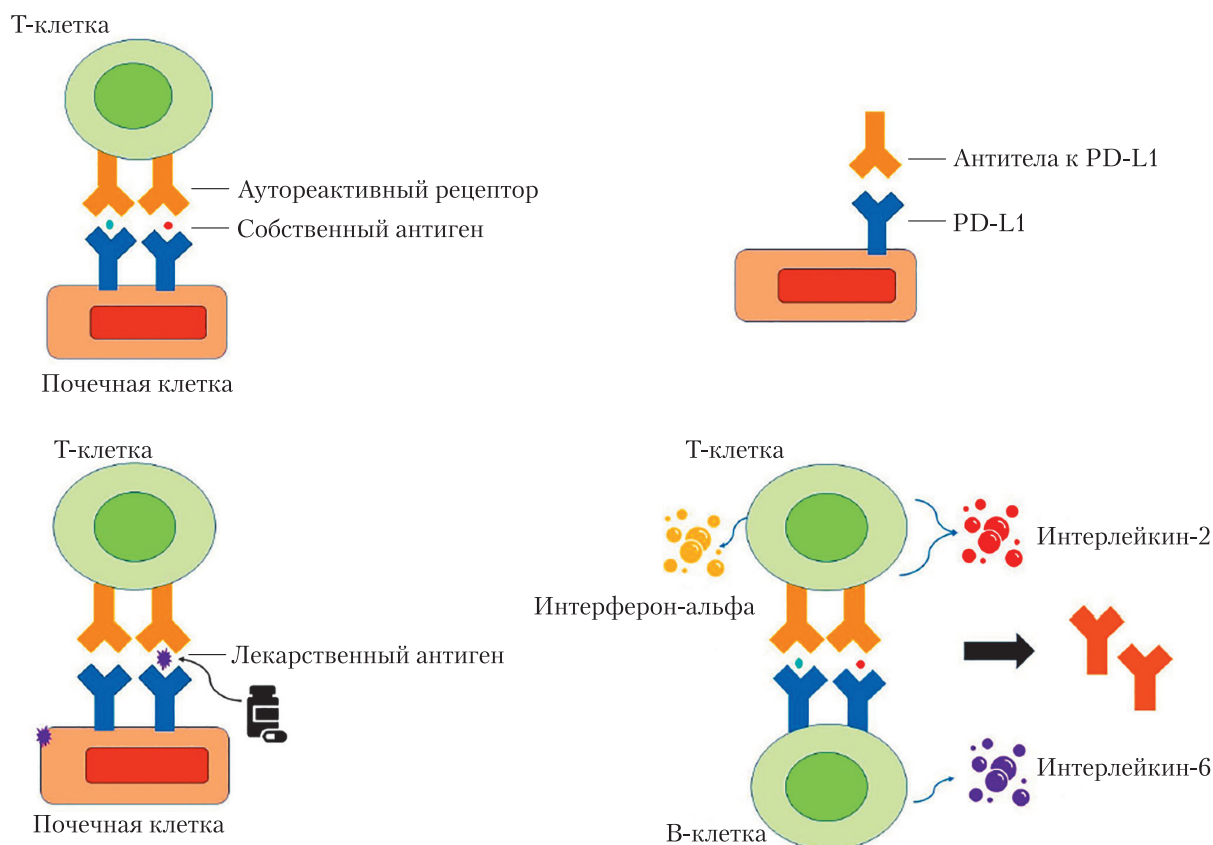


Рисунок. Патогенез острого тубулоинтерстициального нефрита, обусловленный применением ингибиторов PD-1/PD-L1

Figure. Pathogenesis of acute tubulointerstitial nephritis caused by the use of PD-1/PD-L1 inhibitors

гломерулярному воспалению [11]. Гломерулярное и интерстициальное поражение почек, обусловленное иммунотерапией, необходимо дифференцировать от спектра паранеопластических нефропатий, нередко развивающихся у пациентов с солидными и гематологическими опухолями, схемы лечения которых включают ИКТ.

ИММУНОПОСРЕДОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Частота развития иоНЯ у пациентов, получающих лечение ИКТ, варьирует от 15 до 90% и зависит от типа препарата [12, 13]. Имуноопосредованные побочные эффекты обычно развиваются через несколько недель или месяцев от начала лечения, но могут возникать в любое время с момента назначения ИКТ (в том числе и после завершения терапии) [13]. Потенциально могут поражаться любые органы и ткани, однако чаще всего наблюдаются иоНЯ со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы [12]. Со стороны почек побочные эффекты ИКТ встречаются относительно редко (частота

встречаемости от 2 до 15% случаев) [12, 14–19], но именно они, будучи серьезными и/или жизнеугрожающими, могут определять ближайший прогноз пациента. Спектр поражения почек, ассоциированный с применением ИКТ, достаточно широк, но наиболее частым иоНЯ со стороны почек является острое повреждение почек (ОПП) [15, 18–22].

В 2012 году Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболевания почек (KDIGO) было предложено единое определение ОПП, включающее присутствие любого из следующих признаков:

- увеличение уровня креатинина сыворотки крови $>0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч;
- увеличение уровня креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого, в течение последних 7 дней исходного значения;
- диурез $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов.

В табл. 1 представлены критерии оценки степени тяжести ОПП.

В самых ранних исследованиях иоНЯ со стороны почек регистрировали приблизительно у 2% больных, получавших монотерапию

Степень тяжести острого повреждения почек

Таблица 1

Table 1

Severity of acute kidney injury

Иммуноопосредованные НЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Острое почечное повреждение	Повышение уровня сКр на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или в 1,5–2 раза от исходного значения	Повышение уровня сКр в 2–3 раза от исходного значения	Повышение уровня сКр в 3 раза от исходного значения или >4 мг/дл; показана госпитализация	Жизнеугрожающее осложнение, показан диализ

Примечание. НЯ — нежелательные явления; сКр — сывороточный креатинин.

Note. NЯ — adverse events; cКр — serum creatinine.

ИКТ [15, 20, 21]. Так, в обобщенном анализе результатов рандомизированных клинических исследований II и III фазы ОПП выявлено в 2,2% случаев (из них доля ОПП 3–4-й степени тяжести составила 0,6%) [15]. Аналогичная частота ОПП наблюдалась в работах Н.Seethapathy и соавт. [20] и S.Manohar и соавт. [21] (2,2 и 3% соответственно). Однако к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие, что фактическая частота ОПП может быть выше, достигая 9,9–29% [23, 24].

Риск возникновения иммуноопосредованного поражения почек также зависит от применяемого препарата и режима терапии. Например, в исследовании F.Cortazar и соавт. [15] частота ОПП на фоне монотерапии ипилимумабом, ниволумабом или пембролизумабом составила 2,0, 1,9 и 1,4% соответственно и статистически значимо увеличилась на фоне комбинированного применения ипилимумаба и ниволумаба (4,9%). Аналогичная картина наблюдалась в отношении частоты развития ОПП 3–4-й степени тяжести: 0,9, 0,3 и 0% на фоне монотерапии ипилимумабом, ниволумабом или пембролизумабом соответственно по сравнению с 1,7% у пациентов, одновременно получавших ипилимумаб и ниволумаб [15].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ СО СТОРОНЫ
ПОЧЕК

На сегодняшний день хорошо изучена нефротоксичность, обусловленная применением традиционных противоопухолевых средств (соединений платины, алкилирующих препаратов, антиметаболитов, ингибиторов микротрубочек, противоопухолевых антибиотиков, таргетных препаратов и т.д.) [25]. Как правило, она зависит от дозировки, пути введения

и длительности применения препарата. Дополнительный вклад также вносят факторы как со стороны пациента (в том числе пожилой возраст, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия), так и со стороны опухоли (например, обструкция мочевыводящих путей за счет опухолевого роста или увеличения лимфатических узлов).

Однако надежные предикторы развития иоНЯ со стороны почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ до сих пор не установлены. Тем не менее многие исследователи обращали внимание на то, что пациенты, у которых развилось иоНЯ, чаще принимали препараты с потенциально нефротоксическим действием (НПВП, ИПП, антибиотики и т.д.), кроме того, у них чаще использовались комбинированные режимы иммунотерапии, а также была снижена исходная функция почек [15, 20–22, 26]. В качестве других потенциальных факторов, предрасполагающих к развитию иоНЯ, можно рассматривать наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, псориаз, системная склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, миастения гравис, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, саркоидоз, сахарный диабет 1-го типа и т.д.) [27].

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время четких критериев, позволяющих прогнозировать сроки развития, тип и степень тяжести иоНЯ, накапливаются данные, которые позволяют выделить особые группы пациентов, требующих как более тщательного обследования перед назначением ингибиторов ИКТ, так и более пристального контроля в период терапии.

Клинический случай

Пациентка — женщина 1965 г. р. В конце мая 2022 года начала отмечать появление

сукровичных выделений из влагалища, в связи с чем обратилась в женскую консультацию при поликлинике по месту жительства. При осмотре у гинеколога выявлена опухоль шейки матки, пациентка направлена на консультацию к онкологу в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (ГКОД) за консультативной помощью, обследованием и дальнейшим лечением. По результатам инструментальных и лабораторных методов обследования (КТ органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием и гистологического, и иммуногистохимического исследования) установлен диагноз: рак шейки матки cT2cN1M1/IV (забрюшинные лимфатические узлы, легкие). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): без признаков dMMR/MSI-H, PD-L1 (22C3): CPS=100.

