

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 3034-1477 (Print)

ISSN 3034-4018 (Online)

ТОМ 2
№ 4/2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ОНКОЛОГИИ

Clinical Case in Oncology

Volume 2 | Issue 4 | 2024

Лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого на фоне
впервые выявленной ВИЧ-инфекции

Анализ влияния прогностических факторов у больных с метастазами
рака почки в головной мозг

Агрессивная ангиомиксома мягких тканей малого таза.
Обзор литературы



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
№ 4 / 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, заслуженный врач РФ
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Заместитель главного редактора

Иванова Анастасия Константиновна

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

Ответственный секретарь

Ильичева Настасья Андреевна

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,

информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство ПИ № ФС77-85986 от 26.09.2023 г.

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

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

Издатель: Ассоциация онкологов реальной клинической практики «ОНКОПРАКТИК»

Исполнительный директор: кандидат медицинских наук *Полежаев Дмитрий Александрович*

Почтовый адрес журнала и адрес для корреспонденции:

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

тел.: +7 (921) 741-45-54

www: <http://oncocase.ru>

e-mail: clinicaloncologycase@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

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

Подписано в печать 31.01.25 г. Формат 60×84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Печ. л. 8,5. 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

Котт Михаил Валериевич — доктор медицинских наук, профессор, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

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

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

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

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

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

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

Николаева Екатерина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пищик Вадим Григорьевич — доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

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

Протасова Анна Эдуардовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, Санкт-Петербург, Россия

Прохоров Денис Георгиевич — кандидат медицинских наук, ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Раскин Григорий Александрович — доктор медицинских наук, доцент, Медицинский институт имени Березина Сергея (МИБС), Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

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

Scientific and practical journal

CLINICAL CASE IN ONCOLOGY

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

Vol. 2
No. 4 / 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, Honored Doctor of Russia,
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Associate Editor

Ivanova Anastasia Konstantinovna

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

Executive Secretary

Ilycheva Nastasia Andreevna

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

Editorial Board

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ
С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ 7
Д. В. Семенов, В. И. Широкопад, С. В. Кострицкий

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

АГРЕССИВНАЯ АНГИОМИКСОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ МАЛОГО ТАЗА.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 17
*М. Д. Будурова, В. С. Трифанов, В. В. Копылов, М. А. Черниченко,
Н. Н. Волченко, М. П. Мазурова*

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ,
ТРУДНОСТИ И ВАЖНОСТЬ КОММУНИКАЦИИ..... 27
А. Д. Мурских, Е. М. Анохина, К. Е. Чернов, Р. О. Грушевский, С. В. Попов

РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ АНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 35
И. А. Герк

СЛУЧАЙ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6 ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ
HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ
СПб ГБУЗ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» 45
Е. А. Чистякова, М. И. Глузман, А. Э. Алборов, В. А. Оганесян, Р. В. Орлова

ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ
ОПУХОЛЯХ ТОНКОЙ КИШКИ 52
М. С. Диникин, А. К. Иванова, Р. В. Орлова, Ю. В. Пелипасъ

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА МИХАИЛА ВАЛЕРИЕВИЧА КОППА 67

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PROGNOSTIC FACTORS
IN PATIENTS WITH RENAL CANCER METASTASES TO THE BRAIN 7
D. V. Semenov, V. I. Shirokorad, S. V. Kostritsky

LECTURES AND REVIEWS

AGGRESSIVE ANGIOMYXOMA OF THE SOFT TISSUES
OF THE PELVIS. LITERATURE REVIEW 17
*M. D. Budurova, V. S. Trifanov, V. V. Kopylov, M. A. Chernichenko,
N. N. Volchenko, M. P. Mazurova*

CASE REPORTS

PERSONALIZED APPROACH TO BLADDER CANCER TREATMENT
IN YOUNG PATIENTS: A CLINICAL CASE, CHALLENGES,
AND THE IMPORTANCE OF COMMUNICATION 27
A. D. Murskikh, E. M. Anokhina, K. E. Chernov, R. O. Hrushevsky, S. V. Popov

RADIATION-INDUCED BREAST ANGIOSARCOMA.
CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW 35
I. A. Gerk

EXPERIENCE OF PRESCRIBING CDK4/6 INHIBITORS FOR METASTATIC
HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN THE ST. PETERSBURG STATE
BUDGETARY HEALTHCARE INSTITUTION CITY CLINICAL
ONCOLOGY DISPENSARY 45
E. A. Chistyakova, M. I. Gluzman, A. E. Alborov, V. A. Oganessian, R. V. Orlova

DEBULKING SURGERY FOR SMALL INTESTINE NEUROENDOCRINE TUMORS..... 52
M. S. Dinikin, A. K. Ivanova, R. V. Orlova, Yu. V. Pelipas

NECROLOGY

IN MEMORY OF PROFESSOR MIKHAIL VALERIEVICH..... 67

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.61-006.6-033.2-036.8-037

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-7-16>

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

^{1,2}Д.В.Семенов, ³В.И.Широкопад, ³С.В.Кострицкий

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

³ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62»;

143423, Россия, Московская область, пос. Истра, д. 27

Контакты: Семенов Дмитрий Владимирович, e-mail: sema.69@mail.ru

Аннотация

Метастазы в головной мозг являются неблагоприятным проявлением почечно-клеточного рака. В настоящее время мы имеем ограниченное представление об опухолевой и иммунной биологии метастазов в головной мозг и факторах резистентности к проведению системной терапии. Оптимальный подход к комплексному лечению метастазов в головной мозг при раке почки остается неясным. Именно поэтому важен поиск дополнительных прогностических факторов у данной категории пациентов.

Цель исследования: проанализировать прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в головной мозг, влияющие на показатели выживаемости.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 56 пациентов с метастазами в головной мозг ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 гг., с медианой наблюдения 45,6 мес. В исследовании преобладали мужчины 48 (85,7%). Солитарные метастазы в головном мозге выявлены у 19 (33,9%), а более 2 метастазов — у 21 (37,5%) пациента. Промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC установлен у 21 (37,5%) и 25 (44,6%) больных соответственно, при этом низкодифференцированные опухоли в первичной опухоли почки выявлены у 28 (50%) пациентов. Лучевая терапия проведена 32 (57,1%), а метастазэктомия — 33 (58,9%) пациентам. В исследовании изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами в головной мозг ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты. 3-летняя и 5-летняя ОВ у больных с метастазами в головной мозг ПКР (n=56) составила 43% и 22% соответственно, при этом медиана ОВ составила 22,3 мес. В однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в головном мозге выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG (p=0,0047), число метастазов в головном мозге (p<0,001), метастазы в печень (p=0,028), прогноз по IMDC (p=0,024), проведение нефрэктомии (p<0,001) и лучевой терапии (p=0,05).

При многофакторном анализе пол (p<0,001), ECOG-статус (p<0,001), степень дифференцировки опухоли (p=0,001), тип и число метастазов в головном мозге (p<0,001), прогноз по IMDC (p<0,001), метастазы в легкие (p<0,001), кости (p<0,001), печень (p=0,001) и лимфатические узлы (p<0,001), а также проведение нефрэктомии (p=0,001) и лучевой терапии (p<0,001) были дополнительными предикторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами в головном мозге ПКР.

Заключение. В нашем исследовании пол, ECOG-статус, степень дифференцировки опухоли, тип и число метастазов в головном мозге, прогноз по IMDC, метастазы в легкие, кости, печень и лимфатические узлы, а также проведение нефрэктомии и лучевой терапии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами в печень ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы в головной мозг, общая выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Семенов Д.В., Широкоград В.И., Кострицкий С.В. Анализ влияния прогностических факторов у больных с метастазами рака почки в головной мозг // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-7-16>.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH RENAL CANCER METASTASES TO THE BRAIN

^{1,2}Dmitry V. Semenov, ³Valery I. Shirokorad, ³Stanislav V. Kostritsky

¹St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow State Budgetary Institution of the City of Moscow; 27 Istra settlement, Moscow region, 143423, Russia

Contacts: Dmitry Vladimirovich Semyonov, e-mail: sema.69@mail.ru

Annotation

Brain metastases are an unfavourable manifestation of renal cell cancer. Currently, we have limited understanding of the tumour and immune biology of brain metastases and resistance factors to systemic therapy. The optimal approach to comprehensive treatment of brain metastases in renal cancer remains unclear. That is why it is important to search for additional prognostic factors in this category of patients.

The aim of the study was to analyse prognostic predictors in patients with renal cancer metastases to the brain affecting survival rates.

Materials and methods. We retrospectively analysed the data of 56 patients with brain metastases of RCC treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 in Moscow and the City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg) from 2006 to 2022, with a median follow-up of 45,6 months. 48 (85,7%) men prevailed in the study. Solitary brain metastases were detected in 19 (33,9%), and more than 2 metastases in 21 (37,5%). Intermediate and poor prognosis according to IMDC was established in 21 (37,5%) and 25 (44,6%), respectively, with low-differentiated tumours in the primary kidney tumour detected in 28 (50%) patients. Radiation therapy was given to 32 (57,1%) and metastasectomy to 33 (58,9%) patients. The study investigated clinical and morphological prognostic factors influencing survival rates in patients with brain metastases of RCC. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical model of survival.

Results. The 3- and 5-year OS in patients with brain metastases of RCC (n=56) was 43% and 22%, respectively, with a median OS of 22,3 months. In single factor analysis in patients with renal cancer brain metastases, ECOG status (p=0,0047), number of brain metastases (p<0,001), liver metastases (p=0,028), IMDC prognosis (p=0,024), nephrectomy (p<0,001) and radiotherapy (p=0,05) were found to have a negative impact on survival rates.

In multivariate analysis, gender (p<0,001), ECOG status (p<0,001), degree of tumour differentiation (p=0,001), type and number of brain metastases (p<0,001), IMDC prognosis (p<0,001), metastases to lung (p<0,001), bone (p<0,001), liver (p=0,001) and lymph nodes (p<0,001), as well as nephrectomy (p=0,001) and radiotherapy (p<0,001) were additional predictors affecting AE rates in patients with brain metastases of RCC.

Conclusion. In our study, sex, ECOG status, tumour differentiation, type and number of brain metastases, IMDC prognosis, metastases to lung, bone, liver and lymph nodes, as well as nephrectomy and radiotherapy were additional independent prognostic factors affecting OS in patients with brain metastases of RCC.

Keywords: renal cell cancer, brain metastases, overall survival, prognostic factors

For citation: Semenov D.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Analysis of the influence of prognostic factors in patients with renal cancer metastases to the brain // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-7-16>.

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головной мозг (МГМ) являются плохим прогностическим признаком всех солидных опухолей [1], включая метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) [2]. Метастазы в головной мозг (МГМ) являются

одним из проявлений спектра диссеминированного заболевания с кумулятивной частотой развития в течение пяти лет, как было показано в предыдущих исследованиях (7–9,8% в течение пяти лет) [3, 4]. По данным других крупных популяционных исследова-

ний, частота метастазов в мозг составляет 5–20% [5, 6].

Несмотря на революцию в области лечения мПКР, произошедшую благодаря открытию агентов таргетной терапии и блокаторов иммунных контрольных точек (ИКТ) [7–12], лечение пациентов мПКР с МГМ остается сложной задачей [13, 14]. На основании имеющихся данных на сегодняшний день можно сделать вывод, что существующие в настоящее время препараты для системной терапии имеют ограниченную внутричерепную эффективность при МГМ, поэтому основными методами, кроме системной лекарственной терапии, является применение стереотаксической радиохирургии (SRS), радиотерапии всего мозга (WBRT) или хирургической резекции [15, 16], а также комбинаций системной и фокальной терапии [17, 18]. Кроме того, у пациентов, получавших комбинированную терапию первой линии и имевших ответ в экстракраниальных метастатических очагах, головной мозг впоследствии был одним из наиболее частых мест рецидива заболевания [19], что свидетельствует о неадекватном иммунном ответе при данной локализации метастазов. В контексте эры иммуноонкологических препаратов и их комбинаций анализ прогностических предикторов у больных с метастазами рака почки в головной мозг имеет большое значение.

Цель исследования

Выявить дополнительные прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в головной мозг, влияющими на показатели выживаемости.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 56 пациентов с метастазами в головной мозг ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г., с медианой наблюдения 45,6 мес. В исследовании преобладали мужчины 48 (85,7%). Солитарные метастазы в головном мозге выявлены у 19 (33,9%), а более 2 метастазов — у 21 (37,5%) больного. Промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC установлен у 21 (37,5%) и 25 (44,6%) пациентов соответственно, при этом низкодифференцированные опухоли в первичной опухоли почки выявлены у 28 (50%) больных.

Лучевая терапия проведена 32 (57,1%), а метастазэктомия — 33 (58,9%) пациентам. Все пациенты получали системную таргетную терапию, из них нескавар получили 23 (41,1%) пациента, сунитиниб — 17 (30,3%), пазопаниб — 10 (17,8%) и авастин — 6 (10,8%) пациентов соответственно.

В исследовании изучены клинико-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с МГМ ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты

Всего в исследование включено 56 пациентов с диагнозом рака почки с МГМ.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Светлоклеточный рак выявлен у 50 (89,3%), средний возраст составил 64,7 года (от 28 до 84 лет). Синхронные метастазы выявлены у 29 (51,2%). 44,7% (n=25) пациентов на момент постановки диагноза имели статус ECOG 0–1, а 55,3% — ECOG 2–3; нефрэктомия была выполнена у 91,1% (n=51) больных.

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Сох. Проводился анализ показателей ОБ у больных с метастазами в легкие ПКР в зависимости от пола, возраста, ECOG-статуса, локализации первичной опухоли и гистологического варианта, степени градации по Fuhrman, группы прогноза по IMDC, типа, количества и локализации метастазов, проведения нефрэктомии и метастазэктомии.

Показатели 3-летней и 5-летней ОБ у больных с МГМ ПКР (n=56) составили 43% [31–59%, 95% ДИ] и 22% [12–39%, 95% ДИ] соответственно, при этом медиана ОБ составила 22,3 [16,7–45,4, 95% ДИ] месяца (рис. 1).

При однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в головном мозге

Таблица 1

Характеристика больных (n=56)

Table 1

Patient characteristics (n=56)

Характеристика/Characteristic	Количество больных, n (%) / Number of patients, n (%)
Пол:/Gender:	
мужской/male	48 (85,7)
женский/female	8 (14,3)
Возраст, лет:/Age, years:	
18–44	3 (5,4)
45–59	31 (55,4)
60–74	21 (37,5)
≥75	1 (1,8)
Гистологический вариант:/Histological type:	
светлоклеточный рак/clear-cell carcinoma	50 (89,3)
несветлоклеточный рак/non-clear-carcinoma	6 (10,7)
Степень дифференцировки:/Differentiation grade:	
G1	6 (10,7)
G2	22 (39,3)
G3	28 (50,0)
Статус по шкале ECOG:/ECOG status:	
0	3 (5,4)
1	22 (39,3)
2	19 (33,9)
3	12 (21,4)
Локализация первичной опухоли:/Localization of the primary tumor:	
справа/right	27 (48,2)
слева/left	26 (46,4)
двусторонние/bilateral	3 (5,4)
Число метастазов суммарно:/Number of metastases in total:	
солитарные/solitary	8 (14,3)
единичные/single	8 (14,3)
множественные/multiple	40 (71,4)
Число метастазов в головном мозге:/The number of brain metastases:	
солитарные/solitary	19 (33,9)
2 метастаза/2 metastases	16 (28,6)
более 2 метастазов/2 + metastases	21 (37,5)
Бессимптомные метастазы /Asymptomatic	22 (39,3)
Симптомные метастазы/Symptomatic	34 (60,7)
в головном мозге/of brain metastases	
Прогноз по IMDC:/IMDC prognosis:	
благоприятный/favorable	10 (17,9)
промежуточный/intermediate	21 (37,5)
неблагоприятный/poor	25 (44,6)
Тип метастазов:/Metastasis type:	
метахронные/metachronous	27 (48,2)
синхронные/synchronous	29 (51,2)
Предыдущая нефрэктомия/Prior nephrectomy	51 (91,1)
Метастазэктомия:/Metastasectomy:	
да/yes	33 (58,9)
нет/no	23 (41,1)
Лучевая терапия:/ Radiation therapy:	
да/yes	32 (57,1)
нет/no	24 (42,9)
Метастазы:/Metastases:	
в легких/lungs	35 (62,5)
в костях/bones	37 (66,1)
печени/liver	8 (14,3)
в лимфатических узлах/lymph nodes	10 (17,9)

выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG ($p=0,0047$), число метастазов в головном мозге ($p<0,001$), метастазы в печень ($p=0,028$), прогноз по IMDC ($p=0,024$), проведение нефрэктомии ($p<0,001$) и лучевой терапии ($p=0,05$) (табл. 2, рис. 2–4). Медиана ОВ составила 22,3 мес.

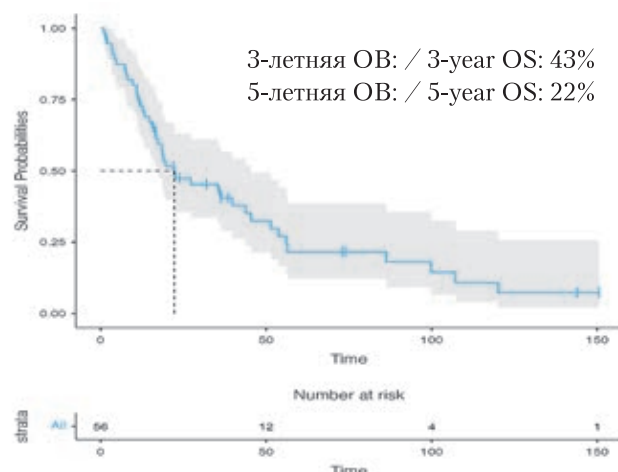


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака (n=56)

Fig. 1. Overall survival (OS) of patients with brain metastases of RCC (n=56)

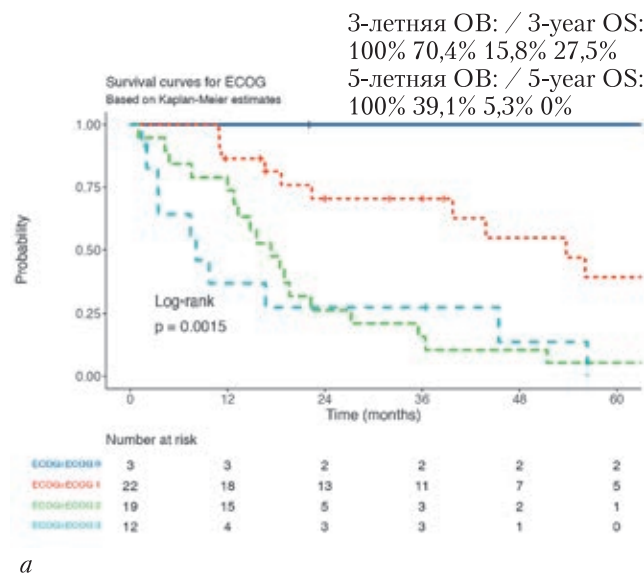


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака в зависимости от ECOG-статуса (а) и дифференцировки опухоли по Fuhrman (б) (n=56)

Fig. 2. Overall survival (OS) in patients with RCC brain metastases depending on ECOG status (a) and Fuhrman tumor differentiation (b) (n=56)

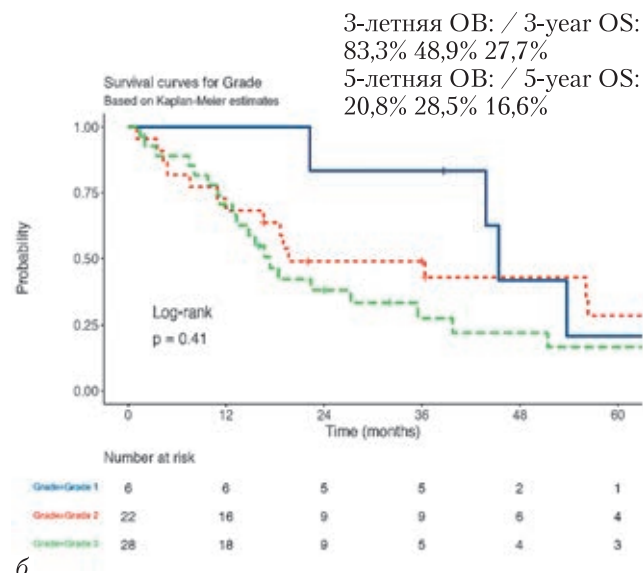
Медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2 и 3 составила 93,1 [86,3–NA, 95% ДИ], 53,7 [39,8–NA, 95% ДИ], 17,3 [13,3–35,5, 95% ДИ] и 8,1 [3,5–NA, 95% ДИ] мес, а при G1, G2 и G3 составила 45,4 [43,8–NA, 95% ДИ], 19,6 [16,6–NA, 95% ДИ] и 17,3 [13,3–39,8, 95% ДИ] мес соот-

ветственно. Не получено статистически значимых различий в показателях ОВ у больных с МГМ в зависимости от степени дифференцировки опухоли ($p=0,41$).

Медиана ОВ при солитарных, двух и более метастазах в головном мозге составила 56,4 [51,4–NA, 95% ДИ], 19,3 [16,6–NA, 95% ДИ] и 9,7 [4,8–NA, 95% ДИ] мес соответственно, а при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозах 48,8 [18,6–NA, 95% ДИ], 36,4 [22,3–NA, 95% ДИ] и 14,8 [11,2–39,8, 95% ДИ] мес соответственно.

Медиана ОВ при выполнении или отсутствии нефрэктомии составила 27,2 [18,4–53,7, 95% ДИ] и 7,4 [4,3–NA, 95% ДИ] мес, а при выполнении или отсутствии лучевой терапии составила 45,4 [18,6–107,2, 95% ДИ] и 17,3 [12–39,8, 95% ДИ] мес соответственно.

При многофакторном анализе пол [HR=43,15 (95% ДИ=16,84–110,57)], ECOG-статус [HR=78,36 (95% ДИ=31,67–193,86)], степень дифференцировки опухоли [HR=3,31 (95% ДИ=1,59–6,90)], тип метастазов [HR=21,87 (95% ДИ=10,49–45,57)], прогноз по IMDC [HR=0,02 (95% ДИ=0,01–0,04)], метастазы в легкие [HR=3,94 (95% ДИ=1,73–9,02)], кости [HR=4,56 (95% ДИ=2,17–9,60)], печень



[HR=0,18 (95% ДИ=0,07–0,48)] и лимфатические узлы [HR=88,12 (95% ДИ=32,10–241,87)], а также проведение нефрэктомии [HR=12,68 (95% ДИ=2,68–59,98)] и лучевой терапии [HR=0,13 (95% ДИ=0,06–0,26)] были дополнительными факторами, оказывающими

Таблица 2

Факторы прогноза общей выживаемости больных с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака (n=56) (однофакторный и многофакторный анализ)*

Table 2

Predictive factors for overall survival of patients with brain metastases of RCC (n=56) (single-factor and multifactor analysis)*

Фактор/Factor	Количество больных/ Number of patients (%)	Отношение рисков (95% доверительный интервал)/ Hazard ratio (95% confidence interval)	
		однофакторный анализ/ univariate test	многофакторный анализ/ multivariate test
Пол:/Gender: мужской/male женский/female	48 (85,7) 8 (14,3)	1,30 (0,57–2,96; p=0,529)	43,15 (16,84–110,57; p<0,001)
Статус по шкале ECOG:/ECOG status:			
0	3 (5,4)	1,22 (0,27–5,52; p=0,799)	23,73 (10,68–52,73; p<0,001)
1	22 (39,3)	3,63 (0,82–16,14; p=0,090)	921,72 (429,84–1976,49; p<0,001)
2	19 (33,9)	4,81 (1,02–22,64; p=0,047)	78,36 (31,67–193,86; p<0,001)
3	12 (21,4)		
Степень дифференцировки:/ Differentiation grade:			
G1	6 (10,7)	1,15 (0,41–3,19; p=0,787)	4,12 (1,99–8,53; p<0,001)
G2	22 (39,3)	1,67 (0,62–4,49; p=0,307)	3,31 (1,59–6,90; p=0,001)
G3	28 (50,0)		
Тип метастазов:/Metastasis type: метакхронные/metachronous синхронные/synchronous	27 (48,2) 29 (51,2)	0,98 (0,52–1,84; p=0,941)	21,87 (10,49–45,57; p<0,001)
Прогноз по IMDC:/IMDC prognosis:			
благоприятный/favorable	10 (17,9)	0,88 (0,35–2,21; p=0,783)	0,02 (0,01–0,04; p<0,001)
промежуточный/intermediate	21 (37,5)	2,54 (1,13–5,72; p=0,024)	0,57 (0,27–1,22; p=0,149)
неблагоприятный/poor	25 (44,6)		
Количество метастазов в головном мозге:/The number of brain metastases:			
солитарные/solitary	19 (33,9)	19,86 (4,08–96,77; p<0,001)	28,79 (11,07–74,86; p<0,001)
2 метастаза/2 metastases	16 (28,6)	142,80 (24,02–848,95; p<0,001)	3304,10 (1091,68–10 000,28; p<0,001)
более 2 метастазов/2 + metastases	21 (37,5)		
Метастазы:/Metastases:			
в легких/lungs	35 (62,5)	1,28 (0,69–2,40; p=0,431)	3,94 (1,73–9,02; p=0,001)
в костях/bones	37 (66,1)	0,63 (0,32–1,23; p=0,176)	4,56 (2,17–9,60; p<0,001)
в печени/liver	8 (14,3)	2,56 (1,11–5,90; p=0,028)	0,18 (0,07–0,48; p=0,001)
в лимфатических узлах/lymph nodes	10 (17,9)	2,24 (0,96–5,19; p=0,061)	88,12 (32,10–241,87; p<0,001)
Нефрэктомия:/Prior nephrectomy:			
да/yes	51 (91,1)	12,60 (3,44–46,2; p<0,001)	12,68 (2,68–59,98; p=0,001)
нет/no	5 (8,9)		
Лучевая терапия:/Radiation therapy:			
да/yes	32 (57,1)	0,54 (0,29–1,01; p=0,05)	0,13 (0,06–0,27; p<0,001)
нет/no	24 (42,9)		

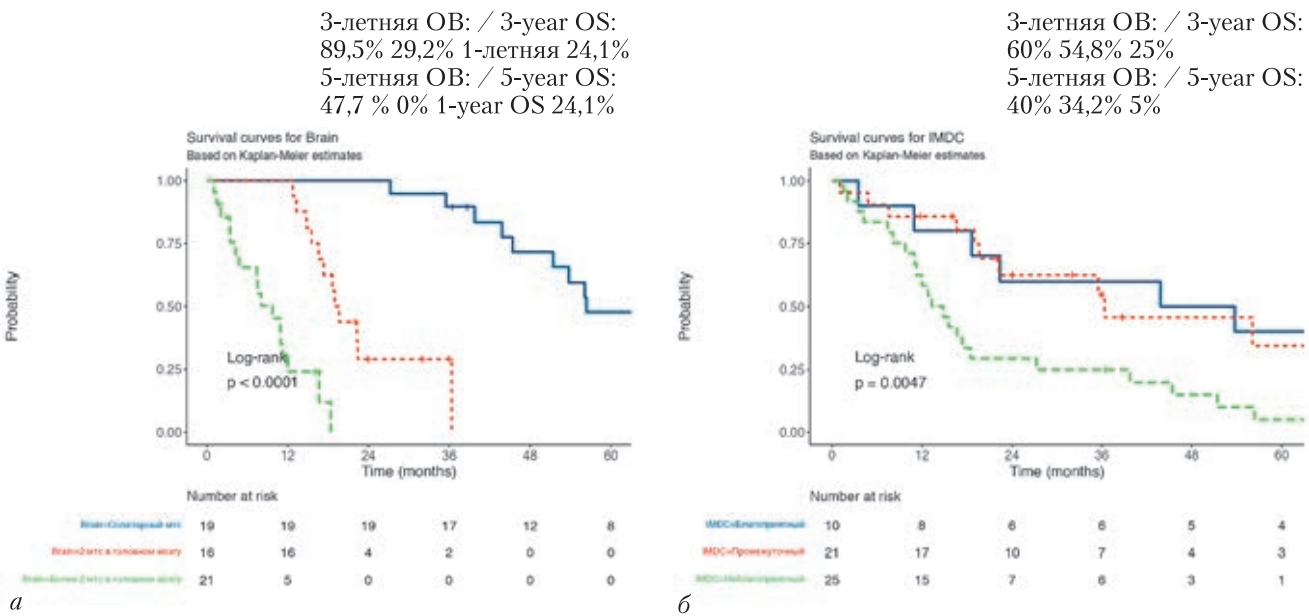
* В таблице приведены только факторы, демонстрирующие прогностическую значимость.

* The table only presents factors with prognostic significance.

независимое отрицательное влияние на показатели ОБ у пациентов с метастазами в головной мозг ПКР (см. табл. 2).

