

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 37 / 2021

**DIAGNOSTICS
& cancer therapy****MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (4)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты

www.medalfavit.ruwww.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирихин,
medalfavit1@list.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК. Публикуемые материалы могут не отражать точку зрения редакции. Исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции журнала «Медицинский алфавит». Любое воспроизведение материалов и иллюстраций допускается с письменного разрешения издателя и указанием ссылки на журнал. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы. В научной электронной библиотеке elibrary.ru доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен идентификатор цифрового объекта DOI. Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru и по почтовым каталогам, «Почта России» и «Урал-Пресс». Периодичность: 42 выпуска в год. Подписано в печать 24.12.2021. Формат А4. Цена договорная. © Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Прогностические и предиктивные факторы риска при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина
Т. И. Богатырева, А. О. Афанасов, А. Ю. Терехова, Н. А. Фалалеева
- 16 Опухоли у детей с синдромом Горлина – Гольца: редкий клинический случай
М. А. Болохонова, В. Ю. Панарина, Е. В. Шаропова, С. Н. Михайлова, Т. Т. Валиев, В. М. Козлова
- 20 Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии
Е. В. Евдокимова, Е. В. Артамонова, В. В. Делекторская, Г. Ю. Чемерис, Г. С. Емельянова, С. Г. Багрова, А. А. Маркович
- 26 Лечение детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: современные подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли
С. Р. Загидуллина, А. С. Левашов, В. А. Григоренко, Т. Т. Валиев
- 32 Результаты комплексного лечения больных операбельным раком головки поджелудочной железы с применением предоперационной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией в режиме мультифракционирования
Д. А. Скляр, А. В. Павловский, А. А. Поликарпов, С. А. Попов, В. Е. Моисеенко, А. В. Мешечкин, Л. И. Корытова, Д. А. Гранов
- 37 Частота и факторы риска хирургических осложнений у пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода
З. А.-Г. Раджабова, М. А. Котов, Е. В. Левченко
- 41 Хирургическое лечение как опция в лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы после предшествующего лекарственного лечения (клинический случай)
Ш. Г. Хакимова, Г. Г. Хакимова, Г. А. Хакимов, Ж. Б. Садуллаев
- 48 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Артамонова Е. В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метронормальная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin,
medalfavit1@list.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included
into the list of scientific peer-
reviewed periodicals recommended
by the Higher Attestation Commission
of the Ministry of Education and
Science of Russia for publishing scientific
results of dissertations for the degree
of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily
reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights
on materials printed belong to the
Editorial Office from the time of their
receipt. Any reproduction of materials
is allowed with a reference to the
Medical Alphabet after a written
permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible
for the content of ads.

Only articles prepared
in accordance with the Editorial
Office's rules are accepted
for publication. Authors are
responsible for the accuracy
of information, the correctness
of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles
are available at elibrary.ru.
DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service
for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection
of Cultural Heritage. Registration
ПМ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 42 issues
per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: December 24, 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Prognostic and predictive factors in early stages
of classic Hodgkin's lymphoma**
T.I. Bogatyreva, A. O. Afanasov, A. Yu. Terekhova, N. A. Falaleeva
- 16 **Tumours in children with Gorlin-Golts syndrome: rare case report**
*M. A. Bolokhonova, V. Yu. Panarina, E. V. Sharapova, S. N. Mikhailova,
T. T. Valiev, V. M. Kozlova*
- 20 **Treatment tactics of new NET G3 subgroup in first line of therapy**
*E. V. Evdokimova, E. V. Artamonova, V. V. Delectorskaya, G. Yu. Chemeris,
G. S. Emelyanova, S. G. Bagrova, A. A. Markovich*
- 26 **Treatment of medulloblastoma in pediatric patients over 3 years old:
modern approaches with respect to molecular and biologic tumor features**
S. R. Zagidullina, A. S. Levashov, V. A. Grigorenko, T. T. Valiev
- 32 **Results of complex treatment of patients with operable pancreatic head cancer
using preoperative intra-arterial chemotherapy in combination with radiation
therapy in multifractionation mode**
*D. A. Sklyar, A. V. Pavlovsky, A. A. Polikarpov, S. A. Popov, V. E. Moiseenko, A. V. Meshechkin,
L. I. Korytova, D. A. Granov*
- 37 **Frequency and risk factors of surgical complications in patients with locally
advanced cervical esophageal cancer**
Z. A. G. Radzhabova, M. A. Kotov, E. V. Levchenko
- 41 **Surgical treatment as option in treatment of metastatic hormone-sensitive pro-
state cancer after prior drug treatment**
Sh. G. Khakimova, G. G. Khakimova, G. A. Khakimov, J. B. Sadullaev
- 48 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of
scientific peer-reviewed periodicals recommended by
the Higher Attestation Commission of the Ministry of
Education and Science of Russia for publishing scien-
tific results of dissertations for the degree of Candidate
and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical
Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical
Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical
Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical
Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical
Sciences).

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical
Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical
Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the
international scientific community and indexing it
in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life,
WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide
links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current
regimens for use of vinorelbine in metastatic breast
cancer: role and place of oral dosage form, meto-
nome therapy, combinations with anti-HER2 drugs.
Medical alphabet. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПБОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, PQOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РДН», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 40»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Политарова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Вишнякова Мария Валентиновна (Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «Эвмид»

Долгушин Борис Иванович (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кормазановский Григорий Григорьевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

Карлова Наталия Александровна (Санкт-Петербург), д.м.н., заслуженный врач России, проф. науч.-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высокотехнологичных медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РДН»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (Москва), д.м.н., рук. отделения микрохирургии МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии «РДН», проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ имени Н.И. Пирогова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РДН»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Тюрин Игорь Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (Diagnostics and Oncotherapy), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (Rheumatology in general medical practice), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (Modern Gynecology), DM Sci (habil.), prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (Comorbid Conditions), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (Modern Functional Diagnostics), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (Neurology and Psychiatry), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (Emergency Medicine), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (Dermatology), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (Modern Gynecology), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (Dentistry), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (Practical Gastroenterology), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (Modern Polyclinic), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (Modern Laboratory), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), Head of the Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R. V., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C. B., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abramsky A. V., DM Sci (habil.), prof., doctor of highest category, head of Radiation Diagnostics Dept of City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, prof. at Dept of Radiation Diagnostics and Therapy of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A. V., DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Vishnyakova M. V., DM Sci (habil.), head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored doctor of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Dolgushin B. I., DM Sci (habil.), prof., RAS corresponding member, deputy director of Research Institute of Clinical Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Karlova N. A., DM Sci (habil.), honored doctor of Russia, prof. at Scientific, Clinical and Educational Centre 'Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine' at Institute of High Medical Technologies of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Karmazanovsky G. G., DM Sci (habil.), prof., head of Radiation Diagnostics and Treatment Dept of Institute of Surgery n.a. A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Kolyadina I. V., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Koroleva I. A., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education of Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Laktionov K. K., DM Sci (habil.), head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Manzyuk L. V., DM Sci (habil.), prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Polyakov A. P., DM Sci (habil.), head of Microsurgery Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, prof. at Dept of Maxillofacial Surgery and Dentistry of National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Rozhkova N. I., DM Sci (habil.), prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sinitsyn V. E., DM Sci (habil.), prof., head of Center of Radiation Diagnostics of the Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci (habil.), head of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Sokolov V. V., DM Sci (habil.), prof. of oncology, honored doctor of Russia, head of Endoscopy Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

Tkachyov S. I., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Tyulyandina A. S., PhD Med, chief scientific researcher at Dept of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Tyurin I. E., DM Sci (habil.), prof., head of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Medical Physics Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cheremisin V. M., DM Sci (habil.), prof., president of the St. Petersburg Radiological Society, head of Radiation Diagnostics Dept of City Morinsky Hospital, head of Course of Radiation Diagnostics of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Прогностические и предиктивные факторы риска при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина

Т. И. Богатырева, А. О. Афанасов, А. Ю. Терехова, Н. А. Фалалеева

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

РЕЗЮМЕ

Актуальность. При ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) показатель излечения достигает 85–95%, но отдаленные последствия терапии способны ухудшить общую выживаемость. Текущие исследования при I–II стадиях с благоприятным прогнозом нацелены на уменьшение токсичности лечения при поддержании достигнутой эффективности, тогда как для ранних стадий высокого риска актуальна задача повышения эффективности без увеличения токсичности.

Цель исследования. Оценить потенциальную значимость отдельных факторов риска для оптимального выбора химиотерапии первой линии при ранних стадиях КЛХ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы клинические данные 290 больных КЛХ I–II стадии, получавших химиолучевое лечение на основе схемы ABVD ($n = 249$; 86%) или BEACOPP-21 ($n = 41$; 14%) с 2000 по 2017 год. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) оценены в регрессионном анализе Кокса с включением 12 клинических параметров.

Основные результаты. При медиане наблюдения 60 месяцев ОВ и ВБП всей группы составили соответственно 95 и 89%. В многофакторном анализе ВБП всей группы была значимо ниже у пациентов с массивным медиастинальным поражением, абсолютной лимфоцитопенией (АЛ) периферической крови до лечения ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,002$; $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$) и у лиц мужского пола, а сниженная ОВ ассоциировалась только с исходной АЛ. ВБП пациентов с АЛ при лечении на основе схемы ABVD составила соответственно 12% в группе высокого риска с массивным поражением средостения (МТИ $\geq 0,35$) и 56% без него (МТИ $< 0,35$). После исключения из подсчета лиц с исходной АЛ показатели 5-летней ВБП при использовании ABVD не отличались от результата BEACOPP-21 в своей прогностической группе: 95–92% при МТИ $< 0,35$ и 86–84% при МТИ $\geq 0,35$. В отсутствие АЛ массивное медиастинальное поражение в многофакторном анализе оставалось главным и единственным фактором риска.

Заключение. Схема ABVD высокоэффективна в первой линии терапии КЛХ, за исключением немногочисленных случаев с АЛ, при которых оправдано раннее применение режима BEACOPP в эскалированном или 14-дневном вариантах. У пациентов с массивным медиастинальным поражением стандартная химиотерапия недостаточно эффективна даже в отсутствие АЛ, поэтому при доступности промежуточной ПЭТ/КТ предпочтительно использовать на первой линии более мягкий режим ABVD и оставлять интенсивную терапию для случаев с выявленной рефрактерностью. Перспективы повышения эффективности открывают новые схемы N-AVD и A-AVD, возможности которых важно изучить прежде всего у пациентов с АЛ и массивным медиастинальным поражением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома Ходжкина, ранние стадии, химиолучевое лечение, прогноз, абсолютная лимфоцитопения, массивное медиастинальное поражение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Prognostic and predictive factors in early stages of classic Hodgkin's lymphoma

T. I. Bogatyreva, A. O. Afanasov, A. Yu. Terekhova, N. A. Falaleeva

A. Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

SUMMARY

Rationale. In the early stages of classical Hodgkin's lymphoma (cHL), the cure rate reaches 85–95%, but the long-term effects of therapy can worsen overall survival. Current trials for early stages of Hodgkin's lymphoma with favorable prognosis address the task of maintaining cure rates while reducing sequelae. For early unfavorable stages, the challenge is to improve cure rate without increasing toxicity.

Purpose. To assess the potential significance of individual risk factors for optimal choice of the first line chemotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma.

Materials and methods. This single-center retrospective study included 290 patients with early stage cHL who had received ABVD – based ($n = 249$; 86%) or BEACOPP-21 – based ($n = 41$; 14%) combined modality therapy from 2000 to 2017. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were assessed in Cox regression analysis including 12 clinical parameters.

Main results. At a median follow up of 60 months for the entire group, OS was 95% and PFS was 89%. In a multivariate analysis PFS, at 5 years, was significantly inferior in patients with mediastinal bulk, baseline lymphocytopenia ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{L}$, $p = 0,002$; $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$, $p = 0,000$) and male gender; OS was inferior only in patients with an absolute lymphocytopenia (AL). In patients with AL, PFS after ABVD-based regimen was, respectively, 12% in the high-risk group with mediastinal bulk and 56% without it. PFS of patients without AL when treated with ABVD did not differ compared to BEACOPP-21 within the same prognostic group: 95.2% vs. 92.3% for non-bulky and 86.4% vs. 84.2% for bulky disease. In the absence of AL, mediastinal bulk remained the main and only risk factor in multivariate analysis.

Conclusions. The ABVD regimen is highly effective in the first line of chemotherapy for cHL, except for cases with baseline lymphocytopenia, in which the early usage of the BEACOPP regimen in the escalated or 14-day variants might be justified. In patients with mediastinal bulk, standard chemotherapy is not effective enough even in the absence of AL; therefore, if an intermediate PET/CT scan is available, it seems more appropriate to use a milder ABVD regimen on the first line and leave intensive therapy for patients with proven refractory disease. Prospects for improving the efficiency are opened with the new N-AVD and A-AVD schemes, the benefits of which should be evaluated, first of all, in patients with AL and mediastinal bulk.

KEY WORDS: Hodgkin's lymphoma, early stages, combined modality therapy, prognosis, absolute lymphocytopenia, mediastinal bulk.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The research had no funding.

Введение

Лимфома Ходжкина – злокачественное заболевание лимфатической системы. В России частота заболевания лимфомой Ходжкина в 2019 году составила 1,9 случая на 100 тысяч человек, то есть 3031 новый случай за этот год [1]. Болезнь имеет бимодальное возрастное распределение. Большинство пациентов находятся в третьем десятилетии своей жизни; второй, менее выраженный, пик заболеваемости относится к возрасту после 55 лет.

К ранней стадии КЛХ в соответствии с классификацией Анн – Арбор относят поражение, ограниченное лимфатическими коллекторами по одну сторону диафрагмы. В 70% случаев заболевание начинается в шейно-надключичных лимфатических узлах и последовательно распространяется на другие группы узлов выше диафрагмы. Первой стадией считают вовлечение одной лимфатической зоны, при II стадии число вовлеченных зон по Анн – Арбор может составлять от 2 до 9; индексом E обозначается локализованное экстранодальное поражение тканей по контакту с прилежащих лимфоузлов [2].

Эволюция излечивающих методов стартовала радиальной лучевой терапией при КЛХ I–II стадий в 60-е годы прошлого века и прошла этапы развития комбинированного (химиолучевого) подхода от использования лекарственного и лучевого компонентов в полных дозах (70–80-е) до начавшегося в 90-е годы сокращения длительности химиотерапии при комбинированном лечении I–II стадий и уменьшения объемов и суммарных доз лучевой терапии. Каждый из компонентов общепринятой комбинированной терапии обладает своими недостатками. Общеизвестна кардиотоксичность доксорубина, легочная токсичность блеомицина. Полихимиотерапия (ПХТ) может приводить к бесплодию и лейкозам, а лучевая терапия ассоциируется с сердечно-сосудистыми последствиями, которые потенцируются использованием в схемах ПХТ доксорубина и блеомицина, а также с радиационно-индуцированными вторыми опухолями.

Современные схемы химиолучевого лечения больных с ранними стадиями ЛХ обеспечивают общую 5-летнюю выживаемость на уровне 94–96%. Поэтому в последние десятилетия при разработке новых программ решалась задача сохранения исторически достигнутого уровня излечения 85–95% при одновременном снижении непосредственной токсичности и отдаленных последствий. Созданы алгоритмы лечебной тактики, учитывающие не только объем поражения, но и присутствие дополнительных факторов риска, позволяющих выделить подгруппы I–II стадий, отличающиеся благоприятным, неблагоприятным (промежуточным) и особо неблагоприятным прогнозом (стадия IВ_{ХЕ}) [3, 4, 5]. Для подгруппы больных, не имеющих факторов риска, доказана возможность сокращения количества курсов химиотерапии и доз облучения без утраты эффективности [6]. Вместе с тем при ранних стадиях с неблагоприятным и особо неблагоприятным прогнозом пациенты нуждаются не только в уменьшении токсичности, но и в повышении эффективности лечения. Остается предметом дискуссий выбор оптимального режима химиотерапии для пациентов с факторами риска –

ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или более эффективный, но и более токсичный BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). Особенно это касается пациентов с массивным медиастинальным поражением в сочетании с В-симптомами, которым, в соответствии с прогностической моделью German Hodgkin's lymphoma Study Group (GHSG), предлагается лечение по схеме для распространенных стадий [4, 7]. Внедрение промежуточной позитрон-эмиссионной томографии как предиктивного биомаркера чувствительности к избранной схеме химиотерапии открыло возможность коррекции лечения по ответу на два курса химиотерапии в сторону эскалации ПХТ (после ABVD) или деэскалации (после BEACOPP), однако не сняло проблему выбора первой линии химиотерапии, который по-прежнему осуществляется в соответствии с исторически сложившимися предпочтениями того или иного исследовательского центра или группы. Признается актуальность поиска прогностических факторов, на которые можно опереться при выборе оптимального режима первой линии химиотерапии до начала лечения.

Отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба (г. Обнинск) с 1971 года было базой Всесоюзного методического центра по диагностике и лечению лимфогранулематоза, в котором на протяжении десятилетий разрабатывались оригинальные методики, обеспечивающие функционально-сберегающий эффект при проведении химиолучевого лечения [2, 8], а также собственные прогностические модели. С 1998 по 2017 годы в рамках двух поколений проспективных одноцентровых исследований было пролечено более тысячи первичных больных КЛХ, что позволило развивать прогностическую модель МРНЦ 90-х годов в условиях современной доксорубинсодержащей химиотерапии. Были накоплены клинические наблюдения о самостоятельном неблагоприятном влиянии АЛ периферической крови до лечения на результаты применения схемы ABVD [9]. В проспективных исследованиях были изучены особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у этой редкой категории пациентов, показавшие, что в основе неудач лечения лежит дефицит CD4⁺ Т-лимфоцитов [10]. Поскольку иммунофенотипирование периферической крови не входит в стандарты обследования больных с ранними стадиями КЛХ, в данной работе наряду с общеизвестными факторами риска анализируется и обсуждается прогностическая значимость АЛ как легкодоступного биомаркера, позволяющего принять решение о выборе первой линии терапии.

Цель исследования: оценить в отдаленных наблюдениях прогностическую значимость отдельных факторов риска для выбора первой линии терапии при КЛХ I–II стадий.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены клинические данные 290 больных с I–II стадией КЛХ, получавших

лечение в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов по протоколам МРНЦ имени А. Ф. Цыба в 2000–2017 годах. Среди них было 108 мужчин и 182 женщины в возрасте от 16 до 65 лет (медиана 27).

Протоколом лечения предусматривалось проведение суммарно шести циклов полихимиотерапии (ПХТ) и дистанционной гамма-терапии на вовлеченные зоны с выбором суммарной очаговой дозы (СОД) и режима фракционирования в зависимости от ответа на химиотерапию. Большинству пациентов ($n = 249$; 86%) индукционная ПХТ проводилась на основе схемы ABVD. Режим BEACOPP-21 ($n = 41$; 14%) изначально назначали больным с неблагоприятным морфологическим вариантом (нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение), а после промежуточного анализа 2008 года – также и больным с АЛ периферической крови в дебюте заболевания. У больных с вовлечением средостения предусматривалась замена в последнем цикле схемы ABVD или BEACOPP соответственно на COPP или CVPP. Этим преследовалась цель уменьшения кумулятивной токсичности химиолучевого лечения за счет снижения суммарных доз доксорубина и блеомицина, а также увеличения интервала между использованием этих препаратов и облучением средостения. Для закрепления ремиссии применяли дистанционную лучевую терапию на области исходно вовлеченных лимфатических зон. К областям с полной регрессией поражения подвели СОД 20,0 Гр в традиционном режиме фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр пять раз в неделю, области с неполной регрессией облучали до СОД 30,0–36,0 Гр в традиционном режиме или до СОД 20,0–22,0 Гр в режиме дробления укрупненной дневной дозы (два сеанса в день, РОД 1,3 + 1,5 Гр с интервалом 4,5 часа) [2, 8].

При анализе результатов лечения учитывали присутствие общепринятых факторов риска для ранних стадий (массивное поражение медиастинальных лимфоузлов с медиастино-торакальным индексом МТИ $\geq 0,35$, более трех вовлеченных лимфатических областей, увеличение СОЭ до 30 мм/ч при В-стадии или 50 мм/ч в отсутствие общих симптомов, Е-стадия). Оценивали вклад неблагоприятных гистологических вариантов (нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение), ассоциировавшийся с повышенным риском раннего прогрессирования в период использования схемы COPP [2]. В анализ включали также наличие факторов риска Международного прогностического индекса (МПИ), предиктивная значимость которых была установлена для результатов четырехкомпонентной химиотерапии типа MO(V)PP или ABVD (мужской пол, возраст старше 45 лет, анемия, гипоальбуминемия, лейкоцитоз и лимфоцитопения).

Для оценки общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и проведения регрессионного анализа Кокса использовали пакет статистических программ SPSS 20.

Результаты

Характеристика пациентов и распределение анализируемых факторов риска между рассматриваемыми группами представлены в таблице 1. К группе благопри-

Таблица 1
Характеристика 290 больных лимфомой Ходжкина I–II стадии в зависимости от прогностической группы

Показатель	Прогностическая группа		
	1-я группа, без факторов риска	2-я группа, МТИ < 0,35	3-я группа, МТИ ≥ 0,35
	n = 56	n = 155	n = 79
Возраст, лет, медиана (диапазон)	27 (16–65)		
Гистологический вариант			
Нодулярный склероз, I тип	34 (61)	84 (54)	41 (52)
Нодулярный склероз, II тип	10 (18)	25 (16)	11 (14)
Смешанно-клеточный	11 (20)	39 (25)	20 (25)
Лимфоидное истощение	1 (2)	3 (2)	4 (5)
Лимфоидное преобладание	0	2 (1)	0
кЛХ без уточнения	0	3 (2)	3 (4)
В-симптомы	0	38 (24)	31 (39)*
Е-стадия	0	35 (23)	42 (53)**
СОЭ > 50 при А-стадии или > 30 при В-стадии	0	47 (30)	32 (40)
Факторы Международного прогностического индекса (МПИ)			
Мужской пол	26 (46)	57 (37)	25 (32)
Возраст ≥ 45 лет	8 (14)	11 (7)	0
Гемоглобин ≤ 105 г/л	1 (2)	15 (10)	13 (16)
Альбумин ≥ 40 г/л	1 (2)	14/143 (10)	11/67 (16)
Лейкоциты ≥ 15 × 10 ⁹ /л	0	18 (12)	15 (19)
Лимфоциты < 0,6 × 10 ⁹ /л	0	4 (3)	4 (5)
Лимфоциты < 1,0 × 10 ⁹ /л	1 (2)	13 (8)	15 (19)***
Число баллов МПИ			
0	27 (48)	63 (41)	26 (33)
1	21 (38)	65 (42)	31 (39)
2	8 (14)	22 (14)	18 (23)
3	0	5 (3)	4 (5)
Первая линия ПХТ			
ABVD	56 (100)	138 (89)	55 (70)
BEACOPP	0	17 (11)	24 (30)
Общая 5-летняя выживаемость, % (95% ДИ)	98,1 ± 1,9 (94,3–100,0)	95,2 ± 1,9 (92,0–99,0)	89,9 ± 3,7 (82,8–97,2)
ВБП 5-летняя, % (95% ДИ)	96,4 ± 2,5 (91,6–100,0)	91,9 ± 2,2 (87,7–96,4)	77,2 ± 4,9 (67,7–86,9)

Примечание: МТИ – медиастино-торакальный индекс (отношение ширины опухоли к диаметру грудной клетки на уровне Th5–Th6 на рентгенограммах грудной клетки в прямой проекции); ПХТ – полихимиотерапия; ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин); BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). * – $p = 0,029$; ** – $p = 0,000$; *** – $p = 0,032$.

ятного прогноза (1-я группа; 56 человек) были отнесены пациенты, не имевшие общепринятых факторов риска. Больных с наличием факторов риска (ФР) в данном анализе распределили в две группы в зависимости от размеров поражения лимфоузлов средостения: 2-ю группу ($n = 155$) составили пациенты с медиастино-торакальным индексом (МТИ) < 0,35, в 3-ю группу ($n = 79$) были включены пациенты с массивным поражением средостения (МТИ $\geq 0,35$).

При медиане наблюдения 60 месяцев (6–198 месяцев), 5-, 10- и 15-летняя ОВ 290 больных ЛХ I–II стадии составили соответственно $94,7 \pm 1,4$ (95% ДИ: 92,4–97,7), $93,1 \pm 1,7\%$ (95% ДИ: 85,7–96,3) и $91,0 \pm 1,7\%$ (95% ДИ:

Таблица 2
Регрессионный анализ Кокса 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 290 больных лимфомой Ходжкина I-II стадии

Характеристика	Общая выживаемость			Выживаемость без прогрессирования		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Однофакторный анализ						
Мужской пол	1,8	0,63–5,15	0,268	0,605	0,299–1,224	0,162
Возраст ≥ 45 лет	1,0	0,14–8,33	0,933	1,026	0,245–4,299	0,972
Массивное поражение средостения (МТИ $\geq 0,35$)	2,96	1,03–8,45	0,042	0,285	0,140–0,578	0,001
Е-стадия	0,93	0,29–2,98	0,910	0,785	0,370–1,667	0,529
В-симптомы	3,71	1,32–10,79	0,013	0,446	0,217–0,920	0,029
Гемоглобин ≤ 105 г/л	4,88	1,52–15,61	0,008	0,486	0,186–1,267	0,140
Альбумин ≥ 40 г/л	2,88	0,79–10,48	0,108	0,659	0,229–1,900	0,440
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	1,34	0,301–6,024	0,696	0,396	0,171–0,920	0,031
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	20,56	6,87–61,53	0,000	0,134	0,065–0,277	0,000
Лимфоциты $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$	10,39	2,31–46,73	0,002	0,176	0,053–0,580	0,004
ABVD vs. BEACOPP	1,1	0,26–5,30	0,826	0,847	0,325–2,206	0,733
Многофакторный анализ						
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	0,049	0,016–0,146	0,000	0,141	0,066–0,301	0,000
Мужской пол				0,434	0,211–0,892	0,023
Массивное поражение средостения (МТИ $\geq 0,35$)				0,350	0,169–0,723	0,005

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПХТ – полихимиотерапия; ABVD (адриабластин, блеомицин, винбластин, доксорубицин); BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон).

85,7–96,3), а 5- и 10-летняя ВБП – $89,9 \pm 1,9\%$ (95% ДИ: 85,3–92,7) и $88,4 \pm 1,9\%$ (95% ДИ: 84,6–92,2). Неудачи лечения были зарегистрированы у 31 (10,7%) из 290 пациентов, умерли 14 (4,8%). Результаты зависели от группы прогноза: 5-летняя ОВ в 1-й, 2-й и 3-й группах составила соответственно 98, 95 и 90% ($p = 0,084$), а ВБП – 96, 92 и 77% ($p = 0,001$) (табл. 1).

При одномерном регрессионном анализе Кокса (табл. 2) сниженная 5-летняя ВБП всех 290 пациентов ассоциировалась с массивным поражением средостения ($p = 0,001$), В – симптомами ($p = 0,029$), лимфоцитопенией в периферической крови до лечения ($p = 0,000$) и лейкоцитозом ($p = 0,031$). При многомерном анализе конкурирующими факторами риска для 5-летней ВБП оставались массивное поражение средостения ($p = 0,005$), лимфоцитопения ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,002$; $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$,

$p = 0,000$) и мужской пол ($p = 0,023$), тогда как для ОВ фактором риска была только лимфоцитопения ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,003$; $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$).

Частота встречаемости сниженного содержания лимфоцитов ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания зависела от прогностической группы. В группе пациентов без факторов риска (первая) отмечен единственный случай содержания лимфоцитов $0,95 \times 10^9/\text{л}$; на результатах лечения он не отразился. В группах больных с факторами риска АЛ наблюдалась чаще при массивном поражении средостения (МТИ $\geq 0,35$) и составила 19% против 8% при МТИ $< 0,35$ ($p = 0,023$). ВБП этих пациентов при лечении на основе схемы ABVD была достоверно хуже (рис. 1) и не превышала соответственно 12 и 56%.

После исключения из подсчета лиц с исходной АЛ показатели 5-летней ВБП пациентов, получавших ABVD,

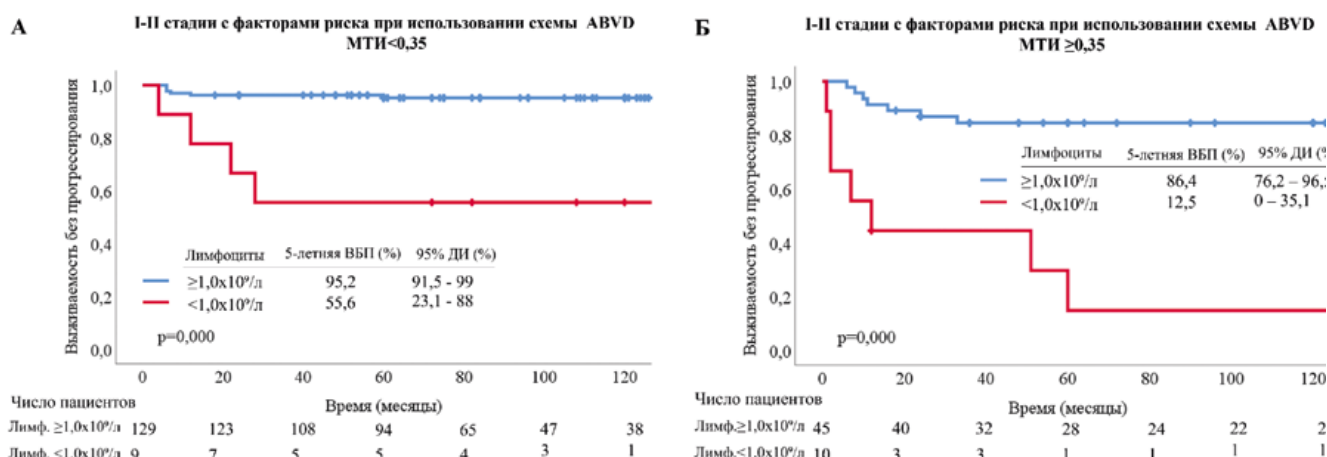


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования при использовании схемы ABVD у больных с лимфоцитопенией и без нее при КЛХ I-II стадии с факторами риска. А) I-II стадия с МТИ $< 0,35$ (2-я группа; $n = 138$); Б) I-II стадия с МТИ $\geq 0,35$ (3-я группа; $n = 55$).