Учитывая распространенность основного заболевания, гистологический тип опухоли, решением консилиума, пациентке в условиях дневного стационара СПб ГБУЗ «ГКОД» в июле 2022 года начата терапия 1-й линией ПХТ (полихимиотерапия) по схеме ТС+Бевацизумаб. В процессе лечения у пациентки прекратились сукровичные выделения из влагалища. По завершении 6 циклов ПХТ (в конце октября 2022 года) по результатам контрольного обследования отмечался частичный регресс таргетных очагов, в связи с чем было принято решение о продолжении таргетной терапии (ТТ) в монорежиме (препаратом Бевацизумаб). В связи с достижением рекомендуемого суммарного количества введений бевацизумаба, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (до 18 введений), в июне 2023 г. пациентка завершила ТТ в монорежиме препаратом Бевацизумаб. При очередном плановом контрольном обследовании в конце сентября 2023 года, в процессе динамического наблюдения, было выявлено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста очагов в легких и забрюшинных лимфоузлах (которые наблюдали с самого начала лекарственной терапии). С учетом удовлетворительного общего состояния пациентки, выявленного прогрессирования основного заболевания, гистологического типа опухоли консилиумом СПб ГБУЗ «ГКОД» принято решение о проведении 2-й линии иммунотерапии Пембролизумабом. С конца октября 2023 года по март 2024 года пациентка получила 10 введений

Пембролизумаба с эффектом стабилизации заболевания. В марте 2024 года в межцикловом периоде пациентка с признаками ОРВИ была госпитализирована в инфекционное отделение дежурного стационара города Санкт-Петербурга. Пациентка обследована, по результатам лабораторных методов исследования в общем анализе крови (ОАК) выявлен незначительный лейкоцитоз ($11,9 \times 10^9/\text{л}$), анемия 1 степени ($\text{Hb}=98 \text{ г/л}$), в биохимическом анализе крови: уровень креатинина 1017 мкмоль/л , К, Na, ТТГ — в норме, по данным общего анализа мочи (ОАМ): протеинурия ($>0,91$ — положительный), лейкоцитурия (571 сплошь), бактериурия (626 сплошь). Также проведены инструментальные исследования с целью установления причины, повлекшей за собой изменения в лабораторных показателях. По результатам ЭКГ и ЭхоКГ не было получено данных за острую сердечно-сосудистую патологию (показатели в пределах нормы); УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — без убедительных данных, свидетельствующих о механическом воздействии, на чашечно-лоханочную систему, с умеренным увеличением почек в размерах (до 14 см слева и до 16 см справа, без структурных изменений); КТ органов грудной клетки — сохраняются множественные очаги в легких до 15 мм в диаметре, без увеличения в размерах и количестве; КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — увеличение размеров обеих почек (слева — 15 см, справа — 17 см), полостные системы почек не расширены; в левой почке сохраняется конкремент до 5 мм, паренхима левой почки однородная; в правой почке единичная киста 3 мм, забрюшинная лимфаденопатия до 19 мм максимально по короткой оси, размеры и количество прежние. В результате обследования проведена дифференциальная диагностика между различными причинами развития ОПП, а именно, исключены данные, свидетельствующие об острой сердечно-сосудистой недостаточности (ИМ, кардиогенный шок, миокардиодистрофия), обезвоживании, обструкции мочевыводящих путей вследствие сдавления конгломератами лимфоузлов, также исключен прием препаратов, обладающих нефротоксическим действием (НПВП и ИПП). Пациентка осмотрена нефрологом в условиях стационара и, учитывая исключаящие вышеперечисленные причины, принимая во внимание анамнез заболевания, выставлен

диагноз исключения: острый канальцевый некроз токсического генеза (на фоне ТТ/ИТ?). В связи с полученными данными пациентке своевременно назначена терапия в соответствии со стандартами лечения иоНЯ (согласно практическим рекомендациям по лечению редких иоНЯ в рамках Российского общества клинической онкологии — RUSSCO) в виде глюкокортикостероидов (ГКС) в дозах 2 мг/кг (по преднизолону) с постепенным снижением доз ГКС каждые 5 дней на 20% с последующей их полной отменой. Период, затраченный на лечение иоНЯ, с момента начала терапии ГКС до их полной отмены, составил 30 дней. В табл. 2 представлена динамика снижения уровня креатинина крови и повышения уровня СКФ в зависимости от доз ГКС.

было рекомендовано завершить терапию ИКТ, а именно пембролизумабом, учитывая развившееся иоНЯ 3 степени тяжести и продолжить динамическое наблюдение (согласно практическим рекомендациям по лечению иоНЯ в рамках Российского общества клинической онкологии — RUSSCO).

Вывод

Данный клинический случай показывает, что несмотря на активное внедрение в современную клиническую практику ИКТ, доказавших свою эффективность при лечении злокачественных новообразований, их уникальный механизм действия может обуславливать изменение профиля НЯ с развитием иммуноопосредованного повреждения различных

Динамика снижения креатинина в зависимости от доз глюкокортикостероидов

Таблица 2

Table 2

Dynamics of creatinine reduction depending on the dose of glucocorticosteroids

Уровень креатинина, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Электролиты (К, Na)	Доза глюкокортикостероидов (по преднизолону), мг/кг
1017	3	N	2
913	4	N	↓ на 20% через 5 дней
615	6	N	↓ на 20% через 5 дней
454	9	N	↓ на 20% через 5 дней
295	14	N	↓ на 20% через 5 дней
231	18	N	↓ на 20% через 5 дней
178	27	N	↓ на 20% через 5 дней
152	32	N	Отмена

Терапию ГКС пациентка начала в условиях инфекционного отделения под наблюдением нефролога, в последующем, с выявленным снижением уровня креатинина и отсутствием клинических проявлений иоНЯ, в удовлетворительном общем состоянии выписана под наблюдение терапевта и онколога. Далее коррекция терапии ГКС и контроль лабораторных показателей проводился в условиях СПб ГБУЗ «ГКОД». Однако, несмотря на терапию ГКС, достичь нормальных значений уровня креатинина крови не удалось, но учитывая отсутствие ухудшения общего состояния, отсутствие клинической симптоматики, купирование иоНЯ до 1 степени, терапия ГКС прекращена. Пациентка в начале мая 2024 года выполнила контрольное обследование на базе СПб ГБУЗ «ГКОД», по результатам которого сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Решением консилиума

органов и тканей, в том числе и стороны почек. Наиболее часто встречается ОПП в результате ОТИН и/или острого повреждения канальцев, однако возможно развитие целого спектра нарушений, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Подход к терапии иоНЯ определяется их степенью тяжести и в случаях значимого нарушения функции почек заключается в отмене ИКТ и назначении иммуносупрессивной терапии (в первую очередь ГКС). Необходимы дальнейшие исследования по установлению факторов риска, расшифровке механизмов развития иоНЯ со стороны почек, поиску биомаркеров раннего повреждения. Большое практическое значение будет иметь разработка единых рекомендаций (с привлечением онкологов и нефрологов) по ведению пациентов с иоНЯ со стороны почек, развившихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, No 8. P. 711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
2. Izzedine H., Mateus C., Boutros C. et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32, No. 6. P. 936–942. doi: 10.1093/ndt/gfw382.
3. Hu R., Chen M., Xu Y. et al. Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor // *Asia Pac J. Clin Oncol.* 2020. Vol. 16, No. 6. P. 305–311. doi: 10.1111/ajco.13387.
4. Spanou Z., Keller M., Britschgi M., et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17, No. 10. P. 2919–2927. doi: 10.1681/ASN.2006050418.
5. Wuthrich R.P., Glimcher L.H., Yui M.A. et al. MHC class II, antigen presentation and tumor necrosis factor in renal tubular epithelial cells // *Kidney Int.* 1990. Vol. 37, No. 2. P. 783–792. doi: 10.1038/ki.1990.46.
6. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway in tolerance and Autoimmunity // *Immunol. Rev.* 2010. Vol. 236. P. 219–242. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.
7. Murakami N., Motwani S., Riella L.V. Renal complications of immune checkpoint blockade // *Curr. Probl. Cancer.* 2017. Vol. 41, No. 2. P. 100–110. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2016.12.004.
8. Schoop R., Wahl P., Le Hir M. et al. Suppressed T-cell activation by IFN- gamma-induced expression of PD-L1 on renal tubular epithelial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19, No. 11. P. 2713–2720. doi: 10.1093/ndt/gfh423.
9. Marco T., Anna P., Annalisa T. et al. The mechanisms of acute interstitial nephritis in the era of immune checkpoint inhibitors in melanoma // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019. Vol. 11, No. 17. P. 179–186. doi: 10.1177/1758835919875549.
10. Herrmann S.M., Perazella M.A. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune- Related Adverse Renal Events // *Kidney Int Rep.* 2020. Vol. 5, No. 8. P. 1139–1148. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.018.
11. Zha H., Han X., Zhu Y. et al. Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade // *Oncoimmunology.* 2017. Vol. 6, No. 10. P. 1349–1420. doi: 10.1080/2162402X.2017.1349587.
12. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, No. 2. P. 158–168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
13. Champiat S., Lambotte O., Barreau E. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27, No 4. P. 559–574. doi: 10.1093/annonc/mdv623.
14. Voskens C.J., Goldinger S.M., Loquai C. et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 1. P. 537–545. doi: 10.1371/journal.pone.0053745.
15. Cortazar F.B., Marrone K.A., Troxell M.L. et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors // *Kidney Int.* 2016. Vol. 90, No. 3. P. 638–647. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008
16. Hofmann L., Forschner A., Loquai C. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 60. P. 190–209. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025.
17. Perazella M.A., Shirali A.C. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 29, No. 8. P. 2039–2052. doi: 10.1681/ASN.2018050488.
18. Mamlouk O., Selamet U., Machado S. et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center Experience // *J. Immunother. Cancer.* 2019. Vol. 7, No. 1. P.225–229. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8.
19. Patel V., Elias R., Formella J. et al. Acute interstitial nephritis, a potential predictor of response to immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma // *J. Immunother. Cancer.* 2020. Vol. 8, No. 2. P. 198–202. doi: 10.1136/jitc-2020-001198.
20. Seethapathy H., Zhao S., Chute D.F. et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 14, No. 12. P. 1692–1700. doi: 10.2215/CJN.00990119.
21. Manohar S., Kompotiatis P., Thongprayoon C. et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. Vol. 34, No. 1. P. 108–117. doi: 10.1093/ndt/gfy105.
22. Cortazar F.B., Kibbelaar Z.A., Glezerman I.G. et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31, No. 2. P. 435–446. doi: 10.1681/ASN.2019070676.
23. Wanchoo R., Karam S., Uppal N.N. et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review // *Am J. Nephrol.* 2017. Vol. 45, No. 2. P. 160–169. doi: 10.1159/000455014.

24. Meraz-Muñoz A., Amir E., Ng P. et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes // *J. Immunother. Cancer*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 467–472. doi: 10.1136/jitc-2019-000467.
25. Захарова Е.В., Остроумова О.Д. Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов // *Нефрология и диализ*. 2020. Т. 22, № 3. С. 383–395 [Zakharova E.V., Ostroumova O.D. Onconephrology: Anticancer Drug-induced Kidney Damage. *Nephrology and Dialysis*, 2020, Vol. 22, No. 3, pp. 383–395 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-3-383-95>.
26. Shirali A.C., Perazella M.A., Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients // *Am. J. Kidney Dis*. 2016. Vol. 68, No. 2. P. 287–291. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.057.
27. Belliere J., Meyer N., Mazieres J. et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors // *Br.J.Cancer*. 2016. Vol. 15, No. 12. P. 1457–1461. doi: 10.1038/bjc.2016.358.