Обсуждение

По данным клинических исследований, примерно у 3–17% пациентов с ПКР разви-



фокальную терапию, что значительно выше по сравнению с результатами 57,1% пациентов в нашем исследовании [30].

Медиана общей выживаемости в исследовании R. R. Kotecha и соавт. составляет 10,3 месяца, а в нашем исследовании — 22,3 мес, независимо от времени диагностики МГМ и группы прогноза [30–33]. В исследовании G. Ratnayake и соавт. [33] у 60% пациентов были выявлены синхронные метастазы, в нашей работе они отмечены у 51,2% больных. Количество МГМ было связано с низкими показателями ОБ (1-летняя ОБ составила 24,1%, при этом медиана ОБ 9,7 мес), что также отмечено в исследовании E. A. Ferrel и соавт. [32]. Неблагоприятный прогноз по IMDC являлся важным прогностическим фактором, при этом медиана ОБ составила 14,7 мес в нашем исследовании.

В текущей работе мы показали, что модели IMDC, которая была разработана для анализа прогноза мПКР недостаточно. Сочетанное метастатическое поражение костей, легких и региональных лимфатических узлов отмечено у 66,1%, 62,5% и 17,9% больных, что являлось неблагоприятным прогностическим фактором у больных ПКР с МГМ и подтверждено в работе M. Sun и соавт. [31]. Проведение лучевой терапии или нейрохирургического вмешательства ассоциируется с более длительными показателями ОБ независимо от проведения системной терапии на основе ингибиторов контрольных точек, это делает необходимым мультидисциплинарный подход [34], что подтверждено в нашей работе.

В нашем исследовании при метастазах в головной мозг ПКР важными факторами прогноза являлись пол, ECOG-статус, степень дифференцировки опухоли, тип и число метастазов в головном мозге, прогноз по IMDC,

метастазы в легкие, кости, печень и лимфатические узлы, а также проведение нефрэктомии и лучевой терапии. Большинство этих предикторов не учитывается в современных моделях прогноза.

Данное исследование также имеет некоторые ограничения, и прежде всего из-за ретроспективного характера. С другой стороны, в нашу когорту входили все пациенты, а не только рассматриваемые с точки зрения участия в клинических исследованиях. Дальнейшие многоцентровые исследования необходимы для определения клинко-патоморфологических и молекулярных факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в головной мозг. Тем более что в 2022 г. вышло 5-е издание классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов ВОЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всей когорты пациентов ПКР метастазы в головной мозг выявлены у 5,7%. В нашем исследовании пол, ECOG-статус, степень дифференцировки опухоли, тип и число метастазов в головном мозге, прогноз по IMDC, метастазы в легкие, кости, печень и лимфатические узлы, а также проведение нефрэктомии и лучевой терапии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОБ у пациентов с метастазами в головной мозг ПКР.

ПКР с МГМ представляет собой более агрессивное по течению заболевание, что обычно не учитывается в обычных шкалах риска, таких как IMDC. И поэтому данной категории пациентов должно проводиться комплексное персонализированное лечение с учетом дополнительных прогностических факторов и привлечением мультидисциплинарной команды для повышения показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C. et al. Brain metastases // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5. P. 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>.
2. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4. P. e2021869. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21869>.
3. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // *Cancer*. 2002. Vol. 94. P. 2698–2705. <https://doi.org/10.1002/cncr.10541>.
4. Bowman I.A., Le T., Christie A. et al. Incidence of brain metastases in metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies // *J. Clin. Oncol*. 2016. Vol. 34. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e16103.
5. Daugherty M., Daugherty E., Jacob J. et al. Renal cell carcinoma and brain metastasis: Questioning the dogma of role for cytoreductive nephrectomy // *Urol. Oncol*. 2019. Vol. 37, No. 3. P. 182 e189–182. e115. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.021>.

6. Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T. et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma // *Clin. Exp. Metastasis*. 2015. Vol. 32, No. 8. P. 783–788. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9748-8>.
7. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1712126>.
8. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. P. 1103–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1816047>.
9. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. P. 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1816714>.
10. Choueiri TK., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. P. 829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2026982>.
11. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. P. 1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2035716>.
12. Hasanov E., Gao J., Tannir N.M. et al. The immunotherapy revolution in kidney cancer treatment: scientific rationale and first-generation results // *Cancer J.* 2020. Vol. 26. P. 419–431. <https://doi.org/10.1097/PP0.00000 00000 000471>.
13. Flippot R., Dalban C., Laguerre B. et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. P. 2008–2016. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02218>.
14. Jonasch E., Hasanov E., Motzer R.J. et al. Evaluation of brain metastasis in JAVELIN Renal 101: efficacy of avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) [abstract] // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 6, suppl. P. 687. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.6_suppl.687.
15. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 494–500. <https://doi.org/10.1056/nejm19900223220802>.
16. Lamba N., Muskens I.S., DiRisio A.C. et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis // *Radiat. Oncol.* 2017. Vol. 12. P. 106. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0840-x>.
17. Yomo S., Oda K., Oguchi K. et al. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from renal cell carcinoma: inverse probability of treatment weighting using propensity scores // *J. Neurosurg.* 2022. Vol. 138. P. 1591–1599. <https://doi.org/10.3171/2022.9.jns221215>.
18. Huntoon K., Damante M., Wang J. et al. Survival benefit with resection of brain metastases from renal cell carcinoma in the setting of molecular targeted therapy and/or immune therapy // *Curr. Probl. Cancer.* 2022. Vol. 46. P. 100805. <https://doi.org/10.1016/j.cuprprobcancer.2021.100805>.
19. Tannir N.M., Motzer R.J., Albiges L. et al. Patterns of progression in patients treated with nivolumab plus ipilimumab (NIVO + IPI) versus sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214 [abstract] // *J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 39, No. 6, suppl. 313. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.313.
20. Crisman C.M., Patel A.R., Winston G. et al. Clinical Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma Metastases to the Choroid Plexus // *World Neurosurg.* 2020. Vol. 140. P. e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.125>.
21. Vornicova O., Bar-Sela G. et al. Do we have a «game changer» in treating patients with brain metastasis from renal cell carcinoma? // *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7, Suppl. S8. P. S360. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.50>.
22. Internò V., De Santis P., Stucci L.S. et al. Prognostic Factors and Current Treatment Strategies for Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Brain: An Overview // *Cancers*. 2021. Vol. 13. P. 2114. <https://doi.org/10.3390/cancers13092114>.
23. Zapata Laguado M., Paez Quintero H., Gomez A. et al. Retrospective Study of Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients with Brain Metastases // *Cureus*. 2023. Vol. 15. P. e34014. <https://doi.org/10.7759/cureus.34014>.
24. Sperduto P.W., Deegan B.J., Li J. et al. Estimating survival for renal cell carcinoma patients with brain metastases: An update of the Renal Graded Prognostic Assessment tool // *Neuro-Oncology*. 2018. Vol. 20. P. 1652–1660. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy099>.
25. Shuch B., La Rochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival // *Cancer*. 2008. Vol. 113, No. 7. P. 1641–1648. <https://doi.org/10.1002/cncr.23769>.
26. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update // *Eur. Urol.* 2019. Vol. 75, No. 5. P. 799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.05.038>.
27. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, No. 5. P. 706–720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.
28. de Velasco G., Bex A., Albiges L. et al. Sequencing and Combination of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma // *Eur. Urol. Oncol.* 2019. Vol. 2, No. 5. P. 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.022>.
29. Parmar A., Chan K.K. et al. Health technology assessment methodology in metastatic renal cell carcinoma // *Nat. Rev. Urol.* 2020. Vol. 17. P. 3–5. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0257-4>.

30. Kotecha R.R., Flippot R., Nortman T. et al. Prognosis of incidental brain metastases in patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021. 19. P. 432–438. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7634>.
31. Sun M., De Velasco G., Brastianos P.K. et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort // *Eur. Urol. Focus.* 2019. Vol. 5. P. 474–481. <http://10.1016/j.euf.2017.12.007>.
32. Ferrel E.A., Roehrig A.T., Kaya E.A. et al. Retrospective study of metastatic melanoma and renal cell carcinoma to the brain with multivariate analysis of prognostic pre-treatment clinical factors // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. P. 400. <https://doi.org/10.3390/ijms17030400>.
33. Ratnayake G., Challapalli A., McGrane K. et al. A UK multicentre retrospective review of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) outcomes with brain metastases (BM) in the modern era // *Ann. Oncol.* 2022. Vol. 33. P. S1211 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1560>.
34. Hasanov E., Yeboa D.N., Tucker M.D. et al. An interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma // *CA Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72. P. 454–489. <https://doi.org/10.3322/caac.21729>.

Вклад авторов.

Д. В. Семенов: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

В. И. Широкопад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

С. В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных.

Authors' contribution.

D. V. Semyonov: collection of material, development of the study design, analysis of the obtained data, writing the manuscript, review of publications on the topic of the article.

V. I. Shirokorad: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing of the manuscript.

S. V. Kostritsky: collection of material, analysis of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д. В. Семенов / D. V. Semyonov

<https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

В. И. Широкопад / V. I. Shirokorad

<https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

С. В. Кострицкий / S. V. Kostritsky

<https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинской декларации, одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56), протокол № 3872 от 22.09.2022 г.

Compliance with ethical principles. The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (56 Veteranov Ave., St. Petersburg), protocol No. 3872 dated September 22, 2022.

Статья поступила/Received to the editor: 30.10.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 14.11.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 17.11.2024 г.

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616-006.31

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-17-25>

АГРЕССИВНАЯ АНГИОМИКСОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ МАЛОГО ТАЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

^{1,2}М.Д. Будурова, ¹В.С. Трифанов, ¹В.В. Копылов, ¹М.А. Черниченко, ¹Н.Н. Волченко, ¹М.П. Мазурова

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена —

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

Минздрава России; кафедра онкологии ФДПО; Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Контакты: Будурова Марина Дмитриевна, e-mail: m.budurova@rambler.ru

Аннотация

Агрессивная ангиомиксوما мягких тканей в области таза (ААМ — Aggressive angiomyxoma) — чрезвычайно редкое новообразование, которое развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста. ААМ могут возникать в любом возрасте с характерным солидным инфильтративным типом роста. ААМ описаны как доброкачественные новообразования с промежуточным злокачественным потенциалом, так как возможно развитие локального рецидива. В трех случаях описано отдаленное метастазирование ААМ. Радикальное хирургическое вмешательство является основным методом лечения. Применяется гормонотерапия перед операцией при высоком риске выполнения высокотравматичного вмешательства, после нерадикального хирургического лечения ААМ, при риске развития рецидива, неоперабельной ААМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: агрессивная ангиомиксوما мягких тканей области таза, седалищно-ректальная ямка (IRF)

Для цитирования: Будурова М.Д., Трифанов В.С., Копылов В.В., Черниченко М.А., Волченко Н.Н., Мазурова М.П. Агрессивная ангиомиксوما мягких тканей малого таза. Обзор литературы // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 17–25, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-17-25>.

AGGRESSIVE ANGIOMYXOMA OF THE SOFT TISSUES OF THE PELVIS. LITERATURE REVIEW

^{1,2}Marina D. Budurova, ¹Vladimir S. Trifanov, ¹Vladimir V. Kopylov, ¹Maria A. Chernichenko,
¹Nadejda N. Volchenko, ¹Maria P. Mazurova

¹P. A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — National Medical Research Center of Radiology;

2nd Botkin passage, 3; Moscow, 125284, Russia

²Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov, Department of Oncology FDPO;

Delegatskaya str., 20, p. 1; Moscow, 127473, Russia

Contacts: Budurova Marina Dmitrievna, e-mail: m.budurova@rambler.ru

Annotation

Aggressive soft tissue angiomyxoma in the pelvic region (AAM — Aggressive angiomyxoma) is an extremely rare neoplasm that develops mainly in women of reproductive age. AAM can occur at any age with a characteristic solid infiltrative growth type. AAM is described as benign neoplasms with intermediate malignant potential, since the development of local recurrence is possible. In three cases, distant metastasis of AAM has been described. Radical surgery is the main method of treatment. Hormone therapy is used before surgery with a high risk of performing highly traumatic intervention, after non-radical surgical treatment of AAM, the risk of relapse, inoperable AAM.

KEYWORDS: aggressive soft tissue angiomyxoma of the pelvic region, ischiadicis-rectalis fossa

For citation: Budurova M.D., Trifanov V.S., Kopylov V.V., Chernichenko M.A., Volchenko N.N., Mazurova M.P. Aggressive angiomyxoma of the soft tissues of the pelvis. Literature review // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 17–25, <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-17-25>.

ВВЕДЕНИЕ

Агрессивная ангиомиксомы (ААМ) — редкая мезенхимальная опухоль мягких тканей, встречающаяся преимущественно в области таза и промежности, о которой впервые сообщили Т.А. Steeper и J. Rosa. в 1983 г. [1, 2]. Термин «агрессивный» был использован для того, чтобы подчеркнуть инфильтративный характер роста опухоли и высокий риск развития локального рецидива [1–3]. ВОЗ классифицирует ААМ как доброкачественную опухоль в составе опухолей неопределенной дифференцировки [1]. ААМ мягких тканей таза и промежности чаще всего развивается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 6:1 [1]. Средний возраст начала заболевания — 34 года [1]. Заболевание характеризуется инвазивным ростом и склонностью к местному рецидивированию, что требует длительного наблюдения [1].

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 44 года, находилась на лечении в абдоминальном отделении МНИОИ им. П. А. Герцена в 2022 г.

Анамнез заболевания. Опухоль в области левой ягодицы впервые выявлена в 2017 г., по месту жительства в ГКБ 17.12.2017 г. выполнено удаление опухоли, грыжесечение. Морфологическое исследование не выполнялось. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение. В 2019 г. выполнено МРТ малого таза в связи с наличием образования в левой ягодичной области: в полости малого таза опухоль с четкими контурами с распространением в левую ягодичную область, размерами 6,4×6,2 см в полости таза и 3,3×3,5 см в ягодичной области, длиной 17 см. Гистологическое исследование: агрессивная ангиомиксомы малого таза. Находилась под строгим динамическим наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, специального противоопухолевого лечения не проводилось.

Обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена 2022 гг. На междисциплинарном консилиуме 16.08.2022 г. принято решение о выполнении хирургического лечения.

МРТ таза с внутривенным контрастированием 27.07.2022 г.: в мезоректальной клетчатке слева опухоль с четкими контурами, с распространением в подкожно-жировую клетчатку

промежности и левую ягодичную область, неоднородной структуры за счет кистозных включений, размерами 233×119×91 мм, интенсивно накапливающая контрастный препарат (рис. 1). Опухоль оттесняет прямую кишку вправо, матку и влагалище кпереди, распространяется между волокнами левой лобково-прямокишечной мышцы, достигает левой внутренней запирательной мышцы и пресакральной фасции на уровне копчиковых позвонков, минимальное расстояние до которых составляет 3–5 мм, прилежит к внутренним подвздошным сосудам. Стенки прямой кишки без особенностей. Заключение: МР-картина забрюшинной опухоли в проекции таза с распространением на левую ягодичную область.

28.07.2022 г. КТ с внутривенным контрастированием грудной клетки, брюшной полости: опухолевой патологии не выявлено.

Гистологическое исследование тазовой опухоли 04.08.2022 г.: в трепан-биоптате очаги веретеновидных клеток со скудной цитоплазмой, вытянутыми извитыми ядрами, с формированием внеклеточного матрикса. Очагов некроза и фигур митоза нет. Заключение: картина фиброматоза; отсутствие скелетных мышц в препарате и опухолевого роста не позволяют определить характер процесса (агрессивный или реактивный) (код D48.1).

31.08.2022 г. Хирургическое вмешательство. Удаление забрюшинной неорганной тазовой опухоли с гемилеваторэктомией слева, формированием превентивной сигмостомы, сфинктеропластикой, пластикой промежности VRAM-лоскутом.

Под ЭТН выполнена нижнесрединная лапаротомия. В полости таза определяется верхний полюс опухоли размерами 8,0×8,0 см: опухоль оттесняет прямую кишку и матку. Рассечена брюшина над опухолью: опухоль размерами 20×18 см, исходит из пуборектальной мышцы и достигает мыса крестца. Матка, шейка матки, влагалище мобилизованы от опухоли. Мобилизована от опухоли прямая кишка с иссечением к препарату левой полуокружности мезоректума. Латеральнее опухоль мобилизована от париетальной фасции малого таза с резекцией левой внутренней запирательной мышцы до леваторов: левая полуокружность последних вовлечена в опухолевый процесс.

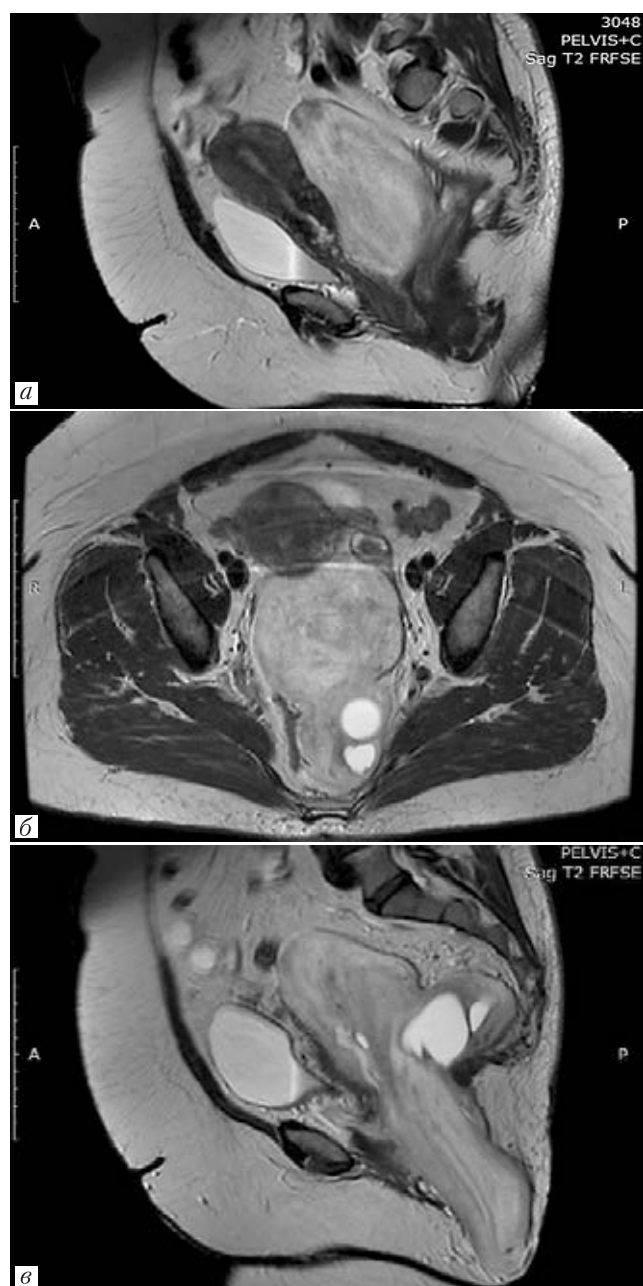


Рис. 1. Забрюшинная неорганная тазовая опухоль (а–в)

Fig. 1. Retroperitoneal non-organ pelvic tumor (a–в)

Промежностным доступом рассечена кожа и подкожная клетчатка над нижним полюсом опухоли. Опухоль отсечена от наружного сфинктера прямой кишки, выполнена резекция левой полуокружности пуборектальной мышцы. Произведена резекция левых леваторов и левой мочеполовой диафрагмы — опухоль удалена единым блоком (рис. 2).

Выполнена сфинктеропластика. Дефект промежности размерами 10×10 см, в связи с чем ушивание невозможно: выделен VRAM-лоскут из правой прямой мышцы живота с прилежащей подкожной клетчаткой и кожей. VRAM-лоскут перемещен в промеж-



Рис. 2. Макропрепарат тазовой опухоли, удаленной единым блоком

Fig. 2. Macro-preparation of a pelvic tumor removed in a single unit

ность, фиксирован к коже дефекта узловыми швами (рис. 3). Сформирована превентивная петлевая сигмостома.



Рис. 3. Пластика промежности VRAM-лоскутом

Fig. 3. Perineal plastic surgery with a VRAM-flap

Гистологическое исследование операционного материала. 1) Опухолевая ткань размерами 26×11×10 см, с кистозными образованиями. Ближайший край резекции по мягким тканям — 0,2 см от опухоли. 2) Фрагмент кожи П-образной формы размерами 11×6,5×0,2 см, с прилежащей жировой клетчаткой размерами 11×6,5×1,2 см. Микроскопическое описание: мезенхимальная опухоль со слабополиморфными веретенообразными клетками и хорошо развитой миксоидной стромой, звездчатыми клетками со скудной эозинофильной цитоплазмой, единичными митозами, с множеством кровеносных сосудов разного калибра, по периферии которых определяются разнонаправленные короткие пучки гладкомышечных клеток

(рис. 4). В отдельных полях зрения определяют более клеточные участки. 3) Опухоль в одном из краев резекции (R1). Заключение: агрессивная (глубокая) ангиомиксома мягких тканей малого таза. Код МКБ-10: C48.0.

пия аналогами ГРГ (гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней). Контрольное обследование каждые 3 месяца.

Пациентка наблюдается и обследуется в поликлинике МНИОИ им. П.А.Герцена:

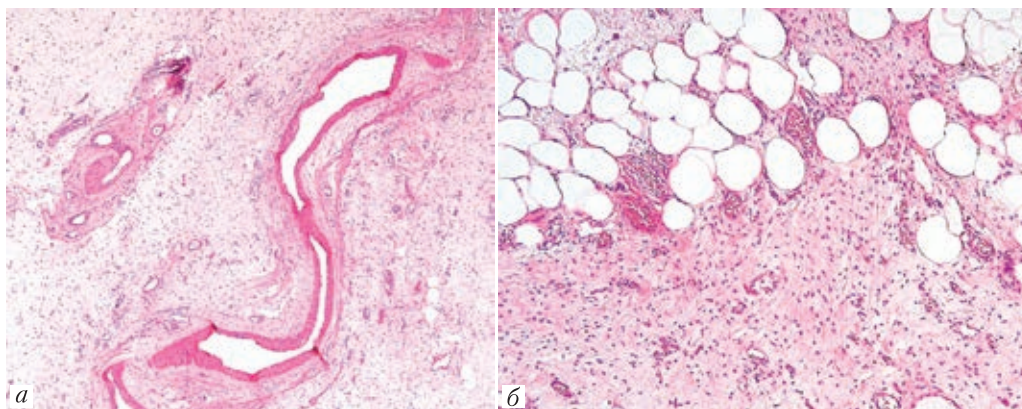


Рис. 4. Разнокалиберные кровеносные сосуды в опухоли участка повышенной клеточности (а).

В отдельных полях зрения с короткими пучками гладкомышечных клеток по периферии.

Инфильтративный рост ААМ в жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 510$ (б)

Fig. 4. Multi-calibre blood vessels in the tumor with short tufts smooth areas of increased cellular density (a).

In separate fields of view muscle cells along the periphery. Infiltrative growth. Hematoclysline staining and eosin, magnification $\times 510$ (b)

ИГХ-исследование: очаговая экспрессия гладкомышечного Actin и Desmin, в части клеток отмечается экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (рис. 5). Заключение: агрессивная ангиомиксома мягких тканей малого таза, pT4N0M0 (IB ст.). Код МКБ-10: неорганическая забрюшинная опухоль малого таза, **C49.5** Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей таза (промежности).

Междисциплинарный консилиум в МНИОИ им. П.А.Герцена: учитывая данные морфологического и ИГХ-исследования, объем хирургического лечения, пациентке рекомендована тера-

без признаков местного рецидива и прогрессирования в течение 2,5 лет (на момент публикации статьи). Гозерелин пациентка самостоятельно отменила через 6 месяцев приема.

ОБСУЖДЕНИЕ

Агрессивная ангиомиксома (ААМ) — редкая мезенхимальная опухоль, развивающаяся преимущественно у женщин репродуктивного возраста в мягких тканях малого таза и промежности, в нижних отделах женских половых путей и в седалищно-ректальной ямке (ишиоректальная ямка — IRF) с характерными признаками инфильтративного роста [2, 4, 5]. J. Кооу и соавт.

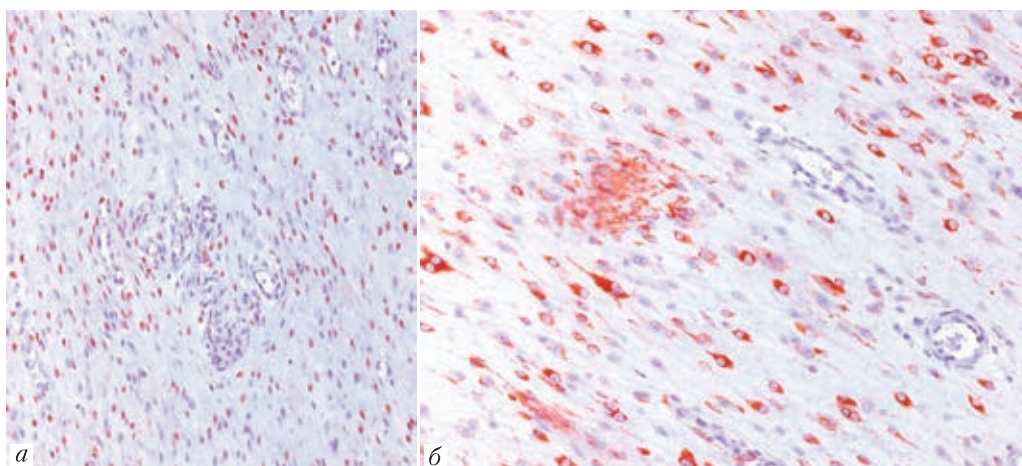


Рис. 5. Положительное ИГХ-окрашивание клеток опухоли: а — при реакции с антителами Desmin, ув. $\times 20$; б — положительное ИГХ-окрашивание клеток с антителами к рецепторам эстрогенов, ув. $\times 20$

Fig. 5. Positive IHC of tumor cells: a — in reaction with tumor antibodies cells with Desmin antibodies, magnification $\times 20$; б — to estrogen receptors (magnification $\times 20$)

(2021) описали два разных типа роста ААМ: ножкообразный (*pedunculated*) и инфильтративный [6]. Инфильтративные ААМ труднее поддаются удалению и наиболее представлены в литературе. Большинство случаев ААМ приходится на женщин при соотношении мужчин и женщин 1:6,6, с пиком заболеваемости на третье десятилетие [5]. 90% пациентов составляют женщины; однако у мужчин также наблюдались случаи ААМ в семенном канатике, мошонке и промежности, и у мальчика описано поражение пениса [7]. При беременности ААМ встречается крайне редко: за последние 30 лет в литературе описано не более 16 случаев: эти опухоли имеют тенденцию к росту во время беременности, но перспектива для матери и ребёнка хорошая [8, 9].

Существует два типа ААМ: поверхностная и глубокая [10]. Поверхностные ангиомиксомы чаще встречаются у мужчин на шее, туловище, нижних конечностях, голове и гениталиях. Напротив, глубокие или агрессивные ангиомиксомы в 6 раз чаще встречаются у женщин, и обычно обнаруживаются в малом тазу и промежности [10]. Это очень редкая опухоль: 309 случаев ААМ описано в литературе с 1983 по 2022 г. [7, 11]. По данным Е. Peterknecht (2021), на сегодняшний день есть сообщения только о 9 случаях ААМ седалищно-ректальной ямки [5]. Седалищно-ректальная ямка (IRF) — анатомическая область, в которой преимущественно развиваются гнойные и иные воспалительные процессы, при этом является необычным местом для первичных опухолей [5]. Опухоль в IRF часто сопровождается асимметрией ягодичной области и болью в левой половине таза.

Опухоль называется агрессивной, поскольку она имеет склонность к локально-инфильтративному росту с инвазией мягких тканей перивагинальной и параректальной областей, высокой частоте местного рецидивирования, причем большинство из них происходит в течение трех лет [6]. Однако опухоль не проникает в прямую кишку, влагалище, мочевого пузырь и мочеиспускательный канал, поэтому редко развиваются обструктивные симптомы [7, 11]. ААМ является локально инвазивной опухолью, но описаны 3 случая метастатической ААМ [5, 7, 12]. Диагноз ААМ обычно сложен и часто ошибочно диагностируется как гинекологическое ЗНО, доброкачественное поражение вульвы или паховая грыжа [5, 13, 14].

ААМ гистологически состоит из миксоидной стромы, коллагеновых волокон и многочислен-

ных венул и капилляров, напоминающих миксоидную липосаркому [5, 10, 14, 15]. Сосудистый рисунок ААМ лишен древовидности, которая наблюдается при некоторых злокачественных миксоидных опухолях [15]. Ультраструктурные исследования подтверждают фибробластический/миофибробластический фенотип ААМ [15]. Дифференциальный диагноз ААМ проводится с ангиомиофибробластомой (AMF), внутримышечной миксомой, фиброэпителиальным стромальным полипом, клеточной ангиофибромой, поверхностной цервиковагинальной миофибробластомой, поверхностной ангиомиксомой, которые развиваются в тазово-промежностной области и имеют обильную фиброзированную строму с множеством кровеносных сосудов [4, 15].