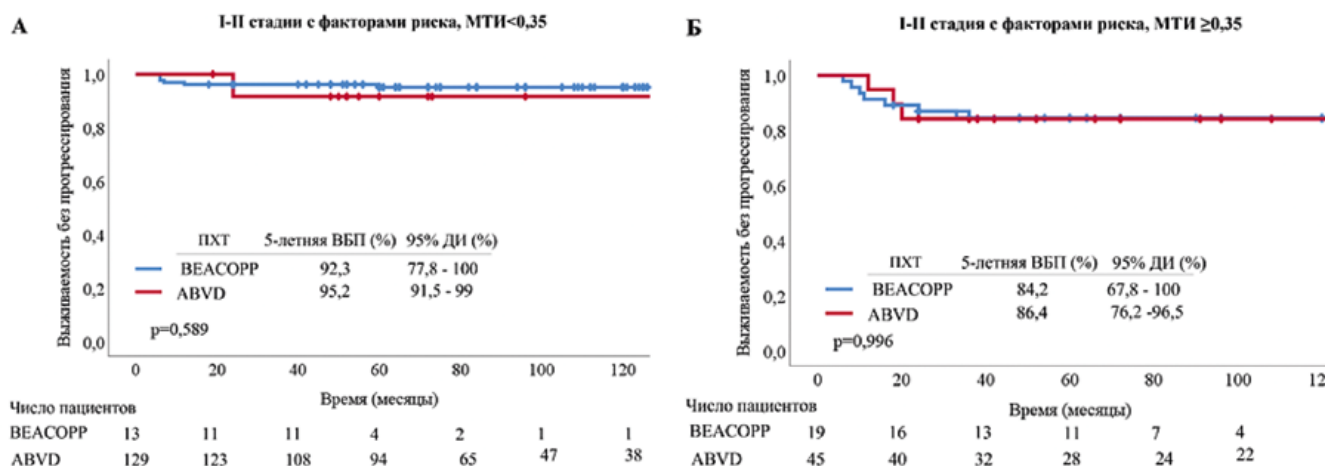


Рисунок 2. Сравнение выживаемости без прогрессирования при использовании схем ABVD и BEACOPP-21 в группах больных КЛХ I-II стадии с факторами риска после исключения случаев исходной лимфоцитопении. А) I-II стадия с МТИ < 0,35 (2-я группа; $n = 142$); Б) I-II стадия с МТИ $\geq 0,35$ ($n = 64$).

перестали отличаться от результата BEACOPP-21 в своей прогностической группе: 95–92 % при МТИ < 0,35 и 86–84 % при МТИ $\geq 0,35$ (рис. 2).

Результаты стандартной химиотерапии в группе больных с массивным поражением средостения представлялись не вполне удовлетворительными даже в отсутствие АЛ. Третью группу отличала от второй не только встречаемость АЛ, но также большая частота В-симптомов ($p = 0,029$) и Е-стадии ($p = 0,000$), что свидетельствовало в целом о более продвинутой стадии. Для выявления потенциальных факторов риска регрессионный анализ Кокса был проведен отдельно для второй и третьей групп с учетом наличия или отсутствия АЛ (табл. 3 и 4).

Среди пациентов с факторами риска, но без массивного поражения средостения сниженная ВБП в многофакторном анализе ассоциировалась только с АЛ ($p = 0,001$) и мужским полом ($p = 0,054$). При исключении пациентов с АЛ на первое место в многофакторном анализе вышли такие параметры, как мужской пол и ускоренная СОЭ

(табл. 3), при том что ВБП в этом случае была достаточно высокой (92–95 %).

В группе с МТИ $\geq 0,35$ на ВБП в многофакторном анализе значимо влияли только случаи с АЛ ($p = 0,001$) (табл. 4, левый столбец). Интересно, что при исключении пациентов с АЛ потеряла свою значимость анемия, которая присутствовала в однофакторном анализе ($p = 0,024$); возможно, это связано с тем, что анемия часто сопутствует случаям АЛ (табл. 4, правый столбец). В отсутствие АЛ при однофакторном анализе на первое место выступил мужской пол ($p = 0,016$), однако в многофакторном анализе не удалось выявить клинического параметра с наибольшим риском неблагоприятного исхода при наличии массивного медиастинального поражения. Это указывало на преобладающую значимость массивного поражения средостения или возможную ассоциацию его с еще неустановленными факторами риска. Стоит отметить, что показатель ВБП пациентов третьей группы после удаления случаев АЛ увеличился с 77 % (табл. 1) до 84–86 %.

Таблица 3
Регрессионный анализ Кокса 5-летней выживаемости без прогрессирования 155 больных КЛХ I-II стадии без массивного поражения средостения (МТИ < 0,35)

Характеристика	2-я группа, все пациенты ($n = 155$)				2-я группа, исключены 13 случаев с АЛ ($n = 142$)			
	n	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p	
Однофакторный анализ								
Мужской пол	57	2,595	0,822–8,187	0,104	1,320	0,295–5,910	0,716	
Возраст ≥ 45 лет	11	2,779	0,608–12,699	0,187	5,794	1,118–30,036	0,036	
Е-стадия	35	0,297	0,038–2,304	0,246	0,032	0,000–53,076	0,364	
В-симптомы	38	0,606	0,182–2,012	0,413	0,704	0,137–3,631	0,675	
Гистология (НС2 + ЛИ)	28	2,353	0,705–7,787	0,165	0,874	0,105–7,263	0,901	
СОЭ	47	1,023	0,996–1,051	0,096	1,035	0,999–1,073	0,058	
Гемоглобин ≤ 105 г/л	15	0,867	0,112–6,717	0,891	0,043	0,000–3544,78	0,586	
Альбумин ≥ 40 г/л	14	2,060	0,445–9,537	0,355	1,635	0,197–13,579	0,649	
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	18	2,800	0,758–10,348	0,123	3,316	0,643–17,098	0,152	
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	13	8,770	2,781–27,656	0,000	Искл.	Искл.	Искл.	
Многофакторный анализ								
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	13	9,973	2,691–36,964	0,001				
Мужской пол	57	3,415	0,963–12,114	0,057	5,042	0,971–26,195	0,054	
СОЭ					1,037	0,999–1,077	0,056	

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; НС2 – нодулярный склероз II типа; ЛИ – лимфоидное истощение.

Таблица 4

Факторный анализ 5-летней выживаемости без прогрессирования 79 больных КЛХ I–II стадии с массивным поражением лимфоузлов средостения (МТИ $\geq 0,35$)

Характеристика	3-я группа, все пациенты (n = 79)				3-я группа, исключены 15 больных с АЛ (n = 64)		
	n	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Однофакторный анализ							
Мужской пол	25	2,089	0,805–5,420	0,130	0,189	0,49–0,734	0,016
Е-стадия	42	0,599	0,134–2,687	0,502	0,020	0,31–3,894	0,884
В-симптомы	30	2,341	0,522–10,499	0,267	0,810	0,209–3,131	0,759
Гистология (НС2 + ЛИ)	15	0,353	0,000–78,143	0,391	1,657	0,428–6,409	1,657
СОЭ	47	1,025	0,979–1,074	0,296	1,000	0,973–1,047	0,623
Гемоглобин ≤ 105 г/л	13	5,764	1,254–26,499	0,024	1,022	0,129–8,078	0,983
Альбумин ≥ 40 г/л	11	0,786	0,092–6,389	0,807	0,671	0,083–5,46	0,710
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9$ /л	15	0,744	0,089–6,207	0,784	2,76	0,775–9,735	0,118
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9$ /л	15	15,066	2,892–78,491	0,001	Искл.	Искл.	Искл.
Многофакторный анализ							
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9$ /л	15	15,487	2,957–81,108	0,001			

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; НС2 – нодулярный склероз II типа; ЛИ – лимфоидное истощение.

Обсуждение

Классическая лимфома Ходжкина отличается чувствительностью к цитостатической терапии – лучевой и лекарственной. Это первое из онкологических заболеваний, при котором была достигнута многолетняя стойкая ремиссия и продемонстрирована значимость проблемы отдаленных последствий лечения. К настоящему времени окончательно установлен приоритет химиолучевого подхода к лечению всех стадий лимфомы Ходжкина. Утвердилась стандартная последовательность применения лекарственного и лучевого компонентов: первый этап – достижение (индукция) ремиссии при помощи системной терапии (ПХТ, таргетной терапии), второй этап – закрепление (консолидация) ремиссии при помощи лучевой терапии или дополнительных циклов ПХТ. При ранних стадиях признана необходимость выбора программы лечения не только с учетом стадии, но и с опорой на факторы риска.

Вместе с тем предметом дискуссий при ранних стадиях КЛХ остаются различия подходов к формированию прогностических групп отдельными исследовательскими центрами и группами ввиду вариаций учитываемых факторов риска, нет единого мнения относительно оптимального режима первой линии химиотерапии, необходимого числа курсов и объема лучевой терапии.

Современные схемы ПХТ первой линии отличаются по степени агрессивности, спектру ранних реакций и отдаленных последствий. При ранних стадиях КЛХ с благоприятным прогнозом используют преимущественно четырехкомпонентную ПХТ по схеме ABVD. Выбор первой линии ПХТ для ранних стадий с промежуточным или неблагоприятным прогнозом зависит от исторически сложившихся предпочтений: ABVD используют в Северной Америке, Италии, Великобритании, варианты BEACOPP – в Германии и ряде других стран Европы. Несмотря на очевидное преимущество схемы BEACOPPЭск перед ABVD по критерию частоты

ранней прогрессии, из-за высокой непосредственной токсичности схемы BEACOPPЭск, а также ряда неблагоприятных отдаленных последствий (стерильность мужчин, асептический некроз головок бедренных костей, повышенный риск острого миелолейкоза) во многих странах при всех стадиях КЛХ первой линией терапии остается схема ABVD, признанная «золотым стандартом» в лечении всех стадий ЛХ.

При ранней стадии с благоприятным прогнозом многолетние усилия исследователей были направлены на снижение кумулятивной токсичности терапии. Признание завоевала программа, при которой пациенты, отвечающие критериям GHSG (I–II стадия, не более двух вовлеченных лимфатических областей, СОЭ < 50 и отсутствие экстранодального поражения), получают сочетание двух циклов ABVD с лучевой терапией в объеме вовлеченных лимфатических зон в СОД 20 Гр. Это позволило достигнуть 10-летних показателей ОВ и ВБП соответственно 94 и 87 % [6]. В качестве основной причины смерти в отдаленные сроки наблюдения фигурируют вторые опухоли (2 %), в частности рак молочной железы. С целью сокращения риска радиационно-индуцированного рака молочной железы в отдельных случаях (у молодых женщин до 35 лет с поражением медиастинальных лимфоузлов и [или] подмышечной области) при условии достижения полного метаболического ответа после двух курсов ABVD считают возможным заменить лучевую консолидацию на 1–2 дополнительных курса ABVD, как это было апробировано в исследованиях EORTC / LYSA / FIL H10 [11] и Британском исследовании RAPID [12]. В подобных случаях считается необходимым обсуждать подобный план лечения с конкретной пациенткой, так как риск раннего рецидива в отсутствие лучевой терапии достоверно выше [13]. При медиане наблюдения 3,8 года ВБП после четырех курсов ABVD без лучевой консолидации у больных ЛХ I–II стадии без массивных очагов

поражения и с ПЭТ-негативным ответом составила 91 % [14]. Согласно последним данным исследования RAPID, для отказа от лучевой терапии после четырех курсов ABVD максимальный размер очага до лечения не должен превышать 5 см [15].

В нашем анализе 5-летние показатели ОБ и ВБП в группе больных I–II стадии с благоприятным прогнозом (отсутствие В-симптомов и увеличенной СОЭ, не более трех лимфатических областей, лимфоузлы средостения не более 7 см) составили соответственно 98,1 и 96,4 %. Два случая рецидива спустя 3 и 17 месяцев после завершения программы лечения произошли у пациенток, не имевших каких-либо особенностей со стороны исходных клинических проявлений. Это свидетельствует о непредсказуемости первичной рефрактерности на основе известных *прогностических* факторов. В настоящее время надежды возлагаются на возможности промежуточной ПЭТ/КТ как *предиктивного* инструмента для выявления химиорезистентности к избранной схеме химиотерапии. Однако проблема выбора первой линии терапии при этом не решается. Разрабатываются альтернативные подходы, исключающие химиотерапию, когда лучевая терапия сочетается с ингибиторами контрольных точек иммунитета [16].

У больных КЛХ I–II стадии с *неблагоприятным прогнозом* основной задачей остается повышение эффективности лечения. Ведущим фактором риска признано массивное поражение медиастинальных лимфоузлов, что послужило основанием для рекомендаций усиливать первую линию терапии эффективной, но и более токсичной схемой BEACOPP-эск [3, 4, 6]. В рандомизированном исследовании HD 14 GHSG с 2003 по 2008 год сравнивались эффективность и переносимость последовательного применения двух циклов BEACOPP-эск и двух циклов ABVD в сравнении с четырьмя циклами ABVD [17]. Доля пациентов с массивным поражением средостения составляла 18,7 %, и этот фактор (а также ускорение СОЭ) оказался значимым в многофакторном анализе ВБП; АЛ в регрессионный анализ Кокса не включалась. В обеих ветвях проводилась ЛТ в дозе 30 Гр. Результат в интенсифицированной ветви был достоверно лучше с выигрышем в ВБП 6,2 % за 5 лет (94,8 % против 87,7 %), но различий 5-летней ОБ не наблюдали ввиду успешной терапии спасения в обеих ветвях (97,2 % против 96,8 %). При этом острая токсичность в ветви 2 + 2 была существенно выше, чем на фоне четырех ABVD: частота гематологической токсичности 3/4 степени составила 87 % против 51 %, а смертность от осложнений лечения отмечена только в ветви 2 + 2 и составила 0,52 % [17].

Доступность ПЭТ/КТ открыла перспективы уменьшения числа пациентов, изначально направляемых на более интенсивную терапию. В более позднем европейском исследовании EORTC / LYSA / FIL H10, проведенном уже с использованием промежуточной ПЭТ/КТ, всем больным с неблагоприятной ранней стадией проводили четыре цикла ABVD, а на более токсичный BEACOPP-эск переходили лишь пациенты с ПЭТ-позитивным ре-

зультатом промежуточной ПЭТ/КТ, обычно 10–20 % от общего числа больных. В экспериментальной группе ПЭТ-позитивным пациентам проводили два курса BEACOPP-эск и облучение вовлеченных узлов в СОД 30–36 Гр. Важно, что из 517 больных с массивным поражением средостения 377 (73 %) были ПЭТ-негативными уже после первых двух курсов ABVD. Кроме того, у пациентов с ПЭТ-2–позитивным результатом после перехода на два BEACOPP-эск и проведения лучевой терапии выживаемость без прогрессирования составила 90,6 %, а общая выживаемость – 96,0 % [11].

При разработке собственных протоколов лечения в МРНЦ имени А.Ф. Цыба решалась задача не сравнивать, а оптимальным образом использовать возможности общепризнанных схем ABVD и BEACOPP в достижении ремиссии у пациентов с КЛХ. В отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов ежегодно поступало на лечение 60–80 первичных больных ЛХ, что позволяло ограничиваться рамками одноцентрового исследования при изучении адресного использования при поздних стадиях (в соответствии с наличием факторов риска) схем ABVD и BEACOPP-21, а позднее и BEACOPP-14 [2].

В данный анализ вошли результаты двух этапов исследований химиолучевого лечения при ранних стадиях КЛХ с факторами риска: до и после коррекции программы лечения в 2008 году, когда обнаружилась ассоциация неудач схемы ABVD с АЛ периферической крови не только при поздних, но и при ранних стадиях [9]. При раздельном анализе групп, в зависимости от наличия массивного поражения средостения, АЛ оказалась ведущим фактором риска неудачи лечения: при ее отсутствии ВБП после использования схемы ABVD не отличалась от результатов BEACOPP-21 и составила 95–92 % в группе с МТИ < 0,35 и 86–84 % в группе с МТИ ≥ 0,35. Тот факт, что в отсутствие АЛ в многофакторном анализе не удалось выявить клинического параметра с наибольшим риском неблагоприятного исхода при наличии массивного медиастинального поражения, подтверждает независимую прогностическую значимость этого параметра и согласуется с результатами HD 14 GHSG [17].

АЛ в дебюте заболевания, как фактор риска, свидетельствующий о нарушениях иммунитета у больных с КЛХ, включалась в прогностические модели при поздних стадиях заболевания начиная с 90-х годов XX века [18, 19, 20]. К тому времени, когда стала доступной проточная цитометрия, лимфоцитопению учитывали преимущественно в составе различных индексов, что отвлекало внимание от ее самостоятельной прогностической значимости и от систематического изучения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. В конце 90-х годов прошлого века большинством исследовательских центров и групп был принят на вооружение Международный прогностический индекс (МПИ), разработанный для поздних стадий КЛХ [21]. Его основу составили семь независимых факторов, ассоциировавшихся с низким

уровнем общей выживаемости (OS) и свободы от прогрессирования (FFP). К ним относятся мужской пол, возраст старше 45 лет, IV стадия и четыре лабораторных показателя (концентрация альбумина менее 40 г/л, гемоглобин ниже 105 г/л, число лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$, число лимфоцитов ниже 8 % или менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$). Прогностический индекс конкретного пациента определяют путем суммации имеющихся у него факторов риска, получая результат от 0 до 7 баллов. МПИ был разработан с опорой на ВБП больных, получавших четырехкомпонентную ПХТ, и не предполагал применения при ранних стадиях.

В настоящее время, когда перспективы улучшения лечения КЛХ связывают с таргетной терапией (брентуксимаб) [22, 23, 24] и блокаторами контрольных точек иммунитета (ниволумаб, пембролизумаб) [16, 25, 26, 27], стало очевидным, что из всех прогностических факторов, входящих в МПИ, лимфоцитопения с наибольшей вероятностью является косвенным отражением событий, происходящих в микроокружении опухолевого субстрата КЛХ – клеток Березовского – Рид – Штернберга – и столь важных для иммунотерапии. Поскольку лимфомы развиваются из самой иммунной системы, действие блокаторов PD-1 ожидаемо более сложно по сравнению с воздействием на солидные опухоли. Однако роль АЛ как легкодоступного биомаркера не была должным образом оценена не только из-за того, что МПИ учитывается лишь по сумме баллов, что не позволяет вычленить ее независимый вклад. Важно и то, что значимость этого фактора риска разбавлялась рекомендацией засчитывать не только АЛ, но и относительную лимфоцитопению.

Основой для переоценки нами прогностической роли АЛ стал ретроспективный анализ результатов лечения поздних стадий ЛХ на основе схемы COPP (1974–1988; $n = 597$), а затем при чередовании COPP с ABVD или применении гибрида COP/ABV (1989–1998; $n = 474$) [28]. Обращал на себя внимание тот факт, что относительная лимфоцитопения (менее 8 % в клиническом анализе крови) распределялась относительно равномерно между случаями АЛ, где не было необходимости ее учитывать, и случаями лейкоцитоза более $15 \times 10^9/\text{л}$, когда ее могли засчитать как самостоятельный фактор риска (несмотря на то что абсолютное содержание лимфоцитов оставалось нормальным). Таким образом, фактор риска «лейкоцитоз» суммировался с фактором риска «лимфоцитопения ниже 8 %» и засчитывался как 2 балла, будучи по факту 1 баллом. Это могло способствовать созданию разночтений (bias) и размыванию условий стратификации, когда проводились рандомизированные сравнения эффективности схем ABVD и BEACOPP. Поэтому в дальнейших исследованиях мы опирались только на АЛ. В данном анализе еще раз подтверждено, что именно АЛ в периферической крови остается самостоятельным и недооцененным предиктором неудачи лечения.

Приведенные выше данные были получены до начала эпохи ПЭТ, отсюда закономерен вопрос: сохранится ли роль лимфоцитопении, как важного биомаркера,

в новых условиях, когда перспективным биомаркером стали считать промежуточную ПЭТ? Существует мнение, что ПЭТ-адаптированная терапия снижает и даже нивелирует прогностическую значимость МПИ. В 2019 году вышеуказанный вывод сделала группа итальянских исследователей, которая опубликовала результаты изучения значимости всех факторов МПИ по отдельности, включая АЛ, у пациентов с КЛХ II–IV стадии, получавших ABVD [29]. Из данных, приведенных в статье, видно, что группа больных с исходным содержанием лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ была немногочисленной (67 из 510; 13 %), и это совпадало с нашими наблюдениями. При этом среди пациентов с АЛ химиорезистентные случаи после двух циклов ABVD (4–5 баллов по шкале Deauville) наблюдались чаще – в 30 % случаев (21 из 67), в отличие от 18–20 % при каждом из остальных факторов риска, включая больных без лимфопении. Более того, абсолютная лимфопения оказалась единственным фактором риска, достоверно снизившим выживаемость без прогрессирования пациентов при ПЭТ-2 с уровнем накопления, соответствующем 4–5 баллам по шкале Deauville ($p = 0,032$).

Заключение

В настоящее время при ранних стадиях с благоприятным прогнозом основные усилия исследователей направлены на *снижение токсичности без утраты достигнутого уровня эффективности*. Напротив, при ранних стадиях с неблагоприятным прогнозом целью новых протоколов является все еще *повышение эффективности без увеличения токсичности*. Нами показано, что абсолютная лимфоцитопения в дебюте классической лимфомы Ходжкина оказывала безусловно компрометирующее влияние на результаты применения схемы ABVD при I–II стадии с факторами риска, как и массивное медиастинальное поражение, при котором она встречалась значимо чаще. Можно надеяться, что выборочное назначение пациентам высокого риска новых схем, в которых вместо блеомицина, обладающего легочной токсичностью, введен ниволумаб (N-AVD) или брентуксимаб ведотин (A-AVD), будет способствовать улучшению общего результата лечения. Споры относительно оптимальной схемы лечения ранних стадий КЛХ ожидаемо перейдут на новый уровень с учетом появления при этом новых видов токсичности.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., ред. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020: 252 с.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). M.: MNI OI im. P.A. Gercena – branch of FGBU "NMIC radiology" Minzdrava Rossii, 2020–252 p. (In Russ.).
2. Богатырева Т.И., Павлов В.В. Лечение лимфомы Ходжкина. В книге: Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 525–546.
Bogatyreva T.I., Pavlov V.V. Treatment of Hodgkin's lymphoma. In: Kaprin A.D., Mardynskii Yu.S., eds. Therapeutic radiology: national guidance. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2018. Pp. 525–46. (In Russ.).

3. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22 (2): 6–33.
Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 6–33. (In Russ).
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl. 4): iv18–iv29; DOI: 10.1093/annonc/ndy080.
5. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z., et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18 (6): 755–781. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0026.
6. Sasse S, Bröckelmann P.J., Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol. 2017; 35 (18): 1999–2007. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
7. Sieber M, Rüfer U, Josting A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: current strategies of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 1999; 10 Suppl 6: 23–29. DOI: 10.1023/a:1008324001137.
8. Богатырева Т.И. Патент на изобретение № 2278707, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 июля 2006 г. (патент RU2278707 C2, 27.06.2006).
Bogatyeva T.I. Method for radiation treatment of patients with malignant lymphomas. Patent for invention No. 2278707, registered in the State Register of Inventions of the Russian Federation on July 27, 2006 (patent RU2278707 C2, June 27, 2006) (in Russ)].
9. Богатырева Т.И., Павлов В.В., Конова О.А., Хаит С.Е. Абсолютная лимфоцитопения: фактор неблагоприятного прогноза при всех стадиях первичной лимфомы Ходжкина. Материалы Конгресса гематологов России 2–4 июля 2012 г., Москва. Гематология и трансфузиология. 2012; 3: 32.
Bogatyeva T.I., Pavlov V.V., Konova O.A., Khaite S.E. Absolute lymphocytopenia: a factor of poor prognosis in all stages of primary Hodgkin's lymphoma. Hematology i transfuziologiya. 2012; 57 (3): 32 (supplement) (in Russ).
10. Богатырева Т.И., Терехова А.Ю., Афанасов А.О., Кузьмина Е.Г., Мушкарина Т.Ю., Замулаева И.А., Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Гривцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние исходного дефицита CD4+Т-лимфоцитов периферической крови на результаты химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2019; 64 (3): 317–330. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330>.
Bogatyeva T.I., Terekhova A. Yu., Afanasov A. O., Kuz'mina E.G., Mushkarina T. Yu., Zamulaeva I. A., Sminova S. G., Orlova N. V., Grivsova L. Yu., Falaleeva N. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Impact of the pre-treatment CD4+ T-lymphocyte deficiency in the peripheral blood on the results of chemoradiotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64 (3): 317–330 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330>
11. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/ILYA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017; 35 (16): 1786–1794. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
12. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2015; 372 (17): 1598–1607. DOI: 10.1056/nejmoa1408648.
13. Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/ILYA/FIL H10 trial. J Clin Oncol. 2014; 32 (12): 1188–1194. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.9298.
14. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood. 2018; 132 (10): 1013–1021. DOI: 10.1182/blood-2018-01-827246.
15. Illidge T., Phillips E., Counsell N., et al. Maximum tumor dimension at baseline is associated with event-free survival in PET-negative patients with stage IA/IIA Hodgkin lymphoma in the UK NCRI RAPID trial. Hema Sphere. ISHL11 Abstract Book. 1013 (0095). DOI: 10.3252/psco.eu.ISHL11.2018.
16. Baues C, Semrau R, Gaipal US et al. Checkpoint inhibitors and radiation treatment in Hodgkin's lymphoma: New study concepts of the German Hodgkin Study Group. Strahlenther Onkol. 2017 Feb; 193 (2): 95–99. English. DOI: 10.1007/s00066-016-1050-4. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27704149.
17. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al.: Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30: 907–13. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
18. Wagstaff J, Gregory WM, Swindell R, et al. Prognostic factors for survival in stage IIIB and IV Hodgkin's disease: a multivariate analysis comparing two specialist treatment centres. Br J Cancer. 1988; 58: 487–492.
19. Low SE, Horsman JM, Walters SJ et al. Risk-adjusted prognostic models for Hodgkin's disease (HD) and grade II non-Hodgkin's lymphoma (NHL II): validation on 6728 British National Lymphoma Investigation patients. Br J Haematol. 2003; 120: 277–280.
20. Proctor SJ, Taylor P, Donnan P et al. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) Therapy Working Party. Eur J Cancer. 1991; 27: 624–629.
21. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998; 339 (21): 1506–1514. DOI:10.1056/NEJM199811193392104.
22. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. Blood. 2016; 128 (11): 1458–1464. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703470.
23. Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2019 Aug 15; 134 (7): 606–613. DOI: 10.1182/blood.2019011272. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186274.
24. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2018; JCO2018790139 DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0139>
25. Bröckelmann P.J., Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH Trial. JAMA Oncol. Published online April 30, 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0750.
26. Savas H, Allen P, Evens AM, et al. A phase II study of sequential pembrolizumab (PEM) followed by AVD for frontline treatment of classical Hodgkin lymphoma (CHL): quantifying response following PEM monotherapy with FDG-PET-derived metabolic tumor volume and total lesion glycolysis. Blood. 2018; 132 (suppl 1): 1651. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113836.
27. Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Фалалеева Н.А. и соавт. Ниволумаб при первично-рефрактерной классической лимфоме Ходжкина у пациентов с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения: обзор литературы и клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. 2021; 14 (2): 179–87. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187.
Bogatyeva TI, Afanasov AO, Falaleeva NA, et al. Nivolumab in a Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma Patient with Absolute Lymphopenia Prior to Chemotherapy: Literature Review and a Case Report. Clinical Oncohematology. 2021; 14 (2): 179–87. (In Russ)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187.
28. Богатырева Т., Конова О., Павлов В. Evolution of lymphocytopenia prognostic value in advanced Hodgkin's disease: a single-center experience. Eur J Cancer (Suppl.). 2003; 1(5): P. S425. DOI: 10.1016/S1359-6349(03)91046-9.
29. Bari A., Marcheselli R., Sacchi S, et al. The classic prognostic factors in advanced Hodgkin's lymphoma patients are losing their meaning at the time of PET-guided treatments. Ann Hematol. 2020; 99: 277–282. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03893-7>

Статья поступила / Received 16.09.21
Получена после рецензирования / Revised 02.10.21
Принята в печать / Accepted 15.11.21

Сведения об авторах

Богатырева Татьяна Ивановна, д.м.н., в.н.с. отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов. E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru
ORCID: 0000-0003-1753-9232

Афанасов Артемий Олегович, аспирант, врач-онколог отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов. E-mail: afanasoff.artem@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-8703-7417

Терехова Алена Юрьевна, к.м.н., зав. отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов. E-mail: aterekhova2014@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7458-0269

Фалалеева Наталья Александровна, д.м.н., зав. отделом лекарственной терапии злокачественных новообразований. E-mail: falaleeva-n@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0023-4216

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Автор для переписки: Богатырева Татьяна Ивановна.
E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

About authors

Bogatyeva Tatiana I., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies. E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru.
ORCID: 0000-0003-1753-9232

Afanasov Artemiy O., postgraduate student, oncologist at Dept of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies. E-mail: afanasoff.artem@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-8703-7417

Terekhova Alena Yu., PhD Med, head of Dept of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies. E-mail: aterekhova2014@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7458-0269

Falaleeva Natalia A., DM Sci (habil.), head of Dept of Drug Therapy of Cancer. E-mail: falaleeva-n@mail.ru. ORCID:0000-0002-0023-4216

A. Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Corresponding author: Bogatyreva Tatiana I. E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Для цитирования: Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Терехова А.Ю., Фалалеева Н.А. Прогностические и предиктивные факторы риска при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина. Медицинский алфавит. 2021; (37): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-7-15>

For citation: Bogatyreva T.I., Afanasov A.O., Terekhova A. Yu., Falaleeva N.A. Prognostic and predictive factors in early stages of classic Hodgkin's lymphoma. Medical alphabet. 2021; (37): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-7-15>



Опухоли у детей с синдромом Горлина – Гольца: редкий клинический случай

М. А. Болохонова¹, В. Ю. Панарина¹, Е. В. Шарапова¹, С. Н. Михайлова¹, Т. Т. Валиев^{1,2}, В. М. Козлова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром Горлина–Гольца – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся мультисистемными проявлениями, оно ассоциировано с различными онкологическими заболеваниями, которые протекают более агрессивно и имеют крайне неблагоприятный прогноз. По данным мировой литературы, этот синдром является редкой патологией. Наблюдение и лечение больных с синдромом Горлина – Гольца предполагает посиндромную коррекцию клинических проявлений и тщательное динамическое наблюдение для своевременного выявления злокачественных новообразований. В настоящей статье представлены обзор мировой литературы о синдроме Горлина – Гольца у детей и описание клинического случая пациентки, направленной в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России с целью исключения онкологического процесса. Мировой и собственный клинический опыт при синдроме Горлина – Гольца свидетельствует об обязательной генетической верификации диагноза и заставляет проводить мультидисциплинарный контроль за состоянием здоровья таких пациентов с обязательным осмотром и наблюдением врача – детского онколога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Горлина – Гольца, синдром базальноклеточного невуса, дети, онкология, генетика, сигнальный путь Hedgehog, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Tumours in children with Gorlin-Goltz syndrome: rare case report

М. А. Bolokhonova¹, V. Yu. Panarina¹, E. V. Sharapova¹, S. N. Mikhailova¹, T. T. Valiev^{1,2}, V. M. Kozlova¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Gorlin-Goltz syndrome is a genetic determined disease, characterized by multisystem features and associated with different malignancies, which are more aggressive with very unfavorable prognosis. By literature data this syndrome is a rare pathology. Observation and treatment of patients with Gorlin-Goltz syndrome include syndromic correction of clinical presentations and detailed observation for early malignancies detection. In the current issue a survey of modern literature about Gorlin-Goltz syndrome in children and clinical case of patient sent to Federal State Budgetary Institution» N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology «of the Ministry of Health for malignancy diagnosis are presented. By global and own clinical experience about Gorlin-Goltz syndrome it is necessary a genetic verification and make us perform a multidisciplinary control for such patient health with obligatory examination and observation of pediatric oncologist.