Вклад авторов.

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

Р. В. Орлова: научное руководство.

Н. П. Беляк: научное консультирование, редактирование статьи.

Authors' contributions.

E. A. Mgar: collection and processing of materials on the topic of the article, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text of the article.

R. V. Orlova: scientific guidance.

N. P. Belyak: scientific consulting, editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р. В. Орлова/R. V. Orlova

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

Н. П. Беляк/N. P. Belyak

<https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Е. А. Мгарь/E. A. Mgar

<https://orcid.org/0009-0003-6646-9442>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

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

Compliance with patient rights.

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

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 02.07.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 03.09.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 06.09.2024 г.

УДК 616-006.04:616.62-006

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-70-78>

ИММУНОКОНЬЮГАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

^{1,2}М.И. Глузман, ²И.О. Шарвашидзе¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

Контакты: Глузман Марк Игоревич, lok2008@list.ru

Аннотация

Рак молочной железы наряду с высокой заболеваемостью характеризуется крайней степенью опухолевой гетерогенности, что отражается в наличии молекулярно-генетической классификации и алгоритмов лечения, основанных на иммуногистохимических и мутационных характеристиках опухоли. Революция в лечении HER2-позитивного подтипа произошла около 25 лет назад, когда первый таргетный препарат трастузумаб вошел в клиническую практику. В настоящее время существует большое количество вариантов лечения данного подтипа рака молочной железы, в том числе самые современные опции с применением конъюгатов моноклональное антитело + цитотоксический агент. Трастузумаб дерукстекан является иммуноконъюгатом нового поколения, который был зарегистрирован в России и других странах в качестве терапии выбора 2-й и последующих линий лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы. В статье приведены рандомизированные клинические исследования, которые легли в основу данных показаний, и исследование IIIb/IV фазы DESTINY-Breast12 демонстрирующее высокую интракраниальную активность препарата. Клинический случай представлен с целью иллюстрации эффективности трастузумаба дерукстекана в поздней линии у предлеченной пациентки с множественными локусами метастазирования, включая головной мозг, а также возможности диагностики и коррекции специфического нежелательного явления в виде интерстициального поражения легочной паренхимы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, HER2, трастузумаб дерукстекан, иммуноконъюгаты

Для цитирования: Глузман М.И., Шарвашидзе И.О. Иммуноконъюгаты нового поколения в лечении HER2-позитивного метастатического рака молочной железы: обзор литературы и представление клинического случая // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 70–78, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-70-78>.

NEXT GENERATION ANTIBODY-DRUG CONJUGATES IN THE TREATMENT OF HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DEMONSTRATION

^{1,2}Mark I. Gluzman, ²Ineza O. Sharvashidze¹St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., 199034, Russia²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia**Contacts:** Gluzman Mark Igorevich, lok2008@list.ru

Annotation

Breast cancer, along with its high incidence, is characterized by an extreme degree of tumor heterogeneity, which is reflected in the presence of molecular genetic classification and treatment algorithms based on immunohistochemical and mutational characteristics of the tumor. The revolution in the treatment of the HER2-positive subtype occurred about 25 years ago, when the first targeted drug trastuzumab came to clinical practice. Currently, there are a large number of treatment options for this subtype of breast cancer, including the most advanced drugs such as monoclonal antibody + cytotoxic agent conjugates. Trastuzumab deruxtecan is a new generation antibody–drug conjugate that has been registered in Russia and other countries as the therapy of choice in 2 and subsequent treatment lines for metastatic HER2-positive breast cancer. The article presents randomized clinical trials that formed the basis of these indications, and a phase IIIb/IV study DESTINY-Breast12 demonstrating high intracranial activity of this drug.

The clinical case illustrates the effectiveness of trastuzumab deruxtecan in a late line in a pretreated patient with multiple metastasis including brain, as well as the possibility of diagnosing and correcting a specific adverse event such as interstitial lung disease.

KEYWORDS: breast cancer, HER2, trastuzumab deruxtecan, antibody-drug conjugates

For citation: Gluzman M.I., Sharvashidze I.O. Next generation antibody–drug conjugates in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: literature review and clinical case demonstration // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 70–78, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-70-78>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы занимает первое место по количеству диагностированных случаев и смертельных исходов среди женщин во всем мире [1]. Приблизительно у 20% женщин рак молочной железы характеризуется гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) [2]. Применение таргетных препаратов, нацеленных на HER2, улучшило исходы заболевания, однако не обеспечило полного излечения местнораспространенных или метастатических опухолей, поэтому у большинства пациентов заболевание прогрессирует [3].

Стандартом терапии впервые диагностированного HER2-положительного метастатического рака молочной железы считаются пертузумаб и трастузумаб (антитела к HER2) в сочетании с таксаном [4–7]. У пациентов с прогрессированием заболевания после такого лечения стандартом второй линии терапии является трастузумаб эмтанзин, что подтверждается результатами исследования EMILIA [7, 8], в котором лечение трастузумабом эмтанзином обеспечило медиану выживаемости без прогрессирования 9,6 мес и медиану общей выживаемости 30,9 мес [8].

Трастузумаб дерукстекан (также известный как T-DXd и DS-8201) представляет собой конъюгат антитело-препарат, состоящий из гуманизированного моноклонального антитела к HER2, соединенного с так называемой «полезной нагрузкой» (ингибитором топоизомеразы I) при помощи тетрапептидного расщепляемого линкера [9, 10]. Трастузумаб дерукстекан отличается высоким соотношением лекарственного средства к антителу (приблизительно 8:1), которое остается стабильным и обеспечивает доставку в опухолевые клетки мощного цитотоксического препарата. Этот процесс происходит за счет интернализации и селективного расщепления конъюгата лизосомальными ферментами, которые синтезируются опухолевыми клетками в избыточном

количестве. Указанный механизм способствует уменьшению системного токсического воздействия [9, 10]. Таким образом, высокоэффективное цитотоксическое средство высвобождается именно в опухолевой клетке с гиперэкспрессией HER2 и вызывает повреждение ДНК, что приводит к апоптозу злокачественной клетки-мишени, а также уничтожению соседних опухолевых клеток благодаря проницаемости мембраны для цитотоксического средства [11].

В неконтролируемом исследовании DESTINY-Breast01 II фазы было установлено, что трастузумаб дерукстекан обладает устойчивой противоопухолевой активностью у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали интенсивное лечение [12]. На основании результатов этого исследования трастузумаб дерукстекан был одобрен по ускоренной процедуре для применения у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, которые ранее получили две или более схемы лечения на основе антител к HER2 при метастатическом поражении [13–15]. В этом исследовании частота общего ответа (полного или частичного ответа) у пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, составила 60,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 53,4–68,0), а медиана выживаемости без прогрессирования равнялась 16,4 мес (95% ДИ 12,7 — не достигнуто). Эти результаты подтвердили, что эффективность трастузумаба дерукстекана существенно превышает эффективность применяемых в настоящее время схем лечения, воздействующих на HER2, и послужили основой для проведения прямого сравнительного исследования трастузумаба дерукстекана и трастузумаба эмтанзина [8, 12]. Учитывая позитивные результаты клинических исследований, препарат получил регистрацию в США на основании решения FDA от 20 декабря 2019 г., а в Российской Федерации первичная регистрация 21 сентября 2022 г.

Описание клинического случая

Пациентка, 46 лет, в декабре 2018 г. самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе и обратилась в профильное онкологическое учреждение. После проведения трепан-биопсии опухоли и полноценного радиологического обследования установлен диагноз: C50.8 Рак правой молочной железы cT2N1M1 (HER, PULM). Жалоб пациентка активно не предъявляла, состояние оценивалось как удовлетворительное, ECOG 0. Гистологически установлена инвазивная протоковая карцинома с умеренной дифференцировкой G2, иммуногистохимический подтип опухоли определен как люминальный Б HER2-позитивный (экспрессия эстрогеновых рецепторов 270, рецепторов прогестерона 210, гиперэкспрессия HER2 3+, индекс пролиферации Ki67 25%).

С 01.02.2019 начата 1-я линия системной противоопухолевой терапии по схеме паклитаксел + трастузумаб. Был достигнут частичный регресс опухоли и после 10 циклов лечения с интервалом раз в 3 недели продолжена поддерживающая терапия по схеме трастузумаб + селективный нестероидный ингибитор ароматазы анастразол + овариальная супрессия аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона трипторелин.

При контрольном обследовании 01.2020 выявлен рост метастазов в печени (ВБП 11 мес). Решено продолжить терапию с эскалацией HER2-блокады в виде добавления пертузумаба с 31.01.2020. На фоне лечения достигнут полный регресс опухолевого узла в молочной железе и метастазов в легких, частичный регресс вторичных образований в печени. 14.12.20 выполнена двусторонняя аднексэктомия, при гистологическом исследовании без опухолевого поражения.

Несмотря на достижение выраженной положительной динамики при обследовании от 02.2022 зафиксировано прогрессирование опухоли в виде роста метастазов в печени на 40%, появления забрюшинной и интраабдоминальной лимфаденопатии до 17 мм в поперечнике и появление множественных метастазов в легких максимально до 15 мм в диаметре (ВБП 24 мес). С 16.03.2022 начата 3-я линия терапии препаратом трастузумаб эмтанзин. На фоне данного лечения отмечалась стабилизация опухолевого процесса по метастазам в легких, уменьшение вторичных образований в печени. Суммарно по критериям RECIST 1.1 эффект лечения расценен

как частичный регресс. Переносимость терапии была удовлетворительная.

При контрольном обследовании от 03.2023 выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения метастазов в легких до 28 мм в диаметре, при этом в печени сохранялся частичный регресс опухолевых очагов (ВБП 12 мес). С 12.04.2023 начата 4-я линия системной терапии по схеме селективный стероидный ингибитор ароматазы эксеместан + вертикальная двойная HER2-блокада трастузумаб + лапатиниб. На фоне проводимого лечения отмечена стабилизация процесса.

При обследовании от 04.2024 выявлено генерализованное прогрессирование онкологического заболевания (рис. 1–3) в виде появления метастазов в передних отделах левой лобной доли, левой гемисфере мозжечка, наблюдалось увеличение размеров метастазов в легких и печени (ВБП 12 мес). Пациентка начала отмечать тяжесть в правом подреберье, умеренную общую слабость, периодически возникающие головокружения. Общее состояние расценивалось как удовлетворительное, ECOG 1.