ИГХ при ААМ часто бывает положительной на десмин, виментин, CD 34, отрицательной на белок S100 (маркер шванновских клеток, хондроцитов, адипоцитов и меланоцитов), CD68 (маркер гистиоцитарных клеток); без атипичных митозов [2, 15–17]. ААМ часто положительны по рецепторам эстрогена и прогестерона, что предполагает патогенетическую связь с женскими половыми гормонами [5, 7, 18]. Ki-67 имеет низкий индекс пролиферации (<1% опухолевых клеток) [9].

При УЗИ определяется кистозность или гипоехогенность ААМ. Рентгенологически ААМ — это опухоль мягких тканей, которая смещает окружающие ее органы, но не проникает в них [19, 20]. При МРТ ягодичной области и верхней трети бедра поражение приобретает специфический слоистый вид, «вихревой» рисунок [4, 16, 19, 20]. Большая опухоль в области таза у пациенток репродуктивного возраста и характерный «водоворотный признак» в опухоли считаются отличительными признаками ААМ [4, 21]. Эта картина обусловлена наличием коллагеновых фибрилл в миксоидной ткани, и встречается у 83% пациентов [21]. Визуализация имеет большое значение, поскольку размер и степень инвазии определяют показания к операции [21]. Выполняется трепан-биопсия опухоли с определением статуса гормональных рецепторов при ИГХ [1, 18].

ААМ — редкие, медленно растущие, промежуточного потенциала опухоли, с локально инвазивными признаками и высоким потенциалом рецидива даже после R0-резекции [5]. Капсула у опухоли обычно отсутствует, поэтому опухоль, как правило, локально инфильтративная, что затрудняет выполнение R0-резекции [5, 7]. Основным методом лечения является

хирургический, но был достигнут определенный успех и в гормональном лечении [1, 4, 5, 13, 14]. Хирургическое вмешательство должно быть выполнено в радикальном объеме (R0), так как отмечена склонность к развитию местных рецидивов [1, 5]. Лучевая терапия и химиотерапия являются менее подходящими вариантами лечения первичной опухоли ААМ из-за низкой митотической активности [22]. Но не было установлено, играют ли химиотерапия и лучевая терапия какую-либо роль в лечении ААМ. Однако были случаи, когда облучение использовалось для уменьшения размера опухоли перед операцией [7, 11]. Гормональное лечение (тамоксифен, ралоксифен и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона) уменьшают размер опухоли, способствуя выполнению радикального вмешательства [22]. Ангиографическая эмболизация уменьшает опухоль и позволяет выполнить радикальную операцию [22].

Safa Patrick и соавт. (2021) описали случай ААМ с лимфангоитом [22]. Целесообразность выполнения тазовой лимфаденэктомии при ААМ окончательно не установлена [7, 22].

R0-вмешательство является оптимальным методом лечения ААМ. Из-за инфильтративного характера опухоли, нерадикальное вмешательство может быть приемлемым, если предполагается высокая операционная травма или когда сохранение фертильности является приоритетом [5, 11]. Поскольку нет статистически значимой разницы в частоте рецидивов между радикальной и нерадикальной операцией, радикальная операция может быть не лучшим вариантом из-за возможных отсроченных нарушений мочеиспускания и сексуальной дисфункции [1, 12, 23].

Даже после радикальной операции частота рецидивов высокая. После R0-резекции ААМ рецидив развился в течение 10 лет у 50% пациентов; после R1/R2-резекции рецидив развился у 60% пациентов в течение 10 лет (различия статистически не значимые). Следовательно, нерадикальная операция допустима, если интраоперационная травма и летальность прогнозируемо выше. В целом частота рецидивов колеблется от 25% до 85%, даже при отрицательных краях резекции, при этом 85% рецидивов развивается в течение 3–5 лет после операции [5, 7, 11, 17, 24]. В трех Европейских референсных центрах проведено исследование по ААМ (36 пациентов), в рамках которого 92% пациента перенесли операцию: частота местных рецидивов после R0/R1-операций составила 50%, медиана без-

рецидивной выживаемости составила 39 месяцев, что подтверждает сложность местного контроля ААМ [24]. Пациенты, перенесшие операцию R1, тем не менее, имели более высокий риск рецидива (статистически недостоверный) [24]. Самый длительный период развития рецидива ААМ составляет 20 лет [4].

По мнению J. Коу и соавт. (2021), следует настоятельно рекомендовать антигормональную терапию пациенткам в пременопаузе, при наличии риска рецидива заболевания, включая инфильтративный рост ААМ и/или положительные границы резекции. Это лечение потенциально может избавить пациентку от повторных операций или рецидива [6]. Возможно, что пациенткам, недавно вступившим в постменопаузу, может не понадобиться эта дополнительная терапия и может быть рекомендовано длительное наблюдение в связи с низким уровнем эстрогена [6].

Опухолевые клетки ААМ часто положительны на ER, PR и рецепторы андрогена (AR), что позволяет предположить, что гормоны могут влиять на развитие ААМ [4]. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH-a) могут быть использованы для уменьшения размера опухоли перед операцией и для профилактики развития местного рецидива ААМ после операции, а также использоваться при лечении остаточной и/или рецидивирующей опухоли, для пациентов с противопоказаниями к операции или при отказе пациента от операции [1, 6, 24]. Гормональная терапия имеет потенциал для контроля заболевания в сочетании с хирургическим вмешательством. Быстрое прогрессирование ААМ после прекращения приема GnRH-a свидетельствует о необходимости продолжения гормональной терапии в данных случаях [24]. Гормональная терапия (антиэстрогены и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона) (летрозол) может быть альтернативой или адъювантной терапией [5, 7, 14]. По мнению Giovanni Fusà и соавт. (2019), добавление ингибиторов ароматазы (AI) к препаратам первой линии GnRH-a может стать эффективной системной терапией второй линии у пациенток с ААМ в пременопаузе [24]. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антиэстрогены и ингибиторы ароматазы, по-видимому, активны при прогрессирующей агрессивной ангиомиксеме, но необходимы более масштабные исследования [25]. Однако неясно, может ли длительное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона вылечить заболевание или после прекращения приема препарата

может возникнуть рецидив [61]. Более низкие уровни эстрогена и прогестерона, возможно, способствовали отсутствию рецидива [6].

Gokşen Gorgulu и соавт. (2022) представили опыт лечения гонадотропин-рилизинг-гормоном (GnRH-a) у 7 пациенток с ААМ (2012–2020 гг.) [3]. Период наблюдения после операции составил от 2 до 45 месяцев, в среднем 17,6 мес. Положительная реакция на рецепторы эстрогена (ER) и на рецепторы прогестерона (PR) была выявлена у 6 пациенток. Пять пациенток после операции получали терапию аналогом GnHR. Ни у одной из семи пациенток не было рецидива в течение периода наблюдения. Авторами сделан вывод, что основным методом лечения ААМ является хирургическое вмешательство и использование аналогов GnHR в случаях положительного ER и PR может быть эффективным для профилактики развития рецидива [3].

W. Rhomberg и соавт. сообщили, что адъювантная лучевая терапия контролировала заболевание у пациентки, у которой был четвертый рецидив опухоли [26]. Хуе-Мей Лин и соавт. (2022) продемонстрировали у одного пациента через 2 года после операции случай развития рецидива, по поводу которого была проведена лучевая терапия [4]. М. Suleiman и соавт. (2006) описали случай рецидивирующей ААМ, где по поводу R2-резекции была проведена пациентке лучевая терапия суммарной дозой 60 Грей с отсутствием рецидива через 3 года наблюдения после лучевой терапии [27]. В целом, лучевая терапия и химиотерапия малоэффективны, поскольку митотический индекс агрессивной ангиомиксомы обычно низкий [5, 14]. И поэто-

му альтернативные или адъювантные методы лечения ААМ остаются спорными.

В большинстве случаев ААМ имеет хороший прогноз [12, 16]. Но необходимо длительное наблюдение пациентов с ААМ [1]. Из-за редкости агрессивной ангиомиксомы четкой стратегии наблюдения не существует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрессивная ангиомикса — это опухоль промежуточного потенциала, медленно растущая мезенхимальная опухоль, с локально инвазивными свойствами и высокой частотой местных рецидивов, но низкой вероятностью метастазирования [7]. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения. Можно рассмотреть возможность проведения гормональной терапии для уменьшения размера опухоли и/или контроля местного рецидива. На сегодняшний день опубликовано только 9 случаев агрессивной ангиомиксомы с локализацией в области седалищно-ректальной ямки, поэтому представленное нами клиническое наблюдение интересно и дополняет общее количество наблюдений [5]. Увеличение количества сообщений об ААМ способствует лучшему пониманию этого заболевания с определением оптимального лечения, минимизации риска развития рецидивов. Прогноз при ААМ, как правило, считается хорошим, несмотря на высокую частоту рецидивов [7]. Было бы целесообразно предпринять усилия по объединению данных о пациентах с ААМ в клинические регистры для организации межклинического сотрудничества, учитывая редкость данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang Y., Bu X., Liu Y., Xing Y., Tong Q. Characteristics and treatment strategies of aggressive angiomyxoma in women: A retrospective review of 87 cases // *Front Surg.* 2023. Vol. 10. 966971. doi: 10.3389/fsurg.2023.966971.
2. Steeper T.A., Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm // *Am.J.Surg. Pathol.* 1983. Jul. Vol. 7, No. 5. P. 463–475. doi: 10.1097/00000478-198307000-00009.
3. Gorgulu G., Kole M.Ç., Ayaz D., Kuru O., Gokcu M., Sanci M. Aggressive Angiomyxoma. A case series of eight years of experience // *Ann. Ital. Chir.* 2022. Vol. 93. P. 562–565. PMID: 36353852.
4. Lin X.-M., Wang L., Wang Q. Aggressive angiomyxoma of pelvis: A case report and literature review // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Nov 18. Vol. 101, No. 46. P. e31617. doi: 10.1097/MD.00000000000031617.
5. Peterknecht E., Agerbak E., Mohamedahmed A., Stonelake S., Kulkarni K., Peravali R., Zaman S. Aggressive angiomyxoma of the ischioanal fossa in a post-menopausal woman // *Ann. R. Coll Surg. Engl.* 2021. Feb. Vol. 103, No. 2. P. e59-e64. doi: 10.1308/rcsann.2020.7008.
6. Kooy J., Carlson V., Saciragic L., Sawhney S., Nelson G. A case series of aggressive angiomyxoma: Using morphologic type and hormonal modification to tailor treatment // *Gynecologic Oncol. Rep.* 2021. Vol. 36. P. 100765. doi: 10.1016/j.gore.2021.100765.
7. Akram H., Tran D., Rehman R., Al-Wahab Z. Aggressive angiomyxoma of left buttock // *BMJ Case Rep.* 2021. Jun. 30. Vol. 14, No. 6. P. e241550. doi: 10.1136/bcr-2021-241550.

8. Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Степанькова Е.А., Корнева Ю.С., Шистерова О.А. Клиническое наблюдение случая агрессивной ангиомиксомы при беременности // *Проблемы репродукции*. 2016. № 3. [Nikiforovsky N.K., Pokusaeva V.N., Stepankova E.A., Korneva Yu.S., Shisterova O.A. Clinical observation of a case of aggressive angiomyxoma during pregnancy. *Problems of Reproduction*, 2016, No. 3 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro2016223136-139.
9. Xu H., Sun P., Xu R. et al. Aggressive angiomyxoma in pregnancy: a case report and literature review // *J. Int. Med. Res.* 2020. Jul. Vol. 48, No. 7. P. 300060520936414. doi: 10.1177/0300060520936414.
10. Gaurav A., Gill P., Khoiwal K., Chowdhuri S., Kapoor D., Chaturvedi J. Aggressive angiomyxoma of the vulva — a rare entity: case report and review of literature // *Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 9. P. 2605. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20202357.
11. Sutton B.J., Laudadio J. Aggressive angiomyxoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012. Feb. Vol. 136, No. 2. P. 217–221. doi: 10.5858/arpa.2011-0056-RS.
12. Blandamura S., Cruz J., Vergara F.L. et al. Aggressive angiomyxoma: a second case of metastasis with patient's death // *Hum. Pathol.* 2003. Oct. Vol. 34, No. 10. P. 1072–1074. doi: 10.1053/s0046-8177(03)00419-2.
13. Wahid A., Hakeem A., Khan S. Aggressive angiomyxoma in the ischiorectal fossa // *J. Pak Med. Assoc.* 2020. Jul. Vol. 70, No. 7. P. 1304–1306. doi: 10.5455/JPMA.30242.
14. Sozutek A., Irkorucu O., Reyhan E., Yener K., Besen A.A., Erdogan K.E., Gonlusen G., Doran F. A giant aggressive angiomyxoma of the pelvis misdiagnosed as incarcerated femoral hernia: a case report and review of the literature // *Case Rep. Surg.* 2016. Vol. 2016. P. 9256749. doi: 10.1155/2016/9256749.
15. Wick M.R., Hornick J.L. Immunohistology of Soft Tissue and Osseous Neoplasms // *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2011. P. 83–136. doi: 10.1016/b978-1-4160-5766-6.00008-x.
16. Raptin C., Lucot J.-P., Bassil A., Poncelet E., Prolongeau J.-F., Phalippou J. Aggressive angiomyxoma of the perineal region // *SAGE Open Med. Case Rep.* 2019. Apr. 12. Vol. 7. P. 2050313X19843391. doi: 10.1177/2050313X19843391.
17. Егорова Е.А., Шапошникова Е.А., Лежнев Д.А., Клейменова Е.П., Бажин А.В., Смысленова М.В., Трутень В.П. Случай агрессивной ангиомиксомы. Дифференциальная диагностика забрюшинных неорганных опухолей (обзор литературы с собственным клиническим наблюдением) // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 3. [Egorova E.A., Shaposhnikova E.A., Lezhnev D.A., Kleymenova E.P., Bazhin A.V., Smylenova M.V., Truten V.P. A case of aggressive angiomyxoma. Differential diagnostics of retroperitoneal non-organ tumors (literature review with own clinical observation). *Clinical practice*, 2020, Vol. 11, No. 3 (In Russ.)]. doi: 10/17816/clinpract33429.
18. Lara F.J.C., Bauzon J., Perry W.R.G., Kelley S.R. Aggressive Angiomyxoma of the Pelvis: 35-year Experience // *Dis. Colon Rectum*. 2023. Dec. 13. doi: 10.1097/DCR.0000000000003152.
19. Celik S.U., Hesimov I., Kutlu B., Erkek A.B. Aggressive angiomyxoma: A rare tumor of male pelvic cavity // *Acta Med. Port.* 2018. Vol. 31, No. 11. P. 693–696. doi: 10.20344/amp.9062.
20. Amante S., Sousa R., Amaral R. Pelvic Soft Tissue Aggressive Angiomyxoma // *J. Belg. Soc. Radiol.* 2020. Sep. 18. Vol. 104, No. 1. P. 55. doi: 10.5334/jbsr.2230.
21. Kumar N., Goyal A., Manchanda S., Sharma R., Kumar A., Bansal V.K. Aggressive pelvic angiomyxoma and its mimics: can imaging be the guiding light? // *Br.J.Radiol.* 2020. Jul. Vol. 93, No. 1111. P. 20200255. doi: 10.1259/bjr.20200255.
22. Safa P., Sumit K., Gangane N., Deshmukh A., Date P., Sawant A. Aggressive Angiomyxoma with Lymphangitis a Rare Entity — Case Report // *Indian J. Dermatol.* 2021. Mar-Apr. Vol. 66, No. 2. P. 210–212. doi: 10.4103/ijd.IJD_756_19.
23. Burzyński B., Kwiatkowska K., Sołtysiak-Gibala Z. et al. Impact of stress urinary incontinence on female sexual activity // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021. Vol. 25, No. 2. P. 643–653. doi: 10.26355/eur-rev_202101_24622.
24. Pannier D., Cordoba A., Ryckewaert T., Robin Y.M., Penel N. Hormonal therapies in uterine sarcomas, aggressive angiomyxoma, and desmoid-type fibromatosis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Vol. 143, November. P. 62–66. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.08.007.
25. Fucà G., Hindi N., Ray-Coquard I., Colia V., Tos A.P.D. et al. Treatment Outcomes and Sensitivity to Hormone Therapy of Aggressive Angiomyxoma: A Multicenter, International, Retrospective Study // *Oncologist*. 2019. Jul. Vol. 24, No. 7. P. e536–e541. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0338.
26. Rhomberg W., Jasarevic Z., Alton R. et al. Aggressive angiomyxoma: irradiation for recurrent disease // *Strahlenther Onkol.* 2000. Jul. Vol. 176, No. 7. P. 324–326. doi: 10.1007/s000660050015.
27. Suleiman M., Duc C., Ritz S., Bieri S. Pelvic excision of large aggressive angiomyxoma in a woman: irradiation for recurrent disease // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006. Vol. 16, Suppl. 1. P. 356–360. doi: 10.1136/ijgc-00009577-200602001-00063.

Вклад авторов

М. Д. Будурова: анализ данных литературы, сбор данных и написание статьи.

В. С. Трифанов: анализ статьи, редактирование рукописи.

В. В. Копылов: оперирующий хирург пациентки, участие в оформлении статьи.

М. А. Черниченко: лечащий врач пациентки, участие в оформлении статьи.

Н. Н. Волченко: консультация морфологического и ИГХ-исследования пациентки.

М. П. Мазурова: проведение морфологического и ИГХ-исследования, написание раздела по морфологическому и ИГХ-исследованию материала.

Все авторы внесли вклад в работу над статьей и одобрили представленную версию.

Author's contributions

M. D. Budurova: literature analysis, data collection and article writing.

V. S. Trifanov: performed the analysis of the article, edited the manuscript.

V. V. Kopylov: the patient's operating surgeon, participated in the design of the article.

M. A. Chernichenko: the patient's attending physician, who teaches in the design of the article.

N. N. Volchenko: consultation of morphological and IHC examination of the patient.

M. P. Mazurova: performed morphological and IHC research, writing a section on morphological and IHC research of the material.

All authors contributed to the work on the article and approved the submitted version.

ORCID авторов / ORCID of authors

М. Д. Будурова / M. D. Budurova

<https://orcid.org/0000-0003-1391-0516>

В. С. Трифанов / V. S. Trifanov

<https://orcid.org/0000-0003-1879-6978>

В. В. Копылов / V. V. Kopylov

<https://orcid.org/0000-0001-7608-128X>

М. А. Черниченко / M. A. Chernichenko

<https://orcid.org/0000-0002-2427-9232>

Н. Н. Волченко / N. N. Volchenko

<https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

М. П. Мазурова / M. P. Mazurova

<https://orcid.org/0000-0003-1693-0053>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Conflict of interest. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Права пациентов соблюдены при публикации клинических данных: данные представлены инкогнито.

Patients' rights are respected when publishing clinical data: the data is presented incognito.

Статья поступила / Received to the editor: 14.11.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 26.11.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 03.12.2024 г.

Мнение эксперта



Протасова Анна Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, заведующая отделением онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР»

Статья описывает редкий случай течения агрессивной ангиомиксомы с высокой частотой местных рецидивов, но низкой вероятностью метастазирования. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения. Гормональная терапия может уменьшить размеры опухоли и/или контролировать местный рецидив. На сегодняшний день опубликовано только 9 подобных случаев. Публикация данного случая способствует лучшему пониманию заболевания с определением оптимального лечения, минимизации риска развития рецидивов.



Ассоциация онкологов реальной клинической практики

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

Преимущества для членов Ассоциации*:

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

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

Исполнительный директор
к.м.н. Полежаев Дмитрий Александрович

Контакты:

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

oncopractitioner@gmail.com
oncopractik.ru

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

Создана, чтобы помогать вам!

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616-08-059:615.7-032:616.62-006.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-27-34>

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ТРУДНОСТИ И ВАЖНОСТЬ КОММУНИКАЦИИ

А.Д. Мурских, Е.М. Анохина, К.Е. Чернов, Р.О. Грушевский, С.В. Попов

СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»;

Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

Контакты: Мурских Алексей Дмитриевич, e-mail: murskih.alex@gmail.com

Аннотация

Рак мочевого пузыря — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочевыделительной системы, с ежегодными мировыми показателями заболеваемости более 573 000 случаев и смертностью около 212 000. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди молодых взрослых (до 40 лет), что составляет 5–10% всех диагностированных случаев онкологического заболевания. У этой группы болезнь часто протекает агрессивно из-за поздней диагностики, а пациенты сталкиваются с долгосрочными последствиями специализированного лечения, включая нарушение фертильности и снижение качества жизни.

В статье представлен клинический случай лечения локализованного рака мочевого пузыря у молодого пациента, обсуждаются трудности диагностики, выбора терапии и долгосрочного наблюдения, подчеркивая необходимость персонализированного подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак мочевого пузыря; молодые пациенты; качество жизни; агрессивное течение заболевания; индивидуальный подход

Для цитирования: Мурских А.Д., Анохина Е.М., Чернов К.Е., Грушевский Р.О., Попов С.В. Индивидуальный подход к лечению рака мочевого пузыря у молодых пациентов: клинический случай, трудности и важность коммуникации // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 27–34, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-27-34>.

PERSONALIZED APPROACH TO BLADDER CANCER TREATMENT IN YOUNG PATIENTS: A CLINICAL CASE, CHALLENGES, AND THE IMPORTANCE OF COMMUNICATION

Alexei D. Murskikh, Ekaterina M. Anokhina, Kirill E. Chernov, Roman O. Hrushevsky, Sergey V. Popov

St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Clinical Hospital of St. Luke;

Chugunnaya st., 46; St. Petersburg, 194044, Russia

Contacts: Murskikh Alexei Dmitrievich, e-mail: murskih.alex@gmail.com

Annotation

Bladder cancer is one of the most common malignant tumors of the urinary system, with global annual incidence rates exceeding 573,000 cases and a mortality rate of approximately 212,000. In recent years, there has been an increase in the incidence among young adults (under 40 years of age), accounting for 5–10% of all diagnosed cancer cases. In this group, the disease often progresses aggressively due to late diagnosis, and patients face long-term consequences of specialized treatment, including impaired fertility and reduced quality of life.

The article presents a clinical case of treating localized bladder cancer in a young patient, discussing the challenges of diagnosis, treatment selection, and long-term follow-up, while emphasizing the need for a personalized approach.

KEYWORDS: bladder cancer; young patients; quality of life; aggressive disease course; personalized approach

For citation: Murskikh A.D., Anokhina E.M., Chernov K.E., Hrushevsky R.O., Popov S.V. Personalized Approach to Bladder Cancer Treatment in Young Patients: A Clinical Case, Challenges, and the Importance of Communication // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 27–34, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-27-34>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря представляет собой одну из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочевыделительной системы, занимая значимое место в общемировой структуре онкологической заболеваемости. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно диагностируется более 573 000 новых случаев рака мочевого пузыря, при этом уровень смертности составляет около 212 000 случаев в год [1].

В развитых странах, таких как США и страны Европы, рак мочевого пузыря занимает 6-е место среди всех онкологических заболеваний у мужчин и 17-е — у женщин, что подчеркивает его гендерную предрасположенность [2]. В России рак мочевого пузыря также является значимой проблемой в структуре онкологической заболеваемости. Согласно доступным данным, ежегодно в стране регистрируется около 15 000 новых случаев рака мочевого пузыря, при этом заболеваемость среди мужчин в 3–4 раза выше, чем среди женщин. В структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место у мужчин и 16-е — у женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения за 2021 год составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин [3].

Эпидемиологические исследования показывают, что основными факторами риска развития данного заболевания являются курение, профессиональные вредности (например, контакт с ароматическими аминами), хронические воспалительные процессы мочевого пузыря, а также воздействие химических канцерогенов [4]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, рак мочевого пузыря остается серьезной медицинской проблемой, особенно в случаях инвазивных и метастатических форм, где пятилетняя выживаемость не превышает 15–20% [5].

Патогенез рака мочевого пузыря представляет собой сложный многоэтапный процесс, в основе которого лежат генетические и эпигенетические изменения, приводящие к неконтролируемой пролиферации клеток уротелия. Одним из ключевых механизмов является накопление мутаций в генах, регулирующих клеточный цикл, апоптоз и репарацию ДНК.

Наиболее часто наблюдаются мутации в генах *TP53* (ген-супрессор опухолей) и *RB1* (ретинобластома-ассоциированный ген), которые играют важную роль в контроле клеточного деления [6]. Кроме того, активация онкогенов, таких как *NRAS*, *KRAS* и *FGFR3*, способствует усилению пролиферации и выживаемости опухолевых клеток [7].

Важную роль в патогенезе играет хроническое воспаление, которое может быть вызвано рецидивирующими инфекциями, мочекаменной болезнью или длительным воздействием химических агентов. Воспалительный процесс приводит к активации цитокинов, хемокинов и факторов роста, таких как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), что способствует ангиогенезу и прогрессированию опухоли [8]. Кроме того, эпигенетические изменения, такие как гиперметилирование промоторных областей генов-супрессоров опухолей (например, *CDKN2A*), также вносят вклад в развитие и прогрессирование заболевания [9].

Современные исследования выделяют несколько молекулярных подтипов рака мочевого пузыря (люминальный, плоскоклеточный и нейроэндокринный), каждый из которых характеризуется уникальными патогенетическими особенностями, специфическим клиническим поведением и индивидуальным ответом на терапию. Такая классификация имеет большое значение для разработки терапевтического подхода, позволяя прогнозировать течение заболевания и выбирать оптимальную терапевтическую стратегию на основе характерных молекулярных свойств каждого подтипа.

Кроме того, неинвазивные опухоли низкой степени злокачественности часто ассоциированы с активацией пути *FGFR3*, тогда как инвазивные формы характеризуются потерей функции *TP53* и *RB1* [10].

Хотя рак мочевого пузыря традиционно считается заболеванием возрастных людей, в последние годы отмечается рост заболеваемости среди людей молодого и среднего возраста (до 44 лет). Согласно исследованиям, доля молодых пациентов среди всех случаев рака мочевого пузыря составляет около 5–10% [11]. У этой группы пациентов заболевание часто имеет агрессивное течение, что свя-

зано с поздней диагностикой и отсутствием настороженности как со стороны врачей, так и самих пациентов [12].

Пациенты молодого возраста с раком мочевого пузыря сталкиваются с уникальными проблемами, включая долгосрочные последствия лечения, такие как нарушение фертильности, психосоциальные трудности, снижение качества жизни и возможная потеря работоспособности [13]. Кроме того, у этой группы пациентов чаще выявляются наследственные формы заболевания, связанные с генетическими синдромами, такими как синдром Линча [14]. Однако связь с данным синдромом считается более выраженной только для уротелиальной карциномы почечной лоханки и верхнего отдела мочеточника, а не для карциномы мочевого пузыря [15].

К сожалению, у молодых пациентов невозможно говорить о каких-либо конкретных мутациях, однозначно приводящих к развитию данного заболевания. По результатам многочисленных исследований, существуют некоторые генетические предрасполагающие факторы, такие как мутации в генах, связанных с синдромом Линча (например, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), а также другие наследственные синдромы, включая ретинобластому, синдром Костелло и синдром Аперта [16, 17]. Однако возможное влияние экологических факторов риска, таких как курение, профессиональные вредности и воздействие химических канцерогенов, затрудняет возможность сделать однозначные выводы о роли генетической предрасположенности в развитии рака мочевого пузыря у молодых пациентов.

В данной статье рассмотрены клинический случай лечения локализованного рака мочевого пузыря у молодого пациента и трудности, с которыми нам пришлось столкнуться в процессе лечения.

Клинический случай

Пациентка — женщина 40 лет на момент первого обращения, ведет активный социальный образ жизни, замужем, имеет нескольких детей. Особенностью анамнеза является врожденная спинномозговая грыжа (миеломенингоцеле пояснично-крестцовой локализации), потребовавшая в детском возрасте комплексного нейрохирургического вмешательства. В подростковом периоде в связи с развитием нейрогенной дисфункции мочевых путей выполнена комбинированная реконструктивная операция: аутоаугмента-

ция детрузора с частичной илеоцистопластикой (по модифицированной методике).

В январе 2024 года пациентка впервые обратилась к урологу с жалобами на примесь крови в моче. По результатам цистоскопии была выявлена «Папиллярная уротелиальная карцинома high-grade без поражения мышечного слоя». Пациентка обратилась в Клиническую больницу Святителя Луки, где прошла комплексное обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, при этом по данным визуализационных методов исследования патологических образований выявлено не было. В марте 2024 года в ходе повторной цистоскопии обнаружены буллезный отек и выраженная трабекулярность в области треугольника Льюто и по левой боковой стенке мочевого пузыря, выполнена биопсия подозрительного участка. Гистологическое исследование выявило папиллярную уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (high-grade) без признаков поражения мышечного слоя.