KEY WORDS: Gorlin-Goltz syndrome, basal-cell nevus syndrome, children, oncology, genetics, Hedgehog pathway, diagnosis, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was performed without external funding.

Среди генетической патологии синдром Горлина – Гольца занимает особое место, поскольку проявляется у детей чаще в период полового созревания. Для данного синдрома не наблюдается принадлежности к полу. Проявляется поражениями кожи, скелета, желез внутренней секреции, глаз, центральной нервной системы и ассоциирован с такими онкологическими заболеваниями как базальноклеточный рак, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, рабдомиосаркома, менингиома, опухоли желудочно-кишечного тракта, фибромы яичников и сердца и др. [1–4, 11, 12, 15]. Встречаемость составляет от 1 случая на 57000 до 1 случая на 164000 человек [1, 2], однако может возникать и в результате спонтанной мутации (без семейного анамнеза) в 35–50 % случаев [3].

В мировой литературе представлено несколько клинических случаев связи синдрома Горлина – Гольца с развитием злокачественных образований. Так, в 2013 году в Великобритании описан клинический

случай пациентки 4 лет с медуллобластомой. Через 4 года (в возрасте 8 лет) у нее была диагностирована остеохондрома остистого отростка L2-позвонка. Проводилось динамическое наблюдение, но в 13 лет отмечен рост опухолевого образования, что потребовало хирургического лечения. По данным гистологического исследования, диагноз «остеохондрома» подтвердился, но в связи с отсутствием тенденции к росту было продолжено динамическое наблюдение за больной. В возрасте 16 лет у пациентки появилась неврологическая симптоматика, потребовавшая проведения хирургической коррекции декомпрессии и при гистологическом исследовании удаленной опухоли морфологическая картина соответствовала остеохондроме. В том же году у пациентки выявлены базальноклеточная карцинома, киста яичника и множественные кисты в челюстях. Выставлен диагноз «синдром Горлина – Гольца» (генетическое исследование не проводилось). В возрасте 19 лет у пациентки появились жалобы на боли в спине



Рисунок 1. Келоидные рубцы на коже пациентки 17 лет.

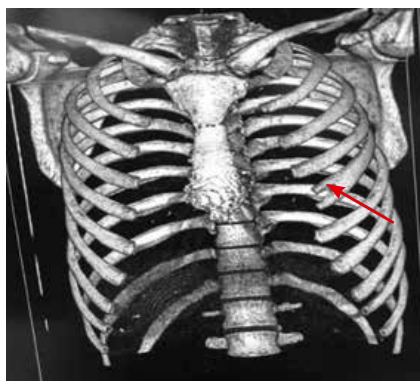


Рисунок 2. РКТ органов грудной клетки. Стрелками отмечено расщепление пятого ребра и грудных позвонков.



Рисунок 3. РКТ лицевого скелета. Стрелками отмечены кистозные структуры в верхней и нижней челюстях.

с иррадиацией в левую нижнюю конечность. По данным МРТ, выявлено опухолевое образование в S1- и S2-позвонках с распространением на нервный корешок S2. Проведена ламинэктомия в области S1 и S2. По данным гистологического исследования – остеосаркома. Проводилось противоопухолевое лечение, однако через 12 месяцев констатирован рецидив заболевания. Пациентка перенесла сакрэктомия, послеоперационный период осложнился развитием респираторного дистресс-синдрома с летальным исходом [19].

В 2018 году в США описан клинический случай мальчика 16 месяцев, у которого, по данным обследования, выявлена медуллобластома. При генетическом исследовании пациенту выставлен диагноз «синдром Горлина – Гольца (наличие нонсенс-мутации в гене *SUFU*)». По поводу медуллобластомы проведены хирургический этап лечения и три курса ПХТ по протоколу CCG-99703, но в постхимиотерапевтическом периоде присоединились фатальные осложнения [20].

В связи с редкой ассоциацией синдрома Горлина – Гольца со злокачественными новообразованиями, описание каждого нового клинического случая является важным с научно-практических позиций.

Девочка 17 лет обратилась к врачу с жалобами на затруднение носового дыхания. По месту жительства при проведении рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) обнаружено объемное образование верхней челюсти. Для дообследования и определения тактики лечения пациентка была направлена в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных родов путем кесарева сечения. Онкологический анамнез отягощен: у бабушки по материнской линии рак щитовидной железы, миома матки.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок с раннего детского возраста наблюдается у офтальмолога по поводу нистагма и миопии; также с раннего детства отмечалось затруднение носового дыхания. В возрасте 3 лет была диагностирована киста шеи, по поводу которой выполнялось оперативное лечение (гистологическое исследование не проводилось). Кроме того, в течение

жизни пациентки удалялись несколько папилломатозных образований на коже шеи без гистологических исследований.

При осмотре ребенка в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина в декабре 2020 года обращали внимание следующие признаки: широкий лоб, врожденный горизонтальный бинокулярный мелко-амплитудный толчкообразный нистагм, орбитальный гипертелоризм, готическое небо, нарушение прикуса, нарушения роста зубов. При осмотре кожных покровов отмечены папилломатозные пигментные невусы, а также келоидные рубцы после ранее проведенных удалений невусов (рис. 1).

На левой ладони – очаговый дерматит (точковый дискератоз). При офтальмологическом осмотре – миопия средней степени, нистагм. Температура тела была нормальной. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. По данным осмотра, перкуссии и аускультации, патологии со стороны сердечно-легочной системы не было выявлено. Размеры печени и селезенки не увеличены. Физиологические отправления в норме.

По данным общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, без патологических изменений.

Пациентке была проведена РКТ органов грудной клетки, по результатам которой выявлено расщепление пятого правого ребра и грудных позвонков (рис. 2). Очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено.

По данным РКТ лицевого отдела скелета и головного мозга, отмечены кистозные изменения верхне- и нижнечелюстных пазух с тотальным заполнением их субстратом, не накапливающим контрастный препарат. Кистозные структуры истончены, не исключалась их деструкция. Обращало внимание обызвествление фалькса, намета мозжечка. Патологических изменений в веществе головного мозга не отмечено (рис. 3).

По данным УЗИ, отмечалось увеличение правого яичника, и для уточнения характера выявленных структурных изменений была проведена МРТ: правый яичник увеличен до 5,8 × 4,2 × 3,9 см, в центральных отделах определялось неоднородное опухолевое образование, паренхима яичника истончена с фолликулами размерами до 0,8 см в диаметре. Структура опухолевого об-



Рисунок 4. МРТ-исследование. Стрелкой отмечено кистозно-солидное новообразование правого яичника.

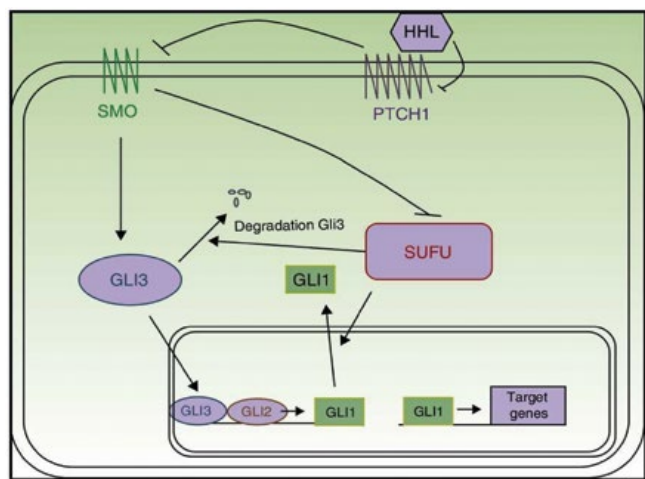


Рисунок 5. Механизм активации сигнального пути Hedgehog. Примечание: HHL – активированный лиганд. SMO – трансмембранный протеин Smoothened. SUFU – супрессор слитого гомолога. GLI – факторы транскрипции семейства глиома-ассоциированных онкопротеинов.

разования неоднородная солидная. При внутривенном контрастировании отмечалось умеренно интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата новообразованием (рис. 4).

С учетом полученных инструментальных данных, на первом этапе лечения было принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме удаления правых придатков матки вместе с объемным образованием (в связи с неравномерным накоплением контрастного препарата в области правого яичника). По данным гистологического исследования диагностирована фиброма яичника. Вторым этапом выполнялось оперативное вмешательство в объеме удаления новообразований верхнечелюстных пазух. По данным гистологического исследования – двусторонние кератокисты верхней челюсти.

Все вышеперечисленные клинико-лабораторные и инструментальные данные соответствовали проявлениям при синдроме Горлина – Гольца. С целью подтверждения данного диагноза пациентке проведено генетическое исследование, по данным которого выявлено

наличие мутации в каноническом сайте сплайсинга второго экзона гена *PTCH1* (Chr:9:998268882, с. 199–1G>C) в гетерозиготном состоянии.

Обсуждение

Синдром Горлина – Гольца связан с мутациями в генах семейства PTCH (ген *PTCH1* локализован в 9q22.3, ген *PTCH2* расположен на 1p34.1), SMO, SUFU (данный ген локализован в 10q24–q25) сигнального пути Hedgehog (Hh), которые являются генами-супрессорами опухолевого роста [5]. Hh-сигнальный путь у человека включает три вида лигандов: Sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) и Desert hedgehog (Dhh), каждый из которых выполняет свои функции в процессе эмбриогенеза [2, 4, 11, 12, 15, 16].

Dhh отвечает за пролиферацию и дифференцировку клеток Сертоли и Лейдига, шванновских клеток, а также за развитие наружных половых органов [6, 7, 16].

Ihh участвует в пролиферации и задержке дифференцировки хондроцитов, а также в развитии остеобластов, созревании надхрящницы в костную ткань [8, 9, 16].

Shh оказывает влияние на развитие нервного гребня, сетчатки, кожи, зубов, легких, кишечника, позвоночника, скелетных мышц, волосяных фолликулов, предшественников гранулярных клеток в мозжечке, а также участвует в дифференцировке, пролиферации и миграции нервных стволовых клеток в более взрослом состоянии [4, 8, 11].

В норме Hh-сигнальный путь наиболее активен в период эмбриогенеза, а во взрослом организме он малоактивен и участвует в поддержании постоянства пула стволовых клеток в различных органах и тканях, а также принимает участие в репарации тканей [4, 5, 12]. Аномальная активность данного сигнального пути приводит к повышению пролиферации стволовых клеток с последующей их трансформацией в опухолевые [5, 14].

Активированный лиганд (Shh, Dhh или Ihh), взаимодействуя с рецепторным белком PTCH, приводит к активации и накоплению SMO (трансмембранного протеина Smoothened) в первичных ресничках в клетках, в результате чего взаимодействия между супрессором слитого гомолога (SUFU) и белками GLI снижаются, что в конечном итоге приводит к ядерной транслокации факторов транскрипции семейства GLI (глиома-ассоциированные онкопротеины), соответственно происходят активация транскрипции и запуск данного пути. При отсутствии взаимодействия лиганда с белком PTCH, белки SMO находятся в неактивном состоянии, в результате чего белок SUFU блокирует транслокацию белков семейства GLI в ядро (рис. 5) [4, 5, 11, 17, 18].

Для постановки диагноза «синдром Горлина – Гольца» необходимо наличие либо двух больших критериев, либо одного большого и двух малых критериев. Критерии представлены в таблице.

У нашей пациентки, по данным комплексного обследования, выявлено три больших критерия и два малых критерия. По данным генетического заключения, диагноз «синдром Горлина – Гольца» подтвержден. На 22.05.2021 пациентка находится на динамическом контроле у детского онколога без признаков злокачественных опухолей.

Таблица
Диагностические критерии синдрома Горлина – Гольца

Большие критерии	Малые критерии
Базальноклеточная карцинома, возникшая в возрасте до 20 лет, или множественные базальноклеточные карциномы	Расщелина губы или неба
Кератокистозная одонтогенная опухоль	Глазные аномалии (например, косоглазие, гипертелоризм, врожденная катаракта, глаукома, колобома)
Медуллобластома, обычно десмопластическая, в возрасте до 1 года	Фиброма сердца, фиброма яичников и матки у женщин и крипторхизм и гипогонадизм у мужчин
Родственник первой степени родства с синдромом невоидной базальноклеточной карциномы	Макроцефалия
Кальцификация серпа головного мозга	Лимфомезентериальные кисты
Расщепление, сращение или скошенные реберные кости	Другие специфические пороки развития скелета и радиологические изменения (например, аномалии позвонков, кифосколиоз, короткие четвертые пястные кости, постаксиальная полидактилия, синдактилия), высокое стояние лопатки (болезнь Шпренгеля), деформация грудной клетки, выраженная деформация грудной клетки

Список литературы / References

- Bresler S. C., Padwa B. L., Granter S. R. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol.* 2016; 10 (2): 119–124. DOI: 10.1007/s12105-016-0706-9.
- Palacios-Álvarez I., González-Sarmiento R., Fernández-López E. Gorlin Syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Apr; 109 (3): 207–217. DOI: 10.1016/j.ad.2017.07.018.
- Al-Jarboua M. N., Al-Husayni A. H., Al-Mgran M., Al-Omar A. F. Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2019; 11 (1): e3849. DOI: 10.7759/cureus.3849.
- Skoda A. M., Simovic D., Karin V., Kardum V., Vranic S., Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20; 18 (1): 8–20. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756.
- Черепанов С. А., Бакалушев В. П., Габашвили А. Н., Шепелева И. И., Чехонин В. П. Передача сигналов Hedgehog в патогенезе нейроонкологических заболеваний. *Биомедицинская химия*, 2015 (3), 332–342. Cherepanov S. A., Bakalushv V. P., Gabashvili A. N., Shepeleva I. I., Chekhonin V. P. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncological diseases. *Biomedical Chemistry*, 2015 (3), 332–342.
- Werner R., Merz H., Birnbaum W., Marshall L., Schröder T., Reiz B., Kavran JM, Bäumer T, Capefian P, Hlort O. 46, XY Gonadal Dysgenesis due to a Homozygous Mutation in Desert Hedgehog (DHH) Identified by Exome Sequencing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jul; 100 (7): E1022–9. DOI: 10.1210/ajc.2015-1314.
- Pathi S, Pagan-Westphal S, Baker DP, Garber EA, Rayhorn P, Bumcrot D, Tabin CJ, Blake Pepinsky R, Williams KP. Comparative biological responses to human Sonic, Indian, and Desert hedgehog. *Mech Dev.* 2001 Aug; 106 (1–2): 107–17. DOI: 10.1016/S0925-4773(01)00427-0. PMID: 11472839.
- St-Jacques B, Hammerschmidt M, McMahon AP. Indian hedgehog signaling regulates proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation [published correction appears in *Genes Dev* 1999 Oct 1; 13 (19): 2617]. *Genes Dev.* 1999; 13 (16): 2072–2086. DOI: 10.1101/gad.13.16.2072.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151203/#b1> Oji GS, Gomez P, Kuriger G, Stevens J, Morcuende JA. Indian hedgehog signaling pathway differences between swam rat chondrosarcoma and native rat chondrocytes. *Iowa Orthop J.* 2007; 27: 9–16.
- Zeng X, Ju D. Hedgehog Signaling Pathway and Autophagy in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2279. Published 2018 Aug 3. DOI: 10.3390/ijms19082279.
- Abramyan J. Hedgehog Signaling and Embryonic Craniofacial Disorders. *J Dev Biol.* 2019; 7 (2): 9. Published 2019 Apr 24. DOI: 10.3390/jdb7020009.
- S. S. Cross, J. P. Bury, The Hedgehog signaling pathways in human pathology, *Current Diagnostic Pathology*, Volume 10, Issue 2, 2004, Pages 157–168, ISSN0968-6053, <https://doi.org/10.1016/j.cdip.2003.11.005>.
- Sasai N, Toriyama M, Kondo T. Hedgehog Signal and Genetic Disorders. *Front Genet.* 2019; 10: 1103. Published 2019 Nov 8. Doi: 10.3389/fgene.2019.01103.
- Jiang J, Hui CC. Hedgehog signaling in development and cancer. *Dev Cell.* 2008; 15 (6): 801–812. doi: 10.1016/j.devcel.2008.11.010.
- Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog—a cancer stem cell pathway. *Clin Cancer Res.* 2010 Jun 15; 16 (12): 3130–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2846. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20530699; PMCID: PMC2888641.
- Sacedón R, Varas A, Hernández-López C, et al. Expression of Hedgehog Proteins in the Human Thymus. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2003; 51 (11): 1557–1566. DOI: 10.1177/002215540305101115.
- Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K. Targeting the Hedgehog signaling pathway in cancer: beyond Smoothed. *Oncotarget.* 2015; 6 (16): 13899–13913. DOI: 10.18632/oncotarget.4224.
- Meng E, Hanna A, Samant RS, Shevde LA. The Impact of Hedgehog Signaling Pathway on DNA Repair Mechanisms in Human Cancer. *Cancers (Basel).* 2015; 7 (3): 1333–1348. Published 2015 Jul 21. DOI: 10.3390/cancers7030839.
- Sadek AR, Vajramani G, Barker S, Walker M, Kennedy C, Nader-Sepahi A. Multiple spinal osteochondromatosis and osteosarcoma in a patient with Gorlin's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Mar; 118: 5–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.11.022. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24529220.
- Al-Rahawan MG, Trevino S, Jacob R, Murray JC, Al-Rahawan MM. Medulloblastoma in a toddler with Gorlin syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018 Mar 12; 31 (2): 216–218. DOI: 10.1080/08998280.2018.1435111.

Статья поступила / Received 15.11.21
Получена после рецензирования / Revised 23.11.21
Принята в печать / Accepted 30.11.21

Сведения об авторах

Болохоннова Мария Андреевна, клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии¹

Панарина Вероника Юрьевна, клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии¹

Шарапова Елена Владимировна, врач – детский онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии¹

Михайлова Светлана Николаевна, к.м.н., зав. научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии¹

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии¹; проф. кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского². E-mail: timurvaliev@mail.ru

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Валиев Тимур Теймуразович. E-mail: timurvaliev@mail.ru

About authors

Bolokhonova Maria A., clinical resident of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Panarina Veronika Yu., clinical resident of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Sharapova Elena V., pediatric oncologist of Scientific Advisory Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Mikhailova Svetlana N., PhD Med, head of Scientific Advisory Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Valiev Timur T., DM Sci (habil.) head of Hemoblastoses Chemotherapy Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹; professor at Oncology Dept of Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky². E-mail: timurvaliev@mail.ru

Kozlova Valentina M., geneticist of Scientific Advisory Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Valiev Timur T. E-mail: timurvaliev@mail.ru

Для цитирования: Болохоннова М. А., Панарина В. Ю., Шарапова Е. В., Михайлова С. Н., Валиев Т. Т., Козлова В. М. Опухоли у детей с синдромом Горлина – Гольца: редкий клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-16-19>

For citation: Bolokhonova M. A., Panarina V. Yu., Sharapova E. V., Mikhailova S. N., Valiev T. T., Kozlova V. M. Tumours in children with Gorlin-Goltz syndrome: rare case report. *Medical alphabet*. 2021; (37): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-16-19>

Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии

Е. В. Евдокимова¹, Е. В. Артамонова^{1,2}, В. В. Делекторская¹, Г. Ю. Чемерис¹, Г. С. Емельянова³, С. Г. Багрова¹, А. А. Маркович¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Впервые подгруппа нейроэндокринных опухолей (НЭО) III степени злокачественности (G3) была выделена в 2017 году для опухолей поджелудочной железы. НЭО G3 – это группа новообразований, схожих по морфологическим признакам с НЭО низкой и средней степени злокачественности, но со скоростью пролиферации, превышающей пороговые значения для НЭО G1/2. В то же время НЭО G3 клинически и генотипически отличаются от подгруппы низкодифференцированных нейроэндокринных карцином (НЭК). В то время как для нейроэндокринных карцином характерны мутации генов TP53, DAXX/ATRX/MEN1, в НЭО G3 эти мутации отсутствуют. В НЭО G3, как правило, определяется экспрессия RB1 при отсутствии мутации TP53. Также НЭО G3 обладают более высокой лекарственной чувствительностью и индолентным течением заболевания. Так, в 2019 году подгруппа НЭО G3 была включена в патоморфологическую классификацию Всемирной организации здравоохранения опухолей желудочно-кишечного тракта с целью унификации данных и выработки единой стратегии подходов к лечению данной группы пациентов. Однако к настоящему моменту подгруппа НЭО G3 находится в так называемой серой зоне, так как тактика лекарственной терапии для данной группы опухолей до сих пор не определена.

Цели и задачи. Целью исследования является: 1) выработать оптимальную стратегию лекарственного лечения первой линии НЭО G3; 2) оценить эффективность и переносимость новой опции терапии НЭО препаратом Араноза; 3) определение рецепторного статуса НЭО G3 в сравнении со смежными группами НЭО G2 и крупноклеточными нейроэндокринными карциномами (КНЭК) 4) оценить эффективность других режимов химиотерапии и биотерапии аналогами соматостатина.

Материалы и методы. В исследование включено 153 пациента с НЭН различных локализаций. Методом иммуногистохимии больные были подразделены на группы: НЭО G3 (n = 53, медиана ki-67 36,4% [21,0–60,0%]), НЭО G2 (n = 50, медиана ki-67 15,7% [2,1–20,0%]), КНЭК (n = 47, медиана ki-67 69,0% [38,0–96,0%]). Пациентам НЭО G3 проводилась химиотерапия (ХТ) первой линии Аранозой (n = 19) в режиме XELOX (n = 8), TemCAP (n = 11) и платиносодержащими режимами (n = 10). Анализ базы данных проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. Из 153 пациентов НЭН в группу НЭО G3 вошли 53 (34,6%) пациента. Нами проведен проспективный анализ данной подгруппы пациентов. При оценке эффективности лечения получены следующие данные: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Аранозы составила 19,3 ± 5,9 месяца (95% ДИ: 7,7–30,8), в группе XELOX – 10,8 ± 3,6 месяца (3,7–17,8), в группе TemCAP – 14,8 ± 4,2 месяца (6,6–23,1), и в группе платиносодержащих комбинаций – 4,4 ± 1,9 месяца (0,6–8,2), результат статистически значим (p = 0,01). Частота контроля заболевания (ЧКЗ) в группе Аранозы составила 73,6%, частота объективных ответов (ЧОО) – 36,8%, прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось в 21,1% случаев. В группе XELOX ЧОО составила 62,5%, стабилизация болезни наблюдалась в 50,0% случаев, ПЗ – в 25,0%. В группе TemCAP ЧКЗ составила 63,6%, ЧОО наблюдался в 9,1%, ПЗ – в 18,2% случаев. В группе платиносодержащих режимов стабилизация болезни наблюдалась в 40,0% случаев, ПЗ было отмечено в 50,0% случаев (p = 0,05).

Заключение. Согласно полученным данным, наиболее эффективными режимами первой линии с высокой медианой ВБП и ЧОО являются Араноза или режим TemCAP в комбинации с аналогами соматостатина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли, grade 3, нейроэндокринные неоплазии, высокодифференцированные, высокозлокачественные, НЭО G3, НЭН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment tactics of new NET G3 subgroup in first line of therapy

E. V. Evdokimova¹, E. V. Artamonova^{1,2}, V. V. Delectorskaya¹, G. Yu. Chemeris¹, G. S. Emelyanova³, S. G. Bagrova¹, A. A. Markovich¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Considering the fact that the group of neuroendocrine carcinomas (NECs) grade 3 is heterogenous, in the year of 2017 a new subgroup of well-differentiated neuroendocrine tumors grade 3 (NETs G3) was described. NETs G3 are tumors with more favorable prognosis and less sensitive to platinum-based chemotherapy regimens than NECs, they also have peculiar morphogenetical qualities: lower ki-67 index (mean 35.0%), higher somatostatin receptors expression, absence of DAXX/ATRX/MEN1 genes mutation, p53 expression in the absence of TP53 mutation. Nowadays treatment standard for NETs G3 subgroup is still remain unclear due to lack of prospective clinical trials. At the same time taking in note historical retrospective data, NETs G3 should be treated in line with NETs G1/G2 and only patients with higher ki-67 index can be treated as NECs with platinum-based chemotherapy. In our non-randomised phase II prospective trial, we assessed the efficacy of different chemotherapy regimens in combination with somatostatin analogues in new NETs G3 subgroup. 153 patients with IHC-confirmed neuroendocrine neoplasm diagnose were included: NETs G3 n = 53 mean ki-67 36.4% [21.0–60.0%], NETs G2 n = 50 mean ki-67 15.7% [2.1–20.0%], NECs n = 50 mean ki-67 69.0% [38.0–96.0%]). Patients from NETs G3 subgroup received 4 chemotherapy regimens: Araneson (n = 19), Araneson (arabinopiranosilomethyl nitrosocarbamide, ALK, – cytostatic drug with a chemical structure similar to Streptozotocin and Nitrosomethylurea, approved in Russian Federation for melanoma and well-differentiated neuroendocrine tumors treatment), XELOX (n = 8), TemCAP (n = 11), EP/EC (n = 10). mPFS in Araneson-subgroup was 19.3 ± 5.9 months (95% CI: 7.7–30.8), in XELOX – 10.8 ± 3.6 months (3.7–17.8), in TemCAP – 14.8 ± 4.2 months (6.6–23.1) and in platinum-based regimens – 4.4 ± 1.9 months (0.6–8.2) (p = 0.01). DCR in Araneson subgroup was 73.6% and ORR – 36.8%, PDR – 21.1%, in XELOX subgroup ORR was 62.5%, SDR was 50.0% and PDR – 25.0%, in TemCAP subgroup DCR was 63.6%, ORR – 9.1%, PDR – 18.2% and in platinum-based regimens SDR was 40.0%, PDR – 50.0% (p = 0.05).

KEY WORDS: neuroendocrine tumors, grade 3, neuroendocrine neoplasias, highly differentiated, high-grade, NET G3, NEN.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 1
Патоморфологическая классификация нейроэндокринных неоплазий ВОЗ 2019 года

Степень злокачественности НЭН (G)		Степень дифференцировки	Митотический индекс × 10 HPF	Индекс ki-67/%	Генетические характеристики
НЭО G1		Высокодифференцированные	< 2	< 3	Потеря экспрессии DAXX/ATRX
НЭО G2			2–20	3–20	
НЭО G3			> 20	> 20	
НЭК	Мелкоклеточный подтип	Низкодифференцированные	> 20	> 20	Потеря экспрессии Rb и аномальная экспрессия p53
	Крупноклеточный подтип				
Смешанные НЭ-неНЭ неоплазии (MiNEN)					

По итогам 2019 года в государственном раковом регистре Российской Федерации численность пациентов с нейроэндокринными неоплазиями (НЭН) составила 25 782 случая или 17,54 случая на 100 тысяч человек. За последние 10 лет контингент пациентов, состоящих на учете в онкологических диспансерах и имеющих подтвержденный диагноз «нейроэндокринная неоплазия», ежегодно увеличивался на 7,0%. Всего с 2010 по 2019 год этот показатель вырос на 83,9%.