23.04.2024 проведено обсуждение данного случая на онкологическом консилиуме, а также в рамках заседания врачебной комиссии в специализированном медицинском учреждении N города Санкт-Петербурга. С учетом прогрессирования заболевания, истощенности стандартных линий лечения, хорошего общесоматического статуса пациентки, наличия HER2-позитивного подтипа рака молочной железы показано проведение 5-й линии терапии препаратом трастузумаб дерукстекам по жизненным показаниям + проведение радиохирургии на метастазы в головном мозге.

С 23.04.2024 начато лечение трастузумабом дерукстекамом. 13.05.2024 выполнено стереотаксическое облучение метастазов в головном мозге на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion. На фоне проводимой терапии были отмечены нежелательные явления — анемия 1 ст., лейко- и нейтропения 2 ст. Клинически пациентка сообщала об уменьшении дискомфорта в правой подреберье, исчезновении головокружений, увеличении аппетита и снижении астенических проявлений. При первом рентгенологическом контроле (рис. 4–6) зафиксирован частичный регресс опухолевого процесса (–64%).

Несмотря на значимое уменьшение размеров таргетных очагов, при активном расспросе было установлено, что пациентку периодически беспокоит сухой кашель. Других симптомов,

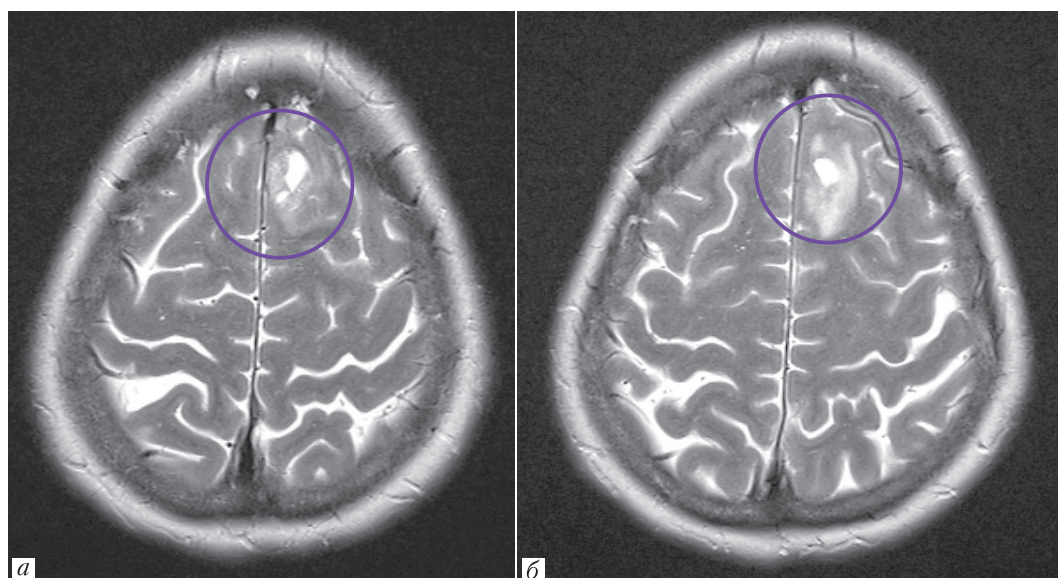


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием от 04.2024. В передних отделах левой лобной доли визуализируется объемное образование с перифокальным отеком (а, б)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain with intravenous contrast from 04.2024. In the anterior sections of the left frontal lobe a volumetric formation with perifocal edema is visualized (a, б)

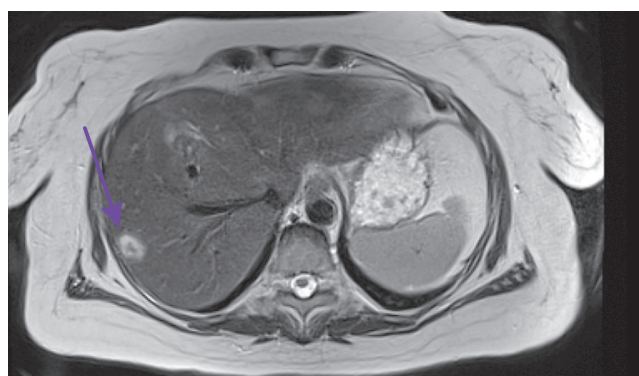


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием от 04.2024. В 6 сегменте печени субкапсулярно визуализируется образование вторичного характера

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the abdomen with intravenous contrast from 04.2024. Secondary subcapsularly lesion is visualized in 6th segment of the liver

в том числе повышения температуры, не отмечалось. При анализе КТ-изображений визуализированы изменения по легочным полям в виде «матового стекла», что в совокупности интерпретировано как развитие лекарственно-опосредованного интерстициального заболевания легких 1 степени. Был назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг перорально в течение 3 нед, и уже при следующей явке пациентка отметила исчезновение кашля. При КТ-контроле от 10.2024 (рис. 7) наблюдалось полное исчезновение изменений по типу «матового стекла», а также продолжающееся умень-

шение размеров таргетных очагов с полным исчезновением некоторых (–85%).

Обсуждение

Результаты применения трастузумаба дерукстекана у пациенток с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, прогрессирующим на фоне стандартных линий лечения, изучались в исследованиях DESTINY-Breast01 [12, 16], DESTINY-Breast02 [17] и DESTINY-Breast03 [18].

В исследовании II фазы DESTINY-Breast01 было показано, что монотерапия препаратом трастузумаб дерукстекан у сильно предлеченных больных (в среднем 6 линий терапии в анамнезе) позволяет контролировать заболевание у 97,3% [12], а у 62% достичь объективного ответа [16]. В данном исследовании у пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, выживаемость без прогрессирования составила 19,4 мес, а общая выживаемость — 29,1 мес [16].

В декабре 2022 г. на ежегодном симпозиуме по раку молочной железы в г. Сан Антонио (SABCS — San Antonio Breast Cancer Symposium) были озвучены результаты подтверждающего исследования III фазы DESTINY-Breast02, которые показали, что терапия препаратом трастузумаб дерукстекан у пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получивших как минимум две предшествующие линии анти-HER2 терапии, позволяет достичь частоты объективного ответа у 69,7% пациентов в сравне-

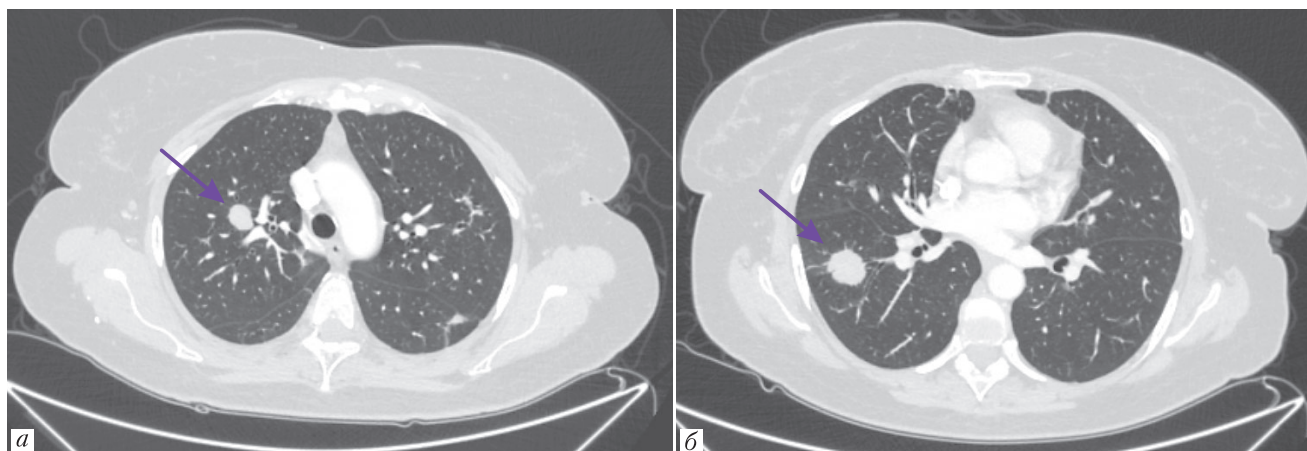


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки от 04.2024. В легких множественные метастатические очаги, наиболее крупные в нижней доле справа (а, б)

Fig. 3. Computed tomography of the chest organs from 04.2024. There are multiple metastases in the lungs, the largest in the lower lobe on the right (a, b)

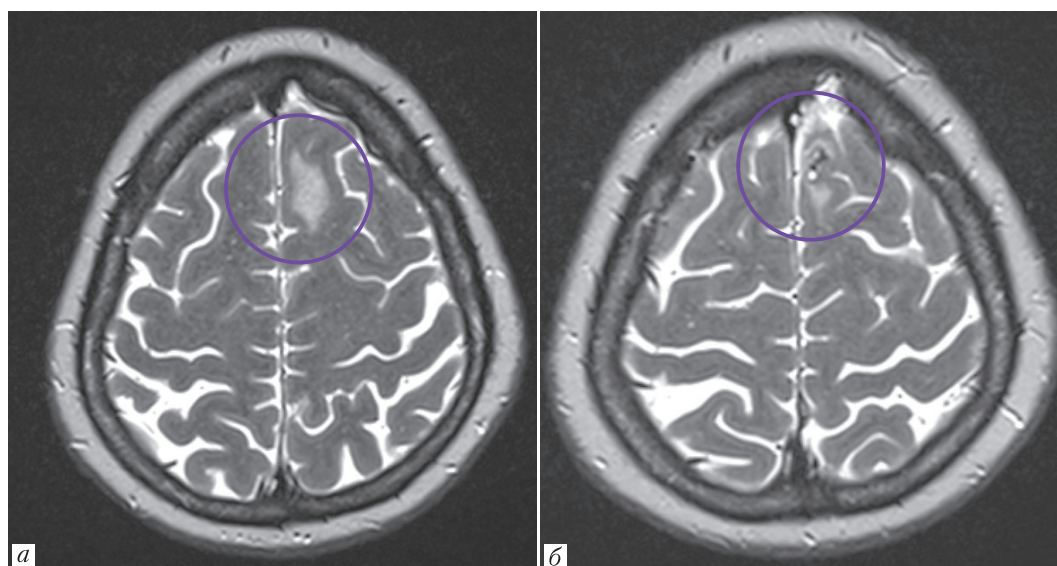


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием от 07.2024. Отмечается выраженная положительная динамика со стороны метастазы в левой лобной доли в виде уменьшения размеров и перифокального отека (а, б)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain with intravenous contrast from 07.2024. There is a pronounced positive dynamic — shrinkage of metastasis in the left frontal lobe and decrease of perifocal edema (a, b)

нии с 29,2% пациентов в группе терапии по выбору врача, при этом частота полного ответа на терапию была в три раза выше в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с терапией по выбору врача (14% и 5% соответственно). Терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет снизить риск прогрессирования/смерти на 65% по сравнению с терапией по выбору врача (ОР (отношение рисков)=0,3589; 95% ДИ 0,2840–0,4535; $p<0,000001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 17,8 мес в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с 6,9 мес в группе терапии по выбору

врача. Двухлетняя ВБП составила 42,2% для группы трастузумаба дерукстекана в сравнении с 13,9% для группы терапии по выбору врача. Применение трастузумаба дерукстекана позволило увеличить показатель 2-летней ВБП более чем в 3 раза.