В начале апреля 2024 года выполнена контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием. На снимках по левой и задней стенкам мочевого пузыря обнаружено образование, инвазирующее стенку на всю толщину. Размеры опухоли составили до 51 мм в краниокаудальном направлении и до 17,5 мм в толщину. Образование характеризовалось изоинтенсивным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях, с признаками ограничения диффузии и неоднородным накоплением контрастного вещества. Также была выявлена инвазия паравезикальной клетчатки и устья левого мочеточника, что привело к формированию каликопиелоуретероэктазии слева. Опухоль достигала шейки мочевого пузыря, и инвазия этой области не могла быть исключена (рис. 1).

В первой половине мая 2024 года врачи клиники провели повторную цистоскопию и трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря. На этот раз визуализировалось обширное опухолевое поражение шейки мочевого пузыря настилающего характера. Гистологическое исследование подтвердило инвазию мышечного слоя стенки мочевого пузыря.

На основании полученных данных в рамках онкологического консилиума было принято решение о проведении неoadъювантной



Рис. 1. МРТ органов малого таза до начала специализированного лечения от 03.04.2025 г.

Fig. 1. MRI of the pelvic organs before the start of specialized treatment from 03.04.2025

полихимиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин в стандартном дозировании с последующим оперативным вмешательством в объеме радикальной цистэктомии с лимфодиссекцией, вариант радиотерапии был определен трудноосуществимым ввиду анатомических особенностей. С июня по август 2024 года пациентка прошла 4 цикла неoadъювантной полихимиотерапии, что привело к полному ответу на лечение, подтвержденному результатами МРТ (рис. 2) и повторной трансуретральной резекции.

Была запланирована цистэктомия, однако пациентка отказалась от операции по личным убеждениям. После тщательного обсуждения, в ходе которого были рассмотрены все возможные альтернативные методы лечения (включая лучевую терапию, которая была признана нежелательной из-за высокого риска

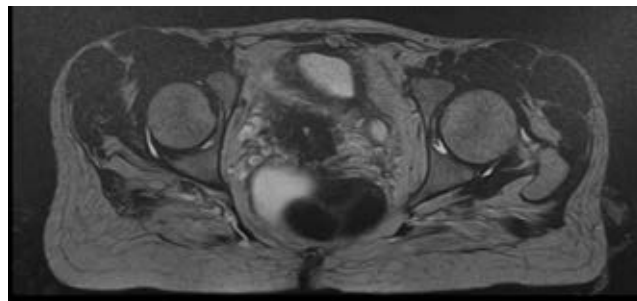


Рис. 2. МРТ органов малого таза после двух циклов неoadъювантной полихимиотерапии от 14.07.2024

Fig. 2. MRI of the pelvic organs after 2 cycles of neoadjuvant polychemotherapy from 14.07.2024

осложнений, связанных с анатомическими особенностями), мультидисциплинарный консилиум с учетом желания пациентки и возможных последствий отказа от операции совместно принял решение о динамическом наблюдении. Программа мониторинга включала: выполнение каждые 3 месяца компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансной томографии малого таза, а также проведение цистоскопии с биопсией и цитологического исследования мочи через 3 месяца.

На контрольном МРТ органов малого таза от 6 декабря 2024 года выявлен местный рецидив опухоли стенки мочевого пузыря — «по левой стенке, в области устья левого мочеточника с распространением кпереди, определяется опухолевый узел, размерами 1,3×1,5×2,2 см изоинтенсивного сигнала по T2-ВИ, с истинным ограничением диффузии и повышенной васкуляризацией на динамических постконтрастных сканах. Образование инвазирует мышечный слой. Прилежащая паравезикальная клетчатка тяжистая — инвазия/последствия TUR» (рис. 3).

После повторного онкологического консилиума было принято решение о проведении радикальной цистэктомии, получено согласие пациентки на проведение предстоящего вмешательства. В январе 2025 года была выполнена радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией. Хирургическое вмешательство сопровождалось значительными техническими

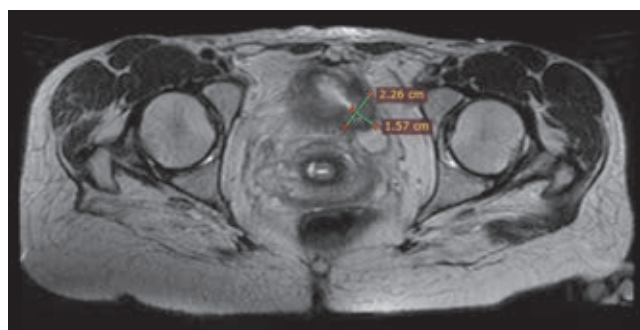


Рис. 3. МРТ органов малого таза с признаками рецидива от 06.12.2024

Fig. 3. MRI of the pelvic organs with signs of recurrence from 06.12.2024

сложностями, связанными с выраженным спаечным процессом в малом тазу (вероятно, как следствие предшествующей илеоцистопластики) и особенностями анатомии реконструированного мочевого пузыря. Последний представлял собой сложную анатомическую структуру — сочетание сохраненного аутохтонного детрузора с кишечным сегментом, сформированную в ходе органосохраняющей реконструкции для коррекции последствий миеломенингоцеле. Эти обстоятельства потребовали особой хирургической деликатности при выделении и идентификации анатомических структур. В ходе вмешательства радикально удалены все сохранившиеся анатомические структуры мочевого пузыря, представленные шейкой и треугольником Льетто, а также выполнена экстирпация матки с шейкой и резекция стенок влагалища (культия влагалища ушита), с проведением стандартной лимфодиссекции (рис. 4).

Для обеспечения оттока мочи был сформирован илеоконduit с использованием кишечного сегмента, входящего в состав ранее

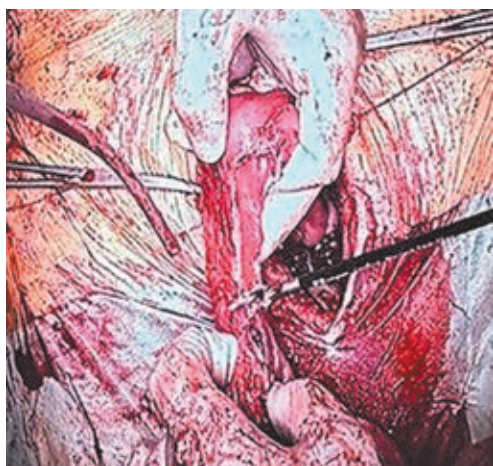


Рис. 4. Удаление части сохраненного мочевого пузыря (интрооперационно)

Fig. 4. Removal of a part of the preserved bladder (intraoperatively)

реконструированного мочевого пузыря. В ходе вмешательства мобилизован участок подвздошной кишки, который ранее был использован для увеличения объема мочевого пузыря. Мочеточники реимплантированы в этот кишечный сегмент, после чего он был выведен на переднюю брюшную стенку в виде стомы. Это решение было принято с учетом анатомических особенностей пациентки и необходимости минимизации риска послеоперационных осложнений.

Гистологическое исследование удаленного материала подтвердило инвазивную уротелиальную карциному мочевого пузыря high grade (pT2N0) солидного строения, с инвазией мышечного слоя, без поражения клетчатки и прилежащих органов малого таза, а также без регионарного метастатического поражения лимфатических узлов.

Учитывая высокий риск отдаленного метастазирования, а также скорый рецидив после химиотерапевтического этапа, пациентке запланирована адъювантная иммунотерапия препаратом ниволумаб сроком до 12 месяцев. Это решение обусловлено агрессивным характером опухоли (инвазивная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности, high grade), наличием инвазии мышечного слоя мочевого пузыря, высоким риском микрометастазирования, а также результатами иммуногистохимического исследования PD-L1 (SP263) — CPS 5%, что еще раз подтверждает потенциальную пользу назначаемой терапии.

Проведение адъювантной терапии особенно важно в данном случае, так как даже после радикального хирургического лечения сохраняется высокая вероятность наличия микрометастатического поражения. Курс ниволумаба продолжительностью до 12 месяцев направлен на минимизацию этого риска и повышение шансов на достижение стойкой ремиссии.

Обсуждение

Рак мочевого пузыря представляет собой сложное и многогранное заболевание, течение и прогноз которого зависят от множества факторов, включая возраст пациента, стадию заболевания, молекулярные характеристики опухоли и индивидуальные особенности организма. Особое внимание следует уделять молодым пациентам, у которых болезнь нередко протекает агрессивно, а также связана с долгосрочными последствиями лечения, влияющими на качество жизни.

На сегодняшний день, радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией остается «золотым стандартом» и наиболее важным фактором, определяющим выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП). Однако в большинстве случаев данная операция является инвалидизирующей и приводит к радикальным изменениям в образе жизни пациента. Так, на основании данных исследований, периоперационные осложнения составляют порядка 60–70%, а смертность — от 4 до 5%.

Именно поэтому тщательный отбор пациентов и подробное обсуждение на предоперационном этапе в рамках совместного процесса принятия решений имеет ключевое значение перед подобным хирургическим вмешательством. Однако молодым пациентам принять решение о выполнении операции еще сложнее, нежели более старшей группе ввиду потенциальных последствий. К сожалению, официальных статистических данных об отказах молодых пациентов от данного варианта операции не существует. При этом существуют общепопуляционные данные. Так, по данным исследования A. Elshabraway и соавт. было установлено, что процент выполнения цистэктомии составил всего 38,18%, при этом задокументированных добровольных отказов от операции было всего 0,28%. Остальные же пациенты (56,71%) переносили либо частичные цистэктомии, либо различные методы локального контроля, за исключением лучевой терапии [18].

Помимо сложностей, связанных с принятием решения о радикальной цистэктомии, существуют и технические аспекты, которые могут повлиять на выбор пациента. Наличие спаечного процесса и реконструированного мочевого пузыря, как в случае данной пациентки, подчеркивает важность тщательной предоперационной подготовки и планирования хирургического вмешательства у пациентов с подобным анамнезом. Обширный спаечный процесс может значительно усложнить проведение операции, увеличить ее продолжительность и потребовать дополнительных мер для минимизации рисков. Так, согласно исследованию D.J. Swank и соавт., наличие спаек увеличивает продолжительность последующей операции и может быть причиной ятрогенного повреждения полового органа в 19% случаев при лапаротомном доступе и 10–25% случаев при лапароскопическом доступе [19].

Кроме того, результаты неоадьювантной химиотерапии могут стать фактором, способ-

ствующим отказу пациента от радикального лечения. Согласно данным исследования Karin Holmsten и соавт., полный патоморфологический ответ (ypT0N0) после предоперационной химиотерапии наблюдается у 46% пациентов, что может формировать ошибочное представление о возможности отказа от запланированного хирургического вмешательства [20].

Таким образом, несмотря на высокий процент полного патоморфологического ответа после неоадьювантной химиотерапии, который может создавать иллюзию возможности отказа от радикального лечения, в клинически сложных случаях, подобных описанному, ключевое значение приобретает минимизация риска рецидива. Одним из эффективных подходов является применение послеоперационной терапии, в частности иммунотерапии. Согласно данным клинического исследования CheckMate 274, использование ниволумаба в адьювантном режиме у пациентов после радикальной цистэктомии позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 20,8 мес по сравнению с 10,8 мес в группе плацебо. Кроме того, ниволумаб демонстрирует значительное улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (HR=0,55; 95% ДИ 0,39–0,79), что подтверждает его эффективность в данной подгруппе пациентов [21].

Хотя эффективное взаимодействие с пациентом остается краеугольным камнем успешного лечения, данный случай подчеркивает сложности, возникающие при необходимости соотнесения медицинских показаний с личными убеждениями пациента, что может ограничивать оптимальные лечебные опции. Многие исследования демонстрируют, что пациенты, которые активно участвуют в обсуждении своего лечения, более высокую приверженность терапии и имеют лучшее качество жизни. Например, согласно данным исследования Levinson и соавт., пациенты, получившие подробное объяснение о своем диагнозе и вариантах лечения, на 30% чаще соблюдали рекомендации врачей и на 20% реже испытывали тревогу и депрессию [22].

С учетом вышеизложенного мультидисциплинарный подход и эффективное взаимодействие с пациентом становятся ключевыми элементами успешного лечения рака мочевого пузыря. Эти компоненты не только способствуют улучшению клинических исходов, но и повышают приверженность пациента к терапии, что в конечном итоге ведет к улучшению прогноза и качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря требует комплексного подхода, сочетающего радикальные методы с инновационными стратегиями, при этом особое внимание должно уделяться балансу между эффективностью, агрессивностью лечения и качеством жизни пациента. Несмотря на высокую эффективность радикальной цистэктомии, значительная частота осложнений и отказов пациентов (особенно молодого возраста) диктует

необходимость разработки персонализированных подходов, включающих современные иммунотерапевтические препараты и совершенствование коммуникативных стратегий для повышения приверженности лечению. Ключевым фактором успеха становится мультидисциплинарное принятие решений, учитывающее как клинические показания, так и индивидуальные особенности пациента, что в конечном итоге позволяет достичь оптимальных терапевтических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F. et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024. Vol. 74, No. 3, Wiley-Blackwell, Apr. 2024. P. 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Siegel R.L. et al. Cancer Statistics, 2023 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023. Vol. 73, No. 1. P. 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. Заболеваемость и смертность. М., 2022.
4. Burger M. et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer // *European Urology*. 2013. Vol. 63, No. 2. P. 234–241, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
5. Antoni S. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends // *European Urology*. Vol. 71, No. 1, Jan. 2017. P. 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>.
6. Knowles M.A., Carolyn D.H. Molecular Biology of Bladder Cancer: New Insights into Pathogenesis and Clinical Diversity // *Nature Reviews Cancer*. Vol. 15, No. 1, Dec. 2014. P. 25–41. <https://doi.org/10.1038/nrc3817>.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Characterization of Urothelial Bladder Carcinoma // *Nature*. Vol. 507, No. 7492, Jan. 2014. P. 315–322, <https://doi.org/10.1038/nature12965>.
8. Wu Xue-Ru. Urothelial Tumorigenesis: A Tale of Divergent Pathways // *Nature Reviews Cancer*. Vol. 5, No. 9, Aug. 2005. P.713–725. <https://doi.org/10.1038/nrc1697>. Accessed 22 Nov. 2019.
9. Jones P.A., Laird P.W. Cancer-Epigenetics Comes of Age // *Nature Genetics*. Vol. 21, No. 2, Feb. 1999. P. 163–167. <https://doi.org/10.1038/5947>.
10. Choi W. et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy // *Cancer Cell*. Vol. 25, No. 2, Feb. 2014. P. 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.009>.
11. Alhubaishy B. et al. Primary Urothelial Bladder Cancer in a Young Patient: A Case Report and Review of the Literature // *Cureus*. 2021. Vol. 13, No. 6. <https://doi.org/10.7759/cureus.15864>. Accessed 19 Mar. 2022.
12. Khan R. et al. Bladder Cancer in a Young Patient: Undiscovered Risk Factors // *Oncology Letters*. Vol. 11, No. 5, Mar. 2016. P. 3202–3204. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4355>. Accessed 23 Jan. 2020.
13. Singh P. et al. Comparative Analysis of Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Urothelial Bladder Cancer between Young and Older Adults — Experience from a Tertiary Care Center // *Indian Journal of Surgical Oncology*. Vol. 15, No. 3, May 2024. P. 563–71. <https://doi.org/10.1007/s13193-024-01950-w>. Accessed 3 Mar. 2025.
14. Rouprêt M. et al. Microsatellite Instability as Predictor of Survival in Patients with Invasive Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma // *Urology*. 2005. Vol. 65, No. 6, Elsevier BV. P. 1233–1237. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2005.01.019>. Accessed 23 Jan. 2024.
15. Nassour A.-J. et al. Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis // *Cancers*. 2023. Vol. 15, No. 2. P. 506. <https://doi.org/10.3390/cancers15020506>.
16. Leoni Ch. et al. Prevalence of Bladder Cancer in Costello Syndrome: New Insights to Drive Clinical Decision-Making // *Clinical Genetics*. Vol. 101, No. 4, 17 Feb. 2022. P. 454–458. <https://doi.org/10.1111/cge.14111>. Accessed 24 Mar. 2025.
17. Andreou A. et al. Early-Onset Low-Grade Papillary Carcinoma of the Bladder Associated with Apert Syndrome and a Germline FGFR2 Mutation (Pro253Arg) // *American Journal of Medical Genetics*. Part A. 2026. Vol. 140, No. 20. P. 2245–2247. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16969861/. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31430>. Accessed 10 Mar. 2022.

18. Elshabrawy A. et al. Correlates of Refusal of Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer // *Urologic Oncology Seminars and Original Investigations*. 2021. Vol. 39, No. 4, 9 Jan. P. 236.e9–236.e20. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.023>. Accessed 24 Mar. 2025.
19. Vrijland W.W. et al. Abdominal Adhesions: Intestinal Obstruction, Pain, and Infertility. 2003. Vol. 17, No. 7, 14. P. 1017–1022. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-9208-9>. Accessed 4 June 2023.
20. Holmsten K. et al. Implications for Efficacy and Safety of Total Dose and Dose-Intensity of Neoadjuvant Gemcitabine-Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Three-Week versus Four-Week Regimen // *Bladder Cancer*. 2021. Vol. 8, No. 1, 24 Dec. P. 71–80. <https://doi.org/10.3233/blc-211556>. Accessed 27 Dec. 2024.
21. Bajorin D.F. et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma // *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384, No. 22, 3. P. 2102–2114, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.
22. Levinson W. Physician-Patient Communication: the Relationship with Malpractice Claims among Primary Care Physicians and Surgeons // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997. Vol. 277, No. 7, 19 Feb. P. 553. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540310051034>.

Вклад авторов:

А. Д. Мурских: написание текста статьи; анализ данных литературы.

Е. М. Анохина: обоснование концепции статьи; критический пересмотр текста статьи; формулировка выводов.

К. Е. Чернов: редактирование текста статьи; анализ данных литературы; предоставление и оформление рентгенологических сканов и сканов компьютерной томографии; оценка динамики заболевания.

Р. О. Грушевский: редактирование текста статьи.

С. В. Попов: научное консультирование, редактирование статьи, научное руководство.

Author's contributions:

A. D. Murskikh: writing the article; literature data analysis.

E. M. Anokhina: substantiation of the article's concept; article's text critical revision; conclusions formulation.

K. E. Chernov: article's text editing; literature data analysis; x-rays and computer tomography scans provisions and decoration; disease's dynamic assessment.

R. O. Hrushevsky: article's text editing.

S. V. Popov: scientific consulting; article's editing; scientific guidance.

ORCID авторов / ORCID of authors

А. Д. Мурских / A. D. Murskikh

<https://orcid.org/0009-0006-1825-6196>

Е. М. Анохина / E. M. Anokhina

<https://orcid.org/0000-0002-9787-2117>

К. Е. Чернов / K. E. Chernov

<https://orcid.org/0000-0001-9150-1473>

Р. О. Грушевский / R. O. Hrushevsky

<https://orcid.org/0009-0006-9032-7729>

С. В. Попов / S. V. Popov

<https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

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 / Received to the editor: 29.12.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 14.01.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 17.01.2025 г.

УДК 616-006.3.04

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-35-43>

РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ АНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И. А. Герк

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

Контакты: Герк Иван Александрович, e-mail: dr.ivangerk@gmail.com

Аннотация

Радиоиндуцированная ангиосаркома (РИАС) молочной железы — редкое, но агрессивное осложнение лучевой терапии, которое развивается у пациенток после лечения рака молочной железы. Данное заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным поздней диагностикой, быстрым прогрессированием и ограниченной эффективностью существующих терапевтических подходов. Цель данной работы — систематизация современных данных по диагностике и лечению РИАС на основе обзора литературы и анализа клинического случая пациентки, у которой заболевание развилось через несколько лет после лечения рака молочной железы. Несмотря на проведенное радикальное иссечение, заболевание сопровождалось быстрыми рецидивами и резистентностью к терапии, что подчеркивает сложность ведения таких пациентов. Представленный случай демонстрирует необходимость индивидуального подхода и дальнейших исследований для оптимизации лечебных стратегий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ангиосаркома молочной железы, радиоиндуцированная ангиосаркома, вторичное злокачественное новообразование

Для цитирования: Герк И.А. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы. Клинический случай и обзор литературы // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-35-43>.

RADIATION-INDUCED BREAST ANGIOSARCOMA. CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Ivan A. Gerk

St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia

Contacts: Gerk Ivan Aleksandrovich, e-mail: dr.ivangerk@gmail.com

Annotation

Radiotherapy-induced angiosarcoma (RIAS) of the breast is a rare but aggressive complication of radiation therapy that develops in patients following breast cancer treatment. This malignancy is characterized by a poor prognosis due to delayed diagnosis, rapid tumor progression, and the limited effectiveness of current treatment modalities. The aim of this study is to review modern approaches in the diagnosis and management of RIAS and to present a clinical case of a patient who developed RIAS several years following breast cancer treatment. Despite radical surgical resection, this case demonstrated rapid recurrence and resistance to therapy, highlighting the challenges in management. The presented case emphasizes the need for an individualized approach and further research to optimize treatment strategies.

KEYWORDS: breast angiosarcoma, radiation-induced angiosarcoma, secondary cancer

For citation: Gerk I.A. Radiation-induced breast angiosarcoma. Clinical case and literature review // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-35-43>.

Радиоиндуцированная ангиосаркома (РИАС) молочной железы представляет собой подтип ангиосарком, возникающий в результате воздействия лучевой терапии при лечении рака молочной железы. При

этом, как и все ангиосаркомы, РИАС характеризуется злокачественным сосудистым происхождением и наличием клеток, морфологически напоминающих клетки эндотелия, однако ее этиология, клинические особенно-

сти и молекулярный профиль обладают рядом отличительных черт [1]. Особенностью РИАС является ее связь с предшествующей радиотерапией. В отличие от первичных (*de novo*) ангиосарком, которые возникают спонтанно, и лимфедема-ассоциированных ангиосарком, РИАС развивается на фоне воздействия ионизирующего излучения. Это приводит к характерным генетическим изменениям, таким как амплификация гена *MYC*, которая часто выявляется в опухолях, возникающих после лучевой терапии, и служит важным биомаркером в диагностике [2].

Эпидемиологически РИАС встречается достаточно редко, составляя примерно 0,05–0,09% всех злокачественных новообразований молочной железы и развивается менее чем у 1% пациенток, получивших лучевую терапию [3]. При этом риск ее развития постепенно возрастает с течением времени после облучения: риск формирования РИАС может составлять 0,05% через 10 лет и достигать 0,5% через 30 лет после лучевой терапии. Медиана времени до развития РИАС после облучения составляет 6–11 лет, однако описаны и случаи развития опухоли через 3 года. Кроме того, пациенты с РИАС, как правило, старше — медианный возраст выявления заболевания находится в диапазоне 66–75 лет, что также отличает ее от некоторых первичных ангиосарком, встречающихся у более молодых пациентов [4]. Ожидается, что заболеваемость РИАС будет возрастать, что связано с большим распространением органосохраняющих вмешательств при раке молочной железы, и как следствие, более широким применением адъювантной лучевой терапии.

Низкая распространенность РИАС приводит к ограниченному количеству данных в рандомизированных клинических исследованиях, что затрудняет формирование стандартизированных протоколов лечения. Большинство рекомендаций основаны на ретроспективных анализах, подгрупповых исследованиях и описаниях клинических случаев либо экстраполяции данных из исследований сарком мягких тканей других локализаций.

Анализ базы данных SEER, охватывающий более 500 000 пациенток с раком молочной железы, показал, что к факторам риска развития вторичной ангиосаркомы относятся: принадлежность к европеоидной расе, инвазивный характер первичной опухоли, увеличение количества удаленных лимфатических

узлов при операции, левосторонняя локализация рака и более старший возраст на момент постановки диагноза первичного рака молочной железы. Степень злокачественности первичной опухоли, статус лимфатических узлов и проведение химиотерапии не увеличивали риск развития ангиосаркомы [5]. Анализ Нидерландского канцер-регистра, включавший 300 000 пациенток, показал, что только у 209 из них (0,1%) развилась РИАС [6]. В этом исследовании более старший возраст на момент постановки диагноза и органосохраняющее лечение были связаны с повышенным риском развития РИАС. В обоих исследованиях пациентки, перенесшие мастэктомию, имели более низкий риск развития РИАС, поскольку им реже проводили лучевую терапию.

Клинические проявления РИАС разнообразны и могут включать появление безболезненного узла или уплотнения в области ранее облученной молочной железы, изменение цвета кожи, появление синюшных или красноватых пятен, язв, бляшек [7]. Характерной является мультицентричность изменений, что наблюдается примерно в трети случаев. Из-за неспецифичности симптомов и их схожести с другими доброкачественными и злокачественными поражениями молочной железы диагностика РИАС на ранних стадиях представляет значительные трудности.

Диагностика РИАС основывается на комплексном подходе, включающем физикальное обследование, методы визуализации и морфологическую верификацию. Маммография и ультразвуковое исследование могут выявить подозрительные изменения, однако магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает большей чувствительностью в выявлении опухолевых очагов [8]. Компьютерная томография (КТ) хотя и обладает немного меньшей чувствительностью в определении первичных очагов РИАС, чем МРТ (84% против 92%), также может применяться как метод визуализации. Её преимуществом является большая чувствительность в обнаружении отдаленных метастазов. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов биопсии с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (к типичным маркерам относятся CD31, CD34, ERG, *MYC*), что позволяет определить степень злокачественности и морфологические особенности опухоли. В подавляющем большинстве РИАС представляют собой низ-

кодифференцированные опухоли (high-grade). Предпочтительным методом забора ткани на исследование являются хирургическая биопсия (инцизионная/экцизионная) или панч-биопсия, которые обладают гораздо большей чувствительностью, чем трепан-биопсия или тонкоигольная аспирация [8].

Тактика лечения пациенток с РИАС должна быть определена мультидисциплинарным консилиумом, что приводит к лучшим исходам, поскольку позволяет выбрать оптимальную стратегию терапии [9]. Методы лечения РИАС включают в себя хирургический, лучевую терапию, системную терапию.

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения радиоиндуцированной ангиосаркомы (РИАС), особенно при локализованных формах заболевания [10]. Основная цель операции — достижение радикальной резекции опухоли с отрицательными гистологическими краями (R0), что является ключевым фактором для снижения риска рецидива и улучшения прогноза. Некоторые авторы рекомендуют резекцию всей облученной зоны для достижения лучших результатов лечения [11], что подтверждается, например данными Li и соавт. Они представили опыт лечения 76 пациенток с РИАС, половине из которых выполняли расширенную резекцию, с удалением всех облученных тканей молочной железы, а контрольной группе выполнялся стандартный объем операции. В группе с более агрессивным вмешательством был ниже риск местных и отдаленных рецидивов (23% против 76%, $p < 0,01$), а также лучше 5-летняя выживаемость (86% против 46%, $p < 0,01$). При этом в группе с консервативной резекцией пациенты даже с отрицательными краями имели менее благоприятные показатели выживаемости, чем те, кто прошел радикальную резекцию [12]. Как и другие ангиосаркомы, РИАС редко метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Помимо этого, многим больным выполняется аксиллярная лимфаденэктомия во время лечения рака молочной железы, в связи с чем хирургическое удаление лимфоузлов не приводит к улучшению исходов и не рекомендуется [13].

Поскольку пациентам с РИАС ранее уже проводилась лучевая терапия, повторное облучение рутинно не входит в стандарты оказания помощи этой группе больных. Тем не менее с учетом высокого риска местных рецидивов после хирургического лечения

существуют сообщения об успешном применении ре-иррадиации в режиме гипофракционирования, которую проводили в неоадьювантных или адьювантных условиях [14].

Даже с учетом агрессивной тактики локального лечения отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Частота местных рецидивов составляет 42–51%, а метастазирование наблюдается у 25% больных [5]. При этом медиана времени до рецидива составляет всего 8–12 месяцев после иссечения. В этой связи актуальным является изучение различных режимов периперационной химиотерапии.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) может быть оптимальным методом при лечении крупных погранично-резектабельных или нерезектабельных опухолей. Её проведение способствует существенному уменьшению объема опухоли, что, в свою очередь, повышает возможность проведения радикальной хирургической резекции. Однако данные, представленные в литературе на этот счет, очень скудные. Так, например, в одном небольшом исследовании, в которое было включено 5 пациенток с РИАС, у 4 отмечался регресс опухоли на фоне НАХТ, у 2 из которых был полный патологический ответ [15].

В другом наблюдении из 7 изначально нерезектабельных пациенток, троим после проведения НАХТ удалось выполнить операцию [16]. В исследовании II фазы ANGIOTAX, где изучался еженедельный паклитаксел в лечении нерезектабельной или метастатической ангиосаркомы, у 5 пациентов отмечался частичный ответ, трое из которых имели местно-распространенный процесс. С учетом выраженного ответа на терапию им удалось выполнить иссечение опухоли — у двоих был отмечен полный патоморфологический ответ [17]. В свете новых данных о чувствительности ангиосаркомы к иммунотерапии онкологи Стэнфордского университета описали случай полного патоморфологического регресса у пациентки с изначально нерезектабельной РИАС после 6 циклов неоадьювантной терапии по схеме паклитаксел+ниволумаб [18].