НЭН могут быть представлены как высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями (НЭО), так и нейроэндокринным карциномами (НЭК). Классификация НЭН за последние десятилетия претерпела ряд значимых изменений. Согласно классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ 2010 года, НЭО с пролиферативной активностью со значением ki-67 > 20% и митотическим индексом (МИ) > 20 × 10 HPF считались нейроэндокринными карциномами III степени злокачественности (Grade 3 NEC) [1]. Эта группа объединяла опухоли с относительно благоприятным прогнозом, более близким к G1 и G2, и опухоли с более агрессивным течением. Этот вопрос был впервые рассмотрен в классификации ВОЗ в 2017 году [2], и была выделена новая группа высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО G3).

В последней патоморфологической классификации ВОЗ 2019 года (табл. 1) группа НЭН желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подразделяется на нейроэндокринные опухоли G1, G2, G3, нейроэндокринные карциномы (мелко- или крупноклеточного подтипов) и смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии (Mixed Neuroendocrine-non-Neuroendocrine Neoplasms, MiNEN) [3].

Особое место в классификации НЭН занимают опухоли легких, в которых выделяют четыре основные категории: типичный карциноид (ТК), атипичный карциноид (АК), крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (КНЭК) и мелкоклеточная карцинома легкого (МКЛ) [4]. В последней классификации НЭН органов бронхопульмональной системы 2021 года изменений не произошло [5]. Учитывая данный факт, в нашем исследовании схемы лечения пациентов с АК легких и НЭО G3 ЖКТ не отличались.

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей 2016 года (ENETS Consensus Guidelines January 5, 2016 [6]) при-

менение платиносодержащих режимов в первой линии нецелесообразно. Эти данные подтверждены в исследовании NORDIC NEC [7], где была показана статистически значимая разница в частоте ответов НЭО G3 (ki-67 < 55%) против НЭК (ki-67 > 55%), которая составляла 15% против 42% ($p < 0,001$). Кроме того, в группе НЭО G3 наблюдалась более высокая общая выживаемость по сравнению с группой НЭК (14 против 10 месяцев; $p < 0,050$ соответственно). Учитывая низкую эффективность платиносодержащих режимов, стратегия лечения НЭО G3, скорее, должна проводиться по аналогии с лечением НЭО G2.

По рекомендациям ENETS и ESMO, стрептозоцинсодержащие (СТЗ) режимы являются предпочтительными в лечении метастатических НЭО G3. Основываясь на данных предшествующих клинических исследований с учетом старой патоморфологической классификации и часто маленькой выборки пациентов НЭО G3, частота объективных ответов (ЧОО) при применении СТЗ-содержащих режимов составляет до 30,0%, частота контроля заболевания (ЧКЗ) – до 71,0% [8–11]. К сегодняшнему дню получены результаты крупного международного (Германия, Италия) ретроспективного анализа с включением 142 пациентов с НЭО G3 различных локализаций. 20 пациентов получали химиотерапию первой линии в режиме СТЗ/5-фторурацил, ЧОО составила 45,0%, ЧКЗ – 70,0%, частота прогрессирования заболевания (ЧПЗ) – 30,0% ($p = 0,0406$), медиана времени без прогрессирования (мВБП) составила 4,8 месяца (2,8–6,8 месяца; $p = 0,919$) [12].

Режим ТемCAP (темозоломид + капецитабин) также зарекомендовал себя в качестве режима первого выбора первой линии ХТ НЭО G3. По данным американского исследования [13], ЧОО у пациентов со значением ki-67 20–55% при применении режима ТемCAP составила 12%, ЧКЗ – 58%, мВБП – 7 месяцев (3–25 месяцев), медиана общей выживаемости (МОВ) – 33 месяца (14–46 месяцев). По данным другого крупного ретроспективного анализа пациентов НЭО G3 с применением режима ТемCAP, ЧОО составила 27,3%, ЧКЗ – 68,2%, ЧПЗ – 27,3% ($p = 0,028$), мВБП – 12,0 месяца (2,3–21,7 месяца, $p = 0,093$). По данным ретроспективного исследования [14], 6% пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью, ЧОО составила 51,0% (41,0% у пациентов с НЭО поджелудочной железы; $p = 0,020$; $p = 0,040$).

Таблица 2
Характеристика статуса рецепторов
соматостатина в группе НЭО G3

Характеристики		Число пациентов (n = 53)	Процент
SSTR-статус	Негативный	7	17,5
	Позитивный	33	82,5
SSTR-2A-статус	Негативный	12	31,6
	Позитивный	26	68,4
SSTR-5-статус	Негативный	16	42,2
	Позитивный	22	57,8

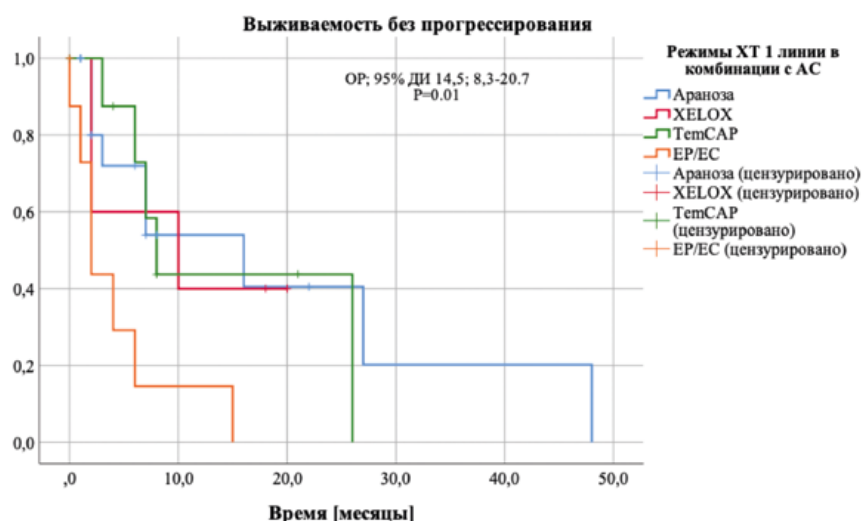


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима ХТ.

Говоря о таргетной терапии, важно упомянуть, что mTOR-ингибиторы и мультитирозинкиназные ингибиторы показали свою эффективность в рандомизированных исследованиях III фазы в последующих линиях ХТ высокодифференцированных НЭО (RADIANT, RADIANT-2, RADIANT-3, RADIANT-4, NETTER-1, COMPETE и др.). Во французском исследовании [15] с включением пациентов с НЭН высокой степени злокачественности (по крайней мере 6 пациентов с НЭО G3) сунитиниб показал свою эффективность: 4 пациента достигли частичного ответа или стабилизации болезни. В исследовании на 15 пациентах НЭО G3 [16] при назначении эверолимуса удалось достигнуть стабилизации у 3 из 4 пациентов. В настоящее время их применение рекомендовано пациентам с прогрессированием заболевания на предыдущих линиях терапии НЭО G3.

Режимы FOLFOX/XELOX также могут быть эффективными в лечении НЭО G3, но, к сожалению, данные об их эффективности ограничены. Например, в международном ретроспективном исследовании [17] с участием 29 пациентов НЭО G3 ЖКТ, получавших ХТ первой линии в режиме XELOX ($n = 15$) или FOLFOX ($n = 14$) в комбинации с АС удалось достичь следующих результатов: мВБП составила 7,9 месяца (95 % ДИ: 6,2–11,4 месяца), мОВ – 44,8 месяца (95 % ДИ: 37,1–NA), ЧПЗ – 44,0 %.

Таким образом, СТЗ-содержащие режимы и режим TemCAP являются наиболее эффективными режимами первой линии химиотерапии распространенных НЭО G3. Однако препарат Стрептозоцин не зарегистрирован в Российской Федерации. Его аналогом, зарегистрированным в РФ, является препарат ряда нитрозомочевин Араноза.

Определение статуса рецепторов соматостатина в опухоли и биотерапия аналогами соматостатина (АСС) являются важной опцией в лечении НЭН. По данным, полученным в ходе двух международных плацебо-контролируемых исследований (PROMID с применением Октреотида и CLARINET

с применением Ланреотида) [18, 19], АСС являются стандартом лечения нерезектабельных НЭО G1/2. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) с использованием радиоактивных изотопов (лютеций-177 или иттрий-90; DOTATOC Октреотид, DOTATE Октреотейт) доказала эффективность в исследовании III фазы NETTER-1: первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования, которая составила 20 месяцев (ОР: 0,21; 95 % ДИ: 0,12–0,33). Однако требуется дальнейшее исследование применения АСС в лечении новой подгруппы НЭО G3. По данным румынского исследования 2021 года, экспрессия рецепторов соматостатина (РСС) второго типа наблюдалась у 66,7 % пациентов НЭО G2 ($n = 18$) против 14,3 % у пациентов НЭО G3 ($n = 7$), экспрессия РСС пятого типа наблюдалась в 33,3 % НЭО G2 против 14,3 % НЭО G3 [20]. Согласно нашим данным, экспрессия РСС второго и (или) пятого типа выявлена в 64,1 % ($n = 34$) случаев НЭО G3: экспрессия РСС второго типа была выявлена в 45,3 % случаев, РСС пятого типа – в 39,6 % случаев (табл. 2). В группе НЭО G2 экспрессия РСС второго типа выявлена в 74,0 % ($n = 37$) случаев, экспрессия РСС пятого типа – в 45,0 % ($n = 22$). В группе КНЭР экспрессия РСС второго типа составила 30,0 % ($n = 15$), РСС пятого типа – 15,0 % ($n = 7$). Возможно, разница в полученных данных может быть связана с количеством пациентов в исследованных группах.

Нами проведен проспективный анализ пациентов НЭО G3, получавших химиотерапию первой линии (в комбинации с аналогами соматостатина) Аранозой ($n = 19$) по схеме XELOX ($n = 8$), по схеме TemCAP ($n = 11$) и платиносодержащими режимами ($n = 10$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Аранозы составила $19,3 \pm 5,9$ месяца (95 % ДИ: 7,7–30,8), в группе XELOX – $10,8 \pm 3,6$ месяца (3,7–17,8), в группе TemCAP – $14,8 \pm 4,2$ месяца (6,6–23,1) и в группе платиносодержащих комбинаций –

4,4 ± 1,9 месяца (0,6–8,2), результат статистически значим ($p = 0,01$), рисунок 1.

При сравнении групп пациентов НЭО G3 с положительным ($n = 28$) и отрицательным ($n = 7$) статусом рецепторов соматостатина было выявлено, что выживаемость без прогрессирования на первой линии ХТ + АС составила $9,0 \pm 3,0$ (3,2–14,8) и $16,5 \pm 5,5$ (5,8–27,2) месяца соответственно (рис. 2). Однако статистическая значимость ввиду малой выборки пациентов достигнута не была ($p = 0,70$), рисунок 2.

Частота контроля заболевания (ЧКЗ) в группе Аранозы составила 73,6 %, частота объективных ответов (ЧОО) – 36,8 %, прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось в 21,1 % случаев. В группе XELOX ЧОО составила 62,5 %, стабилизация болезни наблюдалась в 50,0 % случаев, ПЗ – в 25,0 %. В группе ТемСАР ЧКЗ составила 63,6 %, ЧОО наблюдался в 9,1 %, ПЗ – в 18,2 % случаев. В группе платиносодержащих режимов стабилизация болезни наблюдалась в 40,0 % случаев, ПЗ было отмечено в 50,0 % случаев ($p = 0,05$), таблица 3.

Частота любых нежелательных явлений (НЯ) в группе Аранозы составила 83,3 %, в группе XELOX – 97,3 %, в группе ТемСАР – 91,9 %, в группе платиносодержащих режимов – 98,4 %. При лечении Аранозой отмечалась нейтропения I–II степени (42,0 %), III–IV степени (17,6 %), явлений фебрильной нейтропении зарегистрировано не было; тромбоцитопения I–II степени (83,3 %), III–IV степени (38,5 %); анемия I–II степени (58,2 %), анемии III–IV степени

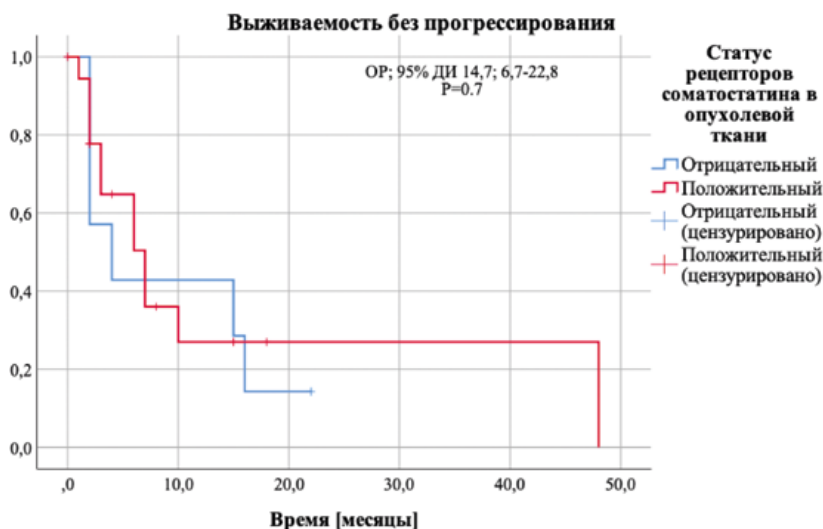


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования на первой линии ХТ + АС в зависимости от статуса рецепторов соматостатина.

зарегистрировано не было; тошнота и рвота (8,2 %); астения (19,4 %). В группе XELOX: нейтропения I–II степени (24,3 %), III–IV степени (9,3 %); тромбоцитопения I–II степени (35,6 %), III–IV степени (10,1 %); периферическая полинейропатия только I–II степени (83,4 %); тошнота и рвота (71,8 %); диарея (56,7 %); ладонно-подошвенный синдром (32,3 %); астения (61,3 %). В группе ТемСАР: нейтропения I–II степени (44,4 %), III–IV степени (13,2 %); тромбоцитопения I–II степени (11,8 %); анемия I–II степени (17,0 %); тошнота и рвота I–II степени (44,7 %); диарея I–II степени (10,1 %); ладонно-подошвенный синдром I–II степени (12,8 %); астения (25,2 %). В группе платиносодержащих режимов (EP/EC): нейтропения I–II степени (67,8 %), III–IV степени (24,4 %); анемия I–II степени (29,3 %), III–IV степени (8,1 %), тромбоцитопения I–II степени (24,6 %), III–IV степени (17,3 %); тошнота и рвота (84,2 %); астения (90,2 %). НЯ V степени не зарегистрировано.

В нашем исследовании мы впервые (в РФ и в мире) провели проспективный анализ новой подгруппы НЭО G3 и сравнили разные режимы химиотерапии в комбинации с аналогами соматостатина. В первой линии терапии может быть использован режим ТемСАР, однако он обладает большей токсичностью.

Впервые нами было показано, что наиболее эффективным и переносимым режимом первой линии терапии НЭО G3 является комбинация препарата Араноза с аналогами соматостатина.

НЭН относятся к орфанной группе опухолей, в результате чего наше исследование проводилось на небольшом количестве пациентов. Однако, учитывая важность данной проблемы, необходимо дальнейшее изучение химиотерапевтических режимов лечения этой группы больных.

Таблица 3
Эффективность режимов первой линии химиотерапии НЭО G3

	Араноза	Процент	XELOX	Процент	ТемСАР	Процент	EP/EC	Процент	p
ПО	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,05*
ЧО	7	36,8	1	12,5	1	9,1	0	0,0	
СЗ	7	36,8	4	50,0	6	54,5	4	40,0	
ПЗ	4	21,1	2	25,0	2	18,2	5	50,0	
NE	1	5,3	1	12,5	2	18,2	1	10,0	
ЧОО	7	36,8	1	12,5	1	9,1	0	0,0	
ЧКЗ	14	73,6	5	62,5	7	63,6	4	40,0	
ВБП, мес.	12,0		5,0		11,0		4,0		0,30

Список литературы / References

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
2. Lloyd RV, Osamura RY, Kloeppel G et al, eds. WHO classification of tumours of endocrine organs, vol. 10. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
3. Frizziero M., Chakraborty B., Nagy B., Lamarca A., Hubner R. A., Valle J. W., & McNamara M. G. (2020). Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (1), 273. DOI: 10.3390/jcm9010273.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2015.
5. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (10): 1599–1610.
6. Pavel M., O'Toole D., Costa F., Capdevila J., Gross D., ... Kianmanesh R. (2016). 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*, 103 (2), 172–185.
7. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark L. W., Holt N., Osterlund P., ... Knigge U. (2012). Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Annals of Oncology*, 24 (1), 152–160.
8. Coriat R., Walter T., Terris B., Couvelard A., & Ruszniewski P. (2016). Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist*, 21 (10), 1191–1199. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0476.
9. Shibuya H., Hijioka S., Sakamoto Y., Ito T., Ueda K., Komoto I., ... Okusaka T. (2018). Multi-center clinical evaluation of streptozocin-based chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Japan: focus on weekly regimens and monotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. DOI: 10.1007/s00280-018-3656-y.
10. Dilz L.-M., Denecke T., Steffen I. G., Prasad V., von Weikersthal L. F., Pape U.-F., ... Pavel M. (2015). Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *European Journal of Cancer*, 51 (10), 1253–1262.
11. Ono H., Kudo A., Akahoshi K., Ogura T., Ogawa K., Ban D., ... Tanabe M. (2019). Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.
12. Apostolidis L., DalBuono A., Merola E., Jann H., Jäger D., Wiedenmann B., Winkler E. C., Pavel M. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3). *Cancers* 2021, 13, 1936.
13. Thomas K., Voros B. A., Meadows-Taylor M., Smeltzer M. P., Griffin R., Boudreaux J. P., ... Ramirez R. A. (2020). Outcomes of Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs). *Cancers*, 12 (1), 206.
14. Chan D. L., Bergsland E. K., Chan J. A., Gadgil R., Halfdanarson T. R., Hornbacker K., Kelly V., Kunz P. L., McGarrath P. W., Raj N. P., Reidy D. L., Thawer A., Whitman J., Wu L., Becker C. and Singh S. (2021). Temozolomide in Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multicenter Retrospective Review. *The Oncol*.
15. Pellat A., Dreyer C., Couffignal C., Walter T., Lombard-Bohas C., Niccoli P., ... Raymond E. (2018). Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, 107 (1), 24–31.
16. Panzuto F., Rinivillo M., Spada F., Antonuzzo L., Ibrahim T., Campana D., ... Delle Fave G. (2017). Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. *Pancreas*, 46 (3), 302–305.
17. Lamberti G., Pusceddu S., Ibrahim T., Bongiovanni A., Berardi R., Tornai M., ... Campana D. (2020). 1169P First-line fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy in gastro-entero-pancreatic grade 3 well-differentiated neuroendocrine tumours (NET G3). *Annals of Oncology*, 31, S776.
18. Rinke A., Müller H.-H., Schade-Brittinger C., Klose K.-J., Barth P., Wied M., ... Arnold R. (2009). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 27 (28), 4656–4663.
19. Effects of lanreotide autogel/depot (LAN) in pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): A subgroup analysis from the CLARINET study. Alexandria T., Phan, Martyn E., Caplin, Marianne E., Pavel, Jaroslaw B Cwikla, Markus Raderer, Eva Sedláčková, Guillaume Cadiot, Edward M. Wolin, Jaume Capdevila, Lucy Wall, Guido Rindi, Alison Langley, Edda Gomez-Panzani, Philippe B. Ruszniewski, and on behalf of the CLARINET Study Group *Journal of Clinical Oncology* 2015 33: 3 suppl, 233–233.
20. Oana Popa, Sorina Maria Taban, Stelian Pantea, Andrei Dorel Ploeanu, Robert Alexandru Barna, Marioara Cornianu, Anca-Ariana Pascu and Alis Liliana Carmen Demai. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Experimental and therapeutic medicine* 22: 1179, 2021.

Статья поступила / Received 12.11.21
Получена после рецензирования / Revised 19.11.21
Принята в печать / Accepted 26.11.21

Сведения об авторах

Евдокимова Екатерина Вадимовна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹.
E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Делекторская Вера Владимировна, д.м.н., зав. отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Чемерис Галина Юрьевна, к.б.н., с.н.с. отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0003-0019-3765

Емельянова Галина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры ФПДО³. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., н.с. отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹. ORCID: 0000-0002-5548-1724

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Евдокимова Е.В. E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com

Для цитирования: Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю., Емельянова Г.С., Багрова С.Г., Маркович А.А. Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>

About authors

Evdokimova Ekaterina V., post-graduate student of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 Dept¹. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor at Oncology and Radiotherapy Dept², head of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 Dept¹. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Delektorskaya Vera V., DM Sci (habil.), head of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics Dept¹. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Chemeris Galina Y., PhD Bio Sci, senior researcher at Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics Dept¹. ORCID: 0000-0003-0019-3765

Emelyanova Galina S., PhD Med, associate professor at Oncology Dept of Faculty of Continuing Professional Education³. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Bagrova Svetlana G., PhD Med, researcher at Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 Dept¹. ORCID: 0000-0003-2981-7666

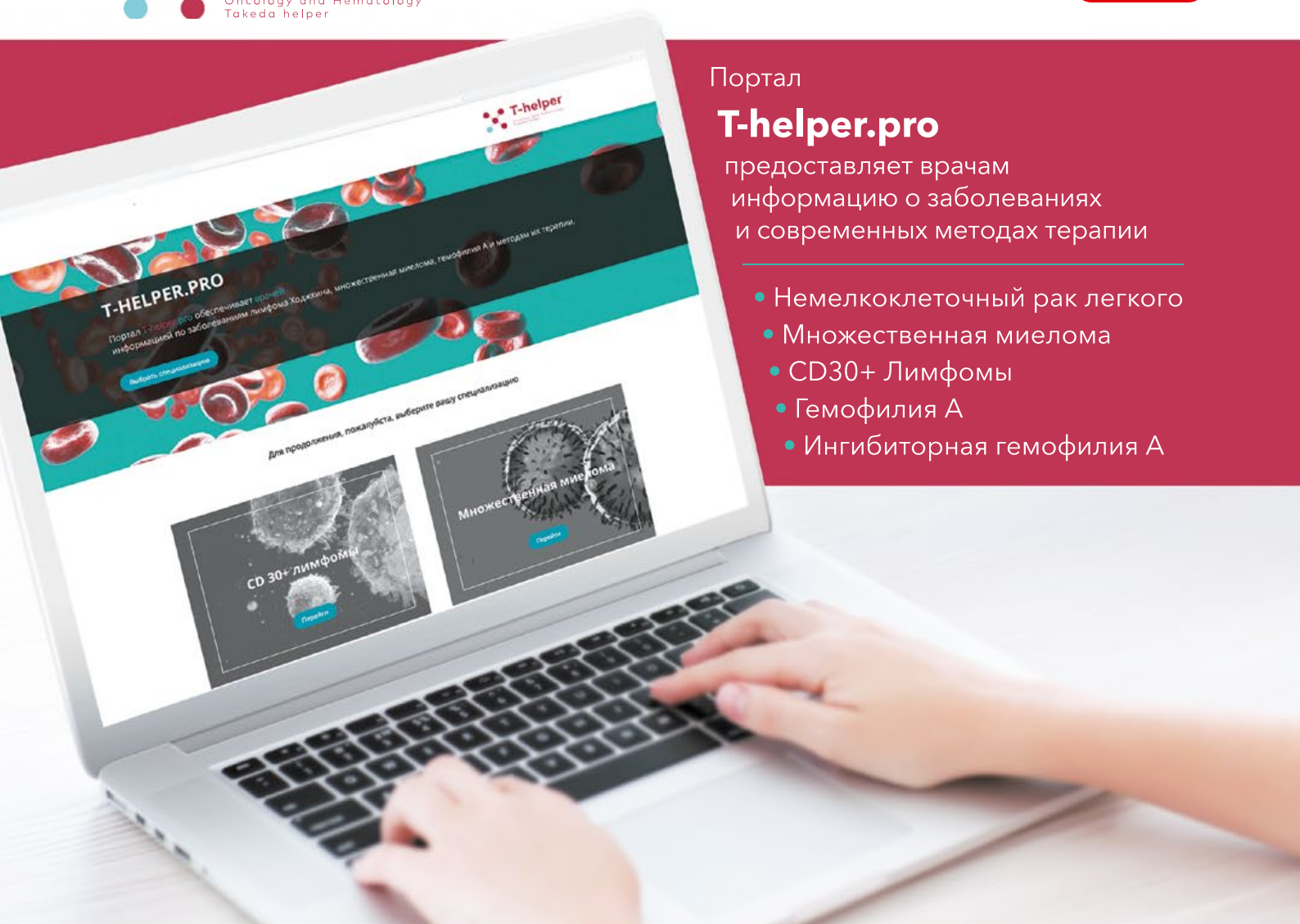
Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Scientific Advisory Dept¹. ORCID: 0000-0002-5548-1724

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia;
³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Evdokimova Ekaterina V. E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com

For citation: Evdokimova E. V., Artamonova E. V., Delektorskaya V. V., Chemeris G. Yu., Emelyanova G. S., Bagrova S. G., Markovich A. A. Treatment tactics of new NET G3 subgroup in first line of therapy. *Medical alphabet*. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>





Портал

T-helper.pro

предоставляет врачам
информацию о заболеваниях
и современных методах терапии

- Немелкоклеточный рак легкого
- Множественная миелома
- CD30+ Лимфомы
- Гемофилия А
- Ингибиторная гемофилия А

Здесь Вы найдете:

- ✓ Видеолекции от ведущих специалистов
- ✓ Обзор международных и локальных клинических рекомендаций
- ✓ Календарь наиболее актуальных мероприятий в области онкологии и онкогематологии
- ✓ Статьи и публикации
- ✓ Обзор клинических исследований
- ✓ Раздел «Помощь врачу в работе с пациентами» с информационными материалами, аудиоподкастами и интерактивными инструментами
- ✓ Раздел онкология и COVID-19

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
C-APROM/RU/ALUN/0028 август 2021

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

ул. Усачева, д. 2, стр. 1, 119048, г. Москва, Россия

Тел. (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru



Лечение детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: современные подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли

С. Р. Загидуллина¹, А. С. Левашов¹, В. А. Григоренко¹, Т. Т. Валиев^{1,2,3}

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение медуллобластомы (МБ) у детей является сложной задачей клинической онкологии. Существующие протоколы лечения являются риск-адаптированными, и критерии прогностических групп риска постоянно дополняются по мере расширения представлений о молекулярно-биологических основах опухолевой трансформации при МБ. В настоящей статье рассмотрены современные программы лечения МБ, которые стали основой российских и международных клинических рекомендаций. Проанализированы результаты лечения МБ в зависимости от режимов химио- и лучевой терапии, наличия или отсутствия метастатического поражения, гистологического варианта и молекулярно-биологических характеристик опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллобластома, химиотерапия, лучевая терапия, лечение, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Treatment of medulloblastoma in pediatric patients over 3 years old: modern approaches with respect to molecular and biologic tumor features

S. R. Zagidullina¹, A. S. Levashov¹, V. A. Grigorenko¹, T. T. Valiev^{1,2,3}

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N. N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russia

²Federal State Funded Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of Ministry of Health of Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of Russia

SUMMARY

Medulloblastoma (MB) treatment in pediatric patients is an open challenge in clinical oncology. Current treatment protocols are risk-adopted and risk group criteria continuously evolve by increasing data about molecular and biologic mechanisms of MB tumorigenesis. In the current issue it is reviewed modern treatment programs, which became a basis of Russian and International clinical recommendations. It is analyzed treatment results according to regimens of chemotherapy and irradiation, absence or presence of metastases, histologic variant and molecular and biologic tumor features.

KEY WORDS: medulloblastoma, chemotherapy, irradiation, treatment, children.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was performed without external funding.

В настоящее время опухоли центральной нервной системы (ЦНС) вместе с гемобластомами находятся на первом месте в структуре онкологической заболеваемости у детей и встречаются с частотой 5 случаев на 100 тысяч детей [1, 2, 3]. Наиболее распространенными из них являются глиальные (40%), эмбриональные (11%) опухоли и опухоли гипофиза (11%) [4]. Медуллобластома (МБ) является наиболее частой эмбриональной опухолью и составляет 15–20% всех опухолей ЦНС (и 30–40% опухолей задней черепной ямки), у детей встречается почти в 10 раз чаще, чем у взрослых. Наиболее часто МБ диагностируется у детей в возрасте 2–8 лет (медиана возраста 6 лет) и составляет 0,5–0,7 случая на 100 тысяч детей [5, 6]. Помимо спорадических случаев, описана МБ в рамках синдромов предрасположенности к развитию злокачественных опухолей (Горлина – Гольца, Ли – Фраумени, Тюрко и др.)

В соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2016 года выделяют четыре гистологических варианта МБ: классический, десмопластический, МБ с выраженной нодулярностью,

крупноклеточный-анapластический. С учетом молекулярно-генетических aberrаций, выявляемых практически у всех больных МБ, определены четыре молекулярные подгруппы МБ: с активацией WNT-сигнального пути, с активацией SHH-сигнального пути, группа 3 и группа 4 МБ [7, 8, 9, 10, 12, 14].

WNT-молекулярная подгруппа является самой редкой и составляет около 10% случаев. SHH молекулярная подгруппа выявляется в 30% случаев, группа 3 – в 20%, группа 4 – в 40% случаев [2, 8, 9, 11, 15].

Метастатическое распространение в дебюте заболевания наиболее часто встречается в группах 3 и 4 (35–50%) и значительно реже в WNT (3%) и SHH (22%) молекулярных подгруппах [2, 8].

Большинство медуллобластом WNT молекулярной подгруппы, группы 3 и 4 представлены классическим гистологическим вариантом (86, 75 и 85% соответственно). Десмопластический гистологический вариант опухоли является преобладающим в SHH молекулярной подгруппе (40,5%) [2, 8, 11, 15].