В исследовании DESTINY-Breast02 было показано статистически и клинически значимое увеличение общей выживаемости. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 39,2 мес в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с 26,5 мес в группе терапии по выбору врача (ОР 0,6575; 95% ДИ 0,5023–0,8605; $p<0,0021$) [18].



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием от 07.2024. Частичный регресс образования в 6 сегменте печени

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the abdomen with intravenous contrast from 07.2024. Partial regression of lesion in the 6th segment of the liver

эмтанзином, было показано, что терапия трастузумабом дерукстеканом у больных с HER2-положительным нерезектабельным или метастатическим раком молочной железы и прогрессированием заболевания во время или после лечения трастузумабом и таксаном позволяет достичь объективного ответа у 78,5% пациентов по сравнению с 35,0% в группе терапии трастузумабом эмтанзином; при этом у каждого пятого пациента (21,1%), получавшего трастузумаб дерукстеканом, был зарегистрирован полный ответ на терапию. Медиана выживаемости без прогрессирования была в 4 раза выше у пациентов, получавших трастузумаб дерукстеканом, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб эмтанзин (28,8 мес и 6,8 мес соответственно). Терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет снизить риск смерти на 27% по сравне-

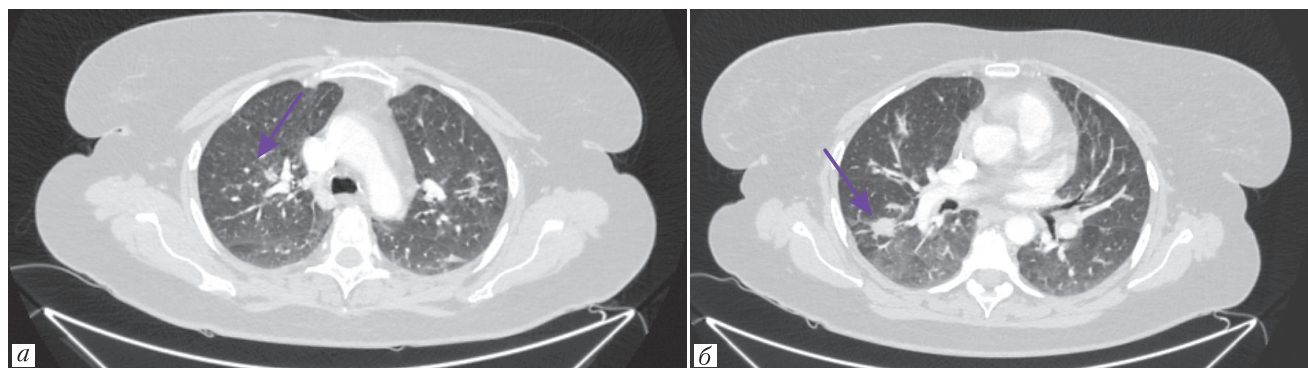


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки от 07.2024. Значимое уменьшение таргетных очагов в легких, нарастание интерстициальных изменений в нижних долях с обеих сторон (а, б)

Fig. 6. Computed tomography of the chest organs from 07.2024. A significant decrease of size in targeted metastases in the lungs and consolidation of interstitial tissue in the lower lobes on both sides (а, б)

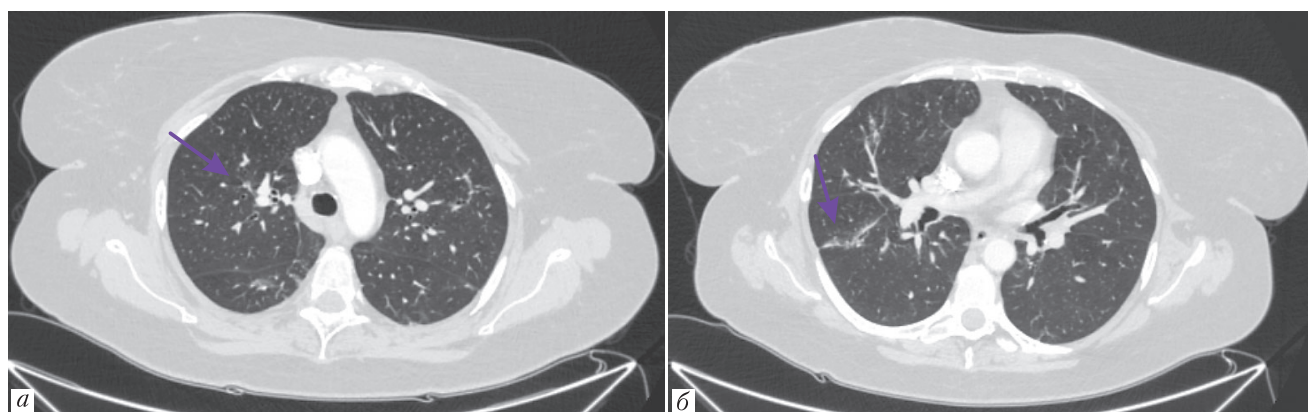


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки от 17.10.2024. Значимое уменьшение таргетных очагов в легких, купирование явлений пульмонита (а, б)

Fig. 7. Computed tomography of the chest organs from 17.10.2024. Significant regression of targeted metastases in the lungs, disappearance of the pulmonitis (а, б)

В исследовании III фазы DESTINY-Breast03, где оценивались эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана по сравнению с трастузумабом

эмтанзином. Медиана общей выживаемости составила 52,6 мес в группе трастузумаба дерукстекана и 42,7 мес в группе трастузумаба эмтанзина.

Частота встречаемости метастазов в головной мозг у больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы увеличивается с каждой последующей линией терапии. К началу 2-й линии терапии метастазы в головном мозге (МГМ) диагностируются у каждого пятого пациента, а к началу 3-й линии терапии — у каждого третьего, что является фактором крайне неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости [19]. У пациентов с МГМ применяются локальные и системные методы лечения: хирургическое удаление и дистанционная лучевая терапия. Варианты комбинации локальных методов лечения определяются числом и объемом метастатического поражения головного мозга [20].

В этой неблагоприятной подгруппе пациентов было продемонстрировано значимое преимущество монотерапии препаратом трастузумаб дерукстекан. У пациентов с HER2-положительным раком молочной железы и МГМ, получивших лечение трастузумабом и таксанами, терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет в 5 раз увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (15,0 мес в группе трастузумаба дерукстекана в сравнении с 3,0 мес на терапии трастузумабом эмтанзином) [21]. Частота объективного ответа была в три раза выше и составила 67,4% в группе трастузумаба дерукстекана и 20,5% в группе трастузумаба эмтанзина [21]. У 58,3% пациентов с МГМ, получивших ранее не менее двух режимов лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, удалось достичь объективного ответа, а выживаемость без прогрессирования составила 18,1 мес, что сопоставимо с выживаемостью в общей подгруппе пациентов [16].

В рамках программы клинических исследований трастузумаба дерукстекана есть данные, показывающие интракраниальную эффективность препарата. Предварительные доказательства интракраниальной эффективности трастузумаба дерукстекана были представлены в ретроспективном, диагностическом объединенном анализе исследования DESTINY-Breast01, -02 и -03 [22]. Пациенты с HER2+ мРМЖ и стабильными (n=104) или активными (n=44) МГМ получали терапию трастузумабом дерукстеканом 5,4 мг/кг 1 раз в 3 недели. Интракраниальная частота объективного ответа составила 45,2% и 45,5% у пациентов со стабильными МГМ и активными МГМ соответственно. Медиана ВБП-ЦНС составил 12,3 мес (95% ДИ, 11,1–13,8) у пациентов со

стабильными МГМ и 18,5 мес (95% ДИ, 13,6–23,3) у пациентов с активными МГМ [22]

Для изучения эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, имеющих МГМ, и у пациентов без МГМ на исходном уровне было инициировано исследование DESTINY-Breast12 [23].

Результаты исследования IIIb/IV фазы DESTINY-Breast12 показали, что трастузумаб дерукстекан проявляет существенную общую и клиническую интракраниальную эффективность в большой когорте пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы при наличии метастазов в головной мозг после не более двух линий терапии по поводу метастатического заболевания.

У пациентов с МГМ (на момент включения в исследование) выживаемость без прогрессирования через 12 мес достигла 61,6% по независимой центральной оценке. Кроме того, ВБП со стороны центральной нервной системы (ЦНС) через 12 мес отмечена у 58,9% этих пациентов. Результаты были сопоставимы у пациентов со стабильными и активными метастазами в головной мозг. У пациентов со стабильными МГМ 12-месячная ВБП составила 62,9%, а 12-месячная ВБП со стороны ЦНС — у 57,8%; у 59,6% и 60,1% пациентов с активными МГМ соответственно. У пациентов без МГМ (на момент включения в исследование) частота объективного ответа составила 62,7%; наблюдалось 23 полных ответа и 128 частичных ответов. Ретроспективный анализ частоты объективного ответа у пациентов с активными МГМ показал, что этот показатель со стороны ЦНС у пациентов, не получавших ранее локальной терапии на область ЦНС, составил 82,6% (n=19 из 23), а у пациентов с прогрессированием после локальной терапии на область ЦНС — 50,0% (n=19 из 38). Профиль безопасности трастузумаба дерукстекана в исследовании DESTINY-Breast12 соответствовал профилю безопасности препарата в предыдущих клинических исследованиях рака молочной железы. Новых сигналов безопасности выявлено не было. Профиль безопасности трастузумаба дерукстекана в целом был сопоставим у пациентов с наличием и отсутствием МГМ.