В контексте высокого риска локального рецидива и отдаленного метастазирования особый интерес представляет использование адьювантной химиотерапии (АХТ) как метода, направленного на улучшение прогноза пациентов. В настоящее время отсутствуют исследования, специально направленные на оценку

пользы АХТ при саркомах молочной железы. Одно ретроспективное исследование свидетельствует о повышении безрецидивной выживаемости и тенденции к улучшению общей выживаемости больных, получавших адъювантную химиотерапию [19], а другое — о повышении локального контроля [20]. В то же время ряд исследований не демонстрирует значимой пользы данного метода [21]. В исследовании базы данных европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) с участием 86 пациентов с ангиосаркомой (только 20 из них были с РИАС) медиана ОВ при применении (нео)адъювантной химиотерапии составила 4,9 года, при этом 57,9% пациентов оставались живы через 4 года [22]. Ограничением данного анализа является ретроспективный характер, малый объем выборки и отсутствие группы контроля. Таким образом, на основании имеющихся данных сделать однозначный вывод о пользе адъювантной химиотерапии затруднительно.

Важное место в лечении местных рецидивов занимает повторное хирургическое вмешательство, так как при выполнении R0 резекции возможно потенциальное излечение. Вероятность полной циторедукции значительно выше, если размер опухоли менее 5 см. Об этом говорит анализ лечения 44 пациентов с местно-рецидивирующей ангиосаркомой (14 из которых имели опухоль молочной железы) [23] в центре MD Anderson с 1993 по 2008 год. Тридцати двум удалось провести операцию по поводу рецидива болезни. При медиане наблюдения 36 месяцев у 9 больных был зарегистрирован локальный рецидив и у 14 отдаленное метастазирование, при этом системное распространение чаще встречалось у пациентов, не получавших хирургического лечения или у которых резекция была неполной (71% против 13% у пациентов, перенесших полную макроскопическую резекцию). При многофакторном анализе размер опухоли более 5 см оказался единственным фактором неблагоприятного исхода.

К сожалению, большинство пациенток с метастатической РИАС не являются кандидатами для операции и им может быть предложена только паллиативная системная терапия. Современные подходы при этом основаны на экстраполяции данных для лечения других типов ангиосарком, так как с учетом редкости нозологии проведение рандомизированных исследований в этой подгруппе в настоящий момент невозможно, а суще-

ствующие доказательства основаны исключительно на отдельных клинических случаях или сериях кейсов.

В качестве первой линии лечения применяют чаще всего препараты из группы таксанов (паклитаксел, доцетаксел) или антрациклины (доксорубицин, пегилированная форма доксорубицина, эпирубицин). Данные о чувствительности ангиосарком к антрациклинам основаны на объединенном анализе 11 исследований, в которые было включено 108 пациентов с этим типом опухоли [24]. В результате частота объективных ответов составила 25%, а медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) достигли 5 и 10 месяцев соответственно, что сопоставимо с исходами при других гистологических подтипах сарком мягких тканей. По сравнению с монотерапией антрациклинами комбинация доксорубицина и ифосфамида ассоциировалась с улучшением ВБП (HR 0,53; 95% ДИ 0,33–0,86; $p=0,010$) и ОВ (HR 0,53; 95% ДИ 0,32–0,90; $p=0,018$). К сожалению, в данном исследовании только у 4 пациентов отмечалась локализация опухоли в молочной железе, при этом речь идет о первичной ангиосаркоме, а не радиоиндуцированной. С другой стороны, ангиосаркома считается одним из типов сарком мягких тканей, который обладает высокой чувствительностью к таксанам, хотя их и не сравнивали напрямую с антрациклинами. Ежедневный паклитаксел оценивался в исследовании II фазы ANGIOTAX [17] на популяции 30 пациентов, 10 из которых имели РИАС. Медианы ВБП и ОВ составили 4 и 8 мес соответственно, а частота объективных ответов была 18%. При этом, как упоминалось выше, трое пациентов в результате регресса опухоли перешли в категорию резектабельных и были пролечены хирургически. В национальном онкологическом институте Милана изучили монотерапию гемцитабином в качестве первой линии лечения ангиосарком. В исследование было включено 25 больных, в том числе 8 с РИАС.

Частота объективных ответов во всей когорте составила 68%, а среди РИАС у 75% (6/8), медиана ВБП — 7 месяцев, а ОВ — 17.

Во второй и последующих линиях лечения обычно используют препарат из ранее не назначавшихся. То есть после таксанов применяют антрациклины и наоборот, также может быть назначен гемцитабин или его комбинация с доцетакселом. Еще один препарат, который демонстрирует активность

в качестве терапии поздних линий у пациентов с ангиосаркомой — тирозинкиназный ингибитор пазопаниб. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (PALETTE) у пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей, ранее получавших химиотерапию (в том числе антрациклины), пазопаниб улучшил выживаемость без прогрессирования относительно плацебо (4,6 мес против 1,6) [25]. Хотя в это исследование, вероятно, включались пациенты с ангиосаркомой, их точное количество не указано. Другие антиангиогенные препараты, такие как регорафениб, сорафениб и бевацизумаб, также продемонстрировали активность в лечении ангиосарком [26–28].

Особый интерес представляет изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении РИАС. В серии случаев из 7 пациентов лечение пембролизумабом и другими иммуноонкологическими препаратами показало частоту ответа 71% (в том числе 1 пациентка с РИАС) [29]. В исследовании II фазы комбинированная терапия ниволумаб+ипилимумаб показала эффективность в 25% случаев (4/16), однако также в 25% случаев вызывала развитие нежелательных явлений 3–4 степени [30]. Одним из направлений является сочетание таргетной и иммунотерапии: в исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации кабозантиниб+ниволумаб в лечении ангиосаркомы, у пациентов ранее леченых таксанами. Частота объективных ответов при применении данной терапии составила 62%, а медианы ВБП и ОВ 9,6 и 20,5 мес соответственно [31]. При этом в этом же исследовании не удалось продемонстрировать влияния ниволумаба на выживаемость при добавлении его к паклитакселу в 1-й линии — медиана ОВ составила 18 месяцев в экспериментальной группе и 23 в контрольной.

Несмотря на все возможности современного лечения, общий прогноз РИАС остается неудовлетворительным. Показатели 5-летней выживаемости варьируют от 30 до 65%, а медиана ОВ от 23 до 203 месяцев по данным различных исследований [5]. С учетом данного факта, а также редкости и ограниченного опыта лечения РИАС в мире и нашей стране, представляется целесообразным описать данный клинический случай.

Описание клинического случая

Пациентка, женщина 1951 года рождения (на момент постановки диагноза 66 лет).

В 2017 г. получала лечение по поводу рака правой молочной железы pT1bN0M0, G1, ER/PR-позитивный, HER2-отрицательный, Ki-67 — 16%. В апреле 2017 года ей была выполнена секторальная резекция правой молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией, с последующей 3D-конформной лучевой терапией (СОД=51 Гр) и 5-летним курсом гормональной терапии тамоксифеном.

В январе 2021 г., спустя 3,5 года после лучевой терапии, на передней грудной стенке появились образования, биопсия которых выявила ангиосаркому высокой степени злокачественности (Ki-67 95%). С учетом локального характера процесса (cT1N0M0) в марте 2021 г. пациентке была выполнена операция — широкое иссечение опухоли кожи, Т-инверсивная редукция левой молочной железы, реконструкция экспандером и местными тканями. По данным гистологического заключения было обнаружено: опухолевые структуры распространяются от сосочковой дермы до жировой ткани молочной железы, гемангиосаркома high-grade, максимальными размерами 5 см. Однако уже спустя один месяц на передней грудной стенке было отмечено появление новых внутрикожных метастазов — процидив опухоли. Пациентке с мая по октябрь 2021 г. проведена химиотерапия по схеме паклитаксел+карбоплатин и после 6 циклов был отмечен полный клинический регресс. Лечение сопровождалось нежелательными явлениями в виде гематологической токсичности — нейтропении 4 ст., тромбоцитопении 2 ст. Несмотря на выраженный ответ, уже в ноябре 2021 г. было отмечено появление одиночного метастаза в мягких тканях передней грудной стенки. В декабре 2021 г. этот очаг был иссечен хирургически. Тем не менее спустя месяц стали появляться новые внутрикожные очаги в той же области — множественные, в связи с чем была начата химиотерапия второй линии по схеме гемцитабин+бевацизумаб.

С февраля по октябрь 2022 г. проведено 10 циклов с максимальным эффектом частичный регресс. В декабре 2022 г. был отмечен рост очагов на коже грудной стенки. Проводилась терапия 3-й линии препаратом пазопаниб с февраля 2023 по август 2023 г. с эффектом частичный регресс — клинически отмечалось побледнение образований кожи. На фоне терапии отмечено появление уплотнения в левой молочной железе. По данным маммографии — образование размерами 22 мм.

Биопсия образования показала, что это метастаз ангиосаркомы, а не метакронный рак молочной железы. В августе 2023 г. также увеличение количества очагов в мягких тканях, внутрикожных метастазов, появление увеличенных аксиллярных лимфатических узлов справа. С учетом прогрессирования в сентябре в качестве четвертой линии терапии

2024 г. по настоящее время проведено 5 циклов химиотерапии доксорубицином. После 3-го цикла было отмечено уменьшение размеров таргетных очагов на 47% по данным КТ (рис. 1, 2), зарегистрирован частичный регресс. Визуально также отмечалось уменьшение размеров очагов и степени гиперемии кожных покровов в сравнении с таковым

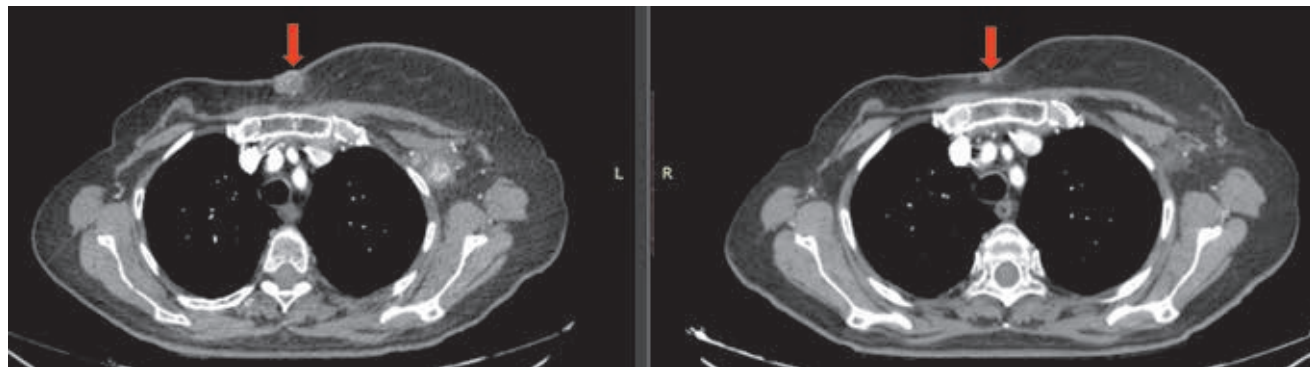


Рис. 1. Уменьшение размеров метастаза в коже передней грудной стенки
Fig. 1. Reduction in the size of the metastasis in the skin of the anterior chest wall

повторно была назначена химиотерапия по схеме ТС, с учетом полного регресса в первой линии. На фоне четырех циклов, проведенных по декабрь 2023 г., снова был отмечен полный клинический регресс, но уже спустя два месяца, в феврале 2024 г. появились новые высыпания на коже. Был осуществлен переход на пятую линию терапии — препарат сунитиниб. Клинически отмечалась положительная динамика, однако через 4 мес терапии

до начала данной линии лечения (рис. 3). К сожалению, на фоне лечения отмечалась выраженная гематологическая токсичность.

С учетом проведенных линий лечения у пациентки отмечалась анемия средней степени тяжести, что только усугубилось после терапии доксорубицином. После 1-го цикла отмечалась фебрильная нейтропения, после 5-го цикла — анемия тяжелой степени тяжести, потребовавшая гемотранфузии. В настоя-

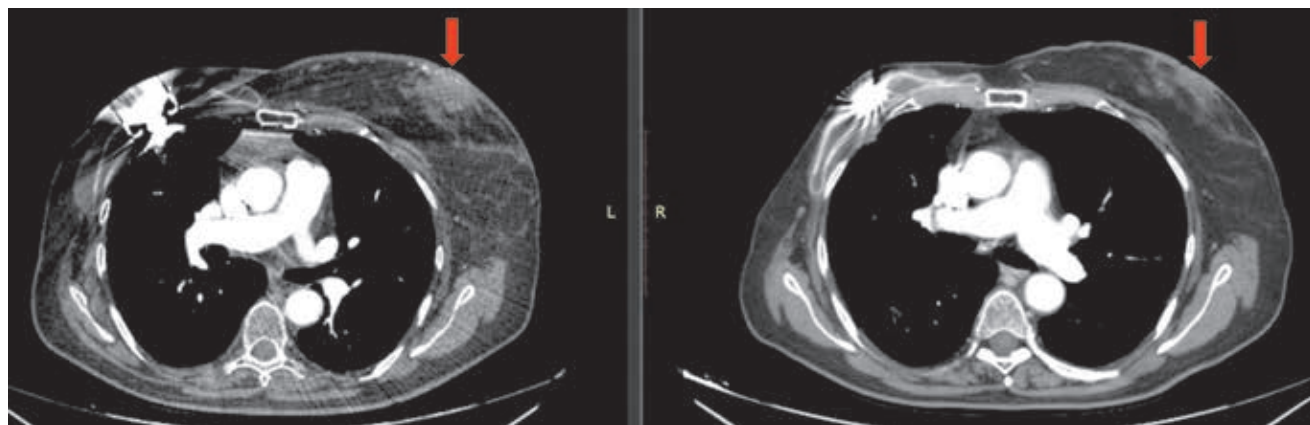


Рис. 2. Уменьшение размеров метастаза в ретроальвеолярной зоне левой молочной железы
Fig. 2. Reduction in the size of the metastasis in the retroalveolar zone of the left mammary gland

произошло очередное прогрессирование процесса. В качестве шестой линии лечения было принято решение о назначении химиотерапии доксорубицином, поскольку данный режим ранее не применялся, а у пациентки была сохранная кардиальная функция и общее состояние соответствовало ECOG1. С августа

этого момента лечение приостановлено в связи с развившимся инфекционным осложнением со стороны экспандера молочной железы, потребовавшим хирургическое вмешательство. Уже в настоящий момент, с учетом сохранного общего состояния, необходима разработка стратегии дальнейшего лечения.



Рис. 3. Уменьшение размеров изменений на коже передней грудной стенки
Fig. 3. Reduction in the size of changes in the skin of the anterior chest wall

Обсуждение

Представленный случай иллюстрирует агрессивное течение РИАС с ранними рецидивами и ограниченной эффективностью стандартной терапии. Портрет пациентки отражает литературные данные — пожилой возраст, европеоидная раса, органосохраняющее лечение по поводу рака молочной железы. Однако время до развития вторичного образования составило 3,5 года, что меньше, чем медиана времени до развития РИАС после лучевой терапии, описанная в литературе, хотя и встречается в некоторых клинических случаях.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения, но, даже несмотря на радикальное лечение, локальный контроль достигается лишь у 20–30% пациентов. Рецидивы спустя месяц после операции, описанные в данном клиническом случае, как раз отражают эту сторону биологии РИАС. С точки зрения чувствительности опухоли к системной терапии был отмечен выраженный регресс на фоне терапии паклитаксел+карбоплатин, который развился даже при повторном назначении схемы, довольно длительный ответ на гемцитабине с бевацизумабом, контроль опухоли на фоне пазопаниба и сунитиниба, уменьшение опухоли на доксорубине даже в шестой линии системного лечения. К сожалению, несмотря на глубину ответа, в конечном итоге развивалась резистентность к лечению и происходил рост опухоли, что вынуждало переходить на следующую линию лечения. Из неиспользованных потенциальных опций лечения остаются пегилированный доксорубин, антиангиогенные препараты, такие как регорафениб, иммуноонкологические препараты или их комбинация с тирозинкиназными ингибиторами (кабозантиниб+ниволумаб), либо возврат к уже использованным схемам лечения.

В любом случае определенных стандартов лечения РИАС на сегодняшний день не существует и действовать в соответствии с клиническими рекомендациями не получится, а решение должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом состояния пациентки.

Заключение

Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы представляет собой редкое и агрессивное осложнение лучевой терапии, характеризующееся неблагоприятным прогнозом из-за поздней диагностики, быстрого прогрессирования и ограниченной эффективности существующих методов лечения. Представленный клинический случай демонстрирует сложности в управлении данным заболеванием, включая ранние рецидивы и развитие резистентности к терапии.

Основным методом лечения РИАС остается хирургическое вмешательство, направленное на достижение отрицательных краев резекции (R0). Однако даже после радикальных операций риск местных рецидивов остается высоким. Роль адъювантной и неoadъювантной химиотерапии, а также повторной лучевой терапии, требует дальнейшего изучения, учитывая ограниченные данные и отсутствие стандартизированных протоколов лечения.

Системная терапия, включающая использование таксанов, антрациклинов, гемцитабина и таргетных препаратов, может быть эффективной в управлении заболеванием, однако развитие резистентности ограничивает ее долгосрочную эффективность. Перспективными направлениями являются исследования в области иммунотерапии и комбинации таргетных препаратов с иммунными ингибиторами

контрольных точек, что может улучшить результаты лечения в будущем.

Данный случай подчеркивает необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с РИАС и важность мультидисциплинарного обсуждения для оптимизации

лечебной стратегии. Требуются дальнейшие исследования для разработки эффективных методов ранней диагностики и новых терапевтических подходов, направленных на улучшение прогноза у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours // *WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Lyon, France: IARC Press, 2020.
2. Guo T., Zhang L., Chang N.E. et al. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions // *Genes Chromosomes Cancer*. 2011. Vol. 50, No. 1. P. 25–33. <https://doi.org/10.1002/gcc.20827>.
3. Verdin V., Mattart L., Cusumano P.G. et al. Angiosarcoma associated with radiation therapy after treatment of breast cancer: Retrospective study on ten years // *Cancer Radiother.* 2021. Vol. 25, No. 2. P. 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.05.020>.
4. Friedrich A.K.U., Reisenbichler E.S., Heller D.R. et al. Characteristics and long-term risk of breast angiosarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 28. P. 5112–5118. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09689-2>.
5. Jackson K.M., Grumley J.G. Radiation-induced breast angiosarcoma: Updates on a rare disease // *Curr. Breast Cancer Rep.* 2024. Vol. 16, No. 2. P. 177–184. <https://doi.org/10.1007/s12609-024-00542-5>.
6. Rombouts A.J., Huising J., Hugten et al. Assessment of radiotherapy-associated angiosarcoma after breast cancer treatment in a Dutch population-based study // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, No. 2. P. 267–269. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6643>.
7. Conti M., Morciano F., Rossati et al. Angiosarcoma of the breast: overview of current data and multimodal imaging findings // *J. Imaging*. 2023. Vol. 9, No. 5. P. 94. <https://doi.org/10.3390/jimaging9050094>.
8. Salminen S.H., Sampo M.M., Böhling T.O. et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: analysis of diagnostic tools in a registry-based population // *Acta Radiol.* 2022. Vol. 63, No. 1. P. 22–27. <https://doi.org/10.1177/0284185120980142>.
9. Guram S., Covelli A.M., O'Neill A.C. et al. Multidisciplinary intervention in radiation-associated angiosarcoma of the breast: patterns of recurrence and response to treatment // *Ann. Surg. Oncol.* 2022. Vol. 29, No. 1. P. 522–532. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10477-1>.
10. Gutkin P.M., Ganjoo K.N., Lohman M. et al. Angiosarcoma of the breast: management and outcomes // *Am. J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 43, No. 11. P. 820–825. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000753>.
11. Salminen S.H., Wiklund T., Sampo M.M. et al. Treatment and prognosis of radiation-associated breast angiosarcoma in a nationwide population // *Ann. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 27. P. 1002–1010. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08085-1>.
12. Li G.Z., Fairweather M., Wang J. et al. Cutaneous radiation-associated breast angiosarcoma: radicality of surgery impacts survival // *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265, No. 4. P. 814–820. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001753>.
13. Gullett N.P., Delman K., Folpe A.L. et al. National surgical patterns of care: regional lymphadenectomy of breast sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 30, No. 5. P. 461–465. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31804b40f4>.
14. Palta M., Morris C.G., Grobmyer S.R. et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy // *Cancer*. 2010. Vol. 116, No. 8. P. 1872–1878. <https://doi.org/10.1002/cncr.24995>.
15. Kronenfeld J.P., Crystal J.S., Ryon E.L. et al. Clinical outcomes for primary and radiation-associated angiosarcoma of the breast with multimodal treatment: long-term survival is achievable // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 15. P. 3814. <https://doi.org/10.3390/cancers13153814>.
16. Cohen-Hallaleh R.B., Smith H.G., Smith R.C. et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series // *Clin. Sarcoma Res.* 2017. Vol. 7. P. 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13569-017-0081-7>.
17. Penel N., Bui B.N., Bay J.O. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, No. 32. P. 5269–5274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3146>.
18. Ju T., Foster D., Titan A. et al. Skin angiography-assisted mastectomy in secondary breast angiosarcoma: complete clinical response after neoadjuvant immunotherapy // *Breast J.* 2021. Vol. 27, No. 9. P. 723–725. <https://doi.org/10.1111/tbj.14270>.
19. Anderson E. Sarcoma of the breast: implication for extent of therapy // *Surgery*. 1994. Vol. 116. P. 505–509.
20. Torres K.E., Ravi V., Kin K. et al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. P. 1267–1274.

- <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2755-y>.
21. Lagrange J.L., Ramaioli A., Chateau M.C. et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases // *Radiology*. 2000. Vol. 216, No. 1. P. 197–205. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00jl02197>.
 22. Constantinidou A., Sauve N., Stacchiotti S. et al. Evaluation of the use and efficacy of (neo)adjuvant chemotherapy in angiosarcoma: a multicentre study // *ESMO Open*. 2020. Vol. 5, No. 4. e000787. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000787>.
 23. Lahat G., Dhuka A.R., Lahat S. et al. Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16, No. 9. P. 2502–2509. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0569-3>.
 24. Young R.J., Natukunda A., Litière S. et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials // *Eur. J. Cancer*. 2014. Vol. 50, No. 18. P. 3178–3186. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.004>.
 25. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379, No. 9829. P. 1879–1886. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5).
 26. Agulnik M., Schulte B., Robinson S. et al. An open-label single-arm phase II study of regorafenib for the treatment of angiosarcoma // *Eur. J. Cancer*. 2021. Vol. 154. P. 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.027>.
 27. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, No. 9. P. 3133–3140. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4495>.
 28. Agulnik M., Yarber J.L., Okuno S.H. et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, No. 1. P. 257–263. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds237>.
 29. Florou V., Rosenberg A.E., Wiedner E. et al. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution // *J. Immunother Cancer*. 2019. Vol. 7, No. 1. P. 213. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0689-7>.
 30. Wagner M.J., Othus M., Patel S.P. et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) // *J. Immunother Cancer*. 2021. Vol. 9, No. 8. P. e002990. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002990>.
 31. Grilley-Olson J.E., Allred J.B., Schuetze S. et al. A multicenter phase II study of cabozantinib + nivolumab for patients with advanced angiosarcoma previously treated with a taxane (Alliance A091902) // *J. Clin. Oncol.* 2023. Vol. 41, Suppl. 16. P. 11503. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.11503.

ORCID автора / ORCID of author**И. А. Гепк / I. A. Gerk**<https://orcid.org/0009-0007-6393-7561>**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 / Received to the editor: 05.11.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 20.11.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 04.12.2024 г.



ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

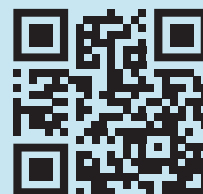
Основана в г. Ленинграде в 1955 году

Преимущества вступления в научное общество для специалистов-онкологов:

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

Контакты

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



oncoscience.ru

УДК 618.19-006.6-085

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-45-51>

СЛУЧАЙ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6 ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ СПБ ГБУЗ «ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»

¹Е.А. Чистякова, ^{1,2}М.И. Глузман, ¹А.Э. Алборов, ¹В.А. Оганесян, ^{1,2}Р.В. Орлова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, 2-я Берёзовая аллея, д. 3/5

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

Контакты: Чистякова Елена Александровна, e-mail: kegcumvino@yandex.ru

Аннотация

Исследования препаратов из группы ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) в качестве терапии первой линии на сегодняшний день не ограничиваются группой больных метастатическим люминальным Her2-негативным (ER+/HER2-) раком молочной железы (РМЖ). Ряд доклинических и клинических исследований продемонстрировал потенциал CDK4/6-ингибиторов в лечении HER2-позитивного РМЖ с положительной экспрессией гормональных рецепторов («трижды-позитивный» подтип). Однако в этих исследованиях ингибиторы CDK4/6 применялись вместе с моноклональными антителами (трастузумаб, пертузумаб).

В данной статье представлен случай применения комбинации ингибитора ароматазы и CDK4/6-ингибитора без использования химиотерапии и препаратов из группы моноклональных антител (МКА) в качестве первой линии лечения метастатического Her2-позитивного РМЖ в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Her2-позитивный, метастатический рак молочной железы, моноклональные антитела, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы ароматазы

Для цитирования: Чистякова Е.А., Глузман М.И., Алборов А.Э., Оганесян В.А., Орлова Р.В. Случай назначения ингибиторов CDK4/6 при метастатическом Her2-позитивном раке молочной железы в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 45–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-45-51>.

EXPERIENCE OF PRESCRIBING CDK4/6 INHIBITORS FOR METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN THE ST. PETERSBURG STATE BUDGETARY HEALTHCARE INSTITUTION CITY CLINICAL ONCOLOGY DISPENSARY

¹Elena A. Chistyakova, ^{1,2}Mark I. Gluzman, ¹Aleksandr E. Alborov, ¹Vladimir A. Oganessian, ^{1,2}Rashida V. Orlova¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 2-ya Berezovaya Alley, 3/5, St. Petersburg, 193318, Russia²St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb.; St. Petersburg, 199034, Russia**Contacts:** Chistyakova Elena Aleksandrovna, e-mail: kegcumvino@yandex.ru

Annotation

Studies of drugs from the group of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors as first-line therapy are currently not limited to the group of patients with metastatic luminal Her2-negative (ER+/HER2-) breast cancer. A number of preclinical and clinical studies have demonstrated the potential of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HER2-positive breast cancer with positive expression of hormone receptors («triple-positive» subtype). However, in these studies, CDK4/6 inhibitors were used together with monoclonal antibodies (Trastuzumab, Pertuzumab).

This article presents a case of using a combination of an aromatase inhibitor and a CDK4/6 inhibitor without chemotherapy and monoclonal antibody (MAB) drugs as a first-line treatment for metastatic Her2-positive breast cancer in the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary.

KEYWORDS: Her2-positive, metastatic breast cancer, monoclonal antibodies, CDK4/6 inhibitors, aromatase inhibitors

For citation: Chistyakova E.A., Gluzman M.I., Alborov A.E., Oganesyan V.A., Orlova R.V. Experience with prescribing CDK4/6 inhibitors for metastatic Her2-positive breast cancer in the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 45–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-45-51>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно большинству клинических рекомендаций (ESMO, NCCN, RUSSCO, ASCO) оптимальной схемой противоопухолевой лекарственной терапии первой линии при Her2-позитивном раке молочной железы (PMЖ) является комбинация химиотерапии (доцетаксел) и таргетных препаратов из группы моноклональных антител (МКА: трастузумаб, пертузумаб). Несмотря на значительные успехи в лечении Her2-позитивного PMЖ за последние 20 лет, у 16–20% пациентов на фоне лечения по поводу ранней стадии происходит отдаленное метастазирование [1, 2], возникает первичная или вторичная резистентность [3, 4], и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии первой линии составляет около 1 года (Ponde et al., 2018). Кроме того, проведение системной химиотерапии в комбинации с МКА часто сопровождается серьезными побочными эффектами, такими как нейтропения и лекарственная кардиомиопатия. Все это делает актуальным поиск новых мишеней и комбинаций таргетных препаратов для лечения метастатического Her2-позитивного PMЖ.

Так, исследования препаратов из группы ингибиторов CDK4/6 на сегодняшний день не ограничиваются группой больных люминальным Her2-негативным (ER+/HER2-) PMЖ. Ряд доклинических и клинических исследований продемонстрировали потенциал CDK4/6-ингибиторов в лечении HER2-позитивного PMЖ с положительной экспрессией гормональных рецепторов («трижды-позитивный» подтип). Однако в этих исследованиях ингибиторы CDK4/6 применялись вместе с моноклональными антителами (трастузумаб, пертузумаб). Исследования эффективности применения ингибиторов CDK4/6 без МКА при Her2-позитивном раке на сегодняшний день отсутствуют.