Для каждой подгруппы МБ характерны специфические генетические мутации, амплификации или хромосомные aberrации. Так, в 90 % случаев WNT молекулярной подгруппы установлено наличие мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1*, в 25 % SHN молекулярной подгруппы – в гене *PTCH1* и в 15 % – в гене *TP53*. Кроме того, амплификации гена *N-MYC* встречаются при МБ SHN молекулярной подгруппы и в группе 4, тогда как амплификация гена *C-MYC* – в группе 3. Не менее значимыми являются aberrации, затрагивающие хромосомы 6 и 17. Моносомия 6 или делеция 6q в WNT молекулярной подгруппе встречается до 85 %, изохромосома 17q определяется в группе 3 в 22 % и в группе 4 – у 70 % больных [2, 8, 9, 11, 14, 15, 18].

Учитывая наличие специфических клинических, прогностических, молекулярно-биологических особенностей каждой молекулярной подгруппы, диагностика МБ на современном этапе требует комплексного подхода с учетом результатов молекулярно-биологических методов исследования опухолевой ткани, а также возраста ребенка на момент выявления заболевания, предиагностического интервала, распространенности опухолевого поражения в соответствии с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8, 13, 14, 16, 17, 19, 32].

Программы лечения детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет

В связи с морфофункциональной незрелостью органов и систем детей до 3 лет терапевтические опции в данной возрастной группе ограничены оперативным и лекарственным методами лечения. Лучевая терапия при МБ у детей до 3 лет не проводится. У больных в возрасте старше 3 лет лечение МБ включает оперативное удаление опухоли, краниоспинальную лучевую терапию и химиотерапию [8, 9, 10].

Программы лечения детей старше 3 лет, в соответствии с крупными международными исследованиями, проведенными за последние 25 лет, можно разделить на три группы:

- 1) лучевая терапия, химиотерапия и (или) высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) (SJMB-96, SJMB-2003, SJMB-2012, POG 9031 [arm 2], COG ACNS 0331, HIT-SIOP PNET 4, PNET HR+5, HIT 2000 [non-met-AB 4]) [20, 21, 22];
- 2) индукционная химиотерапия, лучевая терапия, химиотерапия и (или) ВДХТ с аутоТГСК (HIT 2000 (met – AB 4), POG 9031 (arm 1), COG ACNS 0333) [28];
- 3) индукционная химиотерапия, ВДХТ с аутоТГСК с последующей лучевой терапией (Head Start 3, Head Start 4, PNET HR+5) [29, 30].

Представленные лечебные подходы являются рискадаптированными. Стратификация пациентов на группы стандартного и высокого риска проводится в соответствии с R- и M-статусом МБ [12]:

- R0 – размер остаточной опухоли менее 1,5 см²;
- R1 – размер остаточной опухоли более 1,5 см²;
- M0 – отсутствие метастатического поражения;
- M1 – наличие опухолевых клеток в спинно-мозговой жидкости;

- M2 – наличие метастатического поражения оболочек и (или) вещества головного мозга;
- M3a – наличие метастатического поражения оболочек и (или) вещества спинного мозга;
- M3b – наличие метастатического поражения оболочек и (или) вещества головного и спинного мозга;
- M4 – наличие метастатических очагов за пределами ЦНС.

M-статус отражает особенности поражения ЦНС при МБ: оболочки, вещество головного и (или) спинного мозга, обнаружение опухолевых клеток в спинномозговой жидкости и распространение опухоли за пределы ЦНС.

Исторически критерием включения в группу стандартного риска являлось наличие R0M0-статуса, а в группу высокого риска – R1- и (или) M+-статуса.

Результаты лечения медуллобластомы группы стандартного риска у детей в возрасте старше 3 лет

Наиболее значимыми программами лечения детей с МБ группы стандартного риска являются: COG ACNS 0331, HIT-SIOP PNET4, CCG/POG 9961, SJMB-96 (табл. 1). В протоколах COG ACNS 0331 и HIT-SIOP PNET4 оценивались различные режимы лучевой терапии, в программах CCG/POG 9961 и SJMB-96 проводилось сравнение эффективности режимов химиотерапии.

В исследовании Американской детской онкологической группы COG ACNS 0331 при применении редуцированной дозы (18 Гр) краниоспинального облучения (КСО) у детей в возрастной группе от 3 до 7 лет отмечена тенденция к выявлению более низких показателей общей и бессобытийной выживаемости (ОВ и БСВ): 77,9 и 71,9 % в группе с КСО 18 Гр, 85,8 и 82,6 % в группе с КСО 23,4 Гр (при сравнении ОВ $p = 0,052$; для БСВ $p = 0,075$) [31].

В международном Европейском рандомизированном исследовании HIT-SIOP PNET4 при сравнении терапевтических эффектов стандартного конвенционного фракционирования и гиперфракционирования статистически достоверной разницы в показателях 5-летней БСВ не отмечено (77 % в группе со стандартной конвенционной лучевой терапией и 78 % в группе с гиперфракционированием; $p = 0,9$). Следовательно, применение режима гиперфракционирования не привело к увеличению показателя БСВ у пациентов в группе стандартного риска [22, 23, 24, 25].

В рандомизированном исследовании CCG/POG 9961 проводилось сравнение эффективности режимов химиотерапии с циклофосфамидом и ломустином после этапа стандартной лучевой терапии. Пятилетняя ОВ и БСВ в группе пациентов, которым проводилось лечение с циклофосфамидом, составили 86 и 82 %, с ломустином – 85 и 80 % соответственно. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что для достижения достаточно высоких показателей ОВ и БСВ у пациентов в группе стандартного риска возможно применение любого из изученных режимов химиотерапии [33].

Особенностью программы SJMB-96 было применение четырех курсов полихимиотерапии с включением высокодозного циклофосфамида (2 г/м²) и последующей ауто-ТГСК после каждого курса. При этом показатели

5-летней ОВ и БСВ составили 85 и 83 % соответственно. Следовательно, увеличение разовой дозы циклофосфамида с 1 до 2 г/м² в сравнении с исследованием CCG/POG 9961 позволило сократить количество курсов химиотерапии с 8 до 4 при сохранении высокой эффективности [34].

В соответствии с результатами крупных международных исследований оптимальным подходом в лече-

нии детей с МБ группы стандартного риска в возрасте старше 3 лет является применение стандартной конвенционной лучевой терапии в объеме КСО в дозе 23,4 Гр с локальным облучением ЗЧЯ до СОД 54 Гр. Критерии для снижения дозы КСО требуют дополнительного изучения с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли.

Таблица 1

Программы лечения медуллобластомы группы стандартного риска у детей в возрасте старше 3 лет

Исследование	Количество пациентов	Доза КСО / РОД	Объем локальной ЛТ	Режим химиотерапии
COG ACNS0331	237	23,4 / 1,8 Гр	54 Гр на ЗЧЯ 5,4 Гр на ЗЧЯ + 30,6 Гр на ложе удаленной опухоли до СОД 54 Гр	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 9 курсов поддерживающей химиотерапии (2 курса цисплатин 75 мг/м ² , ломустин 75 мг/м ² , винкристин 1,5 мг/м ² и 1 курс циклофосфамид 1000 мг/м ² , винкристин 1,5 мг/м ²) через 4 недели после лучевой терапии
	116	18,0 / 1,8 Гр		
	227	23,4 / 1,8 Гр		
	110	18,0 / 1,8 Гр		
HIT-SIOP PNET 4	338	23,4 / 1,8 Гр	54 Гр на ЗЧЯ	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 8) параллельно с лучевой терапией + 8 курсов химиотерапии винкристин (1,5 мг/м ²), ломустин (75 мг/м ²), цисплатин (70 мг/м ²) через 6 недель после лучевой терапии
		36,0 / 1,0 Гр	60 Гр на ЗЧЯ, с облучением зоны первичного опухолевого очага до СОД 68 Гр	
CCG/POG 9961	193	23,4 / 1,8 Гр	55,8 Гр на ЗЧЯ	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 8 курсов химиотерапии ломустин (75 мг/м ² , день 0), цисплатин (75 мг/м ² , день 1), винкристин (1,5 мг/м ² , день 1-й, 7-й, 14-й) через 6 недель после лучевой терапии
	186			Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 8 курсов химиотерапии цисплатин (75 мг/м ² , день 0-й), винкристин (1,5 мг/м ² , день 1-й, 7-й, 14-й), циклофосфамид (1000 мг/м ² , день 21-й, 22-й) через 6 недель после лучевой терапии
SJMB-96	86	23,4 / 1,8 Гр	54 Гр на ЗЧЯ	4 курса полихимиотерапии винкристин (1,5 мг/м ² , день -4, +6), цисплатин (75 мг/м ² , день -4), высокодозный циклофосфамид (2 г/м ² , день -3, -2) с последующей ауто-ТГСК после каждого курса (день 0) через 6 недель после лучевой терапии

Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; РОД – разовая очаговая доза; ЗЧЯ – задняя черепная ямка; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 2

Программы лечения медуллобластомы группы высокого риска у детей старше 3 лет

Исследование	Количество пациентов	Доза КСО / РОД	Объем локальной ЛТ	Режим химиотерапии
POG 9031	112	35,2 / 1,6 Гр для пациентов с М0-1 статусом	53,2 Гр на ЗЧЯ для пациентов с М0-1 статусом	3 курса химиотерапии цисплатин (90 мг/м ² , 1 день), этопозид (150 мг/м ² , 3-й, 4-й дни) до лучевой терапии + 7 курсов химиотерапии циклофосфамид (1 г/м ² , 1-2-й дни), винкристин (2 мг/м ² , 1-й день) после лучевой терапии
	112	40,0 / 1,6 Гр для пациентов с М2-3 статусом	54,4 Гр на ЗЧЯ + 44,8 Гр на метастатические очаги для пациентов с М2-3 статусом	3 курса химиотерапии цисплатин (90 мг/м ² , 1 день), этопозид (150 мг/м ² , 3-й, 4-й дни) до лучевой терапии + 7 курсов химиотерапии циклофосфамид (1 г/м ² , 1-2-й дни), винкристин (2 мг/м ² , 1-й день) после лучевой терапии
SJMB-96	36	36,0-39,6 / 1,8 Гр	54,0-55,8 Гр	2 индукционных курса химиотерапии топотеканом 5,5 мг/м ² , 1-5-й дни до лучевой терапии + 4 курса химиотерапии винкристин (1,5 мг/м ² , день -4, +6), цисплатин (75 мг/м ² , день -4), циклофосфамид (2 г/м ² , день -3, -2) с последующей ауто-ТГСК после каждого курса (день 0-й) через 6 недель после лучевой терапии
	17			Лучевая терапия, затем через 6 недель начинаются 4 курса химиотерапии винкристин (1,5 мг/м ² , день -4, +6), цисплатин (75 мг/м ² , день -4), циклофосфамид (2 г/м ² , день -3, -2) с последующей ауто-ТГСК после каждого курса (день 0-й)
HIT 2000	123	40,0 / 2,0 Гр	60 Гр на ЗЧЯ + до 68 Гр на первичный опухолевый очаг + до 50 Гр на метастатические очаги в спинном мозге + до 60 Гр на супратенториальные метастатические очаги	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 2 курса химиотерапии HIT-SKK (ABVC): Блок А – циклофосфамид (800 мг/м ² /день, 3 дня), винкристин (1,5 мг/м ² , 1 день), интравентрикулярно метотрексат (2 мг/день, 4 дня); блок В – винкристин (1,5 мг/м ² , 1 день), высокодозный метотрексат (5 г/м ² , 1 день), интравентрикулярно метотрексат (2 мг/день, 2 дня); блок С – карбоплатин (200 мг/м ² /день, 3 дня), этопозид (150 мг/м ² /день, 3 дня), интравентрикулярно метотрексат (2 мг/день, 4 дня) + 4 курса поддерживающей терапии цисплатин (70 мг/м ² /день, 1 день), ломустин (75 мг/м ² /день, 1 день), винкристин (1,5 мг/м ² , 1-й, 8-й и 15-й дни)
PNET HR+5	50	23,4 / 1,8 Гр для локализованных форм 36,0 Гр для пациентов с метастатическим поражением	54 Гр на зону локализации первичной опухоли	2 курса химиотерапии карбоплатин (160 мг/м ² /день, 5 дней), этопозид (100 мг/м ² /день, 5 дней) + 2 курса ВДХТ тиофосфамид (200 мг/м ² /день, 3 дня) с последующей ауто-ТГСК до лучевой терапии + 6 курсов поддерживающей химиотерапии темозоломид (150 мг/м ² , 5 дней) в монорежиме после лучевой терапии

Результаты лечения медуллобластомы группы высокого риска у детей в возрасте старше 3 лет

Наибольший интерес в лечении детей с МБ группы высокого риска представляют программы POG 9031, SJMB-96, HIT 2000, PNET HR+5 (табл. 2) [35].

В рандомизированном исследовании Американской детской онкологической группы POG 9031 оценивались результаты лечения пациентов, которым проводилось химиотерапевтическое лечение в режиме «цисплатин, этопозид» до или после лучевой терапии. У 48 % пациентов отмечалось наличие метастатического поражения перед началом адъювантной терапии. После проведения индукционного курса химиотерапии у 12 из 61 пациента было установлено прогрессирование заболевания. При этом показатели 5-летней ОБ существенно не отличались в обеих группах (73 и 76 %). Следовательно, применение индукционных курсов химиотерапии (цисплатин, этопозид) в сравнении с лучевой терапией приводило к увеличению частоты прогрессирования заболевания на этапе индукции [26, 27].

Протокол SJMB-96 предусматривает возможность проведения двух индукционных курсов химиотерапии топотеканом в Window-режиме. У пациентов, которые достигли полного (частичного) ответа или стабилизации заболевания во время лечения с топотеканом, 5-летняя БСВ составила 70 %, а у пациентов, которым индукционный этап лечения начинался с лучевой терапии (без топотекана) – 71 % ($p = 0,8$). Следовательно, применение индукционной терапии топотеканом в Window-режиме перед началом лучевой терапии не привело к увеличению 5-летней БСВ [34, 36].

В европейском мультицентровом проспективном исследовании HIT 2000 (met-AB4) проводилась интенсивная индукция с системным и интравентрикулярным введением химиопрепаратов, лучевая терапия в режиме гиперфракционирования и четыре курса поддерживающей терапии. При лечении по данной программе показатели 5-летней ОБ и БСВ составили 74 и 62 % соответственно. Прогрессирование заболевания во время индукционной химиотерапии HIT-SKK (ABBC) выявлено у 14 (11,4 %) из 123 пациентов, а во время лучевой терапии – только у одного [28].

В терапевтическом протоколе Европейского центра Gustave Roussy PNET HR+5 у 80 % детей, включенных в исследование, было установлено наличие метастатического поражения. При этом показатель 5-летней БСВ для всей группы пациентов составил 78 %. Во время проведения индукционной химиотерапии у 2 больных отмечалось прогрессирование МБ. После завершения первого курса ВДХТ с тиюфосфамидом у 1 пациента отсутствовал ответ на лечение. Во время лучевой терапии прогрессирование заболевания было выявлено у 2 пациентов. Следовательно, при проведении данной программы терапии были получены наиболее высокие показатели 5-летней БСВ у больных МБ группы высокого риска [37, 38].

Учитывая достигнутые результаты международных программ, продолжительная индукционная химиотерапия и более позднее начало лучевой терапии у детей с метастатическим поражением МБ сопровождались прогрессированием заболевания во время индукционной химиотерапии у 10–20 % пациентов.

Морфологические и молекулярно-биологические особенности опухоли, определяющие прогноз медуллобластомы

В настоящее время проводится углубленное изучение морфологических и молекулярно-биологических факторов, которые определяют прогноз заболевания. В соответствии с результатами ряда крупных международных исследований у детей в возрастной группе старше 4 лет важное значение для прогноза заболевания имеет гистологический вариант опухоли.

В исследовании SJMB-96 показатели 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами МБ составили 84 и 77 % соответственно. Пятилетняя БСВ оказалась существенно ниже при наличии крупноклеточного-анapластического гистологического варианта опухоли и составила 57 % ($p = 0,04$). При этом в группе стандартного риска среди детей с крупноклеточным анапластическим гистологическим вариантом рецидив заболевания выявлялся в 3,9 раза чаще, чем у пациентов с другими гистологическими вариантами [34].

В европейском протоколе HIT-SIOP PNET4 показатели 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами опухоли существенно не различались и составили 80 %. Среди детей с крупноклеточным анапластическим вариантом рецидив или прогрессирование заболевания были установлены в 31 % случаев и показатель 5-летней БСВ был 64 % [23, 24, 39].

В европейском мультицентровом исследовании HIT 2000 (met-AB4) у детей с метастатическим поражением при МБ высокие показатели 5-летней ОБ и БСВ были достигнуты среди пациентов с десмопластическим гистологическим вариантом и составили 89 % ($p = 0,001$). Показатели 5-летней ОБ и БСВ при классическом гистологическом варианте – 75 и 61 % ($p = 0,001$). Наиболее низкие ОБ и БСВ были установлены при наличии крупноклеточного анапластического варианта – 40 и 20 % соответственно [28].

Среди молекулярно-биологических факторов, влияющих на исход заболевания, необходимо отметить наличие или отсутствие амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, *Isl17q*, мутации в гене TP53 и мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* (WNT молекулярной подгруппы) [40, 41, 42, 43].

В соответствии с результатами исследования SJMB-96 ни у одного из 10 детей с WNT – молекулярной подгруппой МБ не было выявлено рецидива или прогрессирования заболевания в сравнении с другими молекулярными подгруппами (5-летняя БСВ – 100 %; $p = 0,030$). По данным исследования HIT-SIOP PNET4, в группе из 31 пациента с наличием в опухолевых клетках мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* 5-летняя БСВ составила 89 % ($p = 0,058$). Кроме того, в исследовании HIT 2000 (met-AB4) у 4 детей с наличием метастатического поражения и WNT молекулярной подгруппы МБ также была достигнута 100%-ная 5-летняя БСВ [28, 23, 34, 43]. Следовательно, WNT – молекулярная подгруппа МБ характеризуется благоприятным течением.

В исследовании HIT-SIOP PNET4 было показано, что у больных МБ без метастатического поражения наличие в опухолевых клетках амплификации в гене *C-MYC* не влияло на показатели 5-летней БСВ, которая составила 100 % ($n = 4$). В то же время достоверной разницы в 5-летней БСВ

у пациентов с наличием или отсутствием амплификации в гене *N-MYC* ($n = 13$ и 147) не выявлено (76 и 84% ; $p = 0,569$) [23]. Однако, по данным исследования HIT 2000 (met-AB4), в группе пациентов с метастатическим поражением и наличием в опухоли амплификации в генах *C-MYC* ($n = 2$) и *N-MYC* ($n = 3$) установлены наиболее низкие показатели 5-летней ОВ и БСВ – 20% ($p = 0,001$ для ОВ; $p = 0,014$ для БСВ) [28].

В 2014 году D.J.H. Shih и P.A. Northcott представили данные молекулярно-биологического исследования, в котором были получены более высокие показатели ОВ в группе пациентов без *Iso17q* ($n = 323$) в опухоли в сравнении с группой с наличием изохромосомы *17q* (*Iso17q*) ($n = 185$) – 70 и 58% ; $p = 0,0067$. При этом средняя продолжительность наблюдения за всеми пациентами составила 3 года [44]. В исследовании HIT-SIOP PNET4, результаты которого были опубликованы в 2018 году, достоверной разницы в 5-летней БСВ у пациентов с наличием или отсутствием *Iso17q* ($n = 56$ и 35) не выявлено (82 и 80% ; $p = 0,85$) [23, 45].

Группой исследователей из Канады (the Hospital for Sick Children, SickKids, г. Торонто) были представлены результаты крупного молекулярно-биологического анализа, в котором проводилось изучение взаимосвязи наличия мутации в гене *TP53* в опухолевых клетках и показателями ОВ у пациентов с МБ. В исследовании было проанализировано 397 опухолевых образцов. Мутация гена *TP53* была установлена в 41 случае (10%). В WNT – молекулярной подгруппе мутация в гене *TP53* была обнаружена в 11 (16%) из 66 случаев, в SHH-подгруппе – в 28 (21%) из 133, в группе 4 – в 1 ($2,4\%$) из 122 и отсутствовала во всех 72 образцах опухоли группы 3 ($p = 0,001$). Показатели 5-летней ОВ для детей с МБ WNT и SHH молекулярной подгруппы с мутацией в гене *TP53* составили 90 и 41% ($p = 0,018$); для пациентов с опухолью SHH-подгруппы без данной мутации – 81% ($p = 0,001$) [46].

В европейско-азиатском международном исследовании при проведении анализа 763 образцов МБ были выделены четыре подтипа SHH молекулярной подгруппы (α , β , γ , δ). Наибольшее прогностическое значение мутации в гене *TP53* установлено в SHH- α -подгруппе у детей в возрасте от 3 до 16 лет, где показатели 5 – летней ОВ составили 45% ($p = 0,0008$) [47].

Таким образом, к морфологическим и молекулярно-биологическим факторам, которые определяют благоприятный прогноз заболевания, относятся десмопластический гистологический вариант МБ у пациентов с наличием метастатического поражения в возрастной группе старше 4 лет, наличие в опухолевых клетках мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1*. Факторами неблагоприятного прогноза заболевания являются: наличие в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC* / *N-MYC*, *Iso17q*, а также мутации в гене *TP53* в случае SHH – молекулярной подгруппы.

Список литературы / References

1. Друй А.Е., Ясько Л.А., Коновалов Д.М., Эктова А.П., Валиахметова Э.Ф., Ольшанская Ю.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А., Папуша Л.И. Определение молекулярно-генетических подгрупп медуллобластом на основании анализа уровня экспрессии генов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (4): 85–89.
2. Northcott P.A., Robinson G.W., Kratz C.P., Mabbott D.J., Pomeroy S.L., Clifford S.C., Rutkowski S., Ellison D.W., Malkin D., Taylor M.D., Gajjar A., Pfister S.M. Medulloblastoma. Nature reviews disease primers. 2019; 5 (11): 1–20.
3. Кумирова Э.В. Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 37–45.
4. Kumirova E.V. New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017; 4 (1): 37–45.
5. Malbari F. Pediatric Neuro-Oncology. Neurologic Clinics. 2021; 39 (3): 829–845.
6. Ostrom, Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. Neuro-Oncology. 2020; 22 (s1): 1–96.
7. Ostrom, Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. Corrigendum to: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. Neuro-Oncology. 2020.
8. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathologica. 2016; 131 (6): 803–820.
9. Kameda-Smith M.M. Pediatric medulloblastoma in the molecular era: what are the surgical implications? Cancer and Metastasis Reviews. 2020; 39 (1): 235–243.
10. Keshewani V., Shukla M., Coulter D.W., Sharp J.G., Joshi S.S., Chaturvedi N.K. Long non-coding RNA profiling of pediatric medulloblastoma. 2020; 13 (1): 87.
11. Huang P., Guo Y.-D., Zhang H.-W. Identification of Hub genes in pediatric medulloblastoma by multiple-microarray analysis. Journal of Molecular Neuroscience. 2020; 70 (4): 522–531.
12. Папуша Л.И., Друй А.Е., Ясько Л.А., Супик Ж.С., Земцова Л.В., Эктова А.П., Коновалов Д.М., Воронин К.А., Меришавян А.А., Бородина И.Д., Шапочник А.П., Белокурова М.Б., Махонин В.Б., Зайчиков А.Н., Шаропова Г.Р., Нестерова Ю.А., Тарасова Е.М., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Прогностическое значение молекулярно-генетических и клинических характеристик медуллобластом группы SHH. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (3): 43–49.
13. Papusha L.I., Drui A.E., Yasko L.A., Supik Zh.S., Zemtsova L.V., Ektova A.P., Kononov D.M., Voronin K.A., Merishavyan A.A., Borodina I.D., Shapochnik A.P., Belogurova M.B., Makhonin V.B., Zaichikov A.N., Sharapova G.R., Nesterova Yu.A., Tarasova E.M., Novichkova G.A., Karachunsky A.I. Predictive value of molecular genetic and clinical characteristics of SHH group medulloblastomas. Issues of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. 2018; 17 (3): 43–49.
14. Sedano P., Segundo C.G.-S. Real-world data for pediatric medulloblastoma: can we improve outcomes? European Journal of Pediatrics. 2021; 180 (1): 127–136.
15. Reddy N., Ellison D.W., Soares B.P., Carson K.A., Huisman T.A.G.M., Patay Z. Pediatric posterior fossa medulloblastoma: the role of diffusion imaging in identifying molecular groups. 2020; 30 (4): 503–511.
16. Sharma T., Schwabbe E.C., Williamson D., Sill M., Hovestadt V., Mynarek M., Rutkowski S., Robinson G., Gajjar A., Cavalli F., Ramaswamy V., Taylor M.D., Lindsey J.C., Hill R.M., Jager N., Korshunov A., Hicks D., Bailey S., Kool M., Chavez L., Northcott P.A., Clifford S.C. Second-generation molecular subtyping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. Acta Neuropathologica. 2019; 138 (2): 309–326.
17. Pollack I.F., Agnihotri S., Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. J Neurosurg Pediatr. 2019; 23 (3): 261–273.
18. Tamichelvan P., Boruah D.K., Gogoi B.B., Gogoi R. Role of MRI in differentiating various posterior cranial fossa space-occupying lesions using sensitive and specificity: a prospective study. 2021; 13 (7).
19. Zhang M., Wong S.W., Wright J.N., Toescu S., Mohammadzadeh M., Han M., Lummus S., Wagner M.W., Yecies D., Lai H., Eghbal A., Radmanesh A., Nemelko J., Harward S., Malinik M., Laughlin S., Perreault S., Braun K.R.M., Vossough A., Poussaint T., Goetti R., Erl-Wagner B., Ho C.Y., Oztekin O., Ramaswamy V., Mankad K., Vitanza N.A., Cheshier S.H., Said M., Aquilina K., Thompson E., Jaku A., Grant A.G., Lober R.M., Yeom K.W. Machine assist for pediatric posterior fossa tumor diagnosis: a multinational study. Neurosurgery. 2021.
20. Rea J., Carissimo A., Triscuoglio D., Illi B., Picard D., Remke M., Laneve P., Caffarelli E. Identification and Functional Characterization of Novel MYC-Regulated Noncoding RNAs in Group 3 Medulloblastoma. Cancers (Basel). 2021; 13 (15): 3853.
21. Chang F.C., Wong T.T., Wu K.S., Lu C.F., Weng T.W., Liang M.L., Wu C.C., Guo W.Y., Chen C.Y., Hsieh K.L. Magnetic resonance radiomics features and prognosticators in different molecular subtypes of pediatric Medulloblastoma. PLoS One. 2021; 16 (7).
22. Gottardo N.G., Hansford J.R., McGlade J.P., Alvaro F., Ashley D.M., Bailey S., Baker D.L., Bourdeau F., Cho Y.-J., Clay M., Clifford S.C., Cohn R.J., Cole C.H., Dallas P.B., Downie P., Doz F., Ellison D.W., Endersby R., Fisher P.G., Hassall T., Heath J.A., Hii H.L., Jones D.T.W., Junkerstorff R., Kellie S., Kool M., Kotecha R.S., Lichter P., Laughton S.J., Lee S., McCowage G., Northcott P.A., Olson J.M., Packer R.J., Pfister S.M., Pietsch P.T., Pizer B., Pomeroy S.L., Remke M., Robinson G.W., Rutkowski S., Schoep T., Shelat A., Stewart C.F., Sullivan M., Taylor M.D., Wainwright B., Walwyn T., Weiss W.A., Williamson D., Gajjar A. Medulloblastoma down under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. Acta Neuropathol. 2014; 127 (2): 189–201.
23. Ramaswamy V., Remke M., Adamski J., Bartels U., Tabori U., Wang X., Huang A., Hawkins C., Mabbott D., Laperriere N., Taylor M.D., Bouffet E. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? Neuro-Oncology. 2015; 18 (2): 291–297.
24. Dietzsch S., Placzek F., Pietschmann K., von Bueren AO, Matuschek C., Glück A., Guck-enberger M., Budach V., Welzel J., Pöttgen C., Schmidberger H., Heinzelmann F., Paulsen F., Escudero MP, Schwarz R., Homung D., Martini C., Gross A.L., Stueben G., Jablonska K., Dunst J., Stranzl-Lawatsch H., Dieckmann K., Timmermann B., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., Kwiczen R., Benesch M., Gerber NU, Grotzer MA, Pfister SM, Clifford SC, von Hoff K., Klages S., Rutkowski S., Kortmann RD, Mynarek M. Evaluation of Prognostic Factors and Role of Participation in a Randomized Trial or a Prospective Registry in Pediatric and Adolescent Nonmetastatic Medulloblastoma – A Report From the HIT 2000 Trial. Advances in Radiation Oncology. 2020; 5 (6): 1158–1169.
25. Clifford S.C., Lannering D., Schwabbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L., Goschzik T., Mühlen A., Figarella-Branger D., Doz F., Rutkowski S., Gustafsson G., Pietsch T. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOPNET4 clinical trial. Oncotarget. 2015; 6 (36): 38827–38839.
26. Lannering B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A., Massimo M., Reddingius R., Benesch M., Carrie C., Taylor R., Gandola L., Björk-Eriksson T., Giralt J., Oldenburger F., Pietsch T., Figarella-Branger D., Robson K., Forni M., Clifford S.C., Warmuth-Metz M., Hoff K., Faldum A., Mosseri V., Kortmann R. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. Journal of clinical oncology. 2012; 30 (26): 3187–3193.