Высокая эффективность трастузумаба дерукстекана в сочетании с управляемым профилем токсичности позволяет значительно

улучшить результаты лечения у предлеченных пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, даже при наличии метастатических очагов в головном мозге [16, 21, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует высокую экстра- и интракраниальную эффективность нового анти-HER2 препарата,

относящегося к классу конъюгат антитело-цитотоксический препарат, несмотря на выраженную предлеченность пациентки. Отмечены возможные нежелательные явления на фоне проводимой терапии и способы их коррекции. Соотнесение рутинной практики с данным международными клиническими исследованиями является краеугольным камнем развития медицинской науки, что подчеркивает важность анализа собственного опыта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today (<https://gco.iarc.fr/today/home>).
2. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer. 2021 (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>).
3. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5. P. 66.
4. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. P. 1623–1649.
5. Baselga J., Cortés J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 109–119.
6. Swain S.M., Baselga J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 724–734.
7. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer, version 1.2021. 2021 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
8. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 1783–1791.
9. Nakada T., Sugihara K., Jikoh T., Abe Y., Agatsuma T. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy // *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 2019. Vol. 67. P. 173–185.
10. Ogitani Y., Aida T., Hagihara K. et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1 // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. P. 5097–5108.
11. Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity // *Cancer Sci.* 2016. Vol. 107. P. 1039–1046.
12. Modi S., Saura C., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 610–621.
13. Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecanxki) for injection, for intravenous use: highlights of prescribing information. Basking Ridge, NJ: Daiichi Sankyo, 2021 (package insert) (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761139s011bl.pdf).
14. Enhertu for intravenous drip infusion 100 mg: prescribing information. Tokyo: Daiichi Sankyo, 2020 (package insert) (https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_4291452D1029_1_04) (In Japanese).
15. European Medicines Agency. Enhertu trastuzumab deruxtecan: summary of opinion. London: European Medicines Agency, 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-enhertu_en.pdf).
16. Saura C. et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01); ESMO 2021. Poster 279P.
17. André F. et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet*. 2023. Vol. 401. P. 1773–1785.
18. Krop I. et al. SABSC. 2022. December 6–10, 2022; Abstract #GS2-01, Oral presentation.
19. Modi S., Saura C., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 7. P. 610–621.
20. Collins J. et al. A real-world study on prevalence of and outcomes related to brain metastases among patients with HER2-positive metastatic breast cancer (mBC). Poster #186P, Poster presented at ESMO Breast Cancer 2022, Berlin.

21. Клинические рекомендации МЗ РФ «Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек». 2020. Электронный ресурс: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/534> дата обращения 22.10.2024).
22. Hurvitz S.A. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial // *ESMO Open*. 2024. Vol. 9, Issue 5.
23. Hurvitz S.A. et al. A pooled analysis of Trastuzumab Deruxtecan in patients with HER2-positive metastatic breast cancer with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast01, -02, and -03 // *Annals of Oncology*. 2023. Vol. 34, Suppl. 2. P. S335–S336.
24. Harbeck N., Ciruelos E., Jerusalem G. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced/metastatic breast cancer with or without brain metastases: primary results from the phase 3b/4 DESTINY-Breast12 study // *Nat. Med.* 2024. Sep. 13. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7.

Вклад авторов:

М. И. Глузман: написание статьи, анализ литературных данных, описание клинического случая;

И. О. Шарвашидзе: ведение клинического наблюдения.

Authors' contribution:

M. I. Gluzman: writing an article, analyzing literary data, describing a clinical case;

I. O. Sharvashidze: conducting clinical observation.

ORCID авторов / ORCID of authors:

М. И. Глузман / M. I. Gluzman

<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

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

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

Статья поступила в редакцию / Received to the editor: 25.08.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 11.09.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 16.09.2024 г.

УДК 616-006+616-08-035

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-79-85>

МИОЗИТ С ВКЛЮЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

²А.С. Сарматова, ^{1,2}Р.В. Орлова, ²Л.Н. Лебедева, ²С.В. Тарасенко¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

Контакты: Сарматова Александра Сергеевна, sashademchenkova@gmail.com

Аннотация

Миозит на фоне терапии ингибиторами контрольных точек — крайне редкое нежелательное явление. Но высокий уровень летальности, возможная комбинация с другими фатальными осложнениями, миокардитом и миастенией гравис, являются мотивацией для активного выявления и лечения миозита. К ведению пациента необходимо привлекать невролога и ревматолога. В большинстве случаев эффективно назначение глюкокортикостероидов. Однако в настоящее время недостаточно данных о патогенезе миозита и алгоритмах лечения стероид-рефрактерных вариантов. Представлен клинический случай развития миозита с включениями у пациента, получавшего комбинированную иммунотерапию анти-CTLA4 и анти-PD-1 препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуноопосредованный миозит, миозит с включениями, ревматологические иммуноопосредованные нежелательные явления, ингибиторы контрольных точек, комбинированная иммунотерапия ингибиторами CTLA4 и PD-1

Для цитирования: Сарматова А.С., Орлова Р.В., Лебедева Л.Н., Тарасенко С.В. Миозит с включениями на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 79–85, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-79-85>.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-ASSOCIATED INCLUSION BODY MYOSITIS

²Alexandra S. Sarmatova, ^{1,2}Rashida V. Orlova, ²Ludmila N. Lebedeva, ²Sergey V. Tarasenko¹St. Petersburg State University;

7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia

²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary;

56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia

Contacts: Sarmatova Alexandra Sergeevna, sashademchenkova@gmail.com

Annotation

Immune checkpoint inhibitor-associated myositis is an extremely rare adverse event. However, the high level of mortality, the possible combination with other fatal complications, myocarditis, and myasthenia gravis, serve as motivation for the active detection and treatment of myositis. The management of the patient should involve a neurologist and a rheumatologist. In most cases, the administration of glucocorticoids is effective. Nevertheless, there is currently insufficient data on the pathogenesis of myositis and the treatment algorithms for steroid-refractory variants. A clinical case of the development of inclusion-body myositis in a patient receiving combined immunotherapy with anti-CTLA4 and anti-PD-1 agents is presented.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitor-related myositis, inclusion body myositis, neurologic immune-related adverse events, checkpoint inhibitors, combined immunotherapy with CTLA4 and PD-1 inhibitors

For citation: Sarmatova A.S., Orlova R.V., Lebedeva L.N., Tarasenko S.V. Immune checkpoint inhibitor-associated inclusion body myositis // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 79–85, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-79-85>.

ВВЕДЕНИЕ**Общие сведения**

Миозит с включениями — это один из подтипов миопатий с характерной клинической и гистологической картиной [1].

Миозит как осложнение терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) встречается менее чем в 1% случаев [2]. При этом уровень летальности достигает 24% и является самым высоким среди ревматических иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ) [3]. Причиной смерти может быть поражение дыхательной мускулатуры/бульбарных мышц [4]. Очень важно своевременно выявлять миозит, так как в большинстве случаев это состояние поддается лечению.

Миозит может возникать изолированно, но в 21% случаев наблюдается одновременное развитие миокардита, в 40% — миастении гравис, в 30% — миокардита и миастении гравис (синдром наложения) [3, 5]. Механизмы, лежащие в основе развития таких комбинаций ИОНЯ, остаются неясными, возможно, это связано с молекулярной мимикрией и ролью сигнальных путей PD-1 в регуляции аутоиммунных реакций в скелетных мышцах, миокарде и нервно-мышечном соединении [7]. Учитывая частоту сочетания этих трех осложнений, при появлении миозита следует проводить раннее обследование для исключения миокардита и миастении гравис, так как риск смерти при синдроме наложения превышает 60% [6].

Развитие миозита чаще сопряжено с проведением моноиммунотерапии анти-PD1 / PD-L1 (83%) или комбинированной иммунотерапии антиPD-L1 + антиCTLA4 (15%), и лишь в 2% случаев осложнение вызвано использованием ингибиторов CTLA4 [8].

Средний возраст пациентов — 70 лет, распределение по полу примерно одинаковое (54% мужчин, 46% женщин). Осложнение может манифестировать уже после первого введения ИКТ, медиана времени до развития миозита составляет 31 день (19,2–57,8) [3, 6].

На сегодняшний день нет валидированных предиктивных маркеров развития ИМ. Однако по разным данным комбинированная иммунотерапия, пожилой возраст, предшествующие аутоиммунные заболевания повышают риск развития миозита [5, 6]. Раннее начало ИОНЯ, конкурентный миокардит, нарушение сердечного ритма являются факторами неблагоприятного прогноза и должны стимулировать назначение агрессивной иммуносупрессивной терапии [9, 10].

Клиническая картина

В большинстве случаев ИМ быстро прогрессирует, в отличие от первичного миозита, который имеет индолентное течение [1, 6].

Степень тяжести варьирует от легких симптомов до фульминантного поражения жизненно важных систем. Ведущими характеристиками состояния являются стойкая мышечная слабость без утомляемости (глазная, бульбарная, конечностно-поясничная, аксиальная, генерализованная, фокальная), миалгия и отсутствие сенсорных симптомов. В сравнении с первичным миозитом относительно часто поражаются мышцы глаз [11].

Клиническая картина зависит от вовлеченной группы мышц, может появляться птоз, диплопия, дисфагия, одышка, дизартрия, слабость разгибателей шеи или слабость в проксимальных мышцах конечностей, особенно в сгибателях бедра. При миозите четырехглавой мышцы изменяется походка, возможны частые падения. При дерматомиозите наблюдаются гелиотропная сыпь, скуловая сыпь, симптом шали, папулы Готтмана [12].

Миозит с включениями можно диагностировать, опираясь лишь на особенные клинические проявления. Это слабость сгибателей пальцев, которая приводит к затруднению при застегивании одежды и удерживании предметов, атрофия четырехглавой мышцы бедра, умеренная слабость мускулатуры лица [1].

Диагностика

Диагностику и лечение миозита следует проводить в рамках работы мультидисциплинарной команды с обязательным участием невролога, ревматолога, кардиолога, специалиста МРТ-диагностики, морфолога.

Основой инструментальной диагностики является игольчатая электронейромиография (ЭМГ). Исследуют нервно-мышечную передачу клинически наиболее слабой мышцы и параспинальной группы. Характерные для миозита изменения — это аномальная спонтанная активность и/или миопатические потенциал-двигательные единицы. Также часто используется тест Джоли проксимальных нервно-мышечных соединений (повторяющаяся стимуляция нерва) [12].

Лабораторная диагностика миозита включает в себя в первую очередь определение уровня креатинкиназы (КК) для оценки некроза мышц. При этом нормальный или умеренно повышенный уровень КК не исключает диагноз. Альдолаза является дополнитель-

ным маркером повреждения мышц. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) часто бывают выше референсных значений наряду с повышением креатинкиназы, в таких случаях нормальный показатель гаммаглутамилтрансферазы указывает на поражение мышц, а не печени. Тропонин Т и С-реактивный белок могут быть повышены, а рост тропонина I свидетельствует о присоединении миокардита.