В данной статье представлен случай применения CDK4/6-ингибиторов в лечении Her2-позитивного PMЖ в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

В последнее время предметом изучения многих исследований являются схемы лече-

ния Her2-позитивного PMЖ без применения химиотерапии, которые сочетают таргетную терапию с ингибиторами клеточного цикла.

На рис. 1 показан сигнальный каскад cyclinD-CDK4/6-INK4-RB, позволяющий регулировать переход клетки из фазы митоза G1 в S. Это важный путь для возникновения, развития и выживания опухолевых клеток. Вышестоящие сигнальные пути, такие как RAS и PI3K, способствуют образованию комплексов циклина D с CDK4/6, стимулируя экспрессию циклина D. Этот комплекс приводит к фосфорилированию белка ретинобластомы (RB) и его инактивации [5, 6]. Инактивация RB снижает его супрессорное действие на семейство факторов транскрипции E2F [7]. В свою очередь, высвободившийся E2F инициирует синтез ДНК, переводя клеточный цикл из G1 в S. Кроме того, E2F способствует транскрипции циклина E, активирует CDK2, дополнительно фосфорилирует RB1, и формирует петлю положительной обратной связи [8].

Так как путь cyclinD-CDK4/6-INK4-RB входит в число сигнальных каскадов, активируемых с помощью рецепторов Her2, ингибиторы CDK4/6 являются возможной опцией в лечении в том числе и при гиперэкспрессии Her2. Кроме того, действие ингибиторов CDK4/6 и антиHer2-таргетных препаратов является синергичным. Это открывает новые перспективы в лечении и возможности преодоления лекарственной резистентности.

По результатам исследования на трансгенных мышиных моделях и искусственно выведенных клеточных линиях было показано, что циклин D1/CDK4 опосредует устойчивость к таргетной терапии HER2-положительного рака молочной железы, которую возможно преодолеть с помощью ингибиторов CDK4/6 [9]. *In vivo* ингибиторы CDK4/6 повышают чувствительность полученных от пациента ксенотрансплантатных опухолей к HER2-таргетной терапии и задерживают рецидив опухоли в трансгенной модели HER2-позитивного PMЖ.

Согласно доклиническим исследованиям, ингибиторы клеточного цикла могут использоваться для лечения PMЖ с HER2+ в будущем, и эти результаты могут предложить новые потенциальные терапевтические подходы и стратегии.

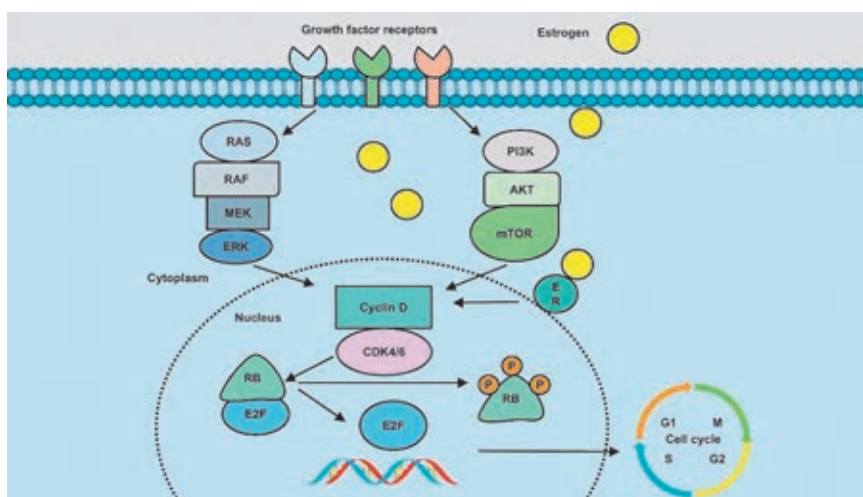


Рис. 1. Сигнальный каскад cyclinD-CDK4/6-INK4-RB [14]

Fig. 1. The cyclinD-CDK4/6-INK4-RB signaling cascade [14]

Крупные клинические исследования тоже подтверждают целесообразность назначения ингибиторов CDK4/6 при Her2-позитивном РМЖ. Так, в исследовании MonarcHER приняли участие 273 больные метастатическим РМЖ (ER+/HER2+), которым назначали комбинацию препаратов: фулвестрант, абемациклиб и трастузумаб, а затем сравнивали со стандартной химиотерапией в комбинации с трастузумабом. Результаты показали, что комбинация ингибиторов пролиферации клеток значительно улучшила ВБП по сравнению со стандартной химиотерапией с трастузумабом (8,3 мес, 95% ДИ 5,9–12,6 против 5,7 мес, 5,4–7,0; ОР 0,67 [95% ДИ 0,45–1,00]; $p=0,051$), демонстрируя приемлемый профиль безопасности [10]. Результаты свидетельствуют о том, что режим без использования химиотерапии потенциально может быть альтернативным вариантом лечения пациентов с прогрессирующим РМЖ с положительным гормональным и HER2 статусом [10].

В исследовании NA-PHER2 было изучено влияние применения ингибиторов CDK4/6 в неoadъювантной терапии Her2-позитивного РМЖ. В исследовании с несколькими группами пациентов и несколькими центрами приняли участие 35 человек. Результаты показали очень интересное явление: при совместном применении палбоциклиба с пертузумабом и трастузумабом показатель Ki67 был ниже после 2 нед лечения этой комбинацией, а также на момент операции (через 6 нед после лечения) по сравнению с началом исследования, среднее геометрическое значение экспрессии Ki67 составляло 31,9 (SD 157) по сравнению с 43 (150) на 2-й неделе ($n=25$; $p<0,0001$) и 121 (200) на момент операции ($n=22$; $p=0,013$) [11].

В исследовании SOLTI-1303 PATRICIA авторы оценивали эффективность палбоциклиба в сочетании с трастузумабом у предлеченных пациенток с прогрессирующим РМЖ с HER2+. Все пациентки ранее прошли несколько линий лечения, в том числе 2–4 линии анти-HER2 таргетной терапии [12]. Результаты показали, что палбоциклиб в сочетании с трастузумабом имеет приемлемый профиль безопасности и демонстрирует многообещающие результаты в отношении выживаемости (медиана ВБП в группах с применением палбоциклиба и без него — 10,6 против 4,2 мес соответственно; скорректированное отношение рисков = 0,40; $p=0,003$) пациентов с прогрессирующим РМЖ ER-положительным/HER2-положительным статусом с подтипом PAM50 Luminal A или B [12].

Однако полученные результаты являются противоречивыми. Так, другое исследование 1b/2 фазы показало менее позитивные результаты применения ингибиторов CDK4/6 у предлеченных больных метастатическим Her2-позитивным РМЖ [13]. Лишь у одного пациента (8,3%) наблюдалось стабильное течение заболевания в течение более 24 нед; объективных ответов не наблюдалось, а медиана ВБП составила 1,33 мес (95% ДИ 0,92–2,57). Подобный результат может быть связан с тем, что пациенты, включенные в исследование, получили в среднем 4 линии лечения, включая трастузумаб, пертузумаб и трастузумаб-энтанзин. Кроме того, на результат мог повлиять относительно небольшой размер выборки в обоих исследованиях.

На конгрессе ESMO в 2024 г. были представлены результаты исследования III фазы DETECT V [14]. В исследование было включено 270 пациентов с метастатическим

HR-положительным, HER2-положительным метастатическим РМЖ, которые получили не более двух линий предшествующего лечения.

Пациенты были случайным образом распределены на группы: первой проводили химиотерапию в комбинации с двойной таргетной блокадой (трастузумаб и пертузумаб) с последующей поддерживающей терапией антигормональными препаратами (ингибиторы ароматазы либо блокаторы эстрогеновых рецепторов) и МКА

ВБП на фоне ингибитора CDK4/6 более чем на 15 мес (рис. 3). Медиана ВБП составила 44,3 мес (95% ДИ 32,4–60,9) для группы пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с анти-HER2 терапией и эндокринной терапией, против 29,1 мес (95% ДИ 23,3–38,6) в группе пациентов, получавших анти-HER2 терапию и только эндокринную терапию [HR: 0,74 (95% ДИ 0,58–0,94); нестратифицированный односторонний $p=0,0074$].

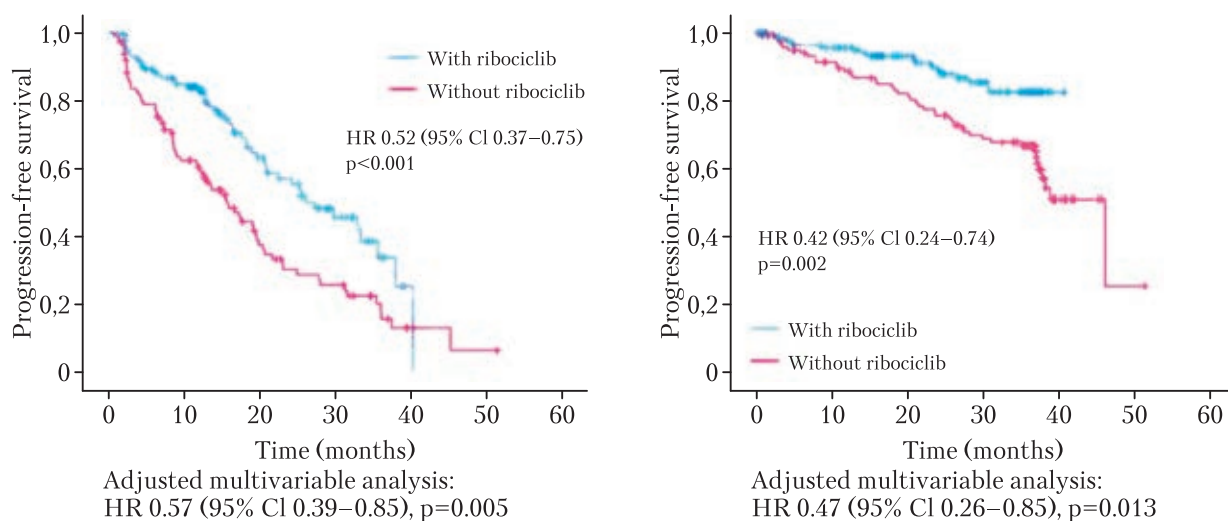


Рис. 2. Результаты сравнительного анализа ВБП и ОВ (общей выживаемости) в исследовании DETECT-V в группах пациентов с добавлением рибоциклиба к лечению и без [14]

Fig. 2. Results of comparative analysis of PFS and OS (overall survival) in the DETECT-V study in patient groups with and without the addition of Ribociclib to treatment [14]

($n=136$), второй группе была назначена антигормональная терапия в комбинации с двойной таргетной блокадой ($n=135$). После того как в исследование было набрано 124 пациента, в исследование начали включать больных, которые помимо эндокринной терапии получали ингибитор CDK4/6 рибоциклиб. Исследователи провели подгрупповой анализ ВБП и ОВ в группах с добавлением рибоциклиба и без него. Результаты показаны на рис. 2. Добавление рибоциклиба было связано со значительными улучшениями ВБП и ОВ в обеих группах. HR для ВБП составил 0,52 (95% ДИ, 0,37–0,75; $p<0,001$) при нескорректированном анализе и 0,57 (95% ДИ, 0,39–0,85; $p=0,005$) при многофакторном анализе. HR для ОВ составил 0,42 (95% ДИ, 0,24–0,74; $p=0,002$) при нескорректированном анализе и 0,47 (95% ДИ, 0,26–0,85; $p=0,013$) при многофакторном анализе.

Еще одно крупное исследование III фазы AFT-38 PATINA [15], в котором изучено добавление палбоциклиба к поддерживающей терапии после первой линии химио- и таргетной терапии по поводу метастатического HR+ Her2-положительного РМЖ, показало увеличение

Полученные результаты исследований говорят о том, что использование CDK4/6 ингибиторов в лечении HR+ Her2-позитивного РМЖ позволяет значительно увеличить показатели выживаемости и вероятно может рассматриваться как перспективная опция в лечении пациентов, которым нежелательно проведение химиотерапии (ввиду выраженной сопутствующей патологии или при отказе пациента).

Собственный опыт

Пациентка П., 56 лет обратилась к онкологу в 2022 г. по поводу множественного метастатического поражения костей без выявленного первичного очага. По данным маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, регионарных лимфоузлов, проведенного по месту жительства четких данных, свидетельствующих о наличии опухоли в молочных железах, выявлено не было. Пациентке была выполнена трепан-биопсия правой бедренной кости и верифицирован метастаз долькового РМЖ. В результате иммуногистохимического (ИГХ) исследования была выявлена позитивная экспрессия маркеров GATA3, маммоглобин, рецеп-

Primary Endpoint: PFS
(Investigator-Assessed)

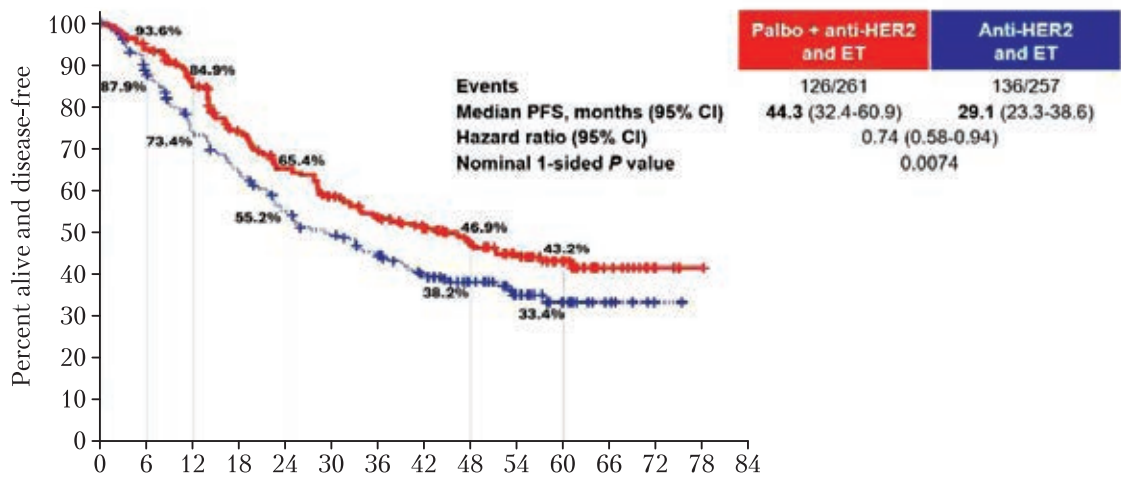


Рис. 3. Результаты сравнительного анализа ВБП в исследовании AFT-38 PATINA в группах пациентов с добавлением палбоциклиба к лечению и без [15]

Fig. 3. Results of comparative analysis of PFS in the AFT-38 PATINA study in groups of patients with and without the addition of Palbociclib to treatment [15]

торов к эстрогену (8 баллов). Экспрессии рецепторов к прогестерону выявлено не было (0 баллов). Биоматериала для информативного анализа экспрессии Her2 и определения индекса Ki-67 оказалось недостаточно. Далее пациентка обратилась для назначения лечения в СПб ГБУЗ ГКОД. Была обследована в объеме: мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастом, магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастом. Данных, свидетельствующих о висцеральных метастазах и поражение ЦНС, по результатам проведенного обследования выявлено не было. Подтверждены многочисленные метастазы смешанного (литического и бластического) характера в ребрах, лопатках, ключицах, груди, грудном, поясничном, крестцовом отделах позвоночника, костях черепа, тазовых костях, правой бедренной кости. Описанные изменения сопровождались болевым синдромом в 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), общее состояние пациентки оценено в 1 балл по шкале ECOG.

По результатам УЗИ молочных желез был выявлен аваскулярный участок нарушения архитектоники 12×7 мм в верхненаружном квадранте правой молочной железы. Ввиду нечеткой визуализации выполнение трепан-биопсии под ультразвуковым контролем не представлялось возможным. При маммографии в зоне 2 правой молочной железе на границе верхних квадрантов был выявлен участок уплотнения с нечетким контуром 19×18 мм,

крайне подозрительный на первичный очаг опухоли и оцениваемый в 5 баллов по шкале BI-RADS. Из описываемого участка была выполнена биопсия на аппарате Маммотест, однако клетки опухоли в полученном гистологическом материале обнаружены не были. Ввиду верифицированного метастаза люминального РМЖ в костях, клинической картины (изолированное поражение костей), наличия болевого синдрома, пациентке была начата первая линия терапии препаратами летрозол и рибоциклиб, а также введение ингибиторов костной резорбции (золедроновая кислота).

После начала лечения была предпринята повторная попытка биопсии участка патологических изменений в правой молочной железе на аппарате Маммотест. В результате удалось верифицировать первичную опухоль в правой молочной железе. Произведено сравнение биоптатов, полученных из кости и из первичной опухоли в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, подтверждено сходное гистологическое строение опухоли.

При ИГХ исследовании биоптата первичной опухоли молочной железы была выявлена гиперэкспрессия Her2 (3+), положительная экспрессия рецепторов к эстрогену (8 баллов), отсутствие экспрессии рецепторов к прогестерону (0 баллов), индекс Ki-67 (10%). Фотография препарата опухоли молочной железы представлена на рис. 4 (окраска гематоксилин-эозином), на рис. 5 (анализ экспрессии Her2).

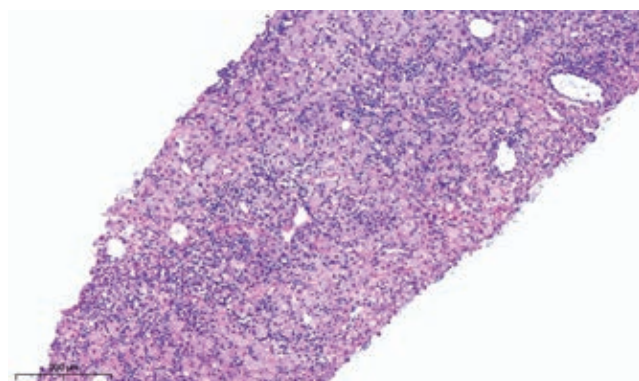


Рис. 4. Биоптат опухоли молочной железы, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 4. Biopsy of a breast tumor, hematoxylin-eosin staining

При первом контрольном обследовании через 2,5 мес у пациентки была достигнута стабилизация по всем очагам на фоне проводимого лечения.

С учетом отсутствия признаков висцерального криза, изолированного характера метастатического процесса, отсутствия данных о прогрессировании и нежелания пациентки получать внутривенные инфузии было рекомендовано продолжить терапию ингибитором ароматазы в комбинации с ингибитором CDK4/6 без добавления МКА.

По результатам регулярного контрольного обследования (КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза) в период с августа 2022

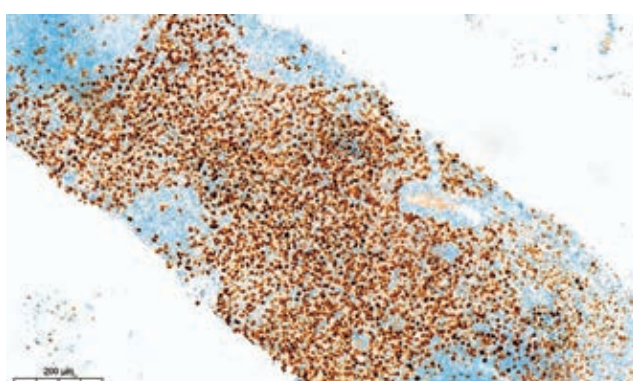


Рис. 5. Биоптат опухоли молочной железы, экспрессия Her2neu

Fig. 5. Breast tumor biopsy, Her2neu expression

по сентябрь 2024 г. у пациентки сохраняется стабилизация заболевания, наблюдается снижение болевого синдрома (до 2 баллов по ВАШ).

Выводы

Ингибиторы CDK4/6 могут применяться в лечении Her2-позитивного РМЖ, и изучение возможностей их использования является перспективным направлением, так как может улучшить показатели выживаемости и помочь в преодолении резистентности. Однако показания к их применению и вопросы комбинирования с препаратами МКА остаются недостаточно изученными на сегодняшний день и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cameron D., Pickart-Gebhart M.J., Gelber R.D. et al. Eleven-year follow-up of patients treated with trastuzumab after adjuvant chemotherapy for HER2-positive early breast cancer: a final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 1195–205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
2. Perez E.A., Romond E.H., Suman W.J. et al. Trastuzumab in combination with adjuvant chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a planned pooled analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3744–3752. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
3. Lux M.P., Nabieva N., Hartkopf A.D. et al. Therapeutic landscape in patients with metastatic HER2-positive breast cancer: data from the real-world breast cancer registry PRAEGNANT // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 11. P. 10. doi: 10.3390/cancers11010010.
4. Vernieri C., Milano M., Brambilla M. et al. Mechanisms of resistance to anti-HER2 therapy in HER2-positive breast cancer: current knowledge, new research directions, and therapeutic perspectives // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Vol. 139. P. 53–66. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.001.
5. Pandey K., Ahn H.-J., Kim S.K., Lee S.A., Kim S., Lim S.M. et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: a review // *Int. J. Cancer*. 2019. Vol. 145. P. 1179–1188. doi: 10.1002/ijc.32020.
6. Kitagawa M., Higashi H., Jung H.K. et al. The consensus motif for phosphorylation by cyclin D1-Cdk4 is different from that for phosphorylation by cyclin A/E-Cdk2 // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. P. 7060–7069. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb01097.x.
7. Narasimha A.M., Kaulich M., Shapiro G.S. et al. Cyclin D activates the Rb tumor suppressor by mono-phosphorylation // *Elife*. 2014. Vol. 3. P. e02872. doi: 10.7554/eLife.02872.
8. Ezhevsky S.A., Ho A., Becker-Hapak M. et al. Differential regulation of retinoblastoma tumor suppressor protein by G(1) cyclin-dependent kinase complexes in vivo // *Mol. Cell Biol.* 2001. Vol. 21. P. 4773–4784. doi: 10.1128/MCB.21.14.4773-4784.2001.

9. Goel S., Wang Q., Watt A.C. et al. Overcoming therapeutic resistance in HER2-positive breast cancers with CDK4/6 inhibitors // *Cancer Cell*. 2016. Vol. 29. P. 255–269. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.006.
10. Tolane S.M., Wardley A.M., Zambelli S. et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomized, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21. P. 763–775. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1.
11. Gianni L., Bisagni G., Colleoni M. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2018. Vol. 19. P. 249–256. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30001-9.
12. Ciruelos E., Villagrasa P., Pascual T. et al. Palbociclib and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer: results from the phase II SOLTI-1303 PATRICIA trial // *Clin. Cancer Res*. 2020. Vol. 26. P. 5820–5829. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0844.
13. Goel S., Pernas S., Tan-Wasielewski Z. et al. Ribociclib plus trastuzumab in advanced HER2-positive breast cancer: results of a phase 1b/2 trial // *Clin. Breast Cancer*. 2019. Vol. 19. P. 399–404. doi: 10.1016/j.clbc.2019.05.010.
14. Janni W., Fehm T.N., Mueller V. et al. Omission of chemotherapy and addition of the CDK4/6 inhibitor ribociclib in HER2-positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer — Second interim efficacy analysis of the randomized phase III DETECT V trial // *Ann. Oncol*. 2024. Vol. 35, Suppl. 2. S362. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.298.

Вклад авторов

Е. А. Чистякова: написание статьи, анализ литературных данных, описание клинического случая, предоставление и оформление результатов обследований, снимков гистологических препаратов.

Р. В. Орлова: научное руководство, редактирование текста статьи.

М. И. Глузман: научное консультирование, сбор данных литературы.

А. Э. Алборов: критический пересмотр текста статьи.

В. А. Оганесян: ведение клинического наблюдения.

Authors' contributions.

E. A. Chistyakova: writing the article, analyzing literature data, describing the clinical case, providing and formatting the examination results, images of histological preparations.

R. V. Orlova: scientific supervision, editing the text of the article.

M. I. Gluzman: scientific consulting, collecting literature data.

A. E. Alborov: critical revision of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е. А. Чистякова / E. A. Chistyakova

<https://orcid.org/0009-0001-9760-5641>

Р. В. Орлова / R. V. Orlova

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

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 / Received to the editor: 25.11.2024 г.

Прошла рецензирование / Was reviewed: 05.12.2024 г.

Принята в печать / Accepted for publication: 08.12.2024 г.

ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ТОНКОЙ КИШКИ

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

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

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

Контакты: Диникин Михаил Сергеевич, e-mail: dinikin20@mail.ru

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) включают гетерогенную группу новообразований, которые могут быть функционально или симптоматически активными (функционирующими) или нефункционирующими. Общая заболеваемость НЭО растет быстрее, чем заболеваемость всеми злокачественными новообразованиями человека. НЭО — вторая по распространенности злокачественная опухоль ЖКТ, характеризующаяся частым метастазированием в печень, что является основным фактором, влияющим на качество жизни и общую выживаемость пациентов. Циторедуктивные вмешательства при метастатическом поражении печени (NELM) является методом выбора, направленным на потенциальное продление жизни пациентов и улучшения контроля над гормональными симптомами, резистентных к лекарственному лечению. Хирургическая резекция метастазов показана для больных с высокодифференцированными (G1/G2) опухолями, в то время как ее осуществимость и сложность в значительной степени диктуются степенью поражения печени. В результате достижений в хирургических методах за последние десятилетия сложные 1- и 2-этапные или повторные резекции печени выполняются безопасно и эффективно хирургами с опытом лечения НЭО. Существует широкий спектр интервенционных радиологических методов лечения NELM с расширяющимися показаниями, являющихся важным дополнением или альтернативой хирургии. В целом, методы лечения, нацеленные на печень, могут предшествовать назначению системных молекулярных таргетных агентов и химиотерапии для пациентов с метастатической стадией и доминирующим поражением печени, позволяя пациентам дольше оставаться только на терапии аналогами соматостатина (АСС). Циторедуктивная хирургия НЭО не ограничивается только метастазами печени, но также применяется и при канцероматозе брюшины. Большая вариабельность клинических проявлений и распространенности опухолевого процесса определяет необходимость индивидуального подхода к лечению каждого пациента в рамках МДК. В настоящем сообщении мы обсуждаем хирургический подход к лечению метастатической НЭО тонкой кишки, нацеленный на первичную опухоль, метастазы в печени и канцероматоз брюшины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль, тонкая кишка, карциноидный синдром, циторедуктивная операция

Для цитирования: Диникин М.С., Иванова А.К., Орлова Р.В., Пелипасъ Ю.В. Циторедуктивные операции при нейроэндокринных опухолях тонкой кишки // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 52–66, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-52-66>.

DEBULKING SURGERY FOR SMALL INTESTINE NEUROENDOCRINE TUMORS

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

¹St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia

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

Contacts: Dinikin Mikhail Sergeyevich, e-mail: dinikin20@mail.ru

Annotation

Neuroendocrine tumors (NETs) include heterogeneous neoplasms that can be functional or symptomatically active (functioning) or non-functioning. The overall incidence of NETs is growing faster than the incidence of all human malignancies. NETs are the second most common gastrointestinal cancers, characterized by frequent liver metastasis, which is a major factor affecting the quality of life and significant survival of patients. Cytoreductive treatment of

liver metastases (NELM) is the method of choice aimed at ensuring prolongation of patient survival and improving control of hormonal symptoms resistant to conservative therapy. Surgical resection of metastases is indicated in patients with well-differentiated (G1/G2) tumors, while its feasibility and complexity in severity dictate the degree of liver involvement. As a result of advances in surgical techniques in recent years, 1- and 2-stage or repeat liver resections are performed safely and effectively by surgeons with the treatment of NETs. The wide range of interventional radiological treatments for NELM with limitations requires reasons, which is the basis for adjunctive or alternative surgery. In general, liver-directed therapies can precede the administration of systemic molecular targeted agents and chemotherapy for patients with metastatic stage and severe liver disease, which leads to the fact that patients continue to be treated only with somatostatin analogues (SAA). Cytoreductive surgery of NETs is not limited to liver metastases, but is also used in peritoneal carcinomatosis. The large variability of clinical manifestations and the prevalence of the tumor process determine the need for an individual regimen for each patient within the framework of the MDT. In this article, we discuss the surgical approach to metastatic small bowel NETs: primary tumor, liver metastases and peritoneal carcinomatosis.

KEYWORDS: neuroendocrine tumor, small intestine, carcinoid syndrome, debulking surgery

For citation: Dinikin M.S., Ivanova A.K., Orlova R.V., Pelipas Yu.V. Debulking surgery for small intestine neuroendocrine tumors // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 52–66, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-52-66>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН/НЕН) — это гетерогенные опухоли, возникающие из диффузной нейроэндокринной клеточной системы, которые могут развиваться в различных органах и тканях. Чаще всего эти новообразования возникают в пищеварительной системе и легких [1, 2].