25. Kennedy C., Bull K., Chevignard M., Culliford D., Dör H.G., Doz F., Kortmann R., Lanerling B., Massimino M., Gutierrez A.N., Rutkowski S., Spodeas, Helen A., Calaminus G. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014; 88 (2): 292–300.
26. Kortmann RD. Die Chemotherapiesequenz vor oder nach Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Überleben der Kinder mit Hochrisiko-Medulloblastomen: Ergebnisse der multizentrischen und randomisierten Studie der Pediatric Oncology Group (POG 9031) [The chemotherapy before or after radiation therapy does not influence survival of children with high-risk medulloblastomas: results of the multicenter and randomized study of the Pediatric Oncology Group (POG 9031)]. *Strahlenther Onkol*. 2014; 190 (1): 106–8.
27. Tarbell N.J., Friedman H., Polkinghorn W.R., Yock T., Zhou T., Chen Z., Burger P., Barnes P., Kun L. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*. 2013; 31 (23): 2936–2941.
28. Bueren A.O., Kortmann R.-D., Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Müller K., Goschik T., Muhlen A., Gerber N., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Deinlein F., Benesch M., Zwiener I., Kwicien R., Faldum A., Bode U., Fleischhack G., Hovestadt V., Kool M., Jones D., Northcott P., Kuehl J., Pfister S., Pietsch T., Rutkowski S. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (34): 4151–4159.
29. Michiels E.M.C., Schouten-Van Meeteren A.Y.N., Doz F., Janssens G.O., van Dalen E.C. Chemotherapy for children with medulloblastoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
30. Dhall G., O'Neill SH, Ji L, Haley K, Whitaker AM, Nelson MD, Gilles F, Gardner SL, Allen JC, Cornelius AS, Pradhan K, Garvin JH, Olshefski RS, Hukin J, Comito M, Goldman S, Atlas MP, Walter AW, Sands S, Sposto R, Finlay JL. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on (Head Start) III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncology*. 2020; 22 (12): 1862–1872.
31. Michalski J.M., Janss A., Vesina G., Gajjar A., Pollack I., Merchant T.E., FitzGerald T. J., Booth T., Tarbell N.J., Li Y., Billups C.A., Perkins S.M., Timmerman R.D., Chertow J.M., Packer R. Results of COG ACNS0331: A Phase III Trial of Involved-Field Radiotherapy (IFRT) and Low Dose Craniospinal Irradiation (LD-CS) with Chemotherapy in Average-Risk Medulloblastoma: A Report from the Children's Oncology Group. *International journal of radiation oncology*. 2016; 96 (5): 937–938.
32. Lv M., Zhou M., Shpanskaya K., Perreault S., Wang Z., Tranvinh E., Lanzman B., Vajapeyam S., Vitanza N.A., Fisher P.G., Cho Y.J., Laughlin S., Ramaswamy V., Taylor M.D., Cheshier S.H., Grant G.A., Young Poussaint T., Gevaert O., Yeom K.W. MR Imaging-based radiomic signatures of distinct molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019; 40 (1): 154–161.
33. Packer J., Gajjar A., Vezina G., Rorke-Adams L., Burger P.C., Robertson P.L., Beyer L., LaFond D., Donahue B.R., Marymont M.H., Muraszko K., Langston J., Sposto R. Phase III Study of craniospinal irradiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (25): 4302–4308.
34. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D., Kellie S., Kun L.E., Merchant T.E., Woo S., Wheeler G., Ahern V., Krasin M.J., Fouladi M., Broniscer A., Krance R., Hale G.A., Stewart C.F., Dauser R., Sanford R.A., Fuller C., Lau C., Boyett J.M., Wallace D., Gilbertson R. J. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7 (10): 813–820.
35. Bouffet E. Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*. 2019.
36. Stewart C.F., Iacono L.C., Chintagumpala M., Kellie S.J., Ashley D., Zamboni W.C., Kirstein M.N., Fouladi M., Seele L.G., Wallace D., Houghton P.J., Gajjar A. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (16): 3357–3365.
37. Dufour C., Geoffroy A., Faivre L. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high risk medulloblastoma treated in the French prospective trial PNET HR+5. *Neuro oncology*. 2016; 18 (3): 121.
38. Dufour C., Foulon S., Geoffroy A., Masliach-Planchon J., Figarella-Branger D., Bernier-Chastagner V., Padovani L., Guerini-Rousseau L., Faure-Conte C., Icher C., Bertozzi A., Leblond P., Akbaraly T., Bourdeaut F., André N., Chappé C., Schneider P., De Carlé E., Chastagner P., Berger C., Lejeune J., Soler C., Entz-Werlé N., Delisle MB. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high-risk medulloblastoma treated in the phase II trial PNET HR+5. *Neuro Oncology*. 2021; 23 (7): 1163–1172.
39. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lanerling B. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol*. 2016; 129 (3): 515–524.
40. Pfister S., Remke M., Benner A., Mendrzyk F., Toedt G., Felsberg J., Wittmann A., Devens F., Gerber N.U., Joos S., Kulozik A., Reifenberger G., Rutkowski S., Wiestler O.D., Radwimmer B., Scheuren W., Lichter P., Korshunov A. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (10): 1627–1636.
41. Huang G.-H., Xu Q.-F., Cui Y.-H., Li N., Bian X.-W., Lv S.-Q. Medulloblastoma stem cells: promising targets in medulloblastoma therapy. *Cancer Sci*. 2016; 107 (5): 583–589.
42. Staal J.A., Pei Y., Rood B.R. A Proteogenomic approach to understanding MYC function in metastatic medulloblastoma tumors. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17 (10): 1744.
43. Hill R., Kuijper S., Lindsey J.C., Petrie K., Schwalbe E.C., Barker K., Boulton J.K.R., Williamson D., Ahmad Z., Hallsworth A., Ryan S.L., Poon E., Robinson S.P., Ruddell R., Raynaud F.I., Howell L., Kwok C., Joshi A., Nicholson S.L., Crosier S., Ellison D.W., Wharton S.B., Robson K., Michalski A., Hargrave D., Jacques T.S., Pizer B., Bailey S., Swartling F.J., Weiss W.A., Chesler L., Clifford S.C. Combined MYC and P53 defects emerge at medulloblastoma relapse and define rapidly progressive, therapeutically targetable disease. *Cancer Cell*. 2015; 27 (1): 72–84.
44. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M., Luu B., Yao Y., Wang X., Dubuc A.M., Garzia L., Peacock J., Mack S.C., Wu X., Rolider A., Morrissey A.S., Cavalli F.M., Jones D.T., Zitterbart K., Faria C.C., Schüller U., Kren L., Kumabe T., Tominaga T., Shin R.Y., Garami M., Hauser P., Chan J.A., Robinson S., Bognár L., Klekner A., Saad A.G., Liou L.M., Albrecht S., Fontebasso A., Cinalli G., De Antonellis P., Zollo M., Cooper M.K., Thompson R.C., Bailey S., Lindsey J.C., Di Rocco C., Massimi L., Michiels E.M., Scherer S.W., Phillips J.J., Gupta N., Fan X., Muraszko K.M., Vibhakar R., Eberhart C.G., Fouladi M., Lach B., Jung S., Wechsler-Reya R.J., Fèvre-Montange M., Jouvett A., Jabado N., Pollack I.F., Weiss W.A., Lee J.Y., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Leonard J.R., Rubin J.B., Torres C., Lavarino C., Mora J., Cho Y.J., Tabori U., Olson J.M., Gajjar A., Packer R.J., Rutkowski S., Pomeroy S.L., French P.J., Kloosterhof N.K., Kros J.M., Van Meir E.G., Clifford S.C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F.F., Hawkins C.E., Malkin D., Grajkowska W.A., Pereek-Polnik M., Bouffet E., Rutka J.T., Pfister S.M., Taylor M.D. Cytogenetic prognostification within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (9): 886–896.
45. Pietsch T., Schmidt R., Remke M., Korshunov A., Hovestadt V., Jones D.T.W., Felsberg J., Kaulich K., Goschik T., Kool M., Northcott P.A., Hoff K., Bueren A.O., Friedrich C., Mynarek M., Skladny H., Fleischhack G., Taylor M.D., Cremer F., Lichter P., Faldum A., Reifenberger G., Rutkowski S., Pfister S.M. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol*. 2014; 128 (1): 137–149.
46. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J.H., Martin D.C., Castelo-Branco P., Baskin B., Ray P.N., Bouffet E., Bueren A.O., Jones D.T.W., Northcott P.A., Kool M., Sturm D., Pugh T.J., Pomeroy S.L., Cho Y.-J., Pietsch T., Gessi M., Rutkowski S., Bognar L., Klekner A., Cho B.-K., Kim S.-K., Wang K.-C., Eberhart C.G., Fèvre-Montange M., Fouladi M., French P.J., Kros M., Grajkowska W.A., Gupta N., Weiss W.A., Hauser P., Jabado N., Jouvett A., Jung S., Kumabe T., Lach B., Leonard J.R., Rubin J.B., Liou L.M., Massimi L., Pollack I.F., Ra Y.S., Meir E.J.V., Zitterbart K., Schüller U., Hill R.M., Lindsey J.C., Schwalbe E.C., Bailey S., Ellison D.W., Hawkins C., Malkin D., Clifford S.C., Korshunov A., Pfister S., Taylor M.D., Tabori U. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (23): 2927–2933.
47. Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B., Garzia L., Torchia J., Nor C., Morrissey A.S., Agnihotri S., Thompson Y.Y., Kuzan-Fischer C.M., Farooq H., Isaev K., Daniels C., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Lee J.Y., Grajkowska W.A., Percek-Polnik M., Vasiljevic A., Faure-Conte C., Jouvett A., Giannini C., Nageswara Rao A.A., Li K.K.W., Ng H.K., Eberhart C.G., Pollack I.F., Hamilton R.L., Gillespie G.Y., Olson J.M., Leary S., Weiss W.A., Lach B., Chambliss L.B., Thompson R.C., Cooper M.K., Vibhakar R., Hauser P., van Veelen M.C., Kros J.M., French P.J., Ra Y.S., Kumabe T., López-Aguilar E., Zitterbart K., Sterba J., Finocchiaro G., Massimino M., Van Meir E.G., Osuka S., Shofuda T., Klekner A., Zollo M., Leonard J.R., Rubin J.B., Jabado N., Albrecht S., Mora J., Van Meter T.E., Jung S., Moore A.S., Hallahan A.B., Chan J.A., Trapelli D.P.C., Carloti G.C., Fouladi M., Pimentel J., Faria C.C., Saad A.G., Massimi L., Liou L.M., Wheeler H., Nakamura H., Elbabaa S.K., Perezpeña-Diazconti M., Chico Ponce de León F., Robinson S., Zapotocky M., Lassaletta A., Huang A., Hawkins C.E., Tabori U., Bouffet E., Bartels U., Dirks P.B., Rutka J.T., Bader G.D., Reimand J., Goldenberg A., Ramaswamy V., Taylor M.D. Inter-tumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell*. 2017; 31 (6): 737–754.

Статья поступила / Received 15.11.21
Получена после рецензирования / Revised 24.11.21
Принята в печать / Accepted 29.11.21

Сведения об авторах

Загидулина Светлана Рустамовна, врач – детский онколог отделения онкологии и гематологии № 1¹, E-mail: zagidullina.lana@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6606-3106
Левашов Андрей Сергеевич, к.м.н., с.н.с.с. отделения онкологии и гематологии № 1¹, E-mail: andreyselevashov@mail.ru
Григоренко Василий Андреевич, зав. отделением лучевой терапии¹, E-mail: oncogrigorenko@yandex.ru
Валиев Тимур Теймуразович, к.м.н., зав. отделением онкологии и гематологии № 1¹, проф. кафедры детской онкологии², доцент кафедры онкологии³, E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Загидулина Светлана Рустамовна.
E-mail: zagidullina.lana@mail.ru

About authors

Zagidullina Svetlana R., pediatric oncologist at Dept of Oncology and Hematology No. 1¹, E-mail: zagidullina.lana@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6606-3106
Levashov Andrei S., PhD Med, senior researcher at Dept of Oncology and Hematology No. 1¹, E-mail: andreyselevashov@mail.ru
Grigorenko Vasily A., head of Dept of Radiation Therapy¹, E-mail: oncogrigorenko@yandex.ru
Valiev Timur T., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology and Hematology No. 1¹, professor at Dept of Pediatric Oncology², associate professor at Dept of Oncology³, E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russia
²Federal State Funded Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of Ministry of Health of Russia
³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of Russia

Corresponding author: Zagidullina Svetlana R. E-mail: zagidullina.lana@mail.ru

Для цитирования: Загидулина С.Р., Левашов А.С., Григоренко В.А., Валиев Т.Т. Лечение детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: современные подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-26-31>

For citation: Zagidullina S.R., Levashov A.S., Grigorenko V.A., Valiev T.T. Treatment of medulloblastoma in pediatric patients over 3 years old: modern approaches with respect to molecular and biologic tumor features. *Medical alphabet*. 2021; (37): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-26-31>

Результаты комплексного лечения больных операбельным раком головки поджелудочной железы с применением предоперационной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией в режиме мультифракционирования

Д. А. Склад, А. В. Павловский, А. А. Поликарпов, С. А. Попов, В. Е. Моисеенко, А. В. Мешечкин, Л. И. Коротова, Д. А. Гранов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования было оценить безопасность и эффективность комплексного лечения пациентов с операбельным раком поджелудочной железы после предоперационного внутриартериального введения элоксатина и гемцитабина в сочетании с конформной лучевой терапией в режиме мультифракционирования. Пациенты ($n = 40$) были рандомизированы в две группы: основную – внутриартериальное введение химиопрепаратов + лучевая терапия + панкреатодуоденальная резекция ($n = 20$) и контрольную – внутриартериальное введение химиопрепаратов + панкреатодуоденальная резекция ($n = 20$). Неoadъювантная терапия состояла из курса внутриартериального введения химиопрепаратов (химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы препаратом оксалиплатин в дозировке 85 мг/м^2) с последующей внутриартериальной химиоинфузией препаратом гемцитабин в дозировке 1000 мг/м^2 . В основной группе также проводилась лучевая терапия по две фракции в день по 2 Гр с интервалом 4–6 часов 5 дней в неделю до суммарной дозы 50 Гр. В основной группе были статистически подтверждены более низкая частота послеоперационного панкреатита и вероятность развития свищей свищей поджелудочной железы, увеличивалась частота лечебного патоморфоза II степени, а также медиана ожидаемой продолжительности жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак поджелудочной железы, химиолучевая терапия, комплексное лечение, предоперационная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of complex treatment of patients with operable pancreatic head cancer using preoperative intra-arterial chemotherapy in combination with radiation therapy in multifractionation mode

D. A. Sklyar, A. V. Pavlovsky, A. A. Polikarpov, S. A. Popov, V. E. Moiseenko, A. V. Meshechkin, L. I. Korytova, D. A. Granov

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The aim of this study was to assess the safety and efficacy of treating patients with operable pancreatic cancer after preoperative intra-arterial infusion of chemotherapy combined with conformal radiation therapy in a multi-fractionation mode. Patients ($n = 40$) were randomized into two groups: the main one – intra-arterial infusion of chemotherapy + radiation therapy + surgery ($n = 20$), and control – intra-arterial infusion of chemotherapy + surgery ($n = 20$). Neoadjuvant therapy consisted of intra-arterial infusion of chemotherapy (chemoembolization of a pancreatic head tumor with oxaliplatin 85 mg/m^2) followed by intra-arterial chemo infusion with gemcitabine 1000 mg/m^2 . In the main group, radiation therapy was also carried out in two fractions per day, 2 Gy with an interval of 4–6 hours, 5 days a week, up to a total dose of 50 Gy. In the main group, the lower incidence of postoperative pancreatitis and the pancreatic fistulas were statistically confirmed, the incidence of grade 2 therapeutic pathomorphosis increased, as well as the median life expectancy.

KEY WORDS: pancreatic cancer, chemoradiotherapy, comprehensive treatment, preoperative therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает седьмое место в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире [1]. В Российской Федерации в 2019 году выявлено 15312 новых случаев заболевания. Удельный вес пациентов с РПЖ I–II стадии в 2019 году составил 20,6% [2]. Согласно рекомендациям NCCN (версия 2; 2021) при операбельном РПЖ наиболее предпочтительным является хирургическое лечение с приме-

нением нео- и адъювантной химиотерапии (ХТ) [3, 4, 5]. Современная неoadъювантная ХТ улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с РПЖ и увеличивает медиану общей выживаемости [6]. Однако в последние годы появились публикации о высокой эффективности лучевой терапии (ЛТ) в алгоритме неoadъювантного лечения [7]. Аденокарцинома поджелудочной железы относится к химиорезистентным

злокачественным новообразованиям, поэтому для усиления противоопухолевого эффекта сочетание лучевого и химиотерапевтического радиомодулирующего факторов может быть перспективным [9]. Применяемые схемы неoadъювантной ХТ, такие как FOLFIRINOX и гемцитабин и наностабилизированный паклитаксел, обладают достаточной эффективностью, однако являются токсичными и не всегда удовлетворительно переносятся пациентами, в особенности в комбинации с ЛТ [11]. Появление нежелательных явлений при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) вызывает необходимость переносить запланированный этап хирургического вмешательства, что в сочетании с незавершенным предоперационным противоопухолевым лечением способно ухудшить отдаленные результаты. Для снижения частоты нежелательных явлений, являющихся следствием ХТ, в ряде исследований использовано внутриартериальное введение химиопрепаратов в неoadъювантном режиме [12, 13]. Изменение способа введения ХТ способствовало снижению общей токсичности, увеличения медианы периода до наступления рецидива и общей выживаемости по сравнению с только оперативным лечением [14, 15]. Для снижения токсичности лучевой терапии существуют различные подходы, одним из которых является дневное дробление фракционной дозы излучения [16, 17].

Таким образом, **целью настоящего исследования** явилась оценка безопасности и эффективности комплексного лечения пациентов с операбельным РПЖ после предоперационного внутриартериального введения химиопрепаратов в сочетании с конформной ЛТ в режиме мультифракционирования.

Материалы и методы

В исследование включены 40 пациентов с диагнозом РПЖ T1–3N 1–2M0, получивших лечение в ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова» в 2018–2021 годах.

Стадирование опухолевого процесса осуществлялось на основании TNM-классификации РПЖ (8-е издание, 2017) [18]. В исследовании преобладали больные со II стадией опухолевого процесса как в основной, так и контрольной группах: по 18 человек в каждой из групп, что составляет 90 % общего количества. Остальные четыре пациента были на I В стадии. Методом слепой рандомизации было составлено две группы по 20 больных, отличавшихся по алгоритму неoadъювантного лечения. Средний возраст больных в основной группе составил $66,0 \pm 8,0$ года, в контрольной – $64, \pm 6,5$ года. Соматический статус пациентов до начала лечения оценивался по шкале ECOG ВОЗ [19]. Соматическому статусу ECOG-0 в основной группе соответствовали 8 (40 %) пациентов и 9 (45 %) пациентов из группы сравнения. По критериям ECOG-1 к основной группе отнесли 12 (60 %) и 11 (55 %) человек из основной и сравнительной групп соответственно. В анамнезе у 32 (80 %) пациентов отмечена механическая желтуха, по поводу чего большинству больных ($n = 28$; 70 %) до проведения противо-

опухолевого лечения выполнено чрескожно-чреспеченочное наружно-внутреннее холангиодренирование, 4 (10 %) пациентам потребовалось наложение обходных анастомозов.

Неoadъювантная лечение в обеих группах начинали с внутриартериального введения химиопрепаратов. В обеих группах его проводили по принятой в клинике методике. Химиоэмболизацию опухоли головки поджелудочной железы выполняли селективным введением оксалиплатина по 85 мг/м^2 с 4 мл сверхжидкого липиодола в гастро-дуоденальную артерию после предварительной катетеризации бедренной артерии по методике Сельдингера. Внутриартериальную инфузию препаратом гемцитабин по 1000 мг/м^2 проводили в чревный ствол на протяжении 3 часов. По окончании процедуры катетер удаляли.

Через 3–5 дней после окончания ХТ в группе контроля выполнялось оперативное лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции.

В группе основного исследования через 3–5 дней после регионарной химиотерапии начинали облучение на ЛУ Ахессе с энергией 6 МэВ с двухкратным облучением по 2,0 Гр с разрывом 4–6 часов 5 дней в неделю до суммарной дозы 50 Гр на протяжении 12–14 дней. Спустя 3–5 дней после окончания облучения выполняется оперативное лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции.

Оценку нежелательных явлений предоперационного противоопухолевого лечения в группах исследования проводили на основании критериев СТCAE версии 5.0.

Для оценки лечебного патоморфоза в операционном материале использовали адаптированную классификацию Е. Ф. Лушниковой [20].

В группах исследования сравнивали медиану времени до наступления рецидива и продолжительности жизни.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 17. Достоверность результатов в группах определяли путем сравнительного анализа по критерию Пирсона, точного метода Фишера; достоверность средних значений определялись помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Стьюдента [21].

Продолжительность жизни, медиану выживаемости, время до прогрессирования и медиану времени до прогрессирования рассчитывали по методу Каплана – Мейера [22].

Результаты

В основной группе нежелательные явления неoadъювантной ХЛТ в виде анемии I–II степени наблюдались у 2 (10 %) больных, в контрольной – у 3 (15 %). Нейтропения I–II степени в основной группе наблюдалась в 3 (15 %) случаях, а в контрольной – в 2 (10 %). Тромбоцитопения I–II степени отмечена у 2 (10 %) пациентов в основной группе. Достоверных различий проявления гематологической токсичности в группах не установлено. Среди проявлений негематологической токсичности у 6 (30 %) пациентов основной группы наблюдалась диарея I–II степени ($p = 0,038$), в то время как в контрольной группе только у 1 (5 %)

Таблица 1
Нежелательные явления после проведения предоперационной терапии в группах исследования

Вид и степень нежелательных явлений	Основная (n = 20) п, %	Контрольная (n = 20) п, %	p
Гематологические			
Анемия (степень I-II)	2 (10)	3 (15)	0,633
Нейтропения (степень I-II)	3 (15)	2 (10)	0,633
Тромбоцитопения (степень I-II)	2 (10)	0 (0)	0,147
Негематологические			
Повышение амилазы плазмы крови (степень I-II)	2 (10)	3 (15)	0,633
Повышение АЛТ/АСТ плазмы крови (степень I-II)	5 (25)	3 (15)	0,430
Повышение ГГП плазмы крови (степень I-II)	3 (15)	2 (10)	0,633
Тошнота (степень I-II)	5 (25)	3 (15)	0,430
Рвота (степень I-II)	2 (10)	3 (15)	0,633
Диарея (степень I-II)	6 (30)	1 (5)	0,038

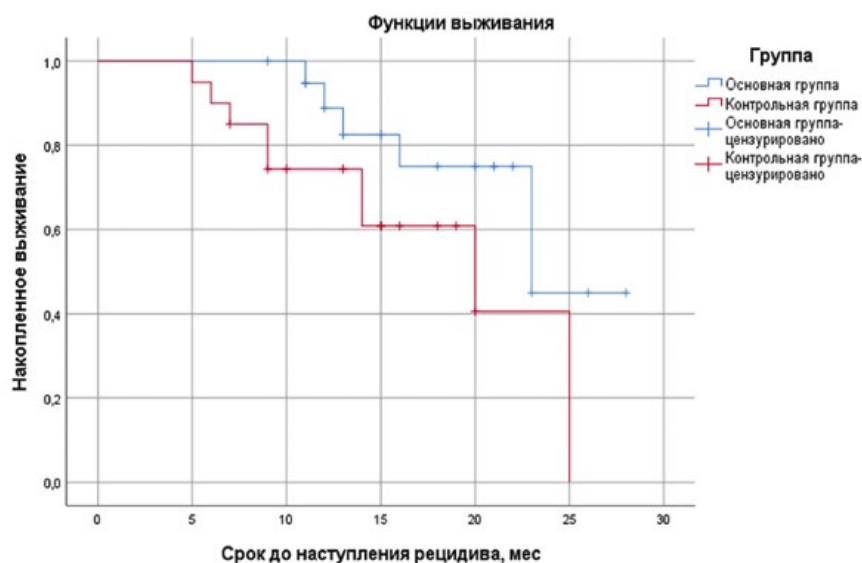


Рисунок 1. Период времени до прогрессирования заболевания.

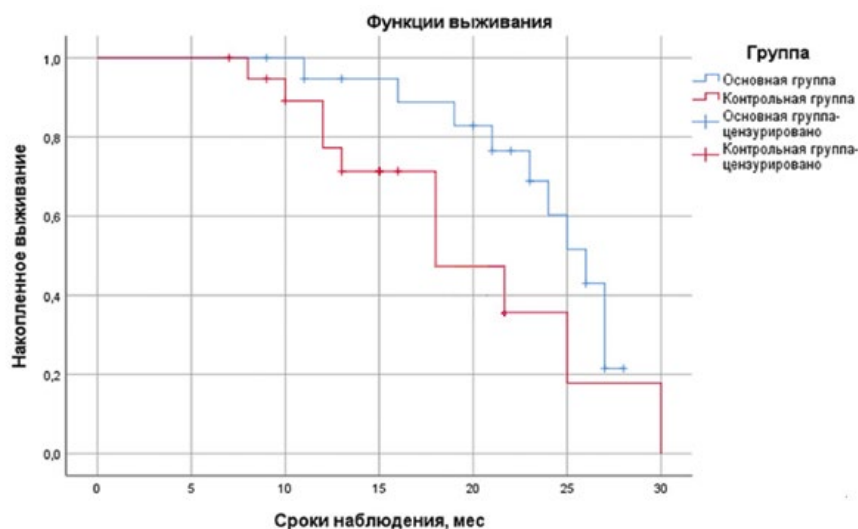


Рисунок 2. Период продолжительности жизни.

пациента зарегистрировано данное нежелательное явление. В основной группе тошнота I-II степени отмечена у 5 (25%) пациентов, в контрольной группе – у 3 (15%). Рвота I-II степени зарегистрированы у 2 (10%) больных основной группы и 3 (15%) больных группы контроля (см. табл.). Неoadъювантная ХЛТ не ухудшила общее состояние всех пациентов, и оперативное лечение было выполнено в запланированные сроки, на 3–5-е сутки.

По результатам оценки патоморфологического исследования операционного препарата у всех больных обеих групп исследования подтвержден диагноз РПЖ. В основной группе у 19 (95%) пациентов был выявлен лечебный патоморфоз, при этом у 6 (30%) больных он соответствовал II степени, в 13 (65%) случаях – I степени. В контрольной группе были зарегистрированы признаки лечебного патоморфоза I степени всего у 5 (25%) человек; $p = 0,008$.

Проведена сравнительная оценка послеоперационного состояния больных. Выявлены достоверные различия в основной и контрольной группах по частоте осложнений. Послеоперационный панкреатит был у 3 (5%) пациентов основной группы против 11% (55%; $p < 0,050$) – контрольной. Средний уровень панкреатической амилазы после операции в основной группе составил $7,40 \pm 6,09$ Ед/мл против $139,40 \pm 95,80$ Ед/мл в контрольной группе ($p = 0,033$). Частота свищей поджелудочной железы типа В и С в основной группе зарегистрирована у 1 (5%) пациента, а в группе контроля – у 6 (30%) больных; $p < 0,038$.

Средняя продолжительность времени до прогрессирования составила в основной группе $22,8 \pm 1,6$, а в контрольной – $17,9 \pm 1,9$ месяца. Показатель медианы времени до прогрессирования в основной группе составил $23,1 \pm 4,1$, а в контрольной – $20,2 \pm 1,9$ месяца; $p = 0,049$ (рис. 1, 2).

Средняя продолжительность жизни по умершим пациентам в основной группе была $24,1 \pm 1,1$, в контрольной – $19,5 \pm 2,1$ месяца. Медиана выживаемости в основной группе составила $26,2 \pm 1,6$, а в контрольной – $22,1 \pm 1,2$ месяца; $p = 0,044$.

Обсуждение

Общепринятый стандарт лечения операбельного РПЖ включает операцию с последующей адъювантной ХТ, которая рекомендуется после проведения хирургического лечения пациентам для снижения частоты ранних рецидивов и улучшения отдаленных результатов [3, 4, 5].

По данным метаанализа, проведенного J. M. Cloyd *et al.* (2020), неоадъювантная терапия показала отчетливую тенденцию к улучшению результатов лечения, увеличив медиану общей выживаемости до 25 месяцев в сравнении с группой больных, которым было выполнено хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией.

Теоретически цель предоперационной ХЛТ при РПЖ состоит в том, чтобы уменьшить область контакта образования с сосудами, увеличить вероятность отрицательного края резекции и продлить выживаемость за счет воздействия на микрометастазы [8].

Применение ЛТ в комбинации с ХТ в неоадъювантном режиме в клиническом исследовании PREOPANC-1 у пациентов ECOG 0–1 показало увеличение частоты резекции R0, увеличение периода без прогрессирования и снижение частоты местных рецидивов. В комбинации с адъювантным лечением в группе с ХЛТ общая выживаемость достигла 35,2 месяца [10].

Использование внутриартериального ведения химиопрепаратов позволяет доставлять химиопрепараты селективно в сосуды опухоли. Повышение их концентрации в опухоли и регионарных лимфатических узлах за счет химиоэмболизации сверхжидким липиодолом позволяет достигать выраженного симптоматического эффекта и потенцировать эффект от лучевой терапии [24, 25]. Регионарная химиотерапия позволяет снизить частоту нежелательных явлений. В нашем исследовании частота нежелательных явлений была сопоставима с ранее проведенными исследованиями [14]. Достоверное различие было в увеличении частоты диареи I–II степени у пациентов основной группы ($p = 0,038$). Применение двойной дневной фракционной дозы облучения позволяет снизить количество нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде, что не влияет на сроки начала оперативного лечения. В работе J. S. Peng *et al.* (2019), из 71 пациента, прошедшего предоперационную ХЛТ на основе гемцитабина, у 38,1 % был отмечен частичный ответ на лечение, что сопоставимо с нашими данными по 30,0 % пациентов в основной группе с лечебным патоморфозом II степени ($p = 0,008$) [26].