При изолированном миозите в крови отсутствуют антитела к ацетилхолиновому рецептору, миозит-специфические антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2, SRP, TIF-1 gamma) [12].

Биопсия пораженной мышцы с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием позволяет непосредственно оценить наличие и степень воспаления. При морфологическом исследовании выявляют скопления некротических волокон, инфильтрацию CD8+ Т-лимфоцитами и макрофагами, отсутствие антител против частиц, распознающих сигнал, или против 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы [6, 11]. При миозите с включениями могут определяться конгофильные амилоидные депозиты [1].

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженной конечности

вания. Iago Pinal-Fernandez на основании транскриптомного анализа выделяет три типа миозита, ассоциированного с применением ИКТ: ICI-DM, ICI-MYO1 и ICI-MYO2. Развитие миокардита характерно для пациентов с ICI-MYO1 генетическим типом [13].

Гиперфиксация радиофармпрепарата в скелетных мышцах по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ) может быть косвенным признаком миозита, однако это исследование скорее выполняется для оценки степени распространения опухолевого процесса и не является обязательным.

Согласно консенсусу по диагностике неврологических иммуноопосредованных осложнений, опубликованному в 2021 году, однозначным подтверждением миозита являются типичные изменения на электромиограмме или при морфологическом исследовании. Однако если обследование не проводилось или было проведено и не подтвердило наличие миозита, но наблюдалась типичная клиническая картина в соответствующие сроки лечения ИКТ, диагноз «возможный ИМ» тоже вполне правомочен [12]. Диагностические критерии ИМ представлены в таблице.

Таблица

Критерии миозита, связанного с применением ИКТ, согласно консенсусу по диагностике неврологических иммуноопосредованных осложнений

Table

Immune checkpoint inhibitor-related myositis criteria according to consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors

Определенный иммуноопосредованный миозит	1. Патология мышечной ткани (биопсия или аутопсия), соответствующая миозиту
	ИЛИ
	2. Типичные изменения по данным ЭМГ
	ИЛИ
Вероятный иммуноопосредованный миозит	3. МРТ-картина миозита + типичные изменения по данным ЭМГ
	4. Дополнительные факторы: повышение КК; конкурентный миокардит
	1. Типичные изменения по данным ЭМГ
	ИЛИ
Возможный иммуноопосредованный миозит	2. МРТ-картина миозита
	ИЛИ
	3. Повышение КК
Возможный иммуноопосредованный миозит	Характерная клиническая картина

можно визуализировать воспаление или атрофию и выбрать конкретное место для биопсии. Отек мышцы на STIR-изображениях или изображениях с контрастным усилением может свидетельствовать о миозите. Часто имеются признаки фасциита [12].

Генетическое тестирование образцов мышц — это факультативный метод обследо-

Лечение

При легком миозите необходима приостановка иммунотерапии, симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

При умеренном и тяжелом миозите рекомендована отмена иммунопрепарата и проведение иммуносупрессивной терапии. В 80%

случаев назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в стандартных дозах (преднизолон 0,5–2 мг/кг) приводит к улучшению в течение нескольких дней.

В случае жизнеугрожающего ИМ возможно введение метилпреднизолона в дозе от 500 до 1000 мг в течение 3 дней с последующим введением преднизолона 1 мг/кг в сутки.

В дополнение к введению ГКС описано применение внутривенных иммуноглобулинов, плазмообмена или плазмафереза, эти методы особенно оправданы при наличии бульбарных синдромов (дисфагия, дизартрия, дисфония). При отсутствии быстрого эффекта от назначения ГКС возможно использование других иммуносупрессивных препаратов (такролимус, инфликсимаб, микофенолат мофетил, антитимоцитарный глобулин, азатиоприн, ритуксимаб). Назначение инфликсимаба предпочтительно при сочетании миозита и других ИОНЯ. Абатацепт с руксолитинибом применялся при комбинации ИМ и миокардита [14–16].

Из-за редкости ИМ отсутствуют систематизированные данные о результатах длительного наблюдения и повторном назначении ИКТ после развития осложнения.

Клиническое наблюдение

Пациенту Н., 69 лет, в октябре 2022 года в офтальмологическом стационаре проведена дакриоцистэктомия справа по поводу острого гнойного дакриоцистита. При гистологическом исследовании послеоперационного материала обнаружены структуры беспигментной эпителиоидноклеточной меланомы, BRAF, cKit — дикого типа. Пациент направлен в городской клинический онкологический диспансер.

В декабре 2022 года по данным ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F ДГ, МРТ черепа, единственным проявлением заболевания было накопление РФП в увеличенных лимфоузлах шеи справа. Установлен диагноз: «Меланома слезного мешочка правого глаза pT4aN1M0 IVa стадия». В январе 2023 года выполнена расширенная шейная лимфаденэктомия справа.

В феврале 2023 года зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления образования в медиальной части правой орбиты 36×56 мм SUVmax 9. Рекомендовано проведение 1-й линии системной терапии ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг. С февраля по апрель 2023 года пациент получил 3 введения.

В процессе иммунотерапии у пациента развились такие частые осложнения, как кожная токсичность 1 степени (сыпь, регрессировала после использования топических глюкокортикостероидов) и гепатит 2 степени. По поводу гепатита иммунотерапия приостановлена, назначена иммуносупрессивная терапия преднизолоном 1 мг/кг внутривенно, показатели АЛТ, АСТ нормализовались, продолжен прием преднизолона перорально со снижением дозы на 10 мг в неделю. На фоне приема 30 мг преднизолона амбулаторно произошла декомпенсация предсуществующего сахарного диабета, потребовавшая госпитализации в эндокринологический стационар и использования постоянной инсулинотерапии.

После выписки из эндокринологического стационара появились жалобы на выраженную слабость. При обследовании в апреле 2023 года выявлено прогрессирование процесса, увеличение образования правой орбиты до 68×54 мм SUVmax 6 с инвазией правых носовых раковин, глазодвигательных мышц, увеличение лимфоузлов шеи справа до 19×15 мм SUVmax 5, множественное поражение костей черепа, таза, позвонков. Метастазов в головном мозге по данным МРТ в мае 2023 года не выявлено.

В связи с выраженной слабостью, для исключения иммуноопосредованных эндокринопатий выполнены анализы АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, электролиты [1] — без значимых отклонений. Для исключения неврологических осложнений пациент госпитализирован в городской клинический онкологический диспансер. Ведение пациента осуществлялось мультидисциплинарной командой с привлечением невролога, ревматолога, эндокринолога, хирурга, специалистов ультразвуковой и МРТ-диагностики.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боль в бедрах и голених, больше справа, дискомфорт в правом предплечье, невозможность удерживания предметов пальцами правой руки, невозможность самостоятельно встать из положения сидя. При осмотре обращали на себя внимание отграниченный отек мягких тканей правого бедра и легкий проксимальный и дистальный тетрапарез.

Результаты обследования

— УЗИ мягких тканей правой нижней конечности — по задней поверхности бедра массивное скопление гиперэхогенной жидкости. Пункция.

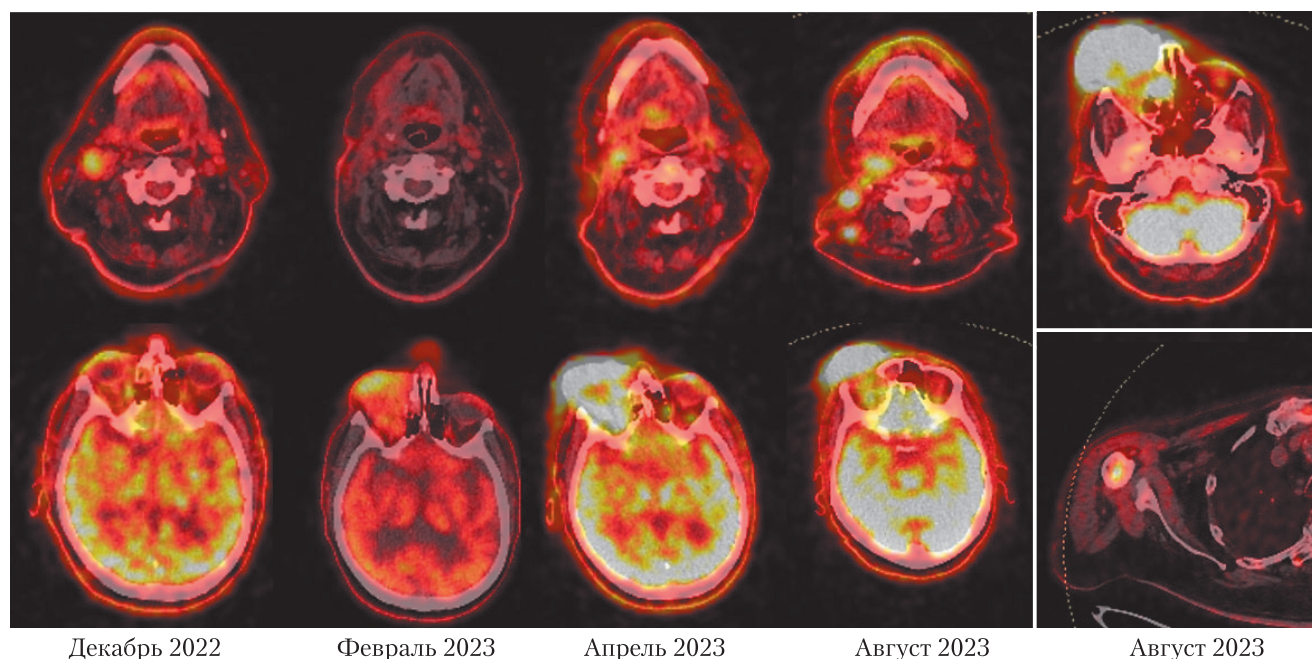


Рис. 1. Данные ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F ДГ до начала и в процессе лечения
Fig. 1. Whole-body PET-CT with ^{18}F FDG scan before and during treatment

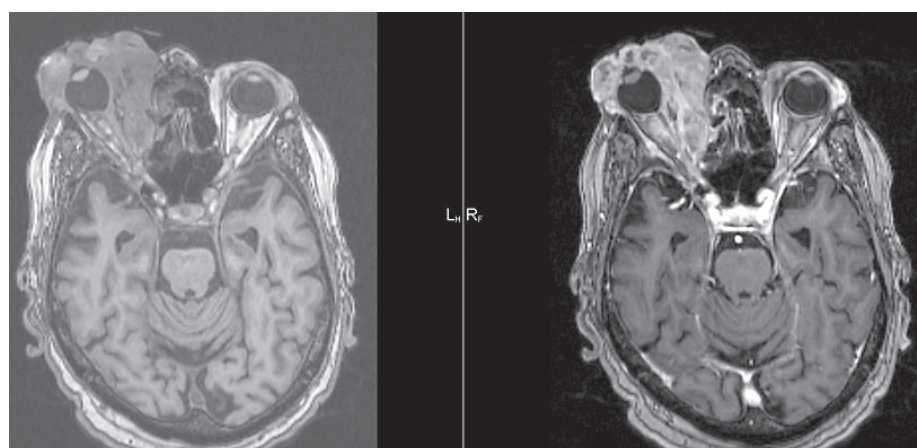


Рис. 2. МРТ головного мозга, черепа от 05.2023
Fig. 2. MRI scan of the brain and skull dated 05.2023

— Цитологическое, бактериологическое исследование пунктата — серозная жидкость, деструктивные формы лейкоцитов, фибрин, микрофлора не выделена.