Заболеваемость гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными неоплазиями (ГЭП-НЭН) составляет 3,56 на 100 тыс. населения и включают в себя различные первичные опухоли, наиболее распространенной из которых является нейроэндокринная опухоль тонкой кишки (SiNEN) (1,05 на 100 тыс. человек). Langhans был первым, кто описал

за последние 40 лет ежегодный уровень заболеваемости увеличился в 6,4 раза [5]. На фоне растущей заболеваемости также растет интерес научной и практической медицины в лечении данного вида заболеваний (рис. 1) [6].

Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года, НЭН делятся на высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО/NET) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК/NEC). NEC встречаются очень редко среди SiNET. Оценка дифференцировки является важным компонентом классификации ВОЗ и влияет на тактику лечения пациентов (табл. 1) [7, 8].



Рис. 1. Диаграмма роста запросов по теме «Small intestine neuroendocrine tumor» на интернет-ресурсе PubMed

Fig. 1. Diagram of growth of queries on the topic «Neuroendocrine tumor of the small intestine» on the internet resource PubMed

нейроэндокринную опухоль тонкой кишки в 1867 г. как полиповидную опухоль в просвете тонкой кишки [3]. Эти опухоли более распространены, чем большинство злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта из-за их вялотекущего течения [4]. Несмотря на то, что они считаются редкими,

НЭО тонкой кишки вызывают особую озабоченность, поскольку они часто диагностируются на поздних стадиях. Исследования, сообщающие о продолжительности симптомов, предшествующих постановке диагноза, широко варьируются: в среднем от 4,3 мес до 9,2 года (рис. 2) [9, 10].

Таблица 1

Классификация нейроэндокринных неоплазий (NEN) желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019/2022 гг.)

Table 1

Classification of neuroendocrine neoplasia (NEN) of the gastrointestinal organs and hepatopancreatobiliary system (WHO, 2019/2022)

Терминология	Степень дифференцировки	Степень злокачественности (G)	Митозы/2 мм ²	Индекс Ki67, %
НЭО (NET) G1	Высокодифференцированные	Низкая	<2	<3
НЭО (NET) G2		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3		Высокая	>20	>20
НЭР (NEC), мелкоклеточный	Низкодифференцированные	Высокая	>20	>20
НЭР (NEC), крупноклеточный	Низкодифференцированные		>20	>20
МiNEN	Высоко- или низкодифференцированные	Различная	Различное число	Различный

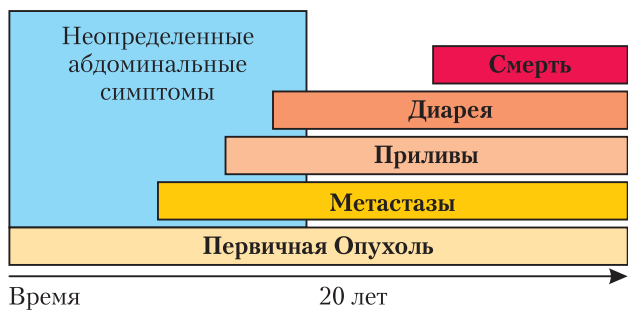


Рис. 2. Схематичное изображение развития SiNET от первичной опухоли до смерти пациента

Fig. 2. Diagram of the development of SiNET from the primary tumor to the patient's death

Наиболее распространенными местами метастазирования SiNET являются региональные лимфатические узлы, печень и брюшина. Метастазы в печени наблюдаются у 61–91% на момент постановки диагноза [11]. Распространенность перитонеального канцероматоза (ПК) варьирует от 10% до 33% пациентов [12]. Предполагаемым механизмом развития ПК является прямое распространение с серозной оболочки тонкой кишки на брюшину – «капельное метастазирование» [13].

Медиана общей выживаемости составляет 14 лет для SiNET диагностированных на локализованной стадии и 8,6 лет для SiNET с отдаленными метастазами [11].

У большинства пациентов опухоли не функционируют и не вызывают симптомов, в то время как примерно у 30% пациентов могут проявляться симптомы карциноидного синдрома (КС), который может вызывать специфические симптомы, в том числе диарею, приливы и, в редких случаях, бронхиальную обструкцию, вызванную гиперсекрецией серотонина и других биологически активных веществ опухолью. У некоторых пациентов

в качестве долгосрочного последствия КС может развиться карциноидная болезнь сердца (КБС) [14].

Лечение метастазов в печени при SiNET имеет решающее значение, поскольку печеночная недостаточность является основной причиной смерти [15]. Хирургическая циторедукция является предпочтительным вариантом лечения метастазов в печени и должна рассматриваться для всех пациентов G1 и G2 [16]. К сожалению, непонимание операционных критериев привело к значительному недоиспользованию хирургической циторедукции для этих пациентов [17]. Хирургическое лечение метастатических SiNET является уникальным, поскольку у многих больных наблюдается диффузное, билобарное поражение печени, которое было бы признано неоперабельным при других типах рака. Однако резекция R0 не требуется для достижения сопоставимых онкологических результатов выживаемости пациентов [18, 19]. Текущие рекомендации включают консультацию опытного нейроэндокринного хирурга, даже если пациент ранее считался неоперабельным [20].

Таким образом, циторедуктивные операции (debulking), у пациентов с SiNET преследуют 3 главных цели: снижение опухолевой нагрузки, контроль симптомов (карциноидный синдром) и замедление прогрессирования опухолевого процесса.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 1963 г.р., обратилась в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в декабре 2021 г. До момента обращения в течение 2 лет отмечала чувство жара и покраснение лица. К врачам не обра-

щались. В январе 2021 г. при УЗИ органов брюшной полости (ОБП) по месту жительства были выявлены образования в печени. Рекомендации по обследованию (ФКС, ФГДС, МРТ ОБП) не были выполнены. При контрольном УЗИ ОБП в октябре 2021 г. отмечен рост очагов в печени. Обследована по м/ж. По результатам ФГДС, ФКС, КТ ОГК, УЗИ ОМТ, МРТ головного мозга данных о наличии объемных образований не получено. По данным МРТ ОБП картина множественных гипervasкулярных объемных образований вторичного характера в печени (метастазы), абдоминальная лимфаденопатия, признаки канцероматоза брюшины (рис. 3).

очаг), обеих долях печени, лимфоузлах выше и ниже диафрагмы, в также по ходу листков париетальной и висцеральной брюшины (ПЭТ/КТ-признаки канцероматоза абдоминальной и тазовой брюшины) (рис. 4). ЭхоКГ: левые камеры сердца не расширены. Миокард ЛЖ не утолщен. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена. Правые камеры сердца не расширены. Миокард ПЖ не утолщен. ЛА не расширена. Данных, свидетельствующих о карциноидном сердце, нет.

На основании полученных данных, пациентке установлен диагноз: Нейроэндокринная опухоль тонкой кишки сTxN1M1 (hep, per, lym) IV ст. G1/G2. Осложнения

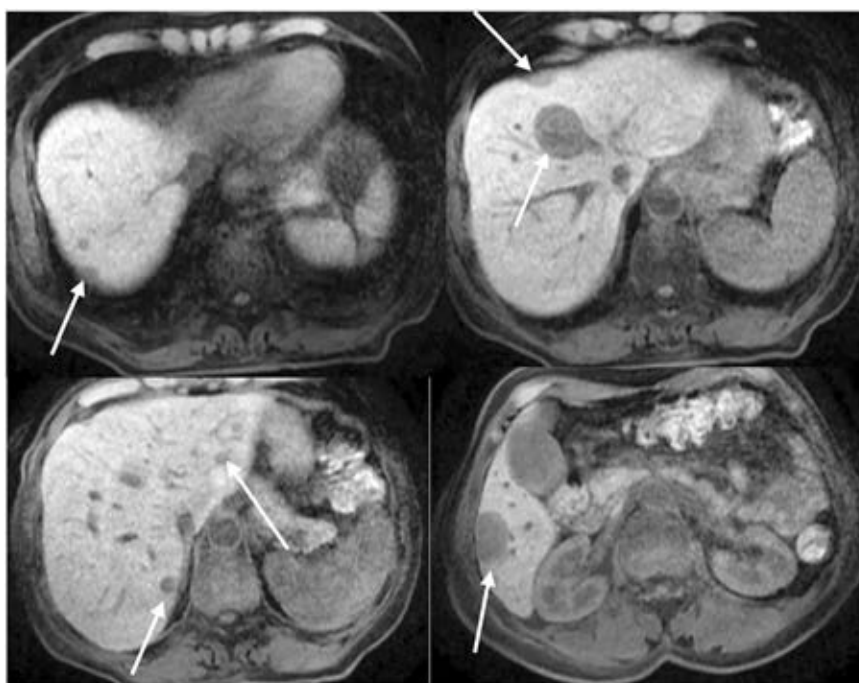


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости на момент установки диагноза. Визуализируются множественные метастазы в обеих долях печени. Наиболее крупные в S4a (в контакте со средней печеночной веной) и S6

Fig. 3. MRI of abdomen at the time of diagnosis. Multiple lesions of the liver. The biggest metastases in S4a (in contact with the middle hepatic vein) and S6

При ультразвуковом исследовании мягких тканей шеи выявлены два гипоехогенных лимфоузла. С целью верификации опухолевого процесса 18.10.21 г. выполнена чрескожная трепан-биопсия образования печени и эксцизионная биопсия лимфоузла шеи слева. ГИ+ИГХ: NET G1/2 (Ki67 3–5%) из желудочно-кишечного тракта. Биохимические маркеры: хромогранин А — 80,2 мкг/л (N), NSE — 14,3 нг/мл (N), серотонин — 1612 нг/мл (↑↑↑), 5-ОИУК в моче — 37,4 мг/сут (↑↑↑). ПЭТ/КТ с 68-Ga-DOTA-TATE: ПЭТ/КТ — признаки SSR-позитивной ткани в подвздошной кишке (вероятно, первичный опухолевый

основного заболевания: карциноидный синдром. Решение МДК от 03.12.21 г.: учитывая наличие у пациентки нейроэндокринной опухоли G1/2 с карциноидным синдромом, Ga-68 позитивные очаги по ПЭТ/КТ рекомендовано в качестве 1-й линии терапии назначение аналогов соматостатина (ланреотид 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней).

Пациентка получила 4 введения ланреотида. Выполнены контрольные обследования. КТ ОГК: КТ-картина единичного очага в верхней доле правого легкого, требующего динамического наблюдения. МРТ ОБП: множественные объемные образования печени

(мтс), признаки канцероматоза брюшины, образование в области подвздошной кишки (вероятно, первичный очаг). Без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим

При ревизии брюшной полости выявлен канцероматоз дугласова и маточно-прямокишечного пространств (метастатические узлы от 0,2–1,0 см, Lion Stage 3), брюшины пара-

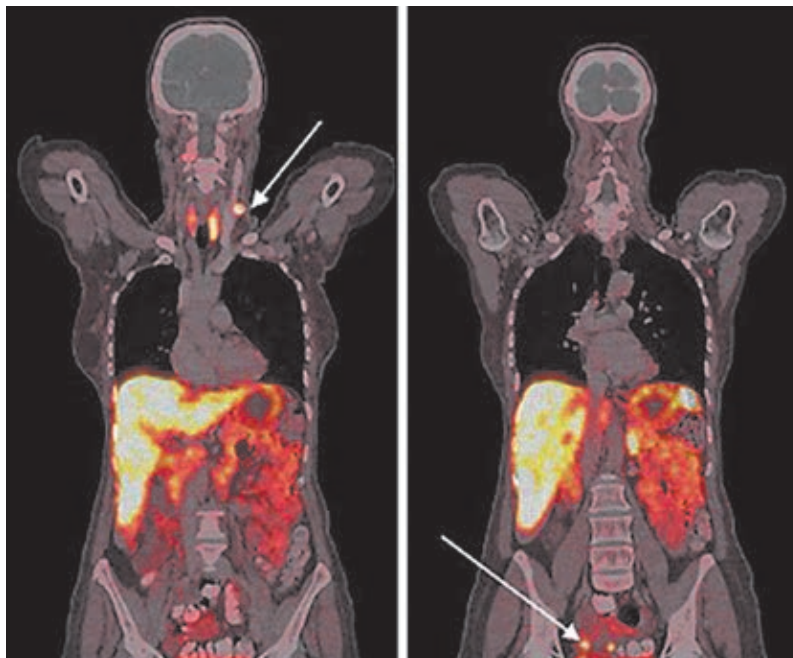


Рис. 4. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Стрелками указаны очаги накопления радиофармпрепарата в лимфоузле шеи и очагах тазовой брюшине

Fig. 4. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-TATE. Arrows indicate foci of radiopharmaceutical accumulation in the lymph node of the neck and pelvic peritoneum

исследованием. Отмечено снижение уровня серотонина крови до 1350 нг/мл, однако отмечен рост 5-ОИУК до 40,9 мг/сут.

Решение МДК от 28.04.2022 г.: учитывая наличие у пациентки нейроэндокринной опухоли тонкой кишки G1/2, карциноидного синдрома, высокого риска развития рефрактерного карциноидного синдрома (учитывая уровень 5-ОИУК) и КБС, рекомендовано выполнение циторедуктивной операции в 4 х/о (отделение абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения) в объеме — лапаротомия, резекция тонкой кишки, резекция печени +/- парциальная перитонеумэктомия, с целью снижения порогового уровня серотонина и увеличения общей выживаемости пациентки.

Циторедуктивная операция 31.05.22 г.: лапаротомия, атипичная резекция печени S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, холецистэктомия, оментэктомия, парциальная перитонеумэктомия (малый таз, правая подвздошная область, правый купол диафрагмы, паранефрально справа), резекция илеоцекального угла с формированием тонкотолстокишечного анастомоза бок-в-бок, энуклеация метастатического узла тела поджелудочной железы.

нефральной клетчатки, правого купола диафрагмы (рис. 5).

В области илеоцекального угла в просвете тонкой кишки опухоль до 2,0 см с метастазами в брыжеечные лимфоузлы (рис. 6).

В теле поджелудочной железы выявлен метастаз 1,0 см, который не был диагностирован на дооперационном этапе (рис. 7).

В печени билобарно, преимущественно субкапсулярно определяются метастатические узлы от 1,0 мм до 3,5 см (общее число >60 шт.), значительно больше предоперационной оценки (2-й тип метастатического поражения печени по К. М. Mahuron, 2023) (рис. 8).

Выполнено интраоперационное УЗИ (иоУЗИ) печени, все метастатические узлы доступны резекции, МВА не показана. Учитывая распространенность опухолевого процесса, техническую возможность выполнения резекции не менее 90% мтс поражения органов брюшной полости и >90% мтс печени, резектабельность первичной опухоли, выявленный резектабельный (в объеме энуклеации) метастаз в теле поджелудочной железы, во время операции проведена повторная МДК, решено выполнить операцию в запланированном объеме (рис. 9, 10).

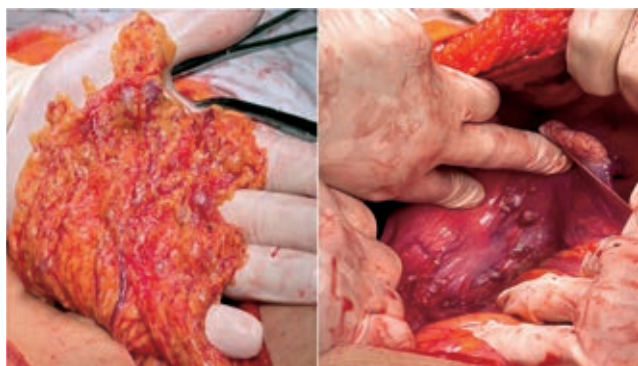


Рис. 5. Канцероматоз большого сальника и брюшины малого таза

Fig. 5. Carcinomatosis of the omentum and pelvic peritoneum



Рис. 6. Первичная опухоль локализуется в илеоцекальном переходе, прорастает серозную оболочку, определяются вторично измененные брыжеечные лимфоузлы

Fig. 6. The primary tumor in terminal part of ileum with metastatic mesenteric lymph nodes



Рис. 7. Метастатический узел в теле поджелудочной железы

Fig. 7. Metastatic lesion in the body of the pancreas

Продолжительность операции 260 мин, кровопотеря 200 мл.

Гистологическое заключение + ИГХ: нейроэндокринной опухоль тонкой кишки G1

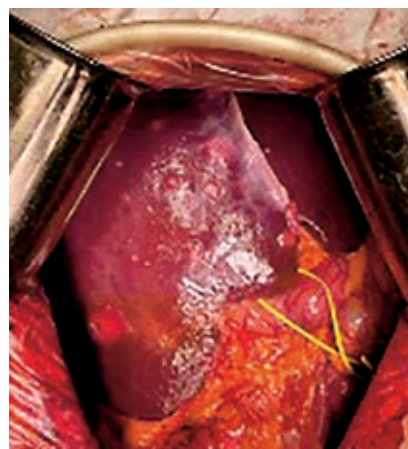


Рис. 8. Метастатическое поражение печени

Fig. 8. Multiple metastatic lesions in the liver

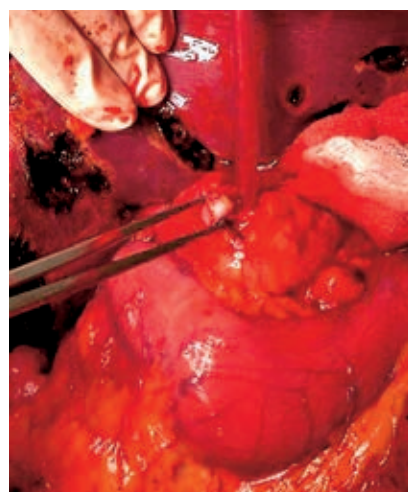


Рис. 9. Операционное фото. Энукеляция опухолевого узла тела поджелудочной железы

Fig. 9. Enucleation of a tumor node of the pancreas body

Ki-67 — 1%, pT4(m)N1(7/10) L1ab Pn1 V0, участки печени, брюшины, сальник, узел поджелудочной железы с комплексами аналогичной опухоли (рис. 11, 12).

Ранний послеоперационный период на 2-е сутки осложнился внутрибрюшным кровотечением (Clavien-Dindo II), наиболее вероятно из зоны резекции печени, остановлено консервативно (гемотрансфузия Ег — взвесь 3 дозы, СЗП 6 доз). Пациентка выписана на 14-е сутки.

Решением МДК рекомендовано продолжить терапия ланреотидом 120 мг 1 раз в 28 дней. По данным МРТ ОБП через 3 мес после операции в обеих долях печени определяются мтс узлы до 0,6 см количеством до 6 шт. (рис. 13).

Спустя 1 год после операции по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga DOTA-TATE сохраняются ^{68}Ga DOTA-TATE-позитивные шейные лимфоузлы слева и наддиафрагмальный лимфоузел



Рис. 10. Операционное фото. Вид печени после окончания резекционного этапа. На правом фото в глубине резецированного S4a печени видна сохраненная средняя печеночная вена.

Fig. 10. Operation foto after liver resection. On the right photo, the preserved middle hepatic vein is visible in the depth of the resected S4a liver

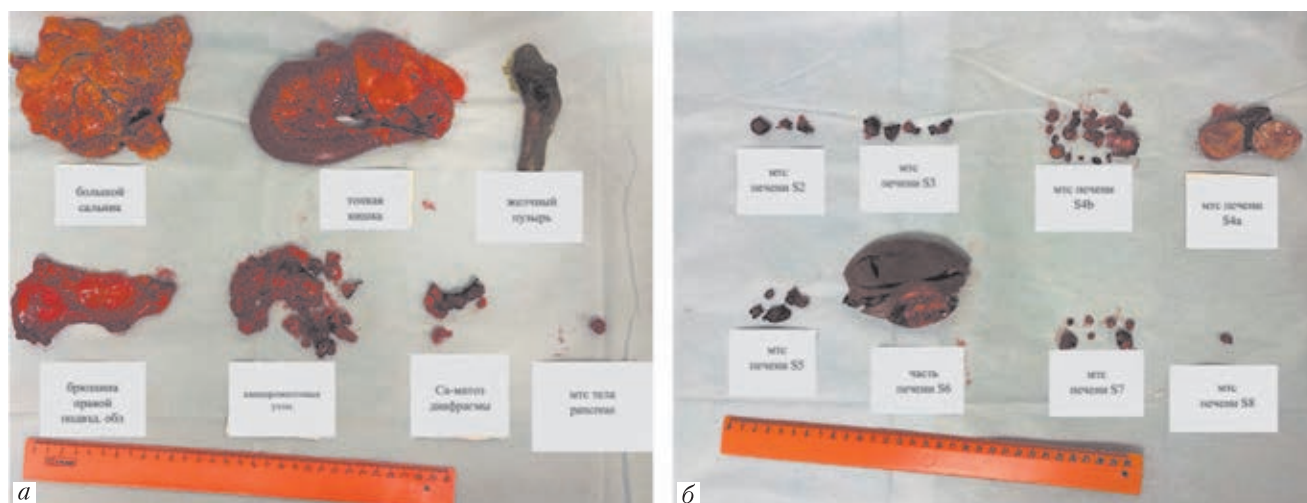


Рис. 11. Фото макропрепарата: *а* — слева направо: большой сальник, илеоцекальный угол с опухолью, желчный пузырь, участки канцероматоза, мтс узел поджелудочной железы; *б* — посегментарно удаленные мтс узлы печени (общее число 48 шт.)

Fig. 11. Photo of operation specimen: *a* — from left to right: omentum, ileocecal angle with a tumor, gallbladder, lesions of carcinomatosis, metastatic node of the pancreas; *б* — segmentally removed metastatic lesions of the liver (total number 48 pcs.)

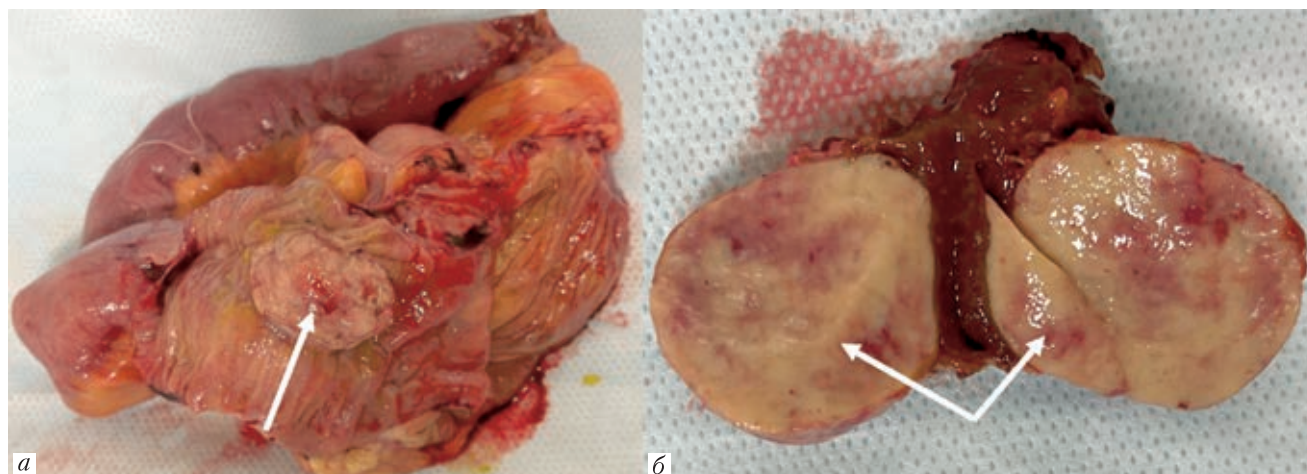


Рис. 12. Фото послеоперационного макропрепарата: *а* — вид опухоли в просвете подвздошной кишки; *б* — наиболее крупный мтс печени S4a на разрезе

Fig. 12. Photo of operation specimen: *a* — tumor in the lumen of the ileum; *б* — the largest mts of the liver in S4a

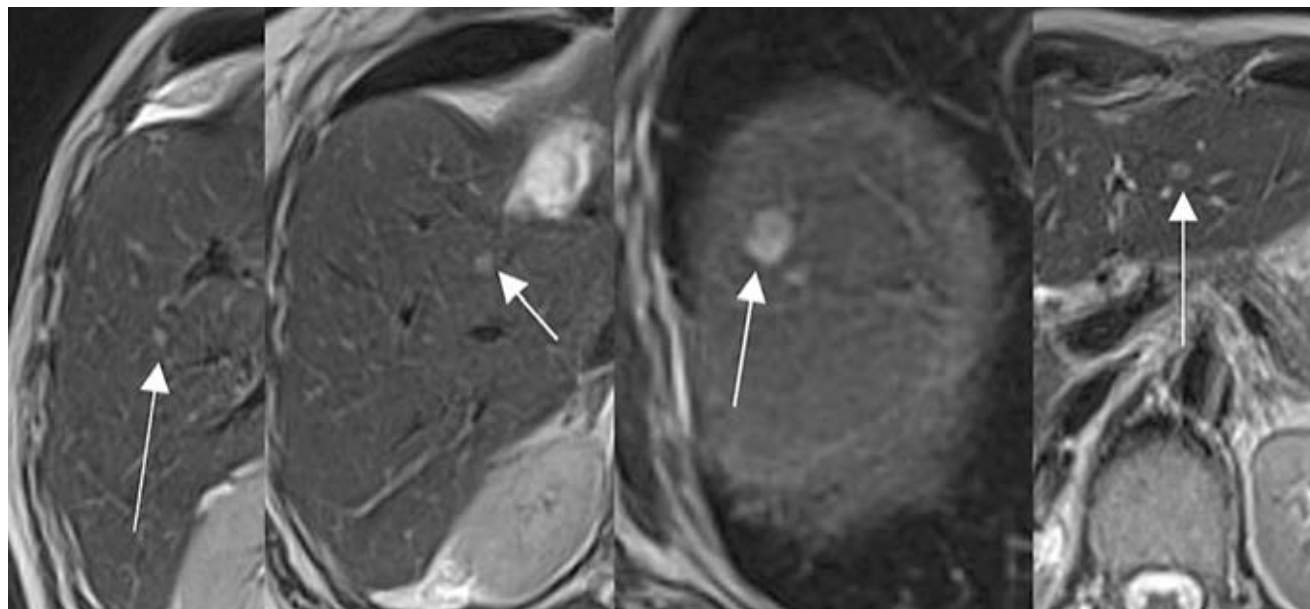


Рис. 13. МРТ ОБП через 3 мес после операции
Fig. 13. MRI of abdomen 3 months after surgery

слева (мтс) без динамики по сравнению с исследованием до операции. Отмечается появление очага патологической гиперфиксации РФП субкапсулярно в VIII сегменте печени. Другие очаги патологического накопления ^{68}Ga DOTA-TATE хирургически удалены. Клинически и биохимически отмечено купирование карциноидного синдрома: серотонина крови 309 нг/мл, 5-ОИУК 5,52 мг/сут.

Контрольное обследование в феврале 2025 г.: без динамики сохраняются ^{68}Ga DOTA-TATE-позитивные шейные (слева) и наддиафрагмальные (с обеих сторон) лимфоузлы, а также очаг в S8 печени (мтс). Создается впечатление о появлении очага гиперфиксации РФП в S4 печени (рис. 14).

По результатам МРТ ОБП размеры и количество очагов в печени без явной динамики. Клинически проявлений карциноидного синдрома нет. Биохимические показатели: серотонин крови 636 нг/мл, 5-ОИУК 2,07 мг/сут. Решением МДК рекомендовано продолжить терапию ланреотидом.

Обсуждение

Представленный клинический пример наглядно демонстрирует особенности развития, течения и возможности лечения метастатических нейроэндокринных опухолей тонкой кишки. Стоит обратить внимание на особенности каждого этапа хирургического вмешательства: удаление первичной опухоли, метастазов печени и канцероматоза брюшины.