По данным проведенного ранее исследования по возникновению местных рецидивов после применения внутриартериальной инфузии химиопрепаратов, частота местных рецидивов была сопоставима и находилась на уровне 20 % от всех больных [27].

Таким образом, предоперационная внутриартериальная химиотерапия в сочетании с ЛТ в режиме мультифракционирования в комплексном лечении пациентов с резектабельной аденокарциномой головки поджелудочной железы является безопасной и эффективной. В нашем исследовании нежелательные явления после лучевой терапии не превышали II степени ($p > 0,05$). Получено

достоверное различие в патоморфозе II степени в основной группе по сравнению с контрольной и достоверное увеличение медианы выживаемости и медианы времени до прогрессирования ($p < 0,05$).

Список литературы / References

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*. 2019; 10 (1): 10–27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. 236 с. Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. M.: MNIOT them. P. A. Herzen – a branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018. ill. 236 s.
3. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Лядов В.К., Патютко Ю.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли* 10. 3s2–1 (2021): 487–501. Pokataev I. A., Gladkov O. A., Zagainov V. E., Kudashkin N. E., Lyadov V. K., Patyutko Yu. I. et al. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Malignant tumors* 10.3s2–1 (2021): 487–501.
4. Ducreux M, et al. Haustermans k, Van Laethem JL, Conroy T, Aenold D: Cancer of the Pancreas: ESMO clinical practise guidelines. *Annals of Oncology*. 2015; (5): 56–68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
5. Tempero J. M. et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021; 19 (4): 439–457. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0017>
6. Pan L, Fang J, Tong C. et al. Survival benefits of neoadjuvant chemo (radio) therapy versus surgery first in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2020; 18 (1):1–13. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1767-5>
7. Han D., Gao F., Liu J. L. et al. Analysis of radiotherapy impact on survival in resected stage I/II pancreatic cancer patients: a population-based study. *BMC cancer*. 2021; 21 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08288-4>
8. Cloyd J. M. et al. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9 (4): 1129. <https://doi.org/10.3390/jcm9041129>
9. Seshacharyulu P. et al. Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2017; 1868 (1): 69–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.02.003>
10. Versteijne E. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (16): 1763–1773. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>
11. Puseddu S. et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*. 2019; 11 (4): 484. <https://doi.org/10.3390/cancers11040484>
12. Jin C, Yao L, Long J, et al. Effect of multiple-phase regional intra-arterial infusion chemotherapy on patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122 (3): 284–290.
13. Davis JL, Pandolai PK, Ripley RT, Langan RC, Avital I. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: the role of regional chemotherapy. *Pancreas*. 2012; 41 (5): 678–684. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318249955a>
14. Гранов Д. А. и др. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017; 22 (2): 54–59. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017254-59>
15. D. A. Granov et al. Evaluation of the safety of intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in the combined treatment of adenocarcinoma of the pancreatic head. *Annals of Surgical Hepatology*. 2017; 22 (2): 54–59. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017254-59>
16. Qiu B. et al. Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review. *Abdominal Radiology*. 2019; 44 (8): 2801–2808. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02022-2>
17. Yan M., Sigurdson S., Greifer N., Kennedy T. A., Toh T. S., Lindsay P. E. et al. A Comparison of Hypofractionated and Twice-Daily Thoracic Irradiation in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: An Overlap-Weighted Analysis. *Cancers*. 2021; 13 (12): 2895. <https://doi.org/10.3390/cancers13122895>
18. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder Preservation with Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *Journal Clinical Oncology*. 2019; 37 (1): 44–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00537>
19. Brierley James D., Mary K. Gospodarowicz, and Christian Wittekind, eds. *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons, 2017.
20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5 (6): 649–655.
21. Лушников Е. Ф. (1993) Лечебный патоморфоз опухолей. В книге Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова М.: Медицина, 560 с.
22. Лушников Е. Ф. (1993) Therapeutic pathomorphosis of tumors. In the book *Pathological diagnosis of human tumors*. Ed. ON THE. Kraevsky, A. V. Smolyannikova, D. S. Sarkisova M.: Medicine, 560 p.
23. Герасимов А. Н. Медицинская статистика. А. Н. Герасимов. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 475 с.
24. Gerasimov A. N. Medical statistics. A. N. Gerasimov. Moscow: Medical Information Agency, 2007. 475 p.
25. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958; 53 (282): 457–481.
26. Tsai S., Erickson B. A., Dua K., Ritch P. S., Tolat P., & Evans D. B. Evolution of the management of resectable pancreatic cancer. *Journal of oncology practice*. 2016; 12: 772–778. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.015818>

24. Козлов А.В. и др. Артериальная химиоэмболизация у больных местно-распространенным раком поджелудочной железы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2018; 177 (1): 31–36. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-31-36>
25. Коротова Л.И. и др. Возможности конформной лучевой терапии в лечении пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 2017; 16 (1): 44–45.
26. Peng JS, Wey J, Chalikhonda S, Allende DS, Walsh RM, Morris-Stiff G. Pathologic tumor response to neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2019; 18 (4): 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.05.007>

27. Павловский А.В. с соавт. Влияние периоперационной внутриартериальной селективной химиотерапии на срок рецидивирования протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. Анналы хирургической гепатологии. 2018; 23 (3): 14–22. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018314-22>

Статья поступила / Received 15.11.21
Получена после рецензирования / Revised 30.11.21
Принята в печать / Accepted 30.11.21

Сведения об авторах

Скляр Дмитрий Александрович, аспирант, специалист отдела аккредитации кафедры радиологии, хирургии и онкологии. E-mail: sda624@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1264-7296

Павловский Александр Васильевич, д.м.н., врач хирургического отделения № 2. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Поликарпов Алексей Александрович, д.м.н., проф. кафедры радиологии, хирургии и онкологии, врач отделения ангиографии и интервенционной радиологии. E-mail: pol110@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7683-5042

Попов Сергей Александрович, к.м.н., зав. хирургическим отделением № 2. E-mail: spsergey27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9567-3376

Моисеев Владислав Евгеньевич, к.м.н., врач хирургического отделения № 2. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Мешечкин Алексей Владимирович, к.м.н., врач радиотерапевтического отделения № 5. E-mail: 241lam1@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8690-3782

Коротова Луиза Ибрагимовна, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения. E-mail: prof-korytova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0182-4856

Гранов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель. E-mail: dmitriigranov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8746-8452

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Скляр Дмитрий Александрович. E-mail: sda624@mail.ru

About authors

Sklyar Dmitrii A., postgraduate, specialist of Dept of Radiology, Surgery and Oncology. E-mail: sda624@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1264-7296

Pavlovskii Aleksandr V., DM Sci (habil.), physician of Surgical Dept No. 2. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Polikarpov Aleksei A., DM Sci (habil.), professor of Dept of Radiology, Surgery and Oncology. E-mail: pol110@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7683-5042

Popov Sergei A., PhD Med, head of Dept of Surgery No. 2. E-mail: spsergey27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9567-3376

Moiseenko Vladislav E., PhD Med, surgeon of Dept of Surgery No. 2. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Meshechkin Aleksei V., PhD Med, radiation oncologist of Dept of Radiotherapy No. 5. E-mail: 241lam1@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8690-3782

Korytova Luiza I., DM Sci (habil.), professor, honored scientist of the Russian Federation, chief researcher of Dept of Radiation and Combined Methods of Treatment. E-mail: prof-korytova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0182-4856

Granov Dmitrii A., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, scientific director. E-mail: dmitriigranov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sklyar Dmitriy A. E-mail: sda624@mail.ru

Для цитирования: Скляр Д.А., Павловский А.В., Поликарпов А.А., Попов С.А., Моисеев В.Е., Мешечкин А.В., Коротова Л.И., Гранов Д.А. Результаты комплексного лечения больных операбельным раком головки поджелудочной железы с применением предоперационной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией в режиме мультифракционирования. Медицинский алфавит. 2021; (37): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-32-36>

For citation: Sklyar D.A., Pavlovsky A.V., Polikarpov A.A., Popov S.A., Moiseenko V.E., Meshechkin A.V., Korytova L.I., Granov D.A. Results of complex treatment of patients with operable pancreatic head cancer using preoperative intra-arterial chemotherapy in combination with radiation therapy in multifractionation mode. Medical alphabet. 2021; (37): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-32-36>



Иммуноterapia метастатического немелкоклеточного рака легкого: можно ли считать комбинированную иммунотерапию универсальным решением?

9–11 ноября 2021 года в Москве прошел XXV Российский онкологический конгресс. Мероприятие было организовано Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина и Ассоциацией онкологов России. На конгрессе ведущие отечественные и зарубежные онкологи представили доклады, посвященные достижениям в диагностике и лечении злокачественных опухолей.

Одна из важных тем конгресса – немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В ходе сателлитного симпозиума «Иммунотерапия в 1-й линии лечения распространенного НМРЛ – как выбрать из многообразия опций?» д.м.н., врач-онколог, заместитель директора по лечебной работе, заведующий отделением НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Константин Константинович Лактионов рассказал о современных опциях комбинированной иммунотерапии метастатического НМРЛ. В ходе своего доклада эксперт рассмотрел существующие терапевтические опции и представил результаты ключевых регистрационных исследований. Так, Константин Константинович отметил, что комбинированная иммунотерапия на сегодняшний день является наиболее универсальным решением для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, поскольку может быть назначена большинству пациентов с данным заболеванием. «В соответствии с позицией российских и зарубежных клинических рекомендаций комбинированная иммунотерапия является стандартом лечения метастатического НМРЛ. Во всех проведенных клинических исследованиях терапия, включающая иммуноонкологические препараты, продемонстрировала существенное улучшение всех показателей эффективности по сравнению с традиционной химиотерапией на основе препаратов платины», – отметил К.К. Лактионов. В ходе сателлитного симпозиума Алексей Владимирович Смолен, к.м.н. (ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России), представил доклад

«Осталось ли место для моноиммунотерапии в лечении НМРЛ?», в рамках которого рассмотрел тактику ведения различных групп пациентов с НМРЛ, а также представил исследования монорежимов пембролизумаба и атезолизумаба у больных НМРЛ. Алексей Владимирович подчеркнул, что, несмотря на более широкие показания для применения комбинированной иммунотерапии, место для моноиммунотерапии в современных алгоритмах лечения остается. По словам эксперта, однозначно следует рассматривать моноиммунотерапию у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 и неудовлетворительным функциональным статусом. Третий доклад на тему «Определение уровня экспрессии PD-L1 – необходимость или лишний этап?» в рамках сателлитного симпозиума представил Никита Александрович Савелов, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», главный внештатный специалист по патологической анатомии в онкологии ДЗМ. Эксперт рассказал, определение каких биомаркеров является критически важным для выбора терапии распространенного НМРЛ, и представил алгоритм их определения. Никита Александрович отметил значимость экспрессии PD-L1 как фактора выбора тактики лечения распространенного НМРЛ, поскольку на сегодняшний день от уровня экспрессии PD-L1 будет зависеть выбор между различными иммунотерапевтическими режимами, что напрямую будет влиять на результаты терапии пациентов с НМРЛ.



Частота и факторы риска хирургических осложнений у пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода

З.А.-Г. Раджабова, М. А. Котов, Е. В. Левченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать частоту и прогностические факторы осложнений у пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода после ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной реконструкцией дефекта.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом местнораспространенного рака шейного отдела пищевода, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» с 2009 по 2018 год, которым было выполнено хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией. Конечной точкой исследования была частота послеоперационных осложнений.

Результаты. Сорок восемь пациентов включено в исследование. Всем пациентам была выполнена ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной реконструкцией пищеварительного тракта. Сорок одному пациенту (85,4 %) реконструктивный этап выполнен с помощью узкого желудочного стебля, а широкий желудочный стебель и тонкокишечный трансплантат был использован у 5 (10,4 %) и 2 (4,2 %) пациентов соответственно. Средняя продолжительность операции составила 390 (337,5–525,0) минут, объем кровопотери – 300 (200–500) мл, а средние сроки госпитализации и нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии составили 21,5 (16,00–36,00) и 3,0 (1,00–6,75) суток соответственно. Осложнения в течение 30 дней после выполнения хирургического лечения наблюдались у 54,1 % пациентов, при этом несостоятельность анастомоза, формирование свища и пневмония наблюдались в 22,9, 12,5 и 18,8 % случаев соответственно. Факторами, незначительно увеличивающими вероятность возникновения пневмонии в раннем послеоперационном периоде, явились продолжительность оперативного вмешательства (ОШ = 1,0 [95 % ДИ: 1,00–1,01], $p = 0,0131$) и интраоперационная кровопотеря (ОШ = 1,0 [95 % ДИ: 1,00–1,01], $p = 0,0017$).

Заключение. Общая частота осложнений после ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной пластикой дефекта биоинженерным трансплантатом составила 54,1 %. Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операции были связаны с повышенным риском возникновения осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак шейного отдела пищевода, ларингофарингоэзофагэктомия, осложнения, прогноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Frequency and risk factors of surgical complications in patients with locally advanced cervical esophageal cancer

Z.A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, E. V. Levchenko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. Analyze the frequency and prognostic factors of complications in patients with locally advanced cervical esophageal cancer after pharyngolaryngoesophagectomy with simultaneous reconstruction of the defect.

Material and methods. The retrospective study included patients with a verified locally advanced cervical esophageal cancer who were treated at the N.N. Petrov National Research Institute of Oncology in the period from 2009 to 2018, who underwent surgical treatment followed by chemoradiotherapy. The end point of the study was the frequency of postoperative complications.

Results. Forty-eight patients were included in the study. All patients underwent laryngopharyngoesophagectomy with simultaneous reconstruction of the digestive tract. Forty-one patients (85.4 %) underwent the reconstructive stage using a narrow gastric stalk, and a wide gastric stalk and a small intestine graft were used in 5 (10.4 %) and 2 (4.2 %) patients, respectively. The average duration of the operation was 390 (337.5–525.0) minutes, the volume of blood loss was 300 (200–500) ml, and the average time of hospitalization and the patient's stay in the intensive care unit was 21.5 (16.00–36.00) and 3 (1.000–6.75) days, respectively. Complications within 30 days after surgical treatment were observed in 54.1 % of patients, while anastomosis failure, fistula formation and pneumonia were observed in 22.9 %, 12.5 % and 18.8 % of cases, respectively. Factors slightly increasing the likelihood of pneumonia in the early postoperative period were: duration of surgery [OR = 1.0 (95 % CI: 1.00–1.01), $p = 0.0131$] and intraoperative blood loss [OR = 1.0 (95 % CI: 1.00–1.01), $p = 0.0017$].

Conclusion. The overall complication rate after pharyngolaryngoesophagectomy with simultaneous repair of the defect by bioengineered graft was 54.1 %. Intraoperative blood loss and duration of surgery were associated with an increased risk of complications.

KEY WORDS: cervical esophagus cancer, lpharyngolaryngoesophagectomy, complications, prognosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак пищевода занимает шестое место по смертности среди всех злокачественных опухолей из-за его высокого злокачественного потенциала и плохого прогноза, при этом локализация опухоли в шейном отделе пищевода наблюдается всего в 5 % случаев [1].

Серьезным осложнением, которое может привести к смерти, связанным с ларингофарингоэзофагэктомией,

является некроз трахеи и трансплантата, вызванный ишемией [10]. Другие частые ранние послеоперационные осложнения включают в себя несостоятельность анастомоза, раневые инфекции, пневмонию и формирование свищей.

В данном исследовании мы изучили частоту и структуру послеоперационных осложнений и прогностические факторы возникновения послеоперационных осложнений

Таблица 1
Стадия опухолевого процесса

Показатель		Количество пациентов, n = 48	
		Абсолютное значение	Процент
cT	2	20	41,68
	3	14	29,16
	4	14	29,16
cN	0	15	31,25
	1	17	35,42
	2	10	20,83
	3	6	12,52
cM	0	48	100,00
Стадия	3	34	70,84
	4	14	29,16

Таблица 2
Демографические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Количество пациентов, n = 48	
	Абсолютное значение	Процент
Возраст, лет	59,5 (55,0–63,5)	
Мужской пол	31	64,6
ИМТ, кг/м²	22,8 (20,0–26,9)	
Курение	31	64,6
Вирусные гепатиты	2	4,2
Дисфагия	48	100,0
Ишемическая болезнь сердца	16	33,3
Острый инфаркт миокарда	3	6,2
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	2,1
Сахарный диабет	2	4,2
Тромбоэмболия легочной артерии	1	2,1
Хроническая болезнь почек	1	2,1
Хроническая обструктивная болезнь легких	19	39,6
Хроническая сердечная недостаточность	11	22,9
Язвенная болезнь	11	22,9
Индекс коморбидности по Чарльсон	5 (4–6)	
Анестезиологический риск, ASA		
Класс II	5	10,5
Класс III	40	83,3
Класс IV	3	6,2
Локализация опухоли от резцов, см	20 (18–26)	
Объем опухоли, см³	4,5 (4,2–4,8)	
Протяженность опухоли, мм	55 (40–70)	
Сужение просвета опухолью, мм	3 (2–6)	
Инвазия в гортань	9	18,8
Инвазия в трахею	8	16,7
Инвазия в щитовидную железу	5	10,4
Глубина инвазии, мм	1,0 (0,5–2,8)	

у пациентов с раком шейного отдела пищевода после ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной реконструкцией дефекта.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 48 пациентов с верифицированным диагнозом рака шейного отдела пищевода, получавших комбинированное лечение в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова с 2009 по 2018 год. Стадирование опухолевого процесса осуществлялось согласно классификации TNM 7-го пересмотра на основании следующих диагностических методов исследования: магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, фиброэзофагогастрострокопия и фиброларинготрахеоскопия.

Характеристика групп пациентов по стадии TNM представлена в таблице 1.

Хирургическое лечение заключалось в удалении первичной опухоли шейного отдела пищевода и пораженных лимфатических узлов. Всем пациентам была выполнена ларингофарингоэзофагэктомия с пластикой пищевого тракта с использованием биоинженерного трансплантата.

Послеоперационная дистанционная конформная лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Novalis на ложе удаленной опухоли шейного отдела пищевода и лимфатических узлов СОД 50 Гр при разовой очаговой дозе 2 Гр 5 дней в неделю. Одновременно с лучевой терапией проводилась противоопухолевая химиотерапия с использованием цисплатина в дозе 75 мг/м² либо карбоплатина в дозе AUC 5 внутривенно в течение 1 дня и 5-фторурацила в дозе 750 мг/м² в течении 96 часовой непрерывной внутривенной инфузии.

Статистика

Статистический анализ выполнен при помощи программного продукта SPSS 24.0 для Microsoft Windows (SPSS, США). Конечной точкой исследования была частота послеоперационных осложнений.

Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с возникновением послеоперационных осложнений использовались однофакторные логистические регрессионные модели с оценкой отношения шансов с соответствующими 95 %-ными доверительными интервалами. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты

Проанализированы данные 48 пациентов, которые в качестве первого этапа лечения получили хирургическое лечение с последующей дистанционной лучевой терапией в сочетании с химиотерапией.

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Нами были проанализированы результаты хирургического лечения пациентов. Всем им была выполнена ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной реконструкцией пищеварительного тракта. Сорок одному (85,4 %) пациенту реконструктивный этап выполнен с помощью узкого желудочного стебля, а широкий желудочный стебель и тонкокишечный трансплантат был использован у 5 (10,4 %) и 2 (4,2 %) пациентов соответственно. Средняя продолжительность операции составила 390 (337,5–525,0) минут, объем кровопотери – 300 (200–500) мл, а средние сроки госпитализации и нахождение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии составили 21,5 (16,00–36,00) и 3 (1,00–6,75) суток соответственно.

Осложнения в течение 30 дней после выполнения хирургического лечения наблюдались у 54,1 % пациентов. Структура осложнений показана в *таблице 3*.

Возникновение несостоятельности анастомоза у двух пациентов привело к летальному исходу в течение 30 дней после проведенного хирургического лечения. В остальных случаях несостоятельность анастомоза увеличивала продолжительность госпитализации в среднем на 14 дней, но не приводила к смерти пациентов. Остальные осложнения, представленные в *таблице 3*, не приводили к летальным исходам.

Прогностические факторы

В *таблице 4* представлены потенциальные факторы риска развития послеоперационных осложнений. Кровопотеря и продолжительность хирургического вмешательства статистически значимо влияли на возникновение послеоперационных осложнений, в частности пневмонии.

Обсуждение

Лечение пациентов с диагнозом местнораспространенного рака шейного отдела пищевода представляет особую сложность. Хирургическое лечение таких пациентов заключается в выполнении ларингофарингоэзо-

Таблица 3
Структура послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество пациентов, n = 48	
	Абсолютное значение	Процент
Несостоятельность анастомоза	11	22,9
Пневмония	9	18,8
Формирования свища	6	12,5

фагэктомии с одномоментной реконструкцией дефекта, которая имеет высокую сложность выполнения и требует участия хирургов, специализирующихся на органах головы и шеи, грудной и брюшной полостей. С целью реконструкции дефекта в подавляющем большинстве случаев используется желудочный стебель ($P < 0,05$), однако возможно использование и свободного васкуляризированного трансплантата из тонкой или толстой кишки [11]. В нашем исследовании в 85,4 % случаев реконструктивный этап выполнен с помощью узкого желудочного стебля, а широкий желудочный стебель и тонкокишечный трансплантат был использован у 5 (10,4 %) и 2 (4,2 %) пациентов соответственно.

Анализ послеоперационных осложнений в нашем исследовании показал, что общая частота осложнений составила 54,1 %, при этом несостоятельность анастомоза, формирование свища и пневмония наблюдались в 22,9, 12,5 и 18,8 % случаев соответственно. Данные мировой литературы сообщают об общей частоте послеоперационных осложнений, находящейся в диапазоне от 11,0 до 74,3 %, несостоятельности анастомоза – от 5,5 до 43,0 % и внутрибольничной летальностью от 4,8 до 33,3 % [1, 6, 7, 10–12]. Факторами, незначительно увеличивающими вероятность возникновения пневмонии в раннем послеоперационном периоде, явились продолжительность оперативного вмешательства (ОШ = 1,0 [95 % ДИ: 1,00–1,01], $p = 0,0131$) и интраоперационная кровопотеря (ОШ = 1,0 [95 % ДИ: 1,00–1,01], $p = 0,0017$).

Таблица 4
Результаты анализа потенциальных предикторов развития послеоперационных осложнений

Переменная	Послеоперационные осложнения	Пневмония	Несостоятельность анастомоза	Формирование свища
Возраст	1,03 (0,98; 1,08); $p = 0,2683$	1,02 (0,96; 1,09); $p = 0,5880$	1,02 (0,96; 1,09); $p = 0,5246$	1,01 (0,94; 1,11); $p = 0,7547$
Мужской пол	2,05 (0,76; 6,17); $p = 0,1735$	1,23 (0,32; 6,01); $p = 0,7772$	1,43 (0,38; 6,89); $p = 0,6172$	2,71 (0,41; 53,15); $p = 0,3719$
Инвазия в трахею	0,27 (0,06; 0,89); $p = 0,0501$	0,66 (0,09; 2,85); $p = 0,6102$	0,57 (0,08; 2,43); $p = 0,4974$	0,53 (0,03; 3,49); $p = 0,5686$
Инвазия в гортань	1,47 (0,46; 4,35); $p = 0,4900$	1,11 (0,16; 4,97); $p = 0,9014$	0,97 (0,14; 4,25); $p = 0,9729$	–
Инвазия щитовидной железы	1,16 (0,23; 4,55); $p = 0,8437$	–	0,83 (0,04; 5,18); $p = 0,8691$	–
Острый инфаркт миокарда	4,50 (0,70; 35,80); $p = 0,1111$	–	6,15 (0,74; 42,20); $p = 0,0633$	–
Ишемическая болезнь сердца	1,59 (0,61; 4,08); $p = 0,3333$	1,56 (0,37; 5,94); $p = 0,5148$	2,03 (0,54; 7,36); $p = 0,2752$	2,37 (0,42; 13,52); $p = 0,3088$
Хроническая сердечная недостаточность	2,07 (0,63; 6,47); $p = 0,2158$	0,58 (0,03; 3,46); $p = 0,6177$	3,90 (0,90; 15,28); $p = 0,0537$	3,00 (0,39; 17,09); $p = 0,2306$
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,48 (0,59; 3,70); $p = 0,3955$	1,64 (0,43; 6,30); $p = 0,4623$	2,02 (0,57; 7,54); $p = 0,2742$	1,60 (0,28; 9,07); $p = 0,5778$
Вирусные гепатиты	2,87 (0,33; 25,05); $p = 0,3041$	3,11 (0,15; 27,42); $p = 0,3470$	2,77 (0,13; 24,11); $p = 0,3973$	–
Язвенная болезнь	1,47 (0,46; 4,35); $p = 0,4900$	1,11 (0,16; 4,97); $p = 0,9014$	0,97 (0,14; 4,25); $p = 0,9729$	2,34 (0,31; 13,13); $p = 0,3486$
Кровопотеря	1,01 (1,00; 1,01); $p = 0,0010$	1,01 (1,00; 1,01); $p = 0,0017$	1,00 (1,00; 1,00); $p = 0,1160$	1,00 (1,00; 1,01); $p = 0,1720$
Продолжительность операции	1,00 (1,00; 1,01); $p = 0,0043$	1,00 (1,00; 1,01); $p = 0,0131$	1,00 (1,00; 1,01); $p = 0,1607$	1,00 (1,00; 1,01); $p = 0,2054$

Закключение

Общая частота осложнений после ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной пластикой дефекта биоинженерным трансплантатом составила 54,1%. Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операции были связаны с повышенным риском возникновения осложнений.

Источники

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728247/
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 5025499/
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 7928245/

Список литературы / References

1. Hoeben A. et al. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann. Oncol. Elsevier*, 2016. Vol. 27, No. 9. P. 1664–1674.
2. Cao C.N. et al. Primary Radiotherapy Compared With Primary Surgery in Cervical Esophageal Cancer. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg. American Medical Association*, 2014. Vol. 140, No. 10. P. 918–926.
3. Bonner J.A. et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053422>. *Massachusetts Medical Society*, 2009. Vol. 354, No. 6. P. 567–578.

4. Cooper J.S. et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA. American Medical Association*, 1999. Vol. 281, No. 17. P. 1623–1627.
5. Stuschke M. et al. Induction Chemotherapy followed by Concurrent Chemotherapy and High-Dose Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Oncology. Karger Publishers*, 1999. Vol. 57, No. 2. P. 99–105.
6. Triboulet J.-P. et al. Surgical Management of Carcinoma of the Hypopharynx and Cervical Esophagus: Analysis of 209 Cases. *Arch. Surg. American Medical Association*, 2001. Vol. 136, No. 10. P. 1164–1170.
7. Kadota H. et al. Larynx-preserving esophagectomy and jejunal transfer for cervical esophageal carcinoma. *Laryngoscope. John Wiley & Sons, Ltd*, 2009. Vol. 119, No. 7. P. 1274–1280.
8. Tong D.K.H. et al. Current Management of Cervical Esophageal Cancer. *World J. Surg.* 2010. 353. *Springer*, 2010. Vol. 35, No. 3. P. 600–607.
9. Triboulet J.-P. et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: Analysis of 209 cases. *Arch. Surg. American Medical Association*, 2001. Vol. 136, No. 10. P. 1164–1170.
10. Dudhat S.B., Mistry R.C., Fakih A.R. Complications following gastric transposition after total laryngo-pharyngectomy. *Eur. J. Surg. Oncol. W.B. Saunders*, 1999. Vol. 25, No. 1. P. 82–85.
11. Ferahkose Z. et al. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. *Dis. Esophagus. Oxford Academic*, 2008. Vol. 21, No. 4. P. 340–345.
12. Mendenhall W. et al. Management of Cervical Esophageal Carcinoma. *Semin. Radiat. Oncol.* 1994. Vol. 4, No. 3. P. 179–191.

Статья поступила / Received 14.11.21

Получена после рецензирования / Revised 29.11.21

Принята в печать / Accepted 29.11.21

Сведения об авторах:

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи. E-mail: radzam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6895-0497

Котов Максим Андреевич, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0002-2586-1240

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., член-корр. РАН, зав. хирургическим отделением торакальной онкологии. ORCID: 0000-0003-3837-2515

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна. E-mail: radzam@mail.ru

About authors

Radzhabova, Zamira A.-G., PhD Med, associate professor, chief of Head and Neck Cancer Surgery Dept. E-mail: radzam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6895-0497

Kotov Maksim A., PhD Med, physician of Head and Neck Cancer Surgery Dept. ORCID: 0000-0002-2586-1240

Levchenko Evgeniy V., DM Sci (habil.), Corresponding Member RAS, chief of Thoracic Oncology Surgery. ORCID: 0000-0003-3837-2515

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Radzhabova, Zamira A.-G. E-mail: radzam@mail.ru

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Левченко Е.В. Частота и факторы риска хирургических осложнений у пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-37-40>

For citation: Radzhabova Z. A.-G., Kotov M. A., Levchenko E. V. Frequency and risk factors of surgical complications in patients with locally advanced cervical esophageal cancer. *Medical alphabet*. 2021; (37): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-37-40>

В России зарегистрирован препарат Коселуго® (селуметиниб) для лечения плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе первого типа

Селуметиниб – первый в мире препарат, одобренный для лечения плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе первого типа в педиатрической практике.

Препарат Коселуго® (селуметиниб) показан пациентам детского возраста от 3 до 18 лет с симптоматическими неоперабельными плексиформными нейрофибромами (ПН) при нейрофиброматозе первого типа.