— Креатинкиназа, СРБ — в пределах референсных значений.

— ЭКГ, эхокардиография — без патологии.

— Антитела к ацетилхолиновому рецептору, антитела к скелетным мышцам не выявлены.

— МРТ правой нижней конечности — множественные отграниченные жидкостные образования, вероятно асептического характера. Мышцы бедра структурны, с признаками отека (преимущественно передняя группа) и атрофическими изменениями в виде уменьшения объема волокон и жировой дегенерации.

С учетом клинической картины и данных МРТ состояние расценено как иммуноопосре-

дованный миозит с включениями. Так как осложнение развилось на фоне приема преднизолона 30 мг, а повышение дозы ГКС было ограничено декомпенсацией сахарного диабета, был однократно введен инфликсимаб в дозе 5 мг/кг и продолжено введение преднизолона 30 мг ежедневно. На 3-и сутки после введения инфликсимаба отмечено значительное клиническое улучшение, пациент смог самостоятельно встать и ходить. Повторно выполнена МРТ — полостные образования не определяются, сохраняются участки жировой дегенерации мышц правой нижней конечности.

Однако, несмотря на полное купирование всех осложнений иммунотерапии, состояние пациента значительно ухудшилось ввиду прогрессирования процесса, роста опухоли, усиления болевого синдрома. Рекомендована

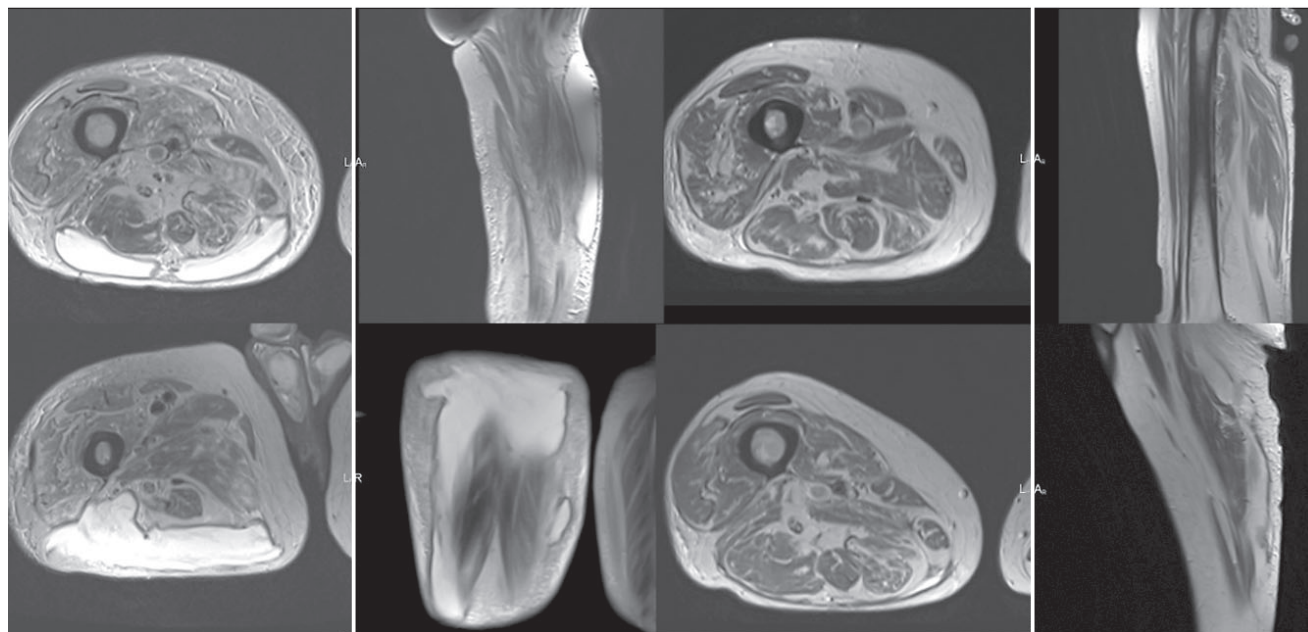


Рис. 3. МРТ мягких тканей правой нижней конечности в динамике
Fig. 3. Right lower limb soft tissue dynamic MRI scan

наилучшая симптоматическая терапия. В сентябре 2023 года пациент скончался в отделении паллиативной помощи.

Обсуждение

В описанном случае жалобы пациента и клиническая картина соответствовали миозиту с включениями. Однако этот тип миозита описан только как спорадическое заболевание. Авторы не встретили ни одного описания конкретно этого типа миозита на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. Нет сомнений в том, что описанное осложнение связано с проведением иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, так как на фоне иммуносупрессивной терапии состояние полностью купировалось, что и является одним из диагностических критериев ИМ. Кроме того, остается неясным патогенез образования межмышечных кистозных включений, которые на фоне лечения осложнения пол-

ностью регрессировали. В опубликованных клинических случаях ИМ не было найдено указаний на появления подобных кист.

Выводы

С учетом высокой смертности, отсутствия валидированных предиктивных маркеров клиницисты должны быть насторожены в отношении развития миозита в каждом случае назначения ингибитора контрольных точек. Выявление и лечение ИМ возможно только в условиях эффективной работы мультидисциплинарной команды. Крайне важно тщательно собирать анамнез и жалобы для установки верного диагноза. Своевременное назначение иммуносупрессивной терапии в подавляющем большинстве случаев приводит к полному купированию этого фатального осложнения. Абсолютно необходимо накапливать опыт ведения таких пациентов и систематизировать полученную информацию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015. Т. 3, № 1. С. 217–226. [Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bardakov S.N. et al. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2015, Vol. 3, No. 1, pp. 217–226 (In Russ.)].
2. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V. et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* 2018. Dec 1. Vol. 4, No. 12. P. 1721–1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
3. Allenbach Y., Anquetil C., Manouchehri A. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities // *Autoimmun Rev.* 2020. Aug; Vol. 19, No. 8. P. 102586. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102586.
4. Kottschade L.A., Fazer-Posorske C., Schwecke A.J., Triple M syndrome: implications for hematology-oncology advanced practice providers // *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2023. Vol. 27, No. 5. P. 463–467. <https://doi.org/10.1188/23.CJON.463-467>.

5. Yang H., Ding Z., An Z. et al. Immune checkpoint inhibitor related myositis: an observational, retrospective, pharmacovigilance study // *Expert Opinion on Drug Safety*, 1–6. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2343023>.
6. Pathak R., Katel A., Massarelli E. et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases // *Oncologist*. 2021 Dec. Vol. 26, No. 12. P. 1052–1061. doi: 10.1002/onco.13931.
7. Palaskas N., Lopez-Mattei J., Durand J.B. et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment // *J.Am.Heart Assoc.* 2020. Vol. 9. e013757.
8. Anquetil C., Salem J.E., Lebrun-Vignes B. et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: Expanding the Spectrum of Cardiac Complications of the Immunotherapy Revolution // *Circulation*. 2018 Aug 14. Vol. 138, No. 7. P. 743–745. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898.
9. Boutros A., Bottini A., Rossi G. et al. C. Neuromuscular and cardiac adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of individual cases from multiple institutions and literature // *ESMO Open*. 2023. Feb. Vol. 8, No. 1. P. 100791. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100791.
10. Longinow J., Zmaili M., Skoza W et al. Immune checkpoint inhibitor induced myocarditis, myasthenia gravis, and myositis: A single-center case series // *Cancer Med.* 2023. Feb. Vol. 12, No. 3. P. 2281–2289. doi: 10.1002/cam4.5050.
11. Shelly S., Triplett J., Pinto M. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy // *Brain Communications*. 2020. Vol. 2, Issue 2, fcaa181, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa181>.
12. Guidon A.C., Burton L.B., Chwalisz B.K. et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021. Vol. 9. e002890. doi: 10.1136/jitc-2021-002890.
13. Pinal-Fernandez I., Quintana A., Milisenda J.C. et al. Transcriptomic profiling reveals distinct subsets of immune checkpoint inhibitor induced myositis // *Ann. Rheum. Dis.* 2023. Jun. Vol. 82, No. 6. P. 829–836. doi: 10.1136/ard-2022-223792.
14. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13. С. 213–252. [Protsenko S.A., Ballyuzek M.F., Vasiliev D.A. et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Practical recommendations RUSSCO, part 2. Malignant tumors*, 2023, Vol. 13, pp. 213–252 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-213-252.
15. Haanen J., Obeid M., Spain L. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2022. Dec. Vol. 33, No. 12. P. 1217–1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
16. Thompson J.A., Hutchinson F., Schneider B. et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities NCCN Guidelines Version 1.2024 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf (12/07/2023).

Вклад авторов:

А. С. Сарматова: подготовка и редактирование текста, сбор данных, интерпретация результатов, анализ литературы

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

Л. Н. Лебедева: сбор и анализ данных

С. В. Тарасенко: визуализация, подготовка сканов МРТ

Authors' contributions:

A. S. Sarmatova: drafting and editing text, collecting data, interpreting results, analyzing literature

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

L. N. Lebedeva: data collection and analysis

S. V. Tarasenko: imaging, preparation of MRI scans

ORCID авторов/ORCID of authors

А. С. Сарматова/A. S. Sarmatova

<https://orcid.org/0009-0002-8108-579X>

Р. В. Орлова/R. V. Orlova

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

Л. Н. Лебедева/L. N. Lebedeva

<https://orcid.org/0009-0008-9533-2863>

С. В. Тарасенко/S. V. Tarasenko

<https://orcid.org/0009-0005-6219-5258>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

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

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

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 06.08.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 03.09.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 05.09.2024 г.

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