Основными правилами хирургического вмешательства на первичной опухоли тонкой

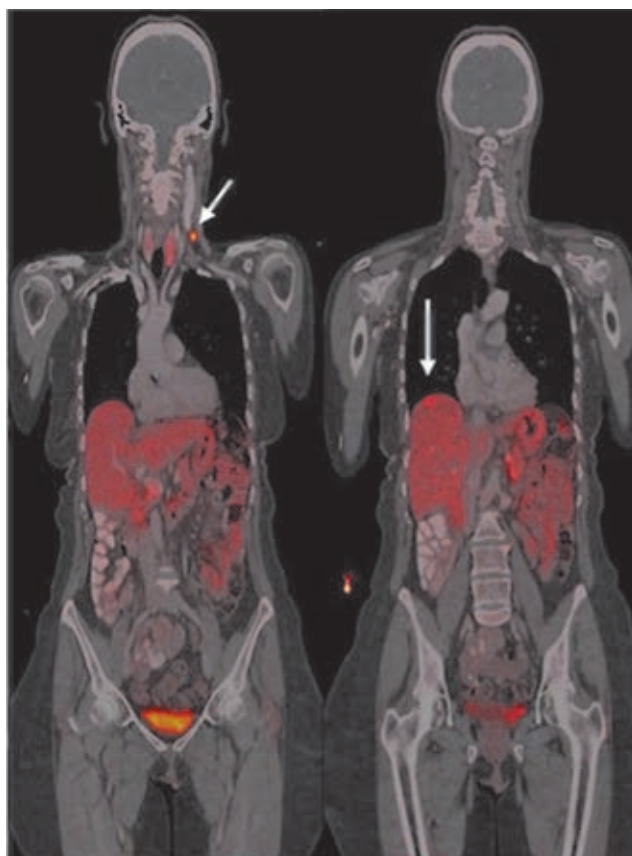


Рис. 14. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga DOTA-TATE через 30 мес после операции

Fig. 14. PET/CT with ^{68}Ga DOTA-TATE 30 months after surgery

кишки являются резекция всех первичных опухолей в сочетании с лимфаденэктомией (не менее 8 лимфоузлов) и упором на сохранение тонкой кишки [13, 21]. Следует избегать развития синдрома короткой кишки. Длина

резецированной тонкой кишки не коррелирует с количеством резецированных лимфатических узлов [22, 23]. Хирургическая резекция не должна быть похожа на «pizza pie» (обширная резекция тонкой кишки и скромная резекция брыжейки), подход должен быть обратным — от лимфоузлов к кишке [24]. Хирургическое вмешательство должно быть выполнено лапаротомным доступом, а в случае лапароскопически-ассистированной резекции дополнено эктериоризацией тонкой кишки для полной пальцевой пальпации, так как НЭО тонкой кишки являются множественными в 30–50% случаев (рис. 15) [22, 25–27].

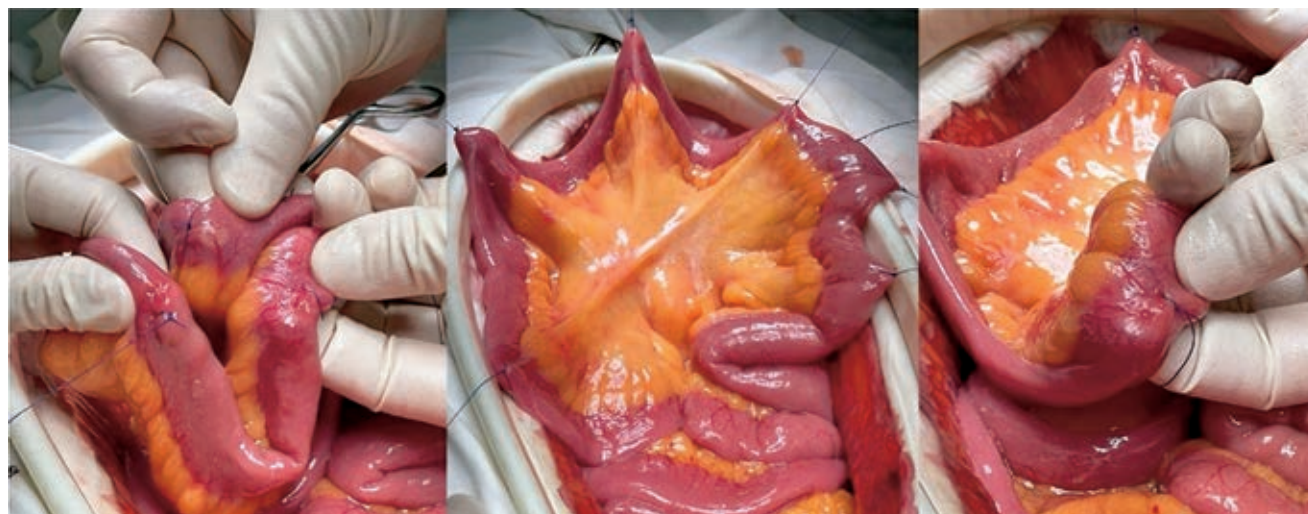


Рис. 15. Множественные (№ 8) NET на протяжении 100 см тонкой кишки
Fig. 15. Multiple SiNETs throughout 100 cm of small intestine

Возможность радикального удаления первичной опухоли тонкой кишки определяется степенью метастатического поражения брыжеечных лимфоузлов. Существует разработанная U. Ohrvall и соавт. (2000) классификация уровня поражения мезентериальных лимфоузлов, основанная на уровне и степени вовлечения верхней брыжеечной артерии [28]. Данная классификация позволяет на предоперационном этапе оценить возможность удаления первичной опухоли с конгломератом мезентериальных лимфоузлов (рис. 16). I и II стадия поражения лимфоузлов являются резектабельными, III «down» стадия считается технически сложным вмешательством, III «up» и IV относят к нерезектабельным [22].

Метастатическое поражение печени при SiNET встречается в 60–90% случаев, что является основным неблагоприятным фактором прогноза и основной причиной смерти пациентов. Наиболее часто метастатическое поражение печени сопровождается развитием карциноидного синдрома, а высокая опу-

холевая нагрузка является причиной формирования резистентного КС.

Принятие решений у пациентов с NELM нередко является сложной задачей, поскольку существует множество медикаментозных и менее инвазивных терапевтических вариантов, чем хирургия. Несмотря на индолентный характер заболевания, клиническое течение может быть непредсказуемым, и использование хирургии на метастатической стадии редко приводит к излечению. Частота рецидива метастазов в печени после циторедукции достигает 70% в течение 5 лет. Однако хирургия является единственной потенциально излечивающей

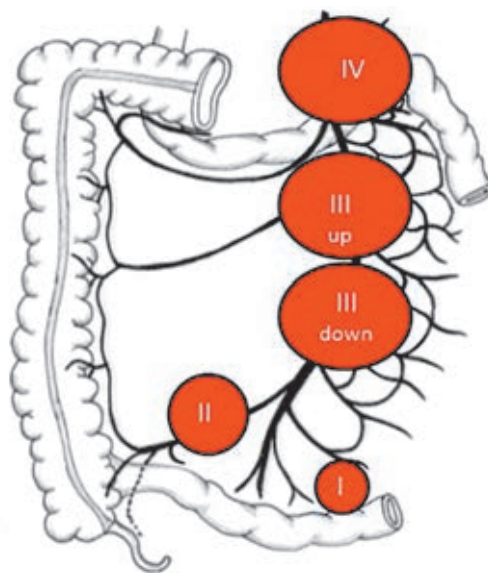


Рис. 16. Стадии метастатического поражения мезентериальных лимфоузлов при SiNET
Fig. 16. Classification of SiNETs mesenteric metastases

опцией, а также, что очень важно, используется с целью уменьшения объема опухоли для конт-

роля симптомов [29, 30].

NELM характеризуются не инфильтративным, а экспансивным ростом, оттесняя окружающую паренхиму печени. Эта особенность позволяет широко применять паренхимосберегающие технологии при резекции метастазов, а эквивалентные результаты выживаемости пациентов после R0 и R1 дали возможность широко внедрить циторедукцию при NELM [15]. 5- и 10-летняя выживаемость после циторедукции составляет до 74% и 51% соответственно, а медиана выживаемости в 3 раза выше, чем у пациентов с нелечеными NELM [31]. Хотя резекция (R0–R1) является идеальным вариантом, она возможна только у 5–15% пациентов, поскольку у большинства пациентов имеются множественные билобарные метастазы, которые не поддаются полной резекции [32]. Таким образом, когда условно радикальная резекция невозможна, циторедуктивная хирургия предлагает альтернативный подход к лечению, поскольку она может снизить риск печеночной недостаточности из-за прогрессирования заболевания печени и обеспечить облегчение гормональных симптомов у пациентов с функциональными опухолями.

Ранее операции по уменьшению опухолевой нагрузки (debulking) печени считались применимыми только для пациентов, у которых можно было удалить не менее 90% макроскопически видимых метастазов печени, и для тех, у кого не было внепеченочных проявлений заболевания. Однако если использовать пороговое значение необходимости удаления 90% метастазов печени, то от 67% до 90% пациентов с NELM будут исключены из хирургического лечения [33]. Если этот порог снизить до 70%, то до 76% пациентов с NELM смогут рассчитывать на циторедукцию [34]. Недавно проведенная серия исследований с критериями использования 70% порога уменьшения опухолевой нагрузки, допуская внепеченочное распространение, используя паренхимосберегающую хирургию в комбинации с интраоперационной аблацией труднодоступных метастазов, сделала значительно больше пациентов подходящими для debulking операций, при этом по-прежнему обеспечивая отличные показатели выживаемости [19, 34, 35].

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях существует лишь предписание о необходимости выполнения циторедуктивных операций при NELM от 70–90% и >90%, однако существует колоссальная разница между оценкой возможности хирурги-

ческой резекции печени, как между клиниками, там и отдельными гепатохирургами. В 2023 г. К. М. Mahuron и G. Singh предложили новую классификацию NELM, которая выделяет 4 типа метастатического поражения печени (рис. 17). Для каждого типа поражения печени предложены варианты лечения. Данная классификация позволяет планировать этапность применения существующих методов лечения для достижения объема циторедукции не менее 70% [19].

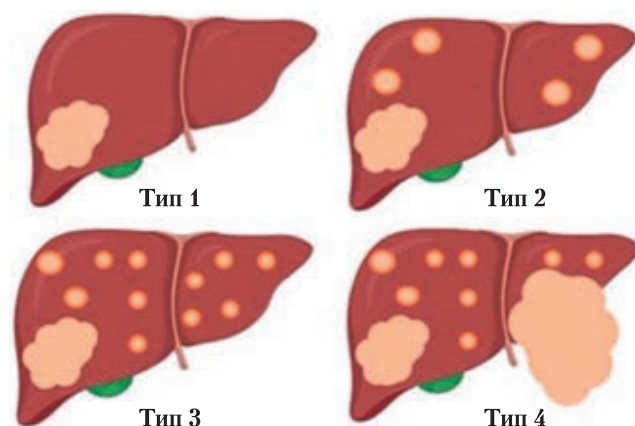


Рис. 17. Классификация метастатического поражения печени при нейроэндокринных опухолях (Mahuron K.M., 2023)

Fig. 17. Classification system for the surgical management of neuroendocrine tumor liver metastases (Mahuron K.M., 2023)

Дискуссионным остается вопрос необходимости удаления первичной опухоли тонкой кишки при нерезектабельном метастатическом поражении печени. Метастатическое поражение мезентериальных лимфоузлов у 35–41% пациентов приводит к развитию мезентериального фиброза, ведущего к развитию ишемии тонкой кишки. Клинические проявления мезентериального фиброза варьируют от болевого синдрома и спазмов, до перфорации, кишечной непроходимости и кишечного кровотечения. Очевидно, что если у пациента наблюдаются симптомы кишечной непроходимости, кровотечения и перфорации, то первичную опухоль ему следует удалить. 12,5–33% больных нуждаются в экстренной хирургической помощи. Однако, если у пациента нет симптомов, преимущества удаления первичной опухоли не столь очевидны [36].

Существует несколько аргументов в пользу того, чтобы не удалять первичную SiNET. Во-первых, если у пациента действительно нет симптомов, действительно ли возможно улучшить это с помощью хирургии? Во-вторых,

конечная выживаемость пациента чаще всего определяется отдаленными метастазами и удаление первичной опухоли не изменит этот факт. Проведенные рандомизированные исследования показали улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическими SiNET, т.е. консервативная терапия достаточно эффективна, и пациенты имеют длительную выживаемость [37–40].

С другой стороны, существует три основных причины в пользу удаления первичной SiNET у пациентов с нерезектабельными NELM. Первая заключается в том, что большинство пациентов не являются по-настоящему бессимптомными. Точно нельзя дифференцировать, что является причиной диареи и неопределенных абдоминальных симптомов (приступы боли в животе, тошнота и вздутие, потеря массы тела) первичная опухоль или

мрачный прогноз и, как правило, считается неоперабельным, для ГЭП-НЭО эта парадигма была подвергнута сомнению, поскольку несколько исследований показали увеличение выживаемости после циторедуктивных операций [9, 43].

Поскольку четких рекомендаций по циторедуктивным операциям при ПК нет, важно понимать оптимальный уровень циторедукции, если полная циторедукция невозможна. С целью стадирования ПК при НЭО используется система Lion stage (LS), представленная в табл. 2, впервые описанная Gilly и соавт. (1994). Эта система была выбрана из-за ее простоты использования, возможности использования для понижения стадии, а ее воспроизводимость и прогностическая ценность была доказана в многоцентровом проспективном исследовании [44, 45].

Таблица 2

Классификация Lion stage метастатического поражения брюшины при нейроэндокринных опухолях

Table 2

Lyon staging system of NETs peritoneal carcinomatosis

0	Нет макроскопических узелков
1	Локализованные узелки в 1 части живота размером <5 мм
2	Диффузные узелки, распространенные по всему животу, размером <5 мм
3	Локализованные или диффузные узелки размером 5–20 мм
4	Локализованные или диффузные узелки или сливные очаги размером >20 мм

это симптомы карциноидного синдрома, которые можно отнести к проявлению метастатического поражения печени [41]. В ряде исследований отмечено, что у пациентов, которые подверглись удалению первичной опухоли, наблюдалось частичное или полное облегчение симптомов [42]. Вторая причина заключается в действии на опережение развития кишечной непроходимости, кровотечения, мезентериального фиброза и перитонеальной диссеминации, снижению риска дальнейшего метастазирования. Отсутствие эффективных методов лечения канцероматоза брюшины следует рассматривать как ключевой аргумент в пользу резекции первичной SiNET, даже при наличии нерезектабельных метастазов в печени [13].

Большинство исследований указывают на распространенность перитонеального канцероматоза (ПК) от 10% до 33% у пациентов с ГЭП-НЭО [22]. Предлагаемым механизмом развития ПК является прямое распространение с серозной оболочки кишки на брюшину. Несмотря на то, что ПК при других видах рака пищеварительной системы предвещает

Лечение пациентов с ПК еще осложняется и тем, что в 66–97% случаев имеются метастазы в печени. Количество исследований посвященных лечению этой крайне сложной категории пациентов ограничено. Несмотря на это, попытка циторедукции при ПК и NELM рекомендуется NANETS (Североамериканское общество лечения НЭО), а целью циторедукции должно быть снижение индекса LS до 1 стадии и debulking NELM >70% [43]. Добавление гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC) при циторедукции ПК, а также изолированное ее применение не приводит к увеличению выживаемости и сопряжено с высокой частотой осложнений. Данный метод не рекомендуется при ПК НЭО [46–49].

Синхронное развитие первичной НЭО поджелудочной железы и/или метастазирование в поджелудочную железу встречается крайне редко, однако этот вариант развития заболевания также описан нами в клиническом случае. В исследовании Т. А. Scott (2019) и соавт. из 338 пациентов лишь у 3% были выявлены НЭО в тонкой кишке и в поджелудочной железе, причем у 3 пациентов по дан-

ным ИГХ и ПЦР опухоль поджелудочной железы расценена как первичная. У 5 пациентов поражение железы было вторичным на фоне первичной опухоли в тонкой кишке [50]. Наличие метастаза или синхронной первичной НЭО поджелудочной железы не является противопоказанием для циторедуктивной операции, но требует обязательного обсуждения на МДК и выбора оптимальной тактики лечения.

Несмотря на то, что при прочтении статьи может сложиться впечатление о хирургическом методе лечения, как о способе применении даже, казалось бы, в безнадежной ситуации, не стоит забывать о комплексном мульт-

безопасность. Каждый пациент должен быть обсужден на МДК, оценены риск хирургических вмешательств и ожидаемая польза от лечения. Именно это хрупкое равновесие необходимо находить, так как пациенты имеют длительную выживаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение нейроэндокринных опухолей остается сложной задачей, чаще всего обусловленной поздней диагностикой на распространенной метастатической стадии. Поверхностное понимание принципов лечения таких пациентов может лишить их доступа к хирургическому этапу лечения, который является одним



Рис. 18. Вклад хирургии в комплексное лечение пациентов с нейроэндокринными опухолями
Fig. 18. The contribution of surgery to the complex treatment of patients with NETs

дисциплинарном подходе в лечение пациентов с НЭО с участием клинических онкологов, интервенционных хирургов и радиологов. Вклад хирургии в успех лечения пациентов с НЭО составляет около 30%. Главное четко понимать на каком этапе лечения и в каком объеме его применять для достижения максимального эффекта (рис. 18) [51].

И, пожалуй, самым важным аспектом лечения такой сложной группы больных является

из основных методов при нейроэндокринных опухолях. Контроль над карциноидным синдромом сохраняет качество и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Референсные центры по лечению НЭО, созданные в последние годы в РФ, в том числе на базе СПб ГБУЗ «Городского клинического онкологического диспансера», позволяют аккумулировать таких пациентов и добиваться хороших результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pavel M., Oberg K. et al. ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. P. 844–860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
2. Clift A.K., Kidd M. et. al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas // *Neuroendocrinology.* 2020. Vol. 110. P. 444–476. doi: 10.1159/000503721.
3. Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors // *Hum. Pathol.* 2004. Vol. 35. P. 1440–1451. doi: 10.1016/j.humpath.2004.09.018.
4. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 934–959.
5. Kulke M.H., Shah M.H. et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015 // *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 2015. Vol. 13. P. 78–108.
6. Dasari A., Shen C., Halperin D. et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States // *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3, No. 10. P. 1335–1342.

7. Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В. и др. Нейроэндокринные неоплазии желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 // *Злокачественные опухоли*. 2024. Т. 14, № 3s2. С. 427–444. [Artamonova E.V., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V. et al. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract and pancreas. RUSSCO practical recommendations, part 1.1 // *Malignant tumors*, 2024, Vol. 14, No. 3s2, pp. 427–444 (In Russ.)].
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=small%20intestine%20neuroendocrine%20tumor&sort=date&timeline=expanded>.
9. Boudreaux J.P., Wang Y.Z., Diebold A.E. et al. A single institution's experience with surgical cytoreduction of stage IV, well-differentiated, small bowel neuroendocrine tumors // *J. Am. Coll. Surg.* 2014. Vol. 218. P. 837–844.
10. Vinik A., Moattari A.R. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34, No. 3. P. 14–27. doi: 10.1007/BF01536042. PMID: 2920654.
11. Barsouk A., Rawla P., Barsouk A., Thandra K.C. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention // *Med. Sci. (Basel)*. 2019. Vol. 7. PMID: 30884915 DOI: 10.3390/medsci7030046.
12. Norlen O., Stalberg P., Oberg K. et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36. P. 1419–1431.
13. Howe J.R., Cardona K., Fraker D.L. et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of the North American neuroendocrine tumor society (NANETS) // *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 715–731.
14. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J. et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 guidance paper for carcinoid syndrome and carcinoid heart disease // *J. Neuroendocrinol.* 2022. Vol. 34, No. 7. e13146.
15. Farley H.A., Pommier R.F. Treatment of neuroendocrine liver metastases // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2016. Vol. 25, No. 1. P. 217–225.
16. Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site // *Neuroendocrinology* 2016. Vol. 103, No. 2. P. 172–185.
17. Kelz R.R., Fraker D.L. Metastatic carcinoid: don't forget the surgical consultation // *Surgery*. 2014. Vol. 156, No. 6. P. 1367–1368.
18. Glazer E.S., Tseng J.F., Al-Refaie W. et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases // *HPB (Oxford)*. 2010. Vol. 12, No. 6. P. 427–433.
19. Graff-Baker A.N., Sauer D.A., Pommier S.J. et al. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: maintaining survival and increasing the number of eligible patients // *Surgery*. 2014. Vol. 156, No. 6. P. 1369–1376.
20. Lamarca A., Bartsch D.K. et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours // *J. Neuroendocrinol.* 2024. Vol. 36, No. 9. P. 13423. doi: 10.1111/jne.13423.
21. Niederle B., Pape U.F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103. P. 125–138. doi: 10.1159/000443170.
22. Lardièrre-Deguelte S., de Mestier L., Appéré F. et al. Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103. P. 552–559. doi: 10.1159/000441423.
23. Moris D., Ntanasis-Stathopoulos I., Tsilimigras D.I., Vagios S., Karamitros A., Karaolanis G., Griniatsos J., Papalampros A., Papaconstantinou I., Glantzounis G.K. et al. Update on Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors // *Anticancer Res.* 2018. Vol. 38. P. 1267–1278. doi: 10.21873/anticancer.12349.
24. De Mestier L., Lepage C., Baudin E. et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR) // *Dig. Liver Dis.* 2020. Vol. 52. P. 473–492. doi: 10.1016/j.dld.2020.02.011.
25. Keck K.J., Maxwell J.E., Utria A.F. et al. The distal predilection of small bowel neuroendocrine tumors // *Ann. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 25. P. 3207–3213. doi.org/10.1245/s10434-018-6676-2.
26. Pasquer A., Walter T., Hervieu V. et al. Surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: specific requirements and their impact on staging and prognosis // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22, No. 3. P. 742–749. doi: 10.1245/s10434-015-4620-2.
27. Strosberg J., Weber J.M., Feldman M. et al. Prognostic validity of the american joint committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 420–425. doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5924.
28. Ohrvall U., Eriksson B., Juhlin C. et al. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J. Surg.* 2000. Nov. Vol. 24 (11). P. 1402–1408. doi: 10.1007/s002680010232.

29. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25, No. 3. P. 458–511.
30. Sarmiento J.M., Heywood G., Rubin J. et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival // *J.Am. Coll Surg.* 2003. Vol. 197, No. 1. P. 29–37.
31. Kulkarni R., Kabir I., Hodson J. et al. Impact of the extent of resection of neuroendocrine tumor liver metastases on survival: A systematic review and meta-analysis // *Ann. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2022. Vol. 26, No. 1. P. 31–39. doi: 10.14701/ahbps.21-101.
32. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. P. 1469–1492.
33. Chamberlain R.S., Canes D., Brown K.T. et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? // *J.Am. Coll Surg.* 2000. Vol. 190. P. 432–445.
34. Maxwell J.E., Sherman S.K., O'Dorisio T.M. et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? // *Surgery.* 2016. Vol. 159. P. 320–333.
35. Chambers A.J., Pasiaka J.L., Dixon E. et al. The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors // *Surgery.* 2008. Vol. 144. P. 645–651.
36. Lewis A., Raoof M., Ituarte PHG. et al. Resection of the Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Improves Survival With or Without Liver Treatment // *Ann. Surg.* 2019. Vol. 270, No. 6. P. 1131–1137. doi: 10.1097/SLA.0000000000002809.
37. Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 224–233.
38. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 4656–4663.
39. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. P. 125–135.
40. Yao J.C., Fazio N., Singh S. et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet.* 2016. Vol. 387. P. 968–977.
41. Makridis C., Rastad J., Oberg K. et al. Progression of metastases and symptom improvement from laparotomy in midgut carcinoid tumors // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20. P. 900–906.
42. Hellman P., Lundstrom T., Ohrvall U. et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases // *World J. Surg.* 2002. Vol. 26. P. 991–997.
43. Wonn S.M., Limbach K.E., Pommier S.J. et al. Outcomes of cytoreductive operations for peritoneal carcinomatosis with or without liver cytoreduction in patients with small bowel neuroendocrine tumors // *Surgery.* 2020. Vol. 169, No. 1. P. 168–174. doi: 10.1016/j.surg.2020.03.030.
44. Gilly F.N., Cotte E., Brigand C. et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 32. P. 597–601.
45. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study // *Cancer.* 2000. Vol. 88. P. 358–363.
46. De Mestier L., Lardièrre-Deguelte S., Brixi H. et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors // *Neuroendocrinology.* 2015. Vol. 101. P. 105–111. doi.org/10.1159/000371817.
47. Elias D., David A., Sourrouille I. et al. Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases) // *Surgery.* 2014. Vol. 155. P. 5–12. doi.org/10.1016/j.surg.2013.05.030.
48. Kianmanesh R., Ruszniewski P., Rindi G. et al. ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 91. P. 333–340. doi.org/10.1159/000286700.
49. Woltering E.A., Voros B.A., Beyer D.T. et al. Aggressive surgical approach to the management of neuroendocrine tumors: a report of 1,000 surgical cytoreductions by a single institution // *J.Am. Coll Surg.* 2017. Vol. 224. P. 434–447.
50. Scott A.E., Pelletier D., Maxwell J.E. et al. The Pancreas as a Site of Metastasis or Second Primary in Patients with Small Bowel Neuroendocrine Tumors // *Ann. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 26, No. 8. P. 2525–2532. doi: 10.1245/s10434-019-07370-3.
51. Saxena A., Chua T.C., Perera M. et al. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review // *Surg. Oncol.* 2012. Vol. 21, No. 3. P. 131–141. doi: 10.1016/j.suronc.2012.05.001.

Вклад авторов.

М. С. Диникин: сбор и обработка данных по теме статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

А. К. Иванова: разработка концепции, сбор и обработка данных.

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

Ю. В. Пелипас: разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution.

M. S. Dinikin: collection and processing of materials on the topic of the article, analysis and interpretation of the obtained data.

A. K. Ivanova: concept development, data collection and processing.

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

Yu. V. Pelipas: conceptualization, approval of the final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

М. С. Диникин / M. S. Dinikin

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

А. К. Иванова / A. K. Ivanova

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

Р. В. Орлова / R. V. Orlova

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

Ю. В. Пелипас / Yu. V. Pelipas

<https://orcid.org/0000-0003-3647-0445>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Статья поступила / Received to the editor: 10.11.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 26.11.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 30.11.2024 г.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Топузов Рустем Эльдарович — кандидат медицинских наук, заведующий 2-м хирургическим отделением Санкт-Петербургской больницы РАН. Доцент кафедры госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля СЗГМУ им. И. И. Мечникова

Нейроэндокринные опухоли представляют собой отдельный, достаточно разнородный тип злокачественных образований. На сегодняшний день разработаны различные методы их лечения, включая хирургическое лечение в объеме от эндоскопической диссекции в подслизистом слое до обширных резекций органов с полноценной лимфаденэктомией. В то же время метастатические формы, как правило, лечатся медикаментозно в паллиативном режиме.

Так, до сих пор неясна роль хирургии, направленной на уменьшение опухолевой массы, а также непонятны принципы удаления метастазов, пределы возможности данного метода при оценке резидуальной ткани печени. Настоящая работа актуальна, так как демонстрирует не только эффективность частичной циторедукции, но и возможность одномоментного удаления значительной опухолевой массы.

НЕКРОЛОГ / NECROLOGY

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА МИХАИЛА ВАЛЕРИЕВИЧА КОППА
24.03.1950–27.01.2025

IN MEMORY OF PROFESSOR MIKHAIL VALERIEVICH KORP



27 января 2025 года на 74-м году ушел из жизни **Михаил Валериевич Копп**, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог Многопрофильной клиники Медицинского университета «Реавиз».

Михаил Валериевич Копп окончил Куйбышевский медицинский институт в 1973 году. Он является представителем самарской медицинской династии в третьем поколении. В студенческие годы состоялась встреча с великим земляком — академиком Р.Е. Кавецким. Именно это встреча определила его дальнейший путь в онкологию.

М.В. Копп с 1974 года начал работать в качестве врача-онколога в онкологическом диспансере г. Куйбышева (ныне Самара). С начала своей работы М.В. Копп начал заниматься противоопухолевой химиотерапией. Своим наставником считает профессора Н.И. Переводчикову.

При непосредственном участии М.В. Коппа в Куйбышевском онкологическом диспансере в 1978 году были организованы специализированные химиотерапевтические койки, а в 1988 году открыто одно из первых

в Российской Федерации отделений химиотерапии. Этим отделением М.В. Копп руководил с 1988 по 2016 год. За это время отделение значительно выросло, был организован дневной стационар, подготовлены многочисленные врачи-химиотерапевты. М.В. Копп длительное время являлся Главным внештатным специалистом по химиотерапии министерства здравоохранения Самарской области.

С 2016 года работал врачом-онкологом в многопрофильной клинике Медицинского университета «Реавиз» и являлся наставником молодых врачей.

Член ASCO, ESMO. Принимал активное участие в создании общества химиотерапевтов, впоследствии — RUSSCO. М.В. Копп являлся членом экспертных групп Российского общества клинической онкологии и Ассоциации онкологов России, возглавлял Самарское областное отделение Российского общества клинической онкологии и Самарское отделение Российского общества онкомаммологов, был членом экспертной группы Российского общества клинической онкологии по разработке клинических рекомендаций по противоопухолевой терапии. Автор 198 научных работ. Под руководством М.В. Коппа проведено более ста клинических исследований.

М.В. Копп награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Почетными грамотами министерства здравоохранения Самарской области, Почетной грамотой Российского общества клинической онкологии за выдающийся вклад в развитие российской онкологии, являлся лауреатом Ежегодной премии Ассоциации онкологических пациентов «Будем жить!» в номинации «Легенды онкологии».

Михаил Валериевич являлся членом редакционной коллегии научно-практического журнала «Клинический случай в онкологии». Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

*Редакционная коллегия научно-практического
журнала «Клинический случай в онкологии»*

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



В журнал принимаются следующие категории статей:

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

Все поступившие в редакцию материалы проходят двойное слепое рецензирование.

Контакты:

e-mail: clinicaloncologycase@mail.ru

тел: +7 (921) 741-45-54

+7 (911) 986-63-60

+7 (921) 332-57-90