Нейрофиброматоз первого типа (НФ1) – одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, которое встречается в популяции с частотой 1 на 3000 новорожденных в мире. Причиной развития НФ1 является повреждение гена *NF1*, который кодирует белок нейрофибромин. В результате патологического процесса происходит дефект нейрофибромлина, являющегося супрессором опухолевого роста, и запускается неконтролируемая пролиферация клеток. У 30–50% пациентов с НФ1 опухоли образуются на оболочках нервов (плексиформные нейрофибромы) и могут приводить к таким клиническим проблемам, как обезображивание внешности, двигательные нарушения, боль, дисфункция дыхательных путей, нарушения зрения, проблемы с мочевым пузырем и кишечником, а также могут трансформироваться в злокачественные опухоли на оболочках периферических нервов.

Селуметиниб – пероральный селективный ингибитор фермента MEK, одного из компонентов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), блокирование которого тормозит рост и пролиферацию клеток. Препарат показал высокую эффективность в клиническом исследовании SPRINT, где применялся у детей в возрасте от 2 до 18 лет с НФ1 и неоперабельными ПН. Селуметиниб не только позволил уменьшить объемы опухолей у некоторых детей, но также снизил болевой синдром и улучшил качество жизни пациентов.

Алексей Александрович Масчан, заместитель генерального директора НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева, директор Института

гематологии, иммунологии и клеточных технологий (ИГИКТ), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН: «Исторически единственной возможной опцией терапии ПН при НФ1 являлось хирургическое лечение, однако в 90% случаев радикальную операцию провести невозможно. К счастью, революционный прогресс в расшифровке тонких молекулярно-генетических механизмов врожденных заболеваний и интеграция принципиально новых методов в процесс дизайна лекарственных препаратов привели к тому, что в арсенале врачей начали появляться новые возможности терапии данного заболевания. Таргетная терапия препаратом селуметиниб позволит нам обеспечить принципиально новую и несравнимо более эффективную медицинскую помощь детям с данной тяжелой патологией».

Евгения Викторовна Логачева, медицинский директор направления «Онкология» компании «АстраЗенека» в России и Евразии: «Компания „АстраЗенека“ фокусирует свои усилия на исследованиях в таких областях, где на протяжении многих лет отсутствовали инновационные решения, способные кардинально изменить течение болезни. Разработка методов лечения, ориентированных на специфические генетические мутации, – одно из ключевых и перспективных направлений деятельности компании. Селуметиниб стал ответом на существующую потребность в лекарственных препаратах, которые могут подавлять рост и прогрессию плексиформных нейрофибром. Регистрация препарата в России, а также включение нейрофиброматоза первого типа в перечень заболеваний, с которыми работает фонд «Круг добра», позволит улучшить доступность патогенетической терапии для всех детей, нуждающихся в лечении».

В Российской Федерации каждый год рождается около 530 детей с НФ1, из которых у 130 может развиваться ПН (при этом в 90% случаев опухоль является неоперабельной). Таким образом, в начале терапии селуметинибом ежегодно будут нуждаться около 100–110 новых пациентов педиатрического возраста.

Хирургическое лечение как опция в лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы после предшествующего лекарственного лечения (клинический случай)

Ш. Г. Хакимова^{1,3}, Г. Г. Хакимова^{1,2}, Г. А. Хакимов^{1,2}, Ж. Б. Садуллаев²

¹Кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, г. Ташкент, Узбекистан

³Отделение реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время не существует единого мнения о месте простатэктомии в комплексном лечении пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Приведено описание клинического случая комплексного лечения и наблюдения пациента с раком предстательной железы при неблагоприятном исходном прогнозе и наличии костных метастазов с хорошим клиническим результатом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, метастазы в кости, простатэктомия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgical treatment as option in treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer after prior drug treatment

Sh. G. Khakimova^{1,3}, G. G. Khakimova^{1,2}, G. A. Khakimov^{1,2}, J. B. Sadullaev²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

³Department of Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, there is no consensus on the place of prostatectomy in the complex treatment of patients with metastatic prostate cancer. A description of a clinical case of complex treatment and observation of a patient with prostate cancer with an unfavorable baseline prognosis and the presence of bone metastases with a good clinical result is presented.

KEY WORDS: prostate cancer, bone metastases, prostatectomy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место среди всех онкологических заболеваний у мужчин, составляя 15,7 %. В 2019 году у 45 763 пациентов диагностирован РПЖ, что составило 43 %, или 176,3 случая на 100 тысяч человек (против 68,1 случая в 2009 году). Прирост случаев данных заболеваний, по сравнению с 2009 годом, составил 13,0 %. При этом у 20,7 % пациентов зарегистрирована III стадия заболевания (против 34,9 % в 2009 году, а у 18,7 % – IV (против 18,5 % в 2009 году) [1]. С учетом высокой запущенности, не уменьшающейся с течением времени, метастатическое поражение РПЖ приобретает большую актуальность. Важно отметить, что практически каждый пятый пациент при постановке диагноза имеет диссеминирование процесса [2]. За последние несколько лет терапия метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) претерпела существенные изменения. Ос-

новой лечения мГЧРПЖ остается андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на уменьшение количества андрогенов [3]. Существенный прогресс в отношении результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ связан с добавлением новых цитотоксических агентов, таких как доцетаксел и абиратерон, к АДТ в целях обеспечения ранней агрессивной терапии. При этом, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по первичному лечению метастатического РПЖ (2020), хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии рассматривается только при неметастатическом РПЖ [4, 5]. Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим РПЖ после предшествующего химиогормонального лечения в России был опубликован в 2021 году [6]. С 2017 по 2020 год семи пациентам с олигометастатическим РПЖ была выполнена циторедуктивная простатэктомия.

Таблица

Характеристика больных, лекарственный патоморфоз и изменение уровня ПСА до и после окончания индукционной химиогормонотерапии

Пациент	Возраст, лет	Инициальный уровень ПСА, нг/мл	Сумма баллов по шкале Глисона в биоптатах	Локализация метастазов	Уровень ПСА после химиогормонотерапии, нг/мл	Лечебный патоморфоз опухоли
1	62	45	7 (4 + 3)	Кости (таз)	0,2	IV
2	58	178	7 (4 + 3)	Кости (позвонки), нерегионарные лимфатические узлы	2,5	II
3	53	309	8 (4 + 4)	Лимфатические узлы таза	1,2	II
4	55	91	8 (4 + 4)	Кости (ребро)	0,3	II
5	48	38	9 (5 + 4)	Кости (таз)	0,6	III
6	63	46	7 (4 + 3)	Нерегионарные лимфатические узлы	0,8	Неизвестно
7	59	18	8 (4 + 4)	Кости (таз)	0,2	Неизвестно

Всем пациентам проводилось шесть курсов АДТ в комбинации с доцетакселом и преднизолоном с последующей простатэктомией с расширенной лимфодиссекцией. Характеристика больных, лекарственный патоморфоз и изменение уровня ПСА до и после окончания индукционной химиогормонотерапии приведены в *таблице*.

Медиана времени наблюдения после операции составила 12 (2–38) месяцев. У 1 (14,3 %) пациента зафиксировано прогрессирование заболевания. Аджьювантная гормонотерапия после выполнения простатэктомии не дает преимущества в 10-летней выживаемости, однако общая оценка эффективности имеет высокую статистическую достоверность ($p < 0,00001$) преимущества ГТ [7]. Таким образом, сочетание химиогормонотерапии с последующей циторедуктивной простатэктомией может являться методом выбора у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы. Однако, несмотря на совершенствование лекарственной терапии, результаты лечения пациентов с генерализованным РПЖ уступают результатам лечения у пациентов с локализованными и даже местнораспространенными формами [8]. Таким образом, вполне объясним нарастающий интерес проведения циторедуктивной простатэктомии больным с мРПЖ.

Так, в исследовании G. Gautam и соавт. (2004–2010) было выявлено, что у пациентов с мРПЖ, которым была выполнена циторедуктивная простатэктомия, по сравнению с больными, получавшими брахитерапию, и контрольной группой, которой проводили стандартное лечение (гормонотерапию [абиратерон] и химиотерапию [доцетаксел]), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 75,8 % против 61,3 и 48,7 % соответственно ($p < 0,001$) [9]. Согласно данным Мюнхенского канцер-регистра, у пациентов с мРПЖ, которым было выполнено хирургическое лечение, 5-летняя ОВ составила 55 %. В то время как у непрооперированных больных этот показатель составил 21 % ($p < 0,01$) [10].

В анализе SEER 8185 пациентов с РПЖ IV стадии проходили лечение с 2004 по 2010 год [11]. Из этой когорты 245 (3,0 %) пациентам была проведена радикальная простатэктомия, а 129 (1,6 %) – брахитерапия. Оставшиеся пациенты, не получившие подобной терапии, относились

к более возрастной группе ($p < 0,001$) и имели сумму баллов по шкале Глисона 7 или менее ($p < 0,001$). Общая 5-летняя и онкоспецифическая выживаемость были выше среди пациентов, которым выполнялась радикальная простатэктомия (67,4 и 75,8 % соответственно) и брахитерапия (52,6 и 61,3 % соответственно) по сравнению с пациентами, не получавшими локальную терапию (22,5 и 48,7 % соответственно; $p < 0,001$). Основой лечения пациентов с исходно метастатическим РПЖ в соответствии с рекомендациями NCCN (Национальной сети по борьбе с раком), ESMO (Европейского общества медицинской онкологии), RUSSCO (Российского общества клинической онкологии) является лекарственная терапия (андроген-депривационная, химиотерапия, терапия антиандрогенами нового поколения). Однако в публикациях последних лет [12, 13] высказано предположение о потенциальной пользе простатэктомии у больных с наличием исходно олигометастазов при РПЖ. При этом проведение неоадьювантной гормонотерапии (ГТ) перед радикальной простатэктомией не дает достоверного преимущества в общей и безрецидивной выживаемости [14], но достоверно улучшает патоморфологические показатели, такие как частота встречаемости РПЖ, ограниченного пределами органа, снижение стадии после патоморфологического исследования, положительный хирургический край и частота поражения лимфатических узлов (ЛУ) [15]. Приводим пример лечения пациента, у которого исходно были такие неблагоприятные факторы, как местное распространение (T4), метастаз в подвздошный ЛУ слева (N1), уровень ПСА выше 20 нг/мл, метастазы в кости таза (M1b). С учетом известных подходов к местнораспространенным опухолям предстательной железы, гормональной зависимости РПЖ, неблагоприятного прогноза, решено было провести комплексное лечение пациента с выполнением простатэктомии.

Клинический случай

Пациент К., 1958 года рождения, в марте 2019 года поступил в Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР) с жалобами на частое мочеиспускание.

ние, вялую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. По данным лабораторно-инструментальных методов исследования, инициальный уровень простатспецифического антигена (ПСА) от 23.03.19 – 45 нг/мл. Трансректальная биопсия предстательной железы (ПЖ) была выполнена 23.03.19. Данные гистологического исследования: в 4 из 5 биоптатов правой доли и в 5 из 5 биоптатов левой доли обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона равна 7 (4 + 3), микрососудистая инвазия, инвазия в окружающие ткани и перинеуральные пространства, очаговый фиброз, фокусы простатической интраэпителиальной неоплазии высокой и низкой степени. При ректальном обследовании от 24.03.19 выявлено: ампула прямой кишки свободна, слизистая оболочки прямой кишки на глубине пальца не изменена. ПЖ значительно увеличена в размерах в основном за счет левой доли, безболезненная, контур ровный. Междолевая бороздка отсутствует. В верхушке левой доли регистрируется значительное уплотнение размером до 1 см. При рентгенографии органов грудной клетки от 26.03.19 онкопатологии не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза от 27.03.19, размер ПЖ – 45 × 40 × 54 мм; магнитно-резонансная (МР) картина РПЖ с экстракапсулярным распространением слева, с распространением на шейку мочевого пузыря и семенные пузырьки. Обнаружен вторично измененный запирательный ЛУ слева: в левой запирательной ямке – увеличенный уплотненный ЛУ с повышенным МР-сигналом в диффузно-взвешенном изображении (ДВИ) 16 × 12 мм (рис. 1).

Выявлены вторичные изменения в левой подвздошной кости вблизи крестцово-подвздошного сочленения – очаг размером 1,7 см (рис. 2).

С апреля 2019 года пациенту проведено шесть курсов лекарственной терапии: гозерелин + доцетаксел + преднизолон. На фоне лечения через 6 недель после его начала купировались дизурические явления, пациент



Рисунок 1. МРТ органов малого таза от 27.03.2019: метастаз в подвздошный лимфатический узел слева.



Рисунок 2. МРТ органов малого таза от 27.03.2019: метастаз в подвздошную кость слева.

отметил значительное улучшение мочеиспускания. По завершении лекарственной терапии уровень ПСА составил 0,2 нг/мл. По данным пальцевого ректального исследования и МРТ органов таза, изменения в предстательной железе отсутствовали. В сентябре 2019 года больному была выполнена простатэктомия с двусторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией. Продолжительность операции составила 165 минут. Объем интраоперационной кровопотери – 350 мл. По результатам гистологического исследования установлен диагноз низкодифференцированной ацинарной аденокарциномы (Grade 3) ПЖ (сумма баллов по шкале Глисона равна 7 [4 + 3]), поражающей обе ее доли, верхушку и основание, инвазирующей капсулу, прорастающей в окружающие мягкие ткани и семенные пузырьки, с метастазом в 1 из 16 тазовых ЛУ слева, без метастазов – в 11 ЛУ справа. Опухоль в состоянии лекарственного патоморфоза IV степени. В линиях резекции опухоль отсутствовала (R0). Уровень ПСА после операции до настоящего времени стабильно составляет 0 нг/мл.

Лучевая терапия

С 22.09.2019 по 13.10.2019 пациенту была выполнена лучевая терапия (ЛТ) на линейном ускорителе на зону метастаза на очаг в левой подвздошной кости (разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 41 Гр, эквивалент ~ 50 Гр классического фракционирования). ЛТ пациент перенес удовлетворительно. По результатам трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) от 12.08.21, ПЖ удалена. В стенках везикоуретрального анастомоза отмечается наличие мелких (4–5 мм) экзогенных плотных участков. Определяется утолщение заднебоковой стенки уретральной части анастомоза слева. Соноэластографически данный участок не изменен. Дополнительных образований и свободной жидкости в полости малого таза не выявлено. Данных, подтверждающих наличие рецидива, нет. При контрольной остеосцинтиграфии от 03.06.2021 изменения в левой подвздошной кости остеобластического характера. Потенция у пациента отсутствует. Продолжительность наблюдения после операции составила 30 месяцев. Таким образом, в ходе лечения нашего больного (неoadъювантная ГТ + химиотерапия + простатэктомия + ЛТ на метастаз в левой подвздошной кости) мы получили, на наш взгляд, хорошие результаты. Пациент полностью удерживает мочу, на протяжении 2,5 года локорегионарный рецидив отсутствует.

Обсуждение

Несмотря на развитие современных методов диагностики и скрининга, распространенность РПЖ остается на стабильно высоком уровне. Роль хирургии широко обсуждается в лечении таких опухолей, как распространенный рак яичников, рак молочной железы и рак почки [16–18]. Однако место для хирургии мРПЖ остается до конца не определенным, как и про-

филь тех пациентов, которые получают максимальную выгоду от такого подхода [19]. Так, по мнению авторов ретроспективного исследования S. H. Culp [11], где продемонстрированы лучшие показатели 5-летней общей и онкоспецифической выживаемости при простатэктомии, по сравнению с пациентами, не подвергавшимися локальной терапии, положительное воздействие последнего связано с уменьшением общей опухолевой нагрузки, устранением первичного источника дальнейшей метастазирования и снижением количества циркулирующих опухолевых клеток. Также наилучшими кандидатами для комбинации лекарственной терапии и локального лечения являются пациенты моложе 70 лет с уровнем ПСА ниже 20 нг/мл [11]. В серии опытов на крысах были получены любопытные данные, легшие в основу новой концепции влияния простатэктомии при лечении метастатического РПЖ. D. Kadmon и соавт. вводили крысам опухоль 3327/MAT-Lu, представляющую из себя линию клеток РПЖ, которая приводит к развитию метастазов в легких в 100 % случаев. Они обнаружили, что у крыс, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли и однократный курс химиотерапии, наблюдалась большая выживаемость по сравнению с таковой у крыс, получавших только химиотерапию: 42 и 0 % соответственно в 180-дневный срок [20]. Еще один случай выполнения простатэктомии, несмотря на запущенность РПЖ, при единичных метастазах и местном распространении опухолевого процесса, особенно у молодых пациентов группы неблагоприятного прогноза, опубликован в 2017 году [21]. У пациента 40 лет с низкодифференцированной аденокарциномой, сумма баллов по шкале Глисона равна 8 (3 + 5), с распространением на шейку мочевого пузыря и семенные пузырьки, метастазами в подвздошный лимфатический узел слева и кости таза с 09.2010 года проведена предоперационная ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (золадекс 3,6 мг раз в 28 дней + касодекс 50 мг раз в день) в течение 3 месяцев. По результатам анализа крови, уровень ПСА составил 40 нг/мл. 12.2010 пациенту были выполнены позадилонная простатэктомия и двусторонняя тазово-подвздошная лимфодиссекция. В связи с выраженным болевым синдромом, 09.2011 пациенту была выполнена лучевая терапия (ЛТ) на линейном ускорителе на зону метастаза в правую лонную кость (РОД 3 Гр, СОД 41 Гр). 07.2013, с учетом роста уровня ПСА без признаков развития рецидива и прогрессирования, увеличения, по данным МРТ очага в левой подвздошной кости, была проведена ЛТ на данный очаг. Прогрессирование заболевания от 03.2015: появление метастаза в позвонке Th12. Состояние после ЛТ на области Th11–12 и L1 от 04.2015 до СОД 30 Гр. 05.2015 констатирована кастрат-резистентность. Уровень ПСА от 06.2015 – до 14,03 нг/мл. С 23.07.2015 по 07.04.2016 было проведено 12 курсов ХТ (доцетаксел 160–180 мг внутривенно 1 день + преднизолон по 5 мг два раза в день ежедневно; курсы ХТ раз в 3 недели) + золадекс + деносумаб. На фоне лечения отмечена положительная

динамика по уровню ПСА (уменьшение до 0,318 нг/мл от 04.2016). Срок наблюдения и лечения пациента от момента установления диагноза составляет 72 месяца (6 лет). Кастрат-резистентность развилась через 57 месяцев (май 2015 года). Таким образом, проведение комплексного лечения пациента с выполнением простатэктомии позволит улучшить общую выживаемость у метастатического РПЖ в группе неблагоприятного прогноза.

Заключение

Сочетание химиогормонотерапии с последующей циторедуктивной простатэктомией может являться лечебным подходом с хорошими функциональными результатами у тщательно отобранных пациентов с мРПЖ с небольшой опухолевой нагрузкой и хорошим ответом на проводимое индукционное лекарственное лечение. Таким образом, приведенный клинический случай подчеркивает необходимость индивидуального подхода к пациентам с мРПЖ в рамках мультимодального лечения и отмечает целесообразность выполнения простатэктомии при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. С. 25–27, 31, 130–133.
Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant tumors in Russia in 2019. Moscow: MNI OI n. a. P. A. Gertsen – a branch of NMIRTS, 2019. Pp. 25–27, 31, 130–133. (In Russ.)
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: MNI OI n. a. P. A. Gertsen – a branch of NMIRTS, 2018. 250 p. (In Russ.)
- Huggins C., Hodges C. V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol 2002; 167 (2 Pt 2): 948–51, discussion 952. PMID: 11905923.
- Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 566–734.
Clinical cancer urology. Ed.: B. P. Matveev. Moscow: ABV-press, 2011. Pp. 566–734. (In Russ.)
- Радикальная простатэктомия. Под ред. Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 35–42.
Radical prostatectomy. Ed.: D. Yu. Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. Pp. 35–42. (In Russ.)
- Матер В.О., Орлов А.С., Гильмутдинов Т.Р. и др. Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения. Онкоурология 2021; 17 (2): 62–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-62-68.
Mager V. O., Orlov A. S., Gilmudtinov T. R. et al. First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021; 17 (2): 62–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-62-68.
- Messing E. M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006; 7 (6): 472–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8. PMID: 16750497. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.
- Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А., Русаков И.Г. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2017; (4): 12–19.
Gricevich A. A., Medvedev V. L., Kostin A. A., Rusakov I. G. Prognostic factors of survival rate in patients with prostate cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology 2017; (4): 12–19. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543.
- Gautam G. Is it truly outrageous to consider radical prostatectomy for men with metastatic prostate cancer? Indian J Urol 2014; 30 (4): 366–7. DOI: 10.4103/0970-1591.139593. PMID: 25378813.
- Bryan R., Kirby R., Mostafid H. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the munich cancer registry. Int J Oncol 2014; 45: 2193–8.

11. Culp S.H., Schellhammer P.F., Williams M.B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65 (6): 1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012. PMID: 24290503.
12. Heidenreich A., Pfister D., Poires D. Cyoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193 (3): 832–8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
13. Gandaglia G., Fosati N., Stabile A. et al. Radical prostatectomy in men with oligo- metastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol* 2017; 72 (2): 289–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
14. Vallett B. S. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944; 16: 19–20.
15. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97(2): 247–54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.06051.x. PMID: 16430622.
16. Narasimulu D. M., Khoirul-Collado F., Chi D. S. Radical surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2015; 17 (4): 16. DOI: 10.1007/s11912-015-0439-z.
17. Krabbe L. M., Haddad A. Q., Westerman M. E., Margulis V. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2014; 32 (3): 615–22. DOI: 10.1007/s00345-014-1286-5.
18. Faiena I., Singer E. A., Paumill C., Kim I. Y. Cyoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review). *Int J Oncol* 2014; 45 (6): 2193–8. DOI: 10.3892/ijo.2014.2656.
19. Jenjitrant P., Touijer K. A. Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int* 2019; 7 (4): 125–30. DOI: 10.1016/j.pmi.2019.10.001.
20. Kadmon D., Heston W. D., Fair W. R. Treatment of a metastatic prostate derived tumor with surgery and chemotherapy. *J Urol* 1982; 127 (6): 1238–42. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54306-2.
21. Широкоград В. И. Клинический случай: простатэктомия при метастатическом раке предстательной железы (наблюдение в течение 6 лет в группе неблагоприятного прогноза). *Онкоурология* 2017; 13 (1): 139–146. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-139-146.
- Shirokorad V. I. Clinical case: prostatectomy for metastatic prostate cancer (observation 6 years in the poor prognosis group) *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017; 13 (1): 139–146. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-139-146.

Статья поступила / Received 03.09.21
Получена после рецензирования / Revised 23.09.21
Принята в печать / Accepted 15.11.21

Сведения об авторах

Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, детской онкологии¹, стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи³. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Хакимова Гульноз Голибовна^{1,2}

Хакимов Голиб Абдуллаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, директор². ORCID: 0000-0002-9686-9346

Садуллаев Жалол Баходирович, врач-онколог²

¹Кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, г. Ташкент, Узбекистан

³Отделение реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Хакимова Гульноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

About authors

Khakimova Shakhnoz G., PhD Med, associate professor at Oncology and Children Oncology Dept¹, trainee of Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery Dept.³. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Khakimova Gulnoz G.^{1,2}

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.), professor, head of Oncology, Pediatric Oncology Dept.¹, director². ORCID: 0000-0002-9686-9346

Sadullaev Jalol B., MD, oncologist²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

³Department of Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимова Ш. Г., Хакимова Г. Г., Хакимов Г. А., Садуллаев Ж. Б. Хирургическое лечение как опция в лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы после предшествующего лекарственного лечения (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-41-47>

For citation: Khakimova Sh. G., Khakimova G. G., Khakimov G. A., Sadullaev J. B. Surgical treatment as option in treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer after prior drug treatment. *Medical alphabet*. 2021; (37): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-41-47>.



Компания Roche впервые представила результаты терапии комбинации с препаратом полатузумаб ведотин

Компания «Рош» объявила результаты III фазы исследования POLARIX. Было показано, что полатузумаб ведотин (торговое наименование Полайви®) в комбинации с ритуксимабом (торговое наименование Mabтера®) плюс циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (R-CHP) снижает риск прогрессирования заболевания, рецидива или смерти (выживаемость без прогрессирования; ВБП) на 27% по сравнению с текущей стандартной терапией ритуксимабом плюс циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP) для больных с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Данные по безопасности комбинаций полатузумаб ведотин плюс R-CHP и R-CHOP были сопоставимы. Результаты были представлены в тезисных докладах на ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH) во вторник, 14 декабря 2021 года. Данные исследования одновременно были опубликованы в «Медицинском журнале Новой Англии» (NEJM). Исследование проводится в сотрудничестве с Ассоциацией исследований лимфомы (LYSA) и Организацией академических исследований лимфомы (LYSARC).

«У 40% пациентов с этой агрессивной формой лимфомы наблюдается рецидив заболевания после первой линии терапии, в этот момент они сталкиваются с плохим прогнозом и ограниченными вариантами лечения», – отметил доктор Леви Гаррауэй (Levi Garraway), главный медицинский директор и руководитель глобального подразделения по разработке продуктов компании «Рош». «Схема лечения с использованием полатузумаб ведотина может изменить течение болезни для многих пациентов с ДВКЛ, поэтому мы работаем с органами здравоохранения по всему миру, чтобы сделать эту схему лечения доступной как можно быстрее».

«Заболевание ДВКЛ – это агрессивная разновидность лимфомы, и несмотря на то что в течение последних 20 лет в этой области велись непрерывные исследования, особым успехом они не увенчались», – сказал профессор Эрве Тилли (Hervé Tilly), руководитель исследования POLARIX и профессор гематологии Университета Руана. «Результаты исследования POLARIX представляют собой важное достижение, дающее надежду пациентам с этим заболеванием».

Первые данные об эффективности и безопасности терапии в рамках исследования III фазы POLARIX показали значительное улучшение ВБП при использовании схемы полатузумаб ведотин плюс R-CHP по сравнению со схемой R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ после среднего периода наблюдения 28,2 месяца (OR = 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,95; P < 0,02). ВБП – клинически значимый результат для пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, поскольку он представляет собой цели первой линии терапии: избежание рецидива, прогрессирования заболевания и смерти. Профили безопасности комбинаций полатузумаб ведотин плюс R-CHP и R-CHOP были сопоставимы, включая нежелательные явления (НЯ) III–IV степени (НЯ; 57,7% против 57,5%), серьезные НЯ (34,0% против 30,6%), НЯ V степени (3,0% против 2,3%), и НЯ, ведущие к снижению дозировки (9,2% против 13,0%) соответственно.

В настоящее время полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом используется в качестве стандартной опции терапии рецидивирующей или рефрактерной (P/P) ДВКЛ, данная терапевтическая схема одобрена в более чем 70 странах, включая ЕС, США и Россию.



XIII

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС



НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



*Позвольте мечтам
сбываться!*

22-23 апреля 2022
Санкт-Петербург

www.spbra.ru





24–26 МАЯ

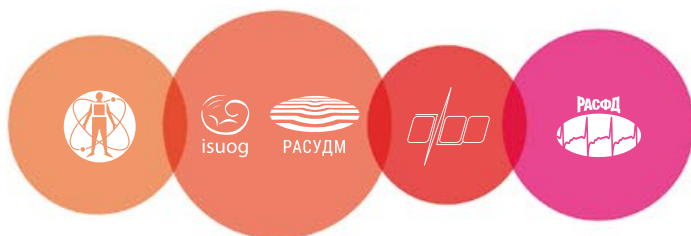
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022



Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и РАСУДМ
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика – 2022»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе
Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии
radiolog@inbox.ru
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2022»

Анна Плясункова
+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2022»

Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов

Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ
авиа- и ж/д билетов

Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ
Ольга Еремеева
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)
+7 (926) 611-23-59



VIII КОНГРЕСС ЕВРО-АЗИАТСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

17-19 мая 2022
www.eacongress.ru

Санкт-Петербург
Отель «Crowne Plaza St. Petersburg Airport»,
ул. Стартовая, 6

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Биобезопасность
- Бактериальные инфекции
- Вирусные инфекции
- ВИЧ/СПИД
- Микозы
- Тропические и паразитарные болезни
- Госпитальные инфекции
- Вакцинопрофилактика
- Нутритивная поддержка
- Лабораторная диагностика
- Иммунодиагностика и иммунотерапия при инфекционных болезнях
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Патогенетическая терапия инфекционных и паразитарных заболеваний
- Медицина путешествий

Заявка на аккредитацию коференции подана в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России

Посещение научных заседаний и выставки – бесплатное. Предварительная регистрация обязательна.

Подробная информация и регистрация на сайтах:



www.congress-ph.ru



www.ipoeasid.ru

Продолжаем принимать заявки
от партнеров и участников выставки



+7 (812) 677-31-56
welcom@congress-ph.ru

Подписка на журнал 2022 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225, БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Диагностика и онкотерапия» (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1 400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека.
Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства.
Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Ксофиго® показан для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов



Ксофиго® продемонстрировал значимое увеличение показателей общей выживаемости и времени до наступления первых костных осложнений, а также благоприятный профиль безопасности¹⁻⁴

Ксофиго® – первый и единственный одобренный альфа-эмиттер

Двойной механизм действия Ксофиго® способствует подавлению метастазов рака предстательной железы и снижению активности клеток опухоли в костной ткани.¹⁻⁴

Ксофиго®
радий Ra 223 хлорид
раствор для внутривенного введения

Ксофиго® показан для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов.

Ксофиго®. Международное непатентованное или группировочное наименование: радия хлорид [223Ra].

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует).

С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью

Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин).

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производство готовой лекарственной формы: Институт Энергетических Технологий, Норвегия.

Выпускающий контроль качества: Байер АС, Норвегия.

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

Литература: 1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;69(3):213-223. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксофиго®. 3. Nilsson S, Cislo P, Sartor O et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol. 2016;27(5):868-874. 4. Saad F, Carles J, Gillessen S et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1306-1316.



АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, www.pharma.bayer.ru

PP-XOF-RU-0048-1

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.

